

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

35
2014

*акушерство и
гинекология №3*



Клинические исследования

Фармакоэкономические преимущества использования средств обратимой пролонгированной контрацепции в послеродовом периоде

Лекции для врачей

Алгоритм купирования боли, ассоциированной с эндометриозом

Прегравидарная подготовка, ведение беременности, тактика родоразрешения у женщин с хронической болезнью почек

Современные рекомендации по диагностике и лечению хламидиоза

Медицинский форум

Опыт применения акушерских пессариев доктора Арабин

НАСЛАЖДАЯСЬ ЗДОРОВЬЕМ



Реклама

Вильпрафен®

джозамицин, 500 мг



Пер. ул.: П №012028/01 от 24.03.2010

- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях уrogenитального тракта¹⁻⁵
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции согласно российским и международным рекомендациям^{6,7}
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий⁸

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

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

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

RU/MLP/10.2013/14st/004

Информация для специалистов здравоохранения

Эффективная
фармакотерапия. 35/2014.
Акушерство
и гинекология. № 3

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.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 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 В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

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. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Акушерство и гинекология»

Е. КОНЕВА (kakoneva@yandex.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналист С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Л. КОРОЛЕВА, 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.efbj.ru

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

Содержание

Клинические исследования

В.Г. МОЗЕС

Фармакоэкономическое обоснование применения Импланона у женщин в послеродовом периоде

4

Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, П.Р. АБАКАРОВА

Современные тенденции в терапии вульвовагинитов

12

Лекции для врачей

И.В. КУЗНЕЦОВА

Эндометриоз и тазовая боль

18

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА

Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии

28

И.Г. НИКОЛЬСКАЯ, О.Н. ВЕТЧИННИКОВА, Л.А. СИНЯКОВА, Т.С. БУДЫКИНА

Инфекции мочевыводящих путей при беременности

34

И.Г. НИКОЛЬСКАЯ, Е.И. ПРОКОПЕНКО

Беременность у пациенток с хронической болезнью почек

50

О.А. ПУСТОТИНА, А.Э. АХМЕДОВА

Роль фолатов в развитии осложнений беременности

66

Медицинский форум

*II Междисциплинарный форум «Шейка матки и вульвовагинальные болезни»
Симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»*

Неинвазивный подход к коррекции истмико-цервикальной недостаточности

76

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.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, 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 studies

- V.G. MOZES
Pharmacoeconomical rationale for use of Implanon in postpartum women 4
- E.R. DOVLETKHANOVA, P.R. ABAKAROVA
Current trends in treatment of vulvovaginitis 12

Clinical lectures

- I.V. KUZNETSOVA
Endometriosis and pelvic pain 18
- V.N. PRILEPSKAYA, E.R. DOVLETKHANOVA
Chlamydial infection in obstetrics and gynecology 28
- I.G. NIKOLSKAYA, O.N. VETCHINNIKOVA, L.A. SINYAKOVA,
T.S. BUDYKINA
Urinary tract infection under pregnancy 34
- I.G. NIKOLSKAYA, Ye.I. PROKOPENKO
Pregnancy in women with chronic renal disease 50
- O.A. PUSTOTINA, A.E. AKHMEDOVA
A role of folates in developing complications of pregnancy 66

Medical forum

- II Interdisciplinary forum 'Uterine cervix and vulvovaginal disorders'*
Symposium sponsored by Pentcroft Pharma
- Non-invasive correction of cervical insufficiency 76

7-й международный научный конгресс «ОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ – НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»



29–31 октября 2014 г.

Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Организаторы конференции

Общество акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона
Российское общество акушеров-гинекологов
Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов
Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН

Информационная поддержка

«Журнал акушерства и женских болезней»,
ГК «Медфорум»
Официальный сайт конгресса www.cgott.ru

MEDICAL

Основные направления программы конгресса:

- ✓ новые аспекты этиологии и патогенеза эндометриоза;
- ✓ вспомогательные репродуктивные технологии у пациенток с эндометриозом и миомой матки;
- ✓ эндометриоидные кисты и репродукция;
- ✓ боль и эндометриоз (механизмы развития, пути преодоления);
- ✓ вспомогательные репродуктивные технологии в гинекологической практике;
- ✓ современные подходы к диагностике и лечению эндометриоза, лапароскопия в лечении эндометриоза, хирургия тяжелого эндометриоза;
- ✓ лапароскопия и гистероскопия в лечении бесплодия, фертилоскопия, офисная гистероскопия, гистероскопический шейвер, противоспаечные технологии;
- ✓ лапароскопическая гистерэктомия, расширенная лапароскопическая гистерэктомия, парааортальная лимфаденэктомия, нерв-сохраняющие операции в онкогинекологии;
- ✓ лапароскопические и вагинальные методы лечения пролапса тазовых органов и недержания мочи, современные синтетические материалы;
- ✓ органосберегающие технологии в гинекологии: миомэктомия, гистерорезектоскопия, ЭМА, ФУЗМРТ, LNG-ВМС, селективные ингибиторы прогестероновых рецепторов при доброкачественных новообразованиях матки;
- ✓ однопортовый лапароскопический доступ в гинекологии (SILS), технология NOUDS;
- ✓ робото-хирургические операции в гинекологии;
- ✓ современные технологии в анестезиологическом обеспечении акушерских и гинекологических больных;
- ✓ современные методы фармакотерапии в гинекологии (контрацепция, гормонотерапия, хирургическая менопауза, ЗГТ, лечение эндометриоза и миомы матки, остеопороза, ургентного недержания мочи, ИППП, химиотерапия, антибиотикотерапия и др.).

В научных сессиях конгресса примут участие ведущие специалисты по лапароскопической хирургии и лечению гинекологических заболеваний из России, Франции, Германии, Италии, США, Австрии, Голландии и других стран. Наряду с клиническими лекциями и демонстрациями будут проведены прямые трансляции операций, а также прямые телемосты с ведущими клиниками России, Франции и Италии.

В рамках конгресса традиционно планируется проведение ведущими гинекологами страны пре-конгресс-курсов с обучением в операционной (28 октября). По окончании участникам конгресса выдается диплом-сертификат.

В ходе мероприятия состоится выставка с участием фирм, поставляющих оборудование, инструменты и аппараты для лапароскопии, гистероскопии и оперативной гинекологии, а также фармацевтических компаний.

Конгресс проводится при технической и информационной поддержке генеральных спонсоров:

KARL STORZ (Германия), IPSEN (Франция), Gedeon Richter (Венгрия), ETHICON, Johnson & Johnson LLC (США)

Заявки на участие в конгрессе направлять по факсу +7 (812) 328-23-61, **e-mail: bez-vitaly@yandex.ru**

Регистрация для участия в конгрессе и пре-конгресс-курсах открыта на сайте конгресса **www.cgott.ru**

Место проведения конгресса: Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Фармакоэкономическое обоснование применения Импланона у женщин в послеродовом периоде

В.Г. Мозес

Адрес для переписки: Вадим Гельевич Мозес, vadimmoses@mail.ru

В статье обсуждаются возможности применения средств обратимой пролонгированной контрацепции в послеродовом периоде. В частности, прогестиновая LARC-контрацепция не подавляет лактацию и разрешена к применению у женщин, кормящих грудью, сочетает в себе высокую эффективность, безопасность, приемлемость и обратимость. Отмечаются преимущества использования этоноргестрелсодержащего имплантата Импланон® в отношении риска развития артериальных и венозных тромбозов, изменения уровня общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, количества и состава грудного молока, отсутствия влияния на развитие ребенка. Проведенный фармакоэкономический анализ подтверждает экономическую выгоду использования имплантата с этоноргестрелом по сравнению с прогестиновыми оральными контрацептивами.

Ключевые слова: интервал между родами, послеродовая контрацепция, абдоминальное родоразрешение, имплантат

Введение

Интервал между родами является важным показателем, влияющим на материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность [1]. Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) установлено, что между родами

и последующей беременностью должно пройти не менее 24 месяцев, а в случае выкидыша или аборта следующую беременность надо планировать не менее чем через шесть месяцев [2]. Эти рекомендации основаны на нескольких популяционных исследова-

ниях. В крупном метаанализе оценивалось влияние интервала между родами на риск перинатальных осложнений (67 исследований, 11 091 659 женщин) [3]. Было показано, что интервал между родами менее 18 месяцев значительно увеличивает риск сниженной массы тела плода для данного срока беременности (относительный риск (ОР) 1,40, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,24–1,58), преждевременных родов (ОР 1,61, 95% ДИ 1,39–1,86) и рождения детей с низкой массой тела (ОР 1,26, 95% ДИ 1,18–1,33). Важно понимать, что интервал между родами является константой, а значит, указанный риск сохраняется между первыми и вторыми, вторыми и третьими, третьими и четвертыми родами. У женщин при интервале между первыми и вторыми родами < 6, 24–59, 60–95 и 96–136 месяцев ОР рождения ребенка с низкой массой тела составляет 1,4 (95% ДИ 1,3–1,5), 1,5 (1,3–1,6), 1,1 (1,0–1,1) и 1,5 (1,3–1,8) соответственно, между вторыми и третьими родами – 1,5 (1,3–1,6), 1,3 (1,2–1,4), 1,1 (1,0–1,1) и 1,6 (1,3–2,0), а между третьими и четвертыми –



1,2 (1,1–1,4), 1,3 (1,1–1,5), 1,0 (0,9–1,1) и 1,4 (1,0–2,0) соответственно [4]. Именно поэтому каждая пациентка в послеродовом периоде нуждается в консультации по планированию семьи с целью соблюдения оптимального интервала между родами.

Эпидемиология абдоминального родоразрешения

В особую категорию следует выделить женщин, перенесших абдоминальное родоразрешение. Кесарево сечение является наиболее распространенным в акушерстве хирургическим вмешательством, направленным на сохранение здоровья матери и новорожденного [5]. По данным Минздрава России, в 2012 г. в Российской Федерации зарегистрировано 1 810 400 женщин, закончивших беременность, в том числе родами в срок – 1 672 000, преждевременными родами – 67 800, абортами – 70 600. Средний возраст женщин, родивших в 2012 г., составил 27,7 года [6]. Частота кесарева сечения в Российской Федерации, по оценке ВОЗ, за последние годы выросла почти в три раза: с 6,9% в 1990 г. до 17,2% в 2013 г. [7]. Благодаря абдоминальному родоразрешению во многих случаях удается снизить материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность, однако появляется другая проблема – ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке. В этой связи такие пациентки в первую очередь нуждаются в безопасной и эффективной контрацепции для соблюдения оптимального интервала между родами. Это обусловлено двумя факторами. Во-первых, сокращение интервала между родами до шести месяцев сопряжено с увеличением риска разрыва матки (скорректированное отношение рисков (сОР) 2,66, 95% ДИ 1,21–5,82), тяжелых осложнений (сОР 1,92, 95% ДИ 1,01–3,62) и проведения гемотрансфузии при родах (сОР 3,14, 95% ДИ 1,42–6,95) [8]. Во-вторых, оптимальный интервал между родами является од-

ним из факторов, определяющих возможность родоразрешения женщин с рубцом на матке через естественные родовые пути [9].

Достаточно надежным средством послеродовой контрацепции является метод лактационной аменореи. К сожалению, этот метод подходит не всем, так как он эффективен только в течение первых шести месяцев после родов и при условии, что интервалы между грудным вскармливанием составляют три-четыре часа, включая ночное кормление, и у женщины отсутствуют менструации. Если хотя бы одно из условий не соблюдается, женщине показан другой метод контрацепции [10].

Широко используются прогестинные контрацептивы, среди которых выделяют прогестинные оральные контрацептивы и контрацептивы пролонгированного действия – имплантаты и инъекции. Среди противозачаточных таблеток на рынке лидируют препараты, содержащие дезогестрел (Чарозетта® – оригинальный препарат, Лактинет® – генерический препарат).

Однако наибольший интерес во всем мире представляют средства обратной пролонгированной контрацепции (long-acting reversible contraception – LARC), так как, по мнению некоторых исследователей, они позволяют снизить затраты на планирование семьи [11]. Кроме того, средства LARC не содержат эстрогенов, могут применяться при наличии сопутствующих заболеваний, а также при недостаточной приемлемости других видов контрацепции. Прогестинная LARC-контрацепция не подавляет лактацию и разрешена к применению у женщин, кормящих грудью, сочетает в себе высокую эффективность, безопасность, приемлемость и обратимость, что позволяет применять ее в послеродовом периоде у женщин, в том числе и с рубцом на матке после кесарева сечения, для регуляции оптимального интервала между родами.

В настоящее время в России LARC представлена одностержневым

имплантатом Импланон® (этоногестрел 68 мг), предохраняющим от нежелательной беременности в течение трех лет. Импланон® исключает ошибки пользователя, поэтому индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) при идеальном и обычном использовании одинаков и равен 0,03 [12, 13], в то время как при применении прогестинных оральные контрацептивов индекс Перля составляет 0,4. В рекомендациях ВОЗ имплантаты названы безопасными и наиболее эффективными формами контрацептивов среди всех существующих [14].

Механизм действия и профиль безопасности контрацептива Импланон® у женщин в послеродовом периоде

Современные прогестинные контрацептивы содержат высокоселективные гестагены, которые сводят к минимуму нежелательные непротивозачаточные эффекты. В состав Импланона входит этоногестрел – высокоселективный гестаген последнего поколения, являющийся производным 19-нортестостерона (анаболического стероида со слабовыраженным гестагенным действием). Контрацептивный эффект препарата Импланон® основан на стойком подавлении овуляции. Помимо угнетения овуляции препарат Импланон® изменяет вязкость цервикальной слизи, препятствуя прохождению сперматозоидов [15].

Клинические исследования, проводившиеся с участием пациенток в возрасте 18–40 лет, показали, что контрацептивное действие препарата Импланон® является обратимым, о чем свидетельствует быстрое восстановление нормального менструального цикла после удаления имплантата. Препарат Импланон® угнетает овуляцию, однако активность яичников подавляется не полностью – среднее значение концентрации эстрадиола остается на уровне значения, которое наблю-

гинекология

Таблица 1. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (по данным ВОЗ)[#]

Критерий	КОК, пластырь, кольцо	ПК	ПИК	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
<i>Период лактации</i>						
Менее шести недель после родов	4	2	3	3	–	–
От шести недель до шести месяцев после родов (преимущественно грудное вскармливание)	3	1	1	1	–	–
Шесть и более месяцев после родов	2	1	1	1	–	–
<i>Послеродовой период (у не кормящих грудью женщин)</i>						
Период после родов:						
▪ < 21 дня	3	1	1	1	–	–
▪ > 21 дня	1	1	1	1		
<i>Курение</i>						
Возраст < 35 лет	2	1	1	1	1	1
Возраст ≥ 35 лет:						
▪ < 15 сигарет в день	3	1	1	1	1	1
▪ ≥ 15 сигарет в день	4	1	1	1	1	1
Прекратила курение менее одного года назад	3	1	1	1	1	1
Прекратила курение год или более назад	2	1	1	1	1	1
<i>Ожирение</i>						
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	2	1	1	1	1	1
От менархе и до 18 лет при индексе массы тела ≥ 30 кг/м ²	2	1	2	1	2	2
<i>Сахарный диабет</i>						
Гестационный в анамнезе	1	1	1	1	1	1
Без поражения сосудов:						
▪ инсулинонезависимый	2	2	2	2	1	2
▪ инсулинозависимый*	2	2	2	2	1	2
Тяжелое течение (микро- и макроангиопатия, нефропатия, ретинопатия, нейропатия)*	3/4	2	3	2	1	2
Длительность заболевания > 20 лет*	3/4	2	2	2	1	2
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>						
Инсульт	4	3	3	3	1	2/3
Ишемическая болезнь сердца	4	3	3	3	1	2/3
Установленные гиперлипидемии	2/3	2	2	2	1	1
Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, заболевания сосудов, ожирение, курение)	3/4	2	3	2	1	2
Выявленные тромбогенные мутации* (фактор Лейдена, протромбиновая мутация, недостаточность протеина S, протеина С и антитромбина)	4	2	2	2	1	2



Критерий	КОК, пластырь, кольцо	ПК	ПИК	Имплантат	Си-ВМС	ЛНГ-ВМС
<i>Тромбоз глубоких вен / тромбоэмболия легочных артерий</i>						
В анамнезе, антикоагулянтная терапия не используется	4	2	2	2	1	2
Острая форма	4	3	3	3	2	3
Стабилизация на антикоагулянтной терапии не менее трех месяцев	4	2	2	2	2	2
Семейный анамнез (у ближайших родственников)	2	1	1	1	1	1
Большое хирургическое вмешательство:						
▪ с длительной иммобилизацией	4	2	2	2	1	2
▪ без длительной иммобилизации	2	1	1	1	1	1
Малое хирургическое вмешательство без иммобилизации	1	1	1	1	1	1
Иммобилизация, требующая нахождения в инвалидном кресле	3	1	1	1	1	1
<i>Тромбоз поверхностных вен</i>						
Варикозное расширение вен нижних конечностей	1	1	1	1	1	1
Тромбофлебит поверхностных сосудов нижних конечностей	2	1	1	1	1	1
<i>Артериальная гипертензия</i>						
Адекватно контролируемая гипертензия (артериальное давление < 140/90 мм рт. ст.)	3	1	2	1	2	1
Повышенное артериальное давление (при правильно выполненном измерении):						
▪ систолическое 140–159 мм рт. ст. или диастолическое 90–99 мм рт. ст.	3	1	2	2	1	1
▪ систолическое ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое ≥ 100 мм рт. ст.*	4	2	3	2	1	1
Заболевания сосудов	4	2	3	2	1	2
<i>Клапанные пороки и другие врожденные заболевания сердца</i>						
Без осложнений	2	1	1	1	1	1
Осложненные (легочная гипертензия, риск фибрилляции предсердий, подострый бактериальный эндокардит в анамнезе)*	4	1	1	1	2	2

* 1 – состояние, при котором нет никаких противопоказаний к использованию данного метода контрацепции; 2 – состояние, при котором ожидаемая польза от применения данного метода контрацепции в целом превосходит теоретические или доказанные риски; 3 – состояние, при котором теоретические или доказанные риски в целом превосходят ожидаемую пользу от применения данного метода контрацепции; 4 – состояние, при котором использование данного метода контрацепции абсолютно противопоказано.

* Состояния, повышающие вероятность развития тяжелых осложнений в результате нежеланной беременности.

КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ПК – прогестиновые оральные контрацептивы; ПИК – прогестиновые инъекционные контрацептивы; Си-ВМС – медьсодержащая внутриматочная спираль; ЛНГ-ВМС – внутриматочная гормональная левоноргестрелсодержащая спираль.

дается на ранней фазе образования фолликула [16]. Поскольку в результате применения данного средства существует риск снижения уровня эстрадиола, Управление по санитарному над-

зору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) требует писать на упаковке прогестиновых контрацептивов о возможности их негативного

влияния на минеральную плотность костной ткани [17]. Однако в ходе одного рандомизированного клинического исследования оценивалась минеральная плотность костной

ткани поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела лучевой кости у 44 женщин, использующих этоногестреловый имплантат, и 29 женщин, использующих внутриматочную спираль. Различий в уровне эстрадиола и клинически значимых различий минеральной плотности костной ткани у женщин обеих групп за два года выявлено не было [18].

Прогестиновые контрацептивы не содержат эстрогенов, поэтому обладают лучшим профилем безопасности в отношении риска артериальных и венозных тромбозов по сравнению с комбинированными оральными контрацептивами (табл. 1 [19]), что существенно расширяет границы их применения [20]. Кроме того, прогестиновые контрацептивы не оказывают влияния на липидный профиль. Так, в рандомизированном клиническом исследовании сравнивался липидный профиль 80 пациенток, применявших в течение двух лет имплантаты с этоногестрелом или левоноргестрелом. Было показано, что в первый год использования контрацептива Импланон® происходит значительное снижение уровня общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности. Однако по истечении двух лет контрацепции их уровень восстанавливается до исходного [21]. В другом исследовании было отмечено, что применение имплантата с этоногестрелом снижает и уровень триглицеридов (у 33% женщин) [22].

Безопасность применения прогестиновых контрацептивов в период лактации подтверждена клинической практикой и многочисленными исследованиями. Установлено, что использование прогестиновых контрацептивов кормящими грудью женщинами в первые шесть недель после родов не влияет отрицательно ни на качество грудного молока, ни на здоровье и развитие новорожденного [20]. Однако из-за теоретических опасений о возможном

влиянии стероидных гормонов на здоровье новорожденного ВОЗ рекомендует начинать прием контрацептивов прогестагенового ряда с шестой недели после родов в непрерывном режиме. Женщины, которые не кормят грудью, могут принимать контрацептивы этой группы сразу после родов (< 21 дня) [20], не опасаясь за свое здоровье.

Концентрация прогестинов в грудном молоке при применении контрацептивов прогестагенового ряда составляет не более 10% от их уровня в крови матери из-за их высокого сродства к глобулину, связывающему половые гормоны.

В частности, некоторые рандомизированные клинические исследования показали, что средняя доза этоногестрела, поступающая в организм ребенка при использовании кормящей матерью препарата Импланон®, составляет приблизительно 0,2% от материнской суточной дозы этоногестрела (это составляет 2,2% при пересчете на 1 кг массы тела ребенка) [23]. Более высокий уровень прогестинов в грудном молоке обнаруживают при использовании прогестинов с более низкой способностью связываться с белками, например медроксипрогестерона ацетата [24].

Проведенные рандомизированные клинические исследования не выявили отрицательного влияния прогестиновых контрацептивов на количество и качество грудного молока и развитие детей. В одном из исследований в течение четырех месяцев 42 кормящие женщины применяли Импланон®, а 38 – медьсодержащую внутриматочную спираль. Не было выявлено различий между группами в количестве и качестве грудного молока [25]. Изучение отдаленных эффектов (через три года) контрацептива Импланон® у кормящих грудью женщин не показало негативного влияния на здоровье и развитие их детей. Антропометрические показатели детей обеих групп не различались [26].

Цель исследования

Было проведено исследование с целью сравнительной фармакоэкономической оценки применения имплантата Импланон® (этоногестрел 68 мг) и дезогестрелсодержащих противозачаточных таблеток в качестве средства послеродовой контрацепции, в том числе у женщин после абдоминального родоразрешения.

Задачи исследования


Основными задачами данного исследования являются:

- анализ эпидемиологии абдоминального родоразрешения;
- рассмотрение механизмов действия и профиля безопасности контрацептива Импланон® у женщин в послеродовом периоде;
- расчет годовой стоимости контрацепции при использовании таблеток, содержащих дезогестрел, и этоногестрелового имплантата;
- определение показателя «минимизация затрат» при использовании указанных контрацептивов.

Материал и методы

В ходе исследования был проведен расширенный информационный поиск в биомедицинских базах данных PubMed, Medline, Embase, RxList, Cochrane Collaboration, «Российская медицина», списках литературы оригинальных обзоров и статей, анализировались реферативные данные. Отбирались публикации, содержащие информацию о клинических исследованиях, обзоры о применении методов планирования семьи. Анализировались данные, предоставленные производителями лекарственных средств, официальные документы Министерства здравоохранения РФ и Росстата. Для определения цены контрацептивов использовалась база данных компании «ФармАналитик» (раздел «Оптовый фармрынок») [27].

Выбор препарата Лактинет® в качестве альтернативы контрацептиву Импланон® обусловлен



Предложите женщине надежный и простой метод контрацепции на 3 года

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



Не планирует беременность в течение следующих 3 лет



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



Относится к группе повышенного риска нежелательной беременности

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

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

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

Имплантат, этоногестрел 68 мг.

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

Особые указания: В случае тромбоза имплантат следует удалить. Следует также рассмотреть возможность удаления имплантата в случае длительной иммобилизации вследствие хирургической операции или болезни. Хотя препарат Импланон НКСТ® является контрацептивным гормональным средством, содержащим только прогестаген, рекомендуется оценить факторы риска, которые, как известно, увеличивают риск венозной или артериальной тромбозмболии. Женщины с тромбозмболическими заболеваниями в анамнезе должны быть предупреждены о возможности их рецидива. Контрацептивное действие препарата Импланон НКСТ® связано с концентрацией этоногестрела в плазме крови, которая в обратно пропорциональной зависимости связана с массой тела и снижается в течение времени после введения препарата. Клинический опыт у женщин с избыточной массой тела на третьем году применения препарата ограничен. Нельзя исключить, что контрацептивный эффект у таких женщин в течение третьего года применения препарата может быть ниже, чем у женщин с нормальной массой тела, поэтому врачу, возможно, следует предусмотреть более раннюю замену имплантата у женщин с избыточной массой тела.

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

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

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

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

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Импланон НКСТ®



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

WOMN-1063933-0005; 04.2013
На правах рекламы
Номер регистрационного удостоверения ЛП-000317



Импланон НКСТ®
Имплантат, 68 мг этоногестрела

Таблица 2. Результаты анализа «минимизация затрат»

Показатель	Прогестиновый оральные контрацептив (Лактинет®)	LARC (Импланон®)
Сумма прямых затрат на использование контрацептива в течение года, руб.	5323,0	1875,50
Минимизация затрат при годовой контрацепции, руб.	–	3356,50
Минимизация затрат при сохранении оптимального интервала между родами с использованием контрацепции, руб.	–	6713

LARC – long-acting reversible contraceptive – средство обратимой пролонгированной контрацепции.

низкой стоимостью (это самый недорогой генерический прогестиновый оральные контрацептив). Поскольку сравнились два альтернативных контрацептива с практически одинаковой эффективностью, для фармакоэкономического исследования использовался показатель «минимизация затрат» (cost-minimization analysis) [28]. Расчет показателя производился по формуле: $SMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)$, где SMA – показатель разницы затрат, DC1 и IC1 – прямые и не прямые затраты при применении первого метода, DC2 и IC2 – прямые и не прямые затраты при применении второго метода.

Результаты фармакоэкономического анализа

Режим применения имплантата с этоногестрелом отличается от

режима применения прогестиновых оральных контрацептивов, поэтому для каждого из них была определена годовая стоимость контрацепции. В нее не включались затраты на консультацию пациента и введение имплантата, так как эта процедура включена в территориальные программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи [29].

Стоимость контрацептива Импланон®, по данным компании «ФармАналитик», на ноябрь 2012 г. составляла от 5442,05 до 5810,96 руб., средняя – 5626,5 руб. [27]. Этоногестреловый имплантат рассчитан на три года использования, таким образом, расходы на данный вид контрацепции за год равняются 1875,5 руб. (5625,5 руб. : 3 года).

Стоимость прогестиновых оральных контрацептивов (Лактинет®), по данным компании «ФармАналитик», на ноябрь 2012 г. составляла от 400 до 472 руб., в среднем 436 руб. [27]. Лактинет® рассчитан на месячный прием, таким образом, затраты на использование контрацептива в течение года составят 5323 руб. (436 руб. × 12 мес.) (табл. 2). Следовательно, при использовании в качестве средства послеродовой контрацепции имплантата с этоногестрелом вместо прогестиновых оральных контрацептивов в течение года расходы уменьшатся на 3356,5 руб. (5323 руб. – 1875,5 руб.). Если исходить из рекомендаций ВОЗ о том, что оптимальный интервал между родами должен составлять минимум 24 месяца, то экономия средств при использовании имплантационной контрацепции за это время составит 6713 руб. (3356,5 руб. × 2 года).

Вывод

Полученные фармакоэкономические показатели позволяют осуществить аргументированный выбор оптимального средства послеродовой контрацепции, в том числе у женщин с рубцом на матке после абдоминального родоразрешения, для сохранения оптимального интервала между родами, учитывая приоритеты и финансовые возможности конкретного лечебно-профилактического учреждения, медицинского страхового фонда или частного лица. ☺

Литература

- Zhu B.P. Effect of interpregnancy interval on birth outcomes: findings from three recent US studies // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2005. Vol. 89. Suppl. 1. P. 25–33.
- Reinprayoon D., Taneepanichskul S., Bunyavejchevin S. et al. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant (Implanon) on parameters of breastfeeding compared to those of an intrauterine device // *Contraception.* 2000. Vol. 62. № 5. P. 239–246.
- Conde-Agudelo A., Rosas-Bermúdez A., Kafury-Goeta A.C. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis // *JAMA.* 2006. Vol. 295. № 15. P. 1809–1823.
- Zhu B.P., Le T. Effect of interpregnancy interval on infant low birth weight: a retrospective cohort study using the Michigan Maternally Linked Birth Database // *Matern. Child Health J.* 2003. Vol. 7. № 3. P. 169–178.
- Баскетт Т.Ф., Калдер Э.А., Арулкумаран С. Оперативное акушерство Манро Керра. М.: Рид Элсивер, 2010.
- Демографический ежегодник России. 2012. Статистический сборник. М.: Росстат, 2012.
- Мировая статистика здравоохранения 2010 год. ВОЗ, 2010 // www.un.org/ru/development/surveys/docs/healthstats2010.pdf.



8. *Stamilio D.M., DeFranco E., Paré E. et al.* Short interpregnancy interval: risk of uterine rupture and complications of vaginal birth after cesarean delivery // *Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 110. № 5. P. 1075–1082.
9. *Dexter S.C., Windsor S., Watkinson S.J.* Meeting the challenge of maternal choice in mode of delivery with vaginal birth after caesarean section: a medical, legal and ethical commentary // *BJOG.* 2014. Vol. 121. № 2. P. 133–139.
10. *Halderman L.D., Nelson A.L.* Impact of early postpartum administration of progestin-only hormonal contraceptives compared with nonhormonal contraceptives on short-term breast-feeding patterns // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 186. № 6. P. 1250–1256.
11. *Graesslin O., Korver T.* The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2008. Vol. 13. Suppl. 1. P. 4–12.
12. *Inal M.M., Yildirim Y., Ertopcu K. et al.* Effect of the subdermal contraceptive etonogestrel implant (Implanon) on biochemical and hormonal parameters (three years follow-up) // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2008. Vol. 13. № 3. P. 238–242.
13. Contraceptive implants come of age / World Health Organization, 2003 // www.who.int/hrp/publications/progress61.pdf.
14. *Zhu B.P., Rolfs R.T., Nangle B.E. et al.* Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. № 8. P. 589–594.
15. *Davies G.C., Feng L.X., Newton J.R. et al.* Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3-ketodesogestrel // *Contraception.* 1993. Vol. 47. № 3. P. 251–261.
16. *Mäkäräinen L., van Beek A., Tuomivaara L. et al.* Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant // *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 69. № 4. P. 714–721.
17. *Funk S., Miller M.M., Mishell D.R. Jr. et al.* Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel // *Contraception.* 2005. Vol. 71. № 5. P. 319–326.
18. *Beerthuisen R., van Beek A., Massai R. et al.* Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. № 1. P. 118–122.
19. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ, 2012 // www.ifhealth.ru/InFo-data/item_033/file_0002016.pdf.
20. *Merki-Feld G.S., Imthurn B., Seifert B.* Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon on cardiovascular risk factors // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2008. Vol. 68. № 3. P. 355–360.
21. Report of a WHO Technical Consultation on Birth Spacing. Geneva. World Health Organization, 2005 // www.whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_RHR_07.1_eng.pdf?ua=1.
22. *Foster D.G., Biggs M.A., Malvin J. et al.* Cost-savings from the provision of specific contraceptive methods in 2009 // *Womens Health Issues.* 2013. Vol. 23. № 4. P. 265–271.
23. Etonogestrel implant (Implanon) for contraception // *Drug Ther. Bull.* 2001. Vol. 39. № 8. P. 57–59.
24. *Bjarnadóttir R.I., Gottfredsdóttir H., Sigurdardóttir K. et al.* Comparative study of the effects of a progestogen-only pill containing desogestrel and an intrauterine contraceptive device in lactating women // *BJOG.* 2001. Vol. 108. № 11. P. 1174–1180.
25. *Taneepanichkul S., Reinprayoon D., Thaithumyanon P. et al.* Effects of the etonogestrel-releasing implant Implanon and a nonmedicated intrauterine device on the growth of breast-fed infants // *Contraception.* 2006. Vol. 73. № 4. P. 368–371.
26. *Trussell J.* Contraceptive efficacy // *Contraceptive Technology* / ed. by R.A. Hatcher, J. Trussell, A.L. Nelson et al. 19th ed. New York: Ardent Media, 2007. P. 747–826.
27. ФармаАналитик // www.fbr.info.
28. *Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В.* Методические аспекты клинико-экономического исследования. Курск: КГМУ, 2003.
29. Постановление Правительства Российской Федерации от 18 октября 2013 г. № 932г «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов» // www.rg.ru/2013/10/22/medpomosch-site-dok.html.

гинекология

Pharmacoeconomical rationale for use of Implanon in postpartum women

V.G. Mozes

Kemerovo state medical academy

Contact person: Vadim Gelyevich Mozes, vadimmoses@mail.ru

The article discusses potential for use of long-acting reversible contraceptives in postpartum women. Progestin long-acting reversible contraceptives are characterized by good efficacy, safety, acceptability and reversibility; they do not suppress lactation and are allowed in breast-feeding women. Etonogestrel-containing implant Implanon have minimal/no effects on arterial and venous thrombosis risk, total cholesterol and high-/low-density cholesterol levels, volume and composition of breast milk and does not affect child growth and development. Pharmacoeconomic analysis have demonstrated economic benefits of etonogestrel implants compared to oral progestins.

Key words: *interpregnancy interval, postpartum contraception, cesarean section, implant*

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

Современные тенденции в терапии вульвовагинитов

Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова

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

Авторами была оценена эффективность антисептика Мирамистина в лечении вульвовагинита полимикробной этиологии у женщин перед проведением программ вспомогательных репродуктивных технологий. По результатам лечения у пациенток улучшилось состояние слизистой влагалища, уменьшились раздражение, зуд, жжение. У большинства пациенток нормализовалась степень чистоты влагалищного содержимого. Терапия была эффективна в 95,6% случаев. Побочные реакции отмечены не были.

Ключевые слова: вульвовагиниты, полимикробная инфекция, вспомогательные репродуктивные технологии, Мирамистин

Введение

Наиболее часто встречающейся патологией в гинекологической практике являются инфекционные заболевания вульвы и влагалища. В последнее время растет частота инфекций нижнего отдела половых путей, которые протекают с участием микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры влагалища, при определенных условиях приобретающей патогенные свойства. Условно-патогенные микроорганизмы (стафилококки, кишечная палочка, стрептококки) часто становятся причиной вульвовагинитов, экзо- и эндоцервицитов, которые также могут быть обусловлены инфекциями, передающимися половым путем (ИППП): хламидиозом, трихомониазом, гонореей, вирусными заболеваниями и т.д. Следует

учитывать распространенность ИППП: по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире более 340 млн мужчин и женщин в возрасте от 15 до 49 лет впервые инфицируются бактериальными и протозойными ИППП (сифилисом, гонореей, хламидийными половыми инфекциями и трихомониазом).

В настоящее время инфекционные заболевания влагалища достаточно редко вызываются одним возбудителем. В амбулаторной практике до 80% случаев различных видов вульвовагинитов, цервицитов, уретритов вызваны смешанной бактериально-грибково-трихомонадной инфекцией. Смешанные инфекции составляют примерно 20–30% в структуре инфекционных заболеваний нижнего отдела по-

ловых путей. Другими словами, почти у каждой третьей пациентки выявляется инфекционный процесс, причиной которого являются несколько возбудителей [1]. Известно, что смешанные инфекции имеют более длительное и тяжелое течение, часто рецидивируют и ведут к различным осложнениям. Кроме того, при смешанной инфекции добиться излечения без последующих рецидивов значительно труднее по сравнению с моноинфекцией [2].

Вульвовагиниты: клиническая картина

Среди всех гинекологических заболеваний на долю вульвовагинитов приходится примерно 60–65% случаев [3]. Клинические проявления вульвовагинитов схожи и укладываются в общее представление о воспалительном процессе вульвы и влагалища независимо от этиологического фактора. Для вульвовагинитов характерны выделения из половых путей (гнойные, пенистые, с примесью крови, творожистые и др.), гиперемия и отечность слизистой вульвы и влагалища, зуд, жжение, болезненность вульвы, дизурия. Довольно часто вульвовагиниты могут иметь латентное течение без характерных жалоб и выраженной клинической картины, диагноз может быть подтвержден только лабораторными исследованиями.



На течение воспалительных процессов влияет изменение иммунологической реактивности организма, снижение резистентности к воздействию инфекционных агентов. Около 80% инфекций, входящих в группу передаваемых половым путем, сопряжены с нарушением биоценоза влагалища [4]. Влагалищная среда – строго сбалансированная система, в которой все ее составляющие (микроорганизмы, эпителиальные клетки, трансудат, белки, сахара) стремятся к состоянию равновесия между индигенной (лактобактерии) и транзитной (облигатно-анаэробные бактерии) микрофлорой. В норме количество индигенной микрофлоры во влагалище здоровой женщины должно составлять не менее 95–98% всего биотопа влагалища, обеспечивая колонизационную резистентность генитального тракта (табл. 1).

Лечение вульвовагинитов

В настоящее время отмечается рост лекарственной устойчивости к антибиотикам, зачастую обусловленный широкой распространенностью самолечения. Современными принципами рациональной антибактериальной терапии вульвовагинальных инфекций у женщин преследуют определенные цели и основываются на следующих требованиях к выбираемым препаратам:

- высокая чувствительность возбудителя к данному препарату, отсутствие бактериальной резистентности;
- способность антибиотика не только быстро проникать в пораженные воспалением органы мочеполовой системы, но и создавать терапевтически эффективные концентрации в моче, шеечно-вагинальном секрете;
- наименьшая токсичность препарата по сравнению с другими, обладающими такой же антимикробной активностью;
- отсутствие выраженного влияния на микробиоценоз влагалища и кишечника;
- хорошая переносимость;

- отсутствие противопоказаний к назначению препарата у конкретной пациентки (сопутствующие заболевания, несовместимость с лекарственными средствами текущей терапии);
- доступность приобретения и удобство использования.

Существуют два основных пути введения препаратов: системный (перорально, внутримышечно и внутривенно) и локальный (интравагинально, ректально, наружно). Среди преимуществ локальной терапии можно выделить быстрое попадание действующего вещества в очаг инфекции и быстрый эффект, отсутствие системного влияния, минимальный риск побочных реакций, простота и удобство применения, отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата). Кроме того, препараты местного действия можно безопасно применять у больных с экстрагенитальной патологией (особенно при локализованных формах инфекционного процесса: острых вульвитах, вагинитах, цервицитах или обострениях хронических процессов влагалища и шейки матки). Полимикробный характер воспалительных заболеваний нижнего отдела женских половых органов, в том числе и вульвовагинитов, все чаще требует использования местных препаратов широкого спектра действия.

Материал и методы

Особое внимание уделяется состоянию нижних отделов генитального тракта у женщин с бесплодием, которые прибегают к методам вспомогательных репродуктивных технологий. Массивная гормональная терапия, применяемая в программах вспомогательных репродуктивных технологий, несомненно, отражается на состоянии организма пациентки в целом. Изменение иммунных механизмов защиты организма позволяет отнести этих пациенток к группе лиц с иммунодефицитом и определяет необходимость тщательной подготовки пациенток к программам

Таблица 1. Состав микрофлоры влагалища

Виды бактерий	Частота встречаемости, % (количество)
<i>Факультативные анаэробы</i>	
<i>Lactobacillus</i> spp.	96 (10 ⁷)
H ₂ O ₂ + <i>Lactobacillus</i> spp.	61 (10 ^{7,2})
<i>Gardnerella vaginalis</i>	46 (10 ^{6,0})
<i>Corynebacterium</i> spp.	72 (10 ^{3,8})
<i>Bacillus</i> spp.	4 (-)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (-)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	89 (10 ¹)
<i>Streptococcus viridans</i>	55 (10 ^{4,7})
<i>Enterococcus</i> spp.	39 (10 ^{5,7})
<i>Streptococcus agalactiae</i>	15 (10 ^{4,2})
<i>Escherichia coli</i>	17 (10 ^{4,1})
<i>Mycoplasma hominis</i>	15 (10 ^{3,5})
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	78 (10 ^{5,0})
<i>Candida albicans</i>	31 (-)
<i>Облигатные анаэробы</i>	
<i>Prevotella</i> spp.	61 (10 ^{4,1})
<i>Porphyromonas</i> spp.	31 (10 ³)
<i>Bacteroides fragilis</i>	9 (10 ^{3,5})
<i>Bacteroides urealyticus</i>	36 (10 ^{3,0})
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8 (10 ^{3,3})
<i>Mobiluncus</i> spp.	5 (-)
<i>Lactobacillus</i> spp.	17 (10 ^{5,2})
<i>Clostridium</i> spp.	7 (-)
<i>Actinomyces</i> spp.	6 (10 ^{2,3})
<i>Propionibacterium acnes</i>	22 (10 ^{3,7})
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	32 (10 ^{3,0})
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	21 (10 ^{3,7})
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 (-)
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	53 (10 ^{1,2})
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	88 (10 ^{4,0})
<i>Peptostreptococcus niger</i>	20 (10 ^{2,7})
<i>Veillonella</i> spp.	14 (10 ^{3,5})

* (-) означает, что среднее число бактерий не подсчитывалось.

вспомогательных репродуктивных технологий с целью достижения высокой эффективности [5]. В клинической практике нередко встречаются случаи проявления вульвовагинальных инфекций у женщин после их участия в программе экстракорпорального оплодотворения и подсадки эмб-

Таблица 2. Бактериологический профиль микрофлоры влагалища пациенток до лечения (n = 38)

Виды бактерий	Абс.	%
<i>Lactobacillus</i> spp.	37	97,36
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	32	84,21
<i>Staphylococcus aureus</i>	26	68,42
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6	15,78
<i>Enterococcus faecalis</i>	28	73,68
<i>Escherichia coli</i>	12	31,57
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5	13,15
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8	21,05
<i>Candida</i> spp.	3	7,89

риона, что может быть одной из причин неудачных исходов уже наступивших беременностей. Это делает необходимым поиск приемлемых и безопасных методов для подготовки данной группы пациенток.

В научно-поликлиническом отделении Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова перед проведением программы вспомогательных репродуктивных технологий были обследованы 38 женщин с воспалительными изменениями вульвы и влагалища (средний возраст пациенток составил $33,5 \pm 4,6$ года). Использовались следующие методы исследования: клинико-анамнестический, бактериоскопический, бактериологический, вульво-, кольпоскопия.

В гинекологическом анамнезе пациенток отмечался высокий уровень воспалительных заболеваний и оперативных вмешательств: воспалительные заболевания органов малого таза ($35,6 \pm 4,92\%$), внематочная беременность ($26,7 \pm 3,87\%$), тубэктомия ($41,10 \pm 4,32\%$), цистэктомия ($21,1 \pm 2,23\%$).

Основными были жалобы на наличие зуда и жжения ($n = 29, 76,3\%$), повышенное количество выделений из половых путей ($n = 23, 60,5\%$), дискомфорт при половом акте ($n = 9, 23,7\%$). Пять (13,2%) пациенток не предъявляли никаких жалоб при наличии клинических изменений, характерных для вульвовагинита.

При осмотре отмечались клинические признаки в виде гиперемии слизистых оболочек стенок влагалища и вульвы ($n = 29, 76,3\%$), отечность ($n = 18, 47,4\%$), обильные слизисто-гнойные выделения ($n = 31, 81,5\%$).

При кольпоскопическом исследовании слизистая оболочка влагалища выглядела без изменений, но при обработке раствором Люголя у 32 (66,7%) пациенток обнаружен симптом «манной крупы» – мелкая точечность с йоднегативными участками.

Микроскопия вагинальных мазков больных до лечения показала, что у всех обследуемых женщин во влагалище была умеренно выраженная микробная обсемененность. В мазках преобладали грамотрицательные палочки и грамвариабельные кокки. Грамположительные палочки встречались от единичных до нескольких десятков в поле зрения. Отмечалось смещение pH среды влагалища в сторону защелачивания ($4,9-5,5$).

При бактериологическом исследовании, которое позволяет в полной мере оценить качественные и количественные показатели микрофлоры, у всех женщин отмечена картина дисбиоза влагалища, представленная различными микробными ассоциациями (табл. 2).

Всем пациенткам был назначен препарат Мирамистин амбулаторно в виде влагалищных спринцеваний по 5–10 мл длительностью три – пять минут дважды в день в течение 10 дней.

Преимущества Мирамистина

Мирамистин обладает выраженными антимикробными свойствами в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, патогенных грибов, некоторых вирусов и простейших и повышает чувствительность бактерий, грибов и простейших к действию антибиотиков [6]. Синергизм Мирамистина с антибиотиками и другими препаратами позволяет сократить длительность и значительно по-

высить эффективность терапии. Препарат действует избирательно, эффективно влияя на патогенные микроорганизмы, в бактерицидных концентрациях не всасывается и не оказывает повреждающего действия на слизистые оболочки и кожные покровы, не обладает местно-раздражающим, мутагенным, канцерогенным и аллергизирующим эффектом [7]. При этом показаны также дополнительные эффекты препарата:

- повышение защитных реакций в месте применения за счет активации фагоцитов;
- усиление процессов регенерации и эпителизации;
- противовоспалительное действие за счет активации фибринолиза в очаге воспаления.

Исследования Мирамистина были проведены в ведущих лабораториях России, Швеции и Германии. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что Мирамистин оказывает не только бактерицидное, но и выраженное фунгицидное действие [8]. Чувствительность к нему демонстрируют аскомицеты рода *Aspergillus* и *Penicillium*, дрожжевые (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis glabrata* и т.д.) и дрожжеподобные грибы (*Candida albicans*, *Candida krusei* и т.д.), дерматофиты (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton Kaufman-Wolf*, *Microsporium canis* т.д.), а также другие патогенные грибы, включая резистентную грибковую микрофлору. Отмечено, что Мирамистин обладает противовирусным действием, особенно активен в отношении вирусов гриппа, герпеса, ретровирусов (ВИЧ), парамиксовирусов (вирусы кори, паротита), ветряной оспы, лихорадки денге, аденовирусов и др.

Результаты и обсуждение

Клиническое и лабораторное обследование пациенток проводилось до начала терапии Мирамистином и через десять дней после окончания лечения. Оценку эффективности те-



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.

рапии препаратом проводили по следующим критериям:

- 1) общее состояние и самочувствие пациенток;
 - 2) наличие или отсутствие жалоб;
 - 3) оценка клинических данных (по данным гинекологического осмотра);
 - 4) оценка лабораторных данных.
- Значимое улучшение состояния 32 (84,2%) пациенток отметили на пятый – седьмой день терапии. По результатам обследования и лечения было отмечено изменение клинической картины и субъективных ощущений: изменение характера выделений, уменьшение раздражения, зуда, жжения. По данным гинекологического осмотра также отмечалось улучшение состояния слизистой влагалища: уменьшение отека и гиперемии. При оценке изменений лабораторных показателей после лечения отмечено умень-

шение количества условно-патогенных микроорганизмов. У пациенток уровень *Staphylococcus epidermidis* снизился до 12,5%, *Staphylococcus haemolyticus* выявлен в 6,25%, *Enterococcus faecalis* – в 16,28%, *Streptococcus agalactiae* группы В – в 9,5% случаев. Повторное (через десять дней после окончания лечения) клинико-лабораторное исследование показало, что эффективность терапии составила 95,6%. При бактериоскопическом исследовании у 32 (84,2%) пациенток отмечалась нормализация степени чистоты влагалищного содержимого, снижение pH среды влагалища (4,3–4,7). Отмечен положительный бактериологический эффект препарата у большинства пациенток. Побочные реакции не были отмечены ни у одной пациентки на фоне терапии препаратом.

Заключение

Проведенное наблюдение позволило сделать вывод о высокой клинической эффективности препарата Мирамистин. Все пациентки отметили хорошую переносимость препарата, отсутствие побочных эффектов. Индивидуальной непереносимости ни в одном случае зарегистрировано не было. Отсутствие системного влияния на организм и раздражающего действия на слизистые оболочки, а также удобство применения позволяют считать антибактериальный препарат локального действия Мирамистин эффективным и приемлемым средством для коррекции и лечения вульвовагинитов полимикробной этиологии у женщин, планирующих реализацию репродуктивной функции с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий. ♡

Литература

1. Нехороших З.Н., Маликова М.В., Кривошеин Ю.С. и др. Комплексное лечение различных форм хламидиозов с применением мирамистина // Таврический медицинский вестник. 1999. № 1–2. С. 13–16.
2. Nyirjesy P., Leigh R.D., Mathew L. et al. Chronic vulvovaginitis in women older than 50 years: analysis of a prospective database // J. Low Genit. Tract. Dis. 2011. Vol. 16. № 1. P. 24–29.
3. Серов В.Н. Инфекционная патология влагалища // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 1. С. 39–41.
4. Esim Buyukbayrak E., Kars B., Karsidag A.Y. et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis // Arch. Gynecol. Obstet. 2010. Vol. 282. № 5. P. 515–519.
5. Сударикова Е.Г., Билимова С.И., Бызова Т.Е. Состояние микробиоценоза влагалища у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 2. С. 49–51.
6. Регистрационное удостоверение PN 001926/01 от 13.12.2007.
7. Кривошеин Ю.С. Противомикробные свойства новых ПАВ и обоснование их медицинского применения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Киев, 1985.
8. Кривошеин Ю.С., Скуратович А.А., Тышкевич Л.В. и др. Изучение мутагенного и канцерогенного действия антимикробных поверхностно-активных веществ // Антимикробной. 1984. Т. 29. № 7. С. 519–527.

Current trends in treatment of vulvovaginitis

E.R. Dovletkhanova, P.R. Abakarova

Kulakov research center for obstetrics, gynecology and perinatology

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

Efficacy of antiseptic Miramistin for treatment of polymicrobial vulvovaginitis was studied in women before initiation of assisted reproductive technologies programs. Miramistin administration was associated with improved symptoms and decreased edema and hyperemia of vaginal mucosa. In the majority of patients, normal vaginal smears were demonstrated after the therapy. Treatment efficacy was shown in 95,6% of cases. No adverse events were observed.

Key words: vulvovaginitis, polymicrobial infection, assisted reproductive technologies, Miramistin



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 кровесбережения
- 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
МЕДПРИМ

Спонсор тезисов

ALFA WASSERMANN

Эндометриоз и тазовая боль

И.В. Кузнецова

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

В статье рассматриваются эпидемиология, патогенез и клиническая картина эндометриоза. Обсуждаются возможности хирургического вмешательства и гормональной терапии в комплексном лечении заболевания. Отмечается необходимость длительного лечения, направленного на купирование болевого синдрома как наиболее частого и специфичного симптома эндометриоза, с целью получения максимального эффекта и улучшения качества жизни пациенток.

Ключевые слова: эндометриоз, болевой синдром, гормональная терапия

Эндометриоз – присутствие эндометриоподобной ткани за пределами слизистой оболочки матки – занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний. Предполагается, что общее число женщин в возрасте от 15 до 49 лет, страдающих этим заболеванием, в настоящее время достигло 176 млн [1]. С диагнозом «эндометриоз» выписываются 1,3 из 1000 пациенток стационара в возрасте от 15 до 44 лет [2]. Распространенность эндометриоза намного выше среди женщин с тяжелой дисменореей (50%) и хронической тазовой болью (75%), что подтверждает очевидную связь болевого симп-

тома и наличия эндометриоидного поражения. Однако связь эта далеко не однозначна: распространенность процесса часто не соответствует выраженности симптома. Это побуждает всякий раз задаваться вопросом: какова цель лечения женщин с эндометриозом? Следует признать: одной из главных задач является не избавление от очагов эндометриоза, а улучшение качества жизни пациенток, следовательно, в первую очередь необходимо принимать во внимание именно симптомы заболевания.

Происхождение боли при эндометриозе нельзя объяснить только развитием спаечного процесса или попаданием частиц эн-

дометрия и крови на брюшину. Вероятно, не столько сами эндометриоидные гетеротопии, сколько факторы, обуславливающие их выживание и инвазию, становятся причиной болевого симптома. Эндометриоз считается заболеванием с наследственной предрасположенностью [3]. Согласно генетической теории эндометриоз – это результат аномального функционирования трех классов генов: генов, включенных в ксенобиотический метаболизм, генов, опосредующих воспалительные ответы, и генов, регулирующих действие стероидов [4]. Однако генетическая обусловленность не детерминирует имплантацию эндометриальных клеток, а только предполагает существование благоприятных условий, для того чтобы клетки, различными путями попавшие в чужеродную среду, не элиминировались, а продолжали свой жизненный цикл [5, 6].

Ответственность за создание таких условий во многом лежит на дисфункции иммунной системы [7], выражающейся в Т-клеточном иммунодефиците, угнетении функции Т-супрессоров, снижении активности натуральных киллеров (NK-клетки), активиза-



ции гиперчувствительности замедленного типа [8]. Макрофаги, скапливающиеся в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом, инициируют каскад реакций, в которые вовлекаются хемокины, цитокины и факторы роста [4]. Цитокины служат посредниками межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ, клеточный цикл в различных тканях. Интерлейкин 1 индуцирует синтез простагландинов, стимулирует пролиферацию фибробластов, накопление коллагена и образование фибриногена, то есть процессы, которые способствуют фиброзу и образованию спаек, характерных для эндометриоза. Одновременно у больных эндометриозом обнаруживается полиморфизм генов, ассоциированных со снижением фибринолиза, следовательно, образование спаек оказывается не столько результатом функционирования гетеротопий, сколько следствием генных и иммунных поломок, лежащих в основе возникновения эндометриоза.

В то же время эндометриальные клетки, в том числе и клетки эутопического эндометрия у женщин с эндометриозом, обладают особыми свойствами, позволяющими им выживать и агрессивно вести себя в окружении других тканей [9–11]. Этому способствуют внеклеточные события. При наружном эндометриозе имеют место значительные изменения в активности протеаз и ингибиторов протеаз перитонеальной жидкости [12]. Следствием этого становится изменение апоптоза при снижении экспрессии катепсина и повышении активности их ингибиторов, увеличение инвазивного потенциала самого эндометрия из-за роста активности плазмина – одного из основных дезинтеграторов межклеточного матрикса. В результате эндометриальные клетки, попадая в перитонеальную жидкость с измененными свойствами, не подвергаются апоптозу и внедряются в брюшинный покров.

Собственно, для эндометриальных клеток при эндометриозе характерны смещение баланса пролиферация/апоптоз в сторону пролиферации, сниженная рецепторная чувствительность к гормональным влияниям, способность к экспрессии ферментов стероидного биосинтеза, повышенная экспрессия различных ангиогенных [13] и ростовых факторов [14], усиливающих пролиферативный потенциал [15]. Факторы роста, содержание которых при эндометриозе меняется как в перитонеальной жидкости, так и в тканях, не только отражают активацию макрофагов, но и также мощно воздействуют на баланс процессов клеточной пролиферации и апоптоза. В очагах эндометриоза обнаруживается повышенная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста, трансформирующего фактора роста бета, инсулиноподобного фактора роста 1, притом что концентрация связывающих ростовые факторы протеинов в эндометриоидных гетеротопиях оказывается сниженной по сравнению с нормальным эндометрием. Вместе с тем пролиферация поддерживается протоонкогенами, например онкопротеином С-тус, высокая экспрессия которого обнаружена в эндометриоидных гетеротопиях.

Кроме повышенной жизнеспособности клетки эндометриоидных гетеротопий обладают высокой инвазивной способностью. Вероятно, эта способность к инвазии, свойственная и нормальным эндометриальным клеткам, обусловлена активностью матриксных металлопротеиназ, которые стимулируют ангиогенез, то есть служат дополнительным фактором неоваскуляризации эндометриоидных имплантатов вместе с фактором роста фибробластов, интерлейкинами 6 и 8, сосудистым эндотелиальным фактором роста [4].

Таким образом, при генетической предрасположенности, обуславливающей агрессивное поведение эндометриальных клеток

при вялом ответе системного иммунитета, на фоне избыточного воспаления [16, 17] и активного неоангиогенеза [13] у 10–20% женщин заброс менструальной крови в брюшную полость, метаплазия целомического эпителия или иное проникновение эндометриальных клеток в чужие ткани [18] завершается эндометриозом.

Пути внешнего влияния на аутокринную и паракринную регуляцию и межклеточное взаимодействие реализуются через систему гормонального контроля. Все описанные выше процессы, опосредуемые цитокинами, факторами роста, другими биологически активными веществами, зависят от концентрации и циклических колебаний стероидных гормонов. Гормонозависимость эндометриоза не следует понимать примитивно как стандартную реакцию на избыток эстрогенов и дефицит прогестерона. Надо учитывать, что в числе генетических детерминант заболевания есть и измененная реакция на стероидные гормоны. Эндометриоидные гетеротопии в меньшей степени чувствительны к гормонам, чем нормальный эндометрий. Это подтверждается снижением экспрессии рецепторов эстрадиола и прогестерона, прямо зависимой от степени удаленности очага поражения от матки. Более того, при эндометриозе наблюдаются генетически обусловленные аномалии рецептора прогестерона [19]. При снижении чувствительности к прогестерону эндометриоидные гетеротопии обладают способностью локального синтеза эстрогенов, в пользу которого свидетельствует наличие повышенной экспрессии ароматазы. Так, при эндометриозе создается прецедент не системного, а тканевого гормонального дисбаланса со смещением акцента в сторону пролиферативных эстрогеновых влияний.

Комплекс тканевых нарушений, характерных для эндометриоза, лежит в основе возникновения боли. Цитокины и макрофаги участвуют в повышении синтеза

простагландинов, эстрогены поддерживают этот процесс, увеличивая активность циклооксигеназы 2. Избыточная концентрация простагландинов в тканях и системном кровотоке ответственна наряду с цитокинами за возникновение боли [4]. Не меньшую роль в формировании боли играют и сами эстрогены. Нейроны ганглиев дорсального рога имеют рецепторы эстрогенов типа альфа и бета [20]. Через эти нейроны эстрогены модулируют висцеро-висцеральную перекрестную сенситизацию, вовлекая тазовые органы в формирование хронического болевого синдрома [21]. Одновременно, нарушая баланс ноцицептивной и антиноцицептивной системы, эстрогены вызывают центральную сенситизацию. Эстрогенная зависимость боли объясняет преимущественное возникновение ее у женщин и вместе с тем частое выявление эстроген-зависимого эндометриоза при синдроме хронической тазовой боли.

Боль является наиболее частым и специфичным симптомом эндометриоза [22]. Она может носить циклический (дисменорея) и постоянный характер, ассоциироваться с половым актом (диспареуния), иррадиировать в поясничную область, крестец, копчик, задний проход, промежность. Тазовая боль при эндометриозе отличается разнообразием, зависящим в большей мере от локализации процесса, чем от степени его распространения. Так, даже крупные кисты яичников могут не проявляться болью и обнаруживаться случайно при проведении профилактического осмотра или ультразвукового исследования. В то же время минимальный эндометриоз тазовой брюшины, крестцово-маточных связок и/или прямокишечно-влагалищной перегородки в некоторых случаях сопровождается выраженным болевым синдромом.

Для ретроцервикального эндометриоза типичны боли в крестце (72%) с возможной иррадиацией в поясницу и верхние отделы

живота, у 30% больных наблюдается тяжелая диспареуния. Боль достигает особой выраженности у пациенток с глубоким инфильтрирующим эндометриозом. Взаимосвязь между интенсивностью болевого синдрома и стадиями эндометриоза не установлена. Предменструальное/менструальное усиление боли – характерный, но не строго обязательный признак эндометриоза. Оценка степени выраженности боли всегда субъективна, но тем не менее именно субъективное представление о тяжелой, умеренной или легкой боли определяет тактику ведения пациентки. Объективизация выраженности болевого симптома имеет ценность в процессе наблюдения за эффектом терапии, при этом рекомендуется использовать визуальные аналоговые шкалы.

Эндометриоз является одной из ведущих причин формирования синдрома хронической тазовой боли, часто в сочетании с функциональными болевыми синдромами, включая синдром раздраженного кишечника, цисталгию и миалгию тазового дна [22]. Нарушения со стороны мочевого выделительной системы или кишечника затрудняют дифференциальную диагностику, и здесь важно принять во внимание, что первоисточник тазовой боли далеко не всегда удается идентифицировать. У каждой третьей больной аденомиозом наблюдаются дизурические жалобы (учащенное мочеиспускание, недержание мочи). Нередкое сочетание эндометриоза с интерстициальным циститом и синдромом раздраженного кишечника привносит дополнительные симптомы в клиническую картину заболевания: цисталгию, дизурию, дисхезию (болезненная дефекация), расстройства стула. С одной стороны, наличие жалоб со стороны смежных органов всегда должныстораживать в отношении экстрагенитального эндометриоза [23], с другой – необходимо помнить об эстроген-зависимой тазовой гипералгезии и возможности существования

иной причины боли, даже при наличии эндометриоза.

Длительная персистенция боли формирует синдром хронической тазовой боли, при котором боль наблюдается в течение 15 дней в месяц и более на протяжении шести последовательных месяцев. Хроническая боль способствует возникновению, поддержанию, усилению и фиксации эмоционально-личностных, в частности тревожно-депрессивных, нарушений, которые по принципу обратной связи усиливают и хронизируют боль, создавая порочный круг.

У 77,2% пациенток с эндометриозом отмечаются психоэмоциональные нарушения, среди них неустойчивое настроение, раздражительность, эмоциональная лабильность (55,6%), тревожность, фобии, бессонница (12,3%), ипохондрия, истерия, депрессия (9,3%). Длительное существование симптомов эндометриоза формирует психопатическую личность, характеризующуюся аутизацией, аффективной ригидностью и интравертированностью [24]. У 54,9% больных наблюдаются объективные симптомы вегетативной дисфункции. В структуре вегетативной дистонии преобладают кардиоваскулярные симптомы, дисрегуляторные расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта, нарушения потоотделения. Психопатологические реакции при эндометриозе, ассоциированном с хронической тазовой болью, расцениваются как вторичные, усугубляющие субъективное ощущение боли, сопровождающиеся вегетативной дисфункцией и приводящие к дезадаптации женщин [25].

Учитывая значимость эутопического эндометрия как поставщика новых клеток для развития эндометриоза, логично предположить, что единственно радикальным способом лечения заболевания является удаление не только эндометриальных гетеротопий, но и самого эндометрия. Однако этот подход не оправдывает себя у пациенток с хронической тазовой болью –



неудачи гистерэктомии в купировании болевого синдрома связывают с периферической и центральной сенситизацией, приводящей к персистенции боли уже после удаления ее первичного очага [26].

Ведущим методом лечения эндометриоза сегодня признана органосохраняющая хирургическая тактика. Эксцизия и абляция эндометриодных очагов имеют сравнимую эффективность [2] в купировании тазовой боли. Возможности хирургического лечения ограничены довольно высокой частотой рецидивов [27, 28]. Примерно у 50% больных боль возобновляется в течение ближайших пяти лет. От 20 до 40% женщин не отмечают облегчения тазовой боли после операции. Неблагоприятным прогностическим фактором является формирование хронической тазовой боли. Включение нейровоспаления в патогенез болевого симптома, формирование очага патологического возбуждения в коре головного мозга, развитие депрессивного расстройства на фоне длительно существующей боли значительно ухудшают прогноз любого вида лечения, в том числе и операции. Следует также придерживаться сформировавшегося на сегодняшний день положения, что операцию по поводу эндометриоза желательно проводить один раз, избегая повторных хирургических вмешательств [29].

Ликвидация эндометриодных гетеротопий представляет самостоятельную ценность в лечении эндометриоза. Однако если врач учитывает боль как главный симптом эндометриоза и следует принципу «лечить пациента, а не болезнь», то он индивидуально определяет тактику лечения (необходимость и объем оперативного лечения, метод супрессивной гормональной терапии). Появление новых терапевтических стратегий в настоящее время позволяет в некоторых ситуациях противопоставить грамотную гормональную терапию хирургическому вмешательству [30]. Беспорным показанием к опера-

ции является тяжелая хроническая тазовая боль, которая обычно связана с глубоким инвазивным эндометриозом и структурными повреждениями тканей и поэтому не предполагает консервативного лечения. При умеренной и легкой тазовой боли у женщин, не планирующих беременность, возможно применение эмпирической гормональной терапии (рисунок).

Гормональная терапия боли, обусловленной эндометриозом, должна носить супрессивный характер, то есть подавлять овуляцию и эстрогенный биосинтез. Это связано с тем, что патогенез эндометриоза отличается от такового других эстроген-зависимых заболеваний. Одно из главных различий заключается в ассоциации эндометриоза с регулярной овуляцией и эстроген-зависимым воспалением. Даже в норме овуляция сопровождается воспалительной реакцией и выбросом в брюшную полость биологически активных веществ, провоцирующих пролиферативные и воспалительные процессы. По этой причине основа терапии – восстановление нормального овуляторного цикла с полноценной лютеиновой фазой – при эндометриозе не предупредит развитие рецидивов. Понимание механизмов развития эндометриоза и осознание его как воспалительного хронического заболевания [16, 17] привело к созданию концепции

долговременной патогенетически обоснованной терапии, направленной на супрессию овуляции и эстрогенного биосинтеза.

Главные положения супрессивной гормональной терапии отражены в современных клинических руководствах разных стран [31–34] и сводятся к следующим постулатам. Гормональная терапия может стать альтернативой хирургическому лечению при наличии рецидива подтвержденного ранее эндометриоза (исключение касается кист яичников размером более 4 см и глубокого инфильтративного эндометриоза). Эмпирическая гормональная терапия может быть назначена при подозрении на эндометриоз в связи с жалобами на легкую или умеренно тяжелую боль. При положительном эффекте такой терапии через три месяца от ее начала гормональное лечение можно продолжить, не прибегая к операции. Гормональная терапия эндометриоз-ассоциированной боли эффективна только в тех случаях, когда ее продолжительность составляет не менее шести месяцев. Предоперационная гормональная терапия неэффективна и не рекомендована к применению в клинической практике. Послеоперационная гормональная терапия достоверно снижает частоту рецидивов эндометриоза в прямой зависимости от длительности ее проведения.

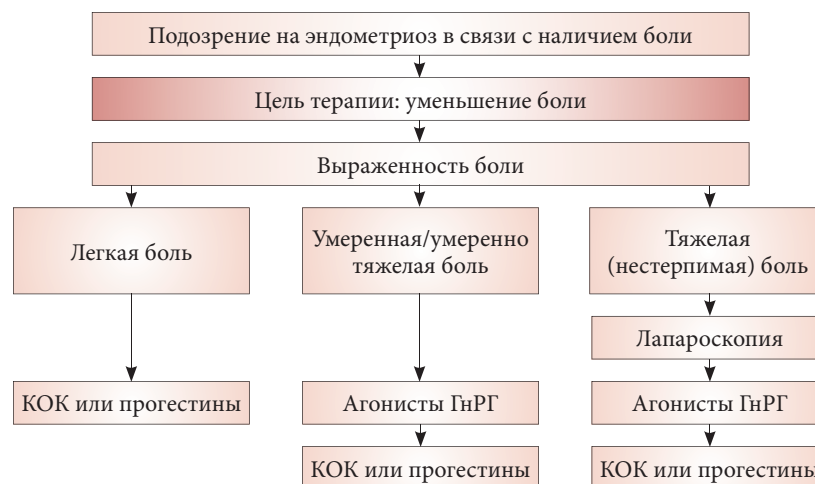


Рисунок. Алгоритм долгосрочного плана ведения пациенток с эндометриозом

В гормонотерапии эндометриоза применяют антигонадотропины (даназол), агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), прогестины и комбинированные оральные контрацептивы [49].

Возможность использования контрацептивных препаратов обусловлена их способностью тормозить циклические процессы в яичниках, снижая тем самым влияние эндогенных эстрогенов. Наряду с этим прогестагенный компонент комбинированных оральных контрацептивов тормозит пролиферацию эпителия, что ведет к регрессу очагов эндометриоза. Клинические преимущества метода заключаются в его хорошей переносимости и наличии дополнительных положительных эффектов (например, уменьшение менструальной кровопотери и тяжести дисменореи). При долговременном лечении легкой и умеренно тяжелой тазовой боли (в основном дисменореи и диспареунии) эффективность комбинированных оральных контрацептивов сравнима с таковой у агонистов ГнРГ [35].

Оптимальный режим приема комбинированных оральных контрацептивов, позволяющий контролировать тазовую боль, – продленный или непрерывный прием [36]. В ряде проспективных исследований женщины с эндометриозом и дисменореей, сохранявшейся несмотря на циклический прием оральных контрацептивов, отметили существенное уменьшение симптомов при их непрерывном ежедневном использовании. Однако применение комбинированных оральных контрацептивов ограничено отсутствием соответствующего показания для лечения эндометриоза, недостатком данных об их эффективности [35].

Имеются предположения, что защитный эффект комбинированных оральных контрацептивов при эндометриозе приводит к отсрочке хирургической оценке заболевания в связи с временным подавлением болевых симптомов [37]. В этой связи комбинированные оральные контра-

цептивы применяются в лечении эндометриоза только у женщин, нуждающихся в предохранении от беременности [37], и считаются в этой группе пациенток терапией первой линии [31].

Прогестины, используемые для лечения эндометриоза (дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат, линестренол, норэтистерона ацетат, левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система, диеногест), ингибируют рост эндометриоидной ткани, вызывают децидуализацию эндометрия, атрофию его железистого эпителия. Эффективность прогестинов при эндометриозе зависит от фармакологических характеристик, дозы и режима приема [38–40].

Низкие дозы прогестинов, назначаемые в циклическом режиме, хорошо переносятся, но эффективность их недостаточна. Высокоэффективные схемы приема прогестинов имеют ряд недостатков, которые снижают их переносимость: длительное восстановление фертильности (медроксипрогестерона ацетат), повышение массы тела, отеки, негативные метаболические реакции (производные нортестостерона, содержащие этинильный радикал, медроксипрогестерона ацетат), наличие противопоказаний, связанных со способом введения (внутриматочная левоноргестрел-содержащая система). Для всех прогестинов характерен плохой контроль цикла с частыми прорывными кровотечениями, что снижает приверженность лечению. На сегодняшний день наилучшим профилем эффективности/переносимости обладает диеногест, который рассматривают в качестве средства первой линии в долговременной терапии женщин с легкой и умеренно тяжелой тазовой болью.

Антигонадотропные препараты (даназол) подавляют выброс фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, блокируют рецепторы эстрадиола в яичниках, повышают уровень свободного тестостерона в крови, индуцируя таким образом

гипоэстрогенное и гиперандрогенное состояние, что приводит к регрессии эндометриоидных гетеротопий. Даназол относится к эффективным методам купирования боли при эндометриозе, но его высокая андрогенная активность обуславливает ряд побочных эффектов, среди которых негативное влияние на жировой и углеводный обмен, прибавка массы тела, гирсутизм и другие проявления андрогензависимых дермопатий [41]. По причине множественных побочных эффектов и ввиду наличия сходных по эффективности, но лучше переносимых препаратов даназол утратил популярность как метод лечения эндометриоза.

Агонисты ГнРГ изначально создавались как лекарственные средства, обладающие большей активностью и длительностью действия по сравнению с эндогенным ГнРГ. Однако оказалось, что длительное непрерывное введение агонистов ГнРГ обеспечивает лишь кратковременное повышение уровня гонадотропинов, а затем синтез и секреция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов снижаются. Этот парадоксальный эффект, получивший название десенсибилизации, оказался полезным в лечении многих гормонозависимых гинекологических заболеваний. Но эффект агонистов ГнРГ не ограничивается опосредованным через гипофиз подавлением продукции эстрогенов в яичниках. Помимо гипофиза рецепторы к ГнРГ обнаружены в ряде тканей, в том числе в яичниках, эндометрии, клетках злокачественных опухолей яичников и молочных желез. Следовательно, действие агонистов ГнРГ имеет также местный, тканевый характер. Комплексное воздействие на органы репродуктивной системы приводит к состоянию «медикаментозной псевдоменопаузы» и атрофии эндометрия, эктопических эндометриальных желез и стромы, что в итоге способствует устранению болевого синдрома и уменьшению распространенности



эндометриоидных поражений у 75–92% больных [42]. Агонисты ГнРГ непосредственно влияют на передачу болевого сигнала и поэтому оказывают положительное влияние на течение болевых синдромов даже в отсутствие их связи с эндометриозом. Известно, что в патогенезе боли участвуют провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкин 6), хемокины, продукты иммунокомпетентных клеток (CCL2, CCL3, CCL5), которые реализуют свои эффекты как непосредственно воспалительной болевой реакцией, так и опосредованно – повышением болевой чувствительности нейрональных клеток [43]. Эстрогенная зависимость этих провоспалительных факторов и самой нейрональной чувствительности известна, поэтому создание гипозестрогении оказывает независимое обезболивающее действие. Кроме того, в процесс передачи болевого сигнала, индуцируемого перечисленными факторами, вовлечены гены, экспрессия которых, как показывают исследования, модулируется агонистами ГнРГ и прогестинами, вероятно, посредством супрессии фактора некроза опухоли и интерлейкина 6 [44]. Таким образом, послеоперационная терапия тазовой боли представляется обоснованной, и при тяжелой тазовой боли предпочтение отдается агонистам ГнРГ.

Агонисты ГнРГ по праву считаются одним из наиболее эффективных и обладающих оптимальным профилем безопасности методов лечения эндометриоза [45, 46]. У женщин с хронической тазовой болью им отдается предпочтение при выборе эмпирической терапии умеренно тяжелой боли или в практике послеоперационного ведения больных с тяжелой тазовой болью, особенно ассоциированной с глубоким эндометриозом.

Прямые сравнительные исследования разных препаратов этой группы не проводились, и предполагается, что их клиническая эффективность сопоставима. К одним из наиболее изучен-

ных препаратов, широко применяемых в клинической практике, относится трипторелин (Диферелин® 3,75 мг, назначается внутримышечно по одной инъекции раз в 28 дней, Диферелин® 11,25 мг по одной инъекции раз в три месяца). Структура трипторелина близка к нативному ГнРГ и состоит из цепи десяти аминокислот, в которой только одна аминокислота-глицин в шестом положении заменена на D-триптофан. Относительная активность трипторелина превосходит нативный ГнРГ в 100 раз, а синтетические аналоги ГнРГ – в два раза [51].

Результаты российского открытого многоцентрового наблюдательного исследования с участием 1000 российских женщин в 52 центрах, имеющих диагноз «генитальный эндометриоз» первой – четвертой стадии и показание для длительной терапии препаратом Диферелин® 3,75 мг продемонстрировали эффективность и оптимальный профиль безопасности Диферелина. В исследовании препарат назначался по одной инъекции в 28 дней, а длительность терапии была индивидуальной в соответствии с решением лечащего врача и у большинства женщин составила четыре – шесть месяцев. Обобщенные результаты наблюдательного исследования показали, что в популяции, подлежащей лечению (intent-to-treat – ИТТ) к третьему визиту число пациенток, страдающих тазовой болью, уменьшилось в шесть раз по сравнению с первым визитом (952 и 151 пациентка соответственно). Проводимая терапия хорошо переносилась (наиболее встречающимся нежелательным явлением оказались приливы – 11,3%) [50]. С позиций послеоперационного ведения больных агонисты ГнРГ имеют преимущество в виде доказанного противоспаечного действия. Применение трипторелина в исследовании послеоперационной профилактики спаечного процесса сопровождалось существенным снижением фак-

торов свертывания крови (РАI, ТАFI, факторы V и VIII) и повышением уровня протейна С по сравнению с контрольной группой [47]. Эти данные объясняют продемонстрированную в клинических исследованиях противоспаечную эффективность агонистов ГнРГ.

Агонисты ГнРГ уникальны в универсальности своих эффектов на все гормонозависимые ткани [42, 48], в связи с чем они без ограничений могут быть рекомендованы при миоме матки, доброкачественных и злокачественных заболеваниях молочных желез, то есть в ситуациях, когда стероидная терапия неэффективна, нежелательна или противопоказана. Дислипидемии, повышение свертываемости крови и любые заболевания/состояния, ассоциированные с риском тромбозов и тромбоэмболических осложнений, также не являются противопоказанием для назначения этой группы препаратов. У больных с риском тромбоземболических осложнений, вероятно, предпочтителен выбор трипторелина, поскольку он не оказывает отрицательного влияния на систему гемостаза и может рассматриваться как снижающее коагуляционный тромбогенный потенциал лекарственное средство [47].

Гипозестрогения, индуцируемая приемом агонистов ГнРГ, – причина возникновения ряда побочных эффектов, таких как приливы жара, головная боль, повышенная утомляемость, бессонница, депрессия, потливость, сухость влагалища, ослабление либидо, снижение минеральной плотности костной ткани, ведущее к остеопении и остеопорозу. Побочные эффекты терапии порой существенно нарушают качество жизни больных, и для улучшения переносимости лечения или при планировании долговременного курса лечения, превышающего шесть месяцев, рекомендуется дополнительное назначение терапии прикрытия минимальными дозами эстрогенов в виде монотерапии, или в составе комбинированных

эстроген-гестагенных препаратов, или тиболоном (add-back, возвратная терапия).

Гормональную терапию можно дополнять нестероидными противовоспалительными препаратами, иммуномодуляторами,

физиотерапевтическими методами, психотропными средствами. В настоящее время нет однозначного подхода к выбору лечебной тактики при боли, ассоциированной с эндометриозом. Проблема далека от разрешения.

Но оперативные технологии совершенствуются, а возможности фармацевтического рынка расширяются, и это дает надежду на успех в сохранении здоровья и улучшении качества жизни больных эндометриозом. ♀

Литература

1. Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова Е.С. и др. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. 2011. № 6. С. 78–81.
2. Healey M., Ang W.C., Cheng C. et al. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94. № 7. P. 2536–2540.
3. Hansen K.A., Eyster K.M. Genetics and genomics of endometriosis // Clin. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 53. № 2. P. 403–412.
4. Taylor R.N. Endometriosis // Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management / ed. by J.F. Strauss, R.L. Barbieri. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004. P. 691–711.
5. Hastings P.J., Lupski J.R., Rosenberg S.M. et al. Mechanisms of change in gene copy number // Nat. Rev. Genet. 2009. Vol. 10. № 8. P. 551–564.
6. Painter J.N., Zondervan K.T., Nyholt D.R. et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis // Nat. Genet. 2011. Vol. 43. № 1. P. 51–54.
7. Berbic M., Fraser I.S. Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis // J. Reprod. Immunol. 2011. Vol. 88. № 2. P. 149–155.
8. Osuga Y., Koga K., Hirota Y. et al. Lymphocytes in endometriosis // Am. J. Reprod. Immunol. 2011. Vol. 65. № 1. P. 1–10.
9. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриозом ассоциированным бесплодием (обзор литературы) // Гинекология. 2012. № 4. С. 74–79.
10. Максимова Ю.В. Клинико-морфологическая характеристика изменений эутопического и эктопического эндометрия при распространенных формах генитального эндометриоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010.
11. Carvalho L., Podgaec S., Bellodi-Privato M. et al. Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis // J. Minim. Invasive Gynecol. 2011. Vol. 18. № 4. P. 419–427.
12. Герасимов А.М. Одно из звеньев патогенеза бесплодия при наружном генитальном эндометриозе // Проблемы репродукции. 2004. № 4. С. 35–39.
13. Laschke M.W., Giebels C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle // Hum. Reprod. Update. 2011. Vol. 17. № 5. P. 628–636.
14. Jiang Q.Y., Wu R.J. Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places: a review // Gynecol. Endocrinol. 2012. Vol. 28. № 7. P. 562–567.
15. Cakmak H., Guzeloglu-Kayisli O., Kayisli U.A. et al. Immune-endocrine interactions in endometriosis // Front. Biosci. 2009. Vol. 1. P. 429–443.
16. Lousse J.C., van Langendonck A.V., Defrere S. et al. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease // Front. Biosci. 2012. Vol. 4. № 1. P. 23–40.
17. Sacco K., Portelli M., Pollacco J. et al. The role of prostaglandin E2 in endometriosis // Gynecol. Endocrinol. 2012. Vol. 28. № 2. P. 134–148.
18. Signorile P.G., Baldi F., Bussani R. et al. Embryologic origin of endometriosis: analysis of 101 human female fetuses // J. Cell. Physiol. 2012. Vol. 227. № 4. P. 1653–1656.
19. Van Kaam K.J., Romano A., Schouten J.P. et al. Progesterone receptor polymorphism +331G/A is associated with a decreased risk of deep infiltrating endometriosis // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22. № 1. P. 129–135.
20. Chaban V. Visceral sensory neurons that innervate both uterus and colon express nociceptive TRPV1 and P2X3 receptors in rats // Ethn. Dis. 2008. Vol. 18. № 2. Suppl. 2. P. 2–20.
21. Chaban V. Estrogen and visceral nociception at the level of primary sensory neurons // Pain Res. Treat. 2012. Vol. 2012. Pii. 906780.
22. Koninckx P.R. Chronic pelvic pain in gynaecology // www.obgyn.net/laparoscopy/chronic-pelvic-pain-gynaecology.
23. Chapron C., Bourret A., Chopin N. et al. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions // Hum. Reprod. 2010. Vol. № 4. P. 884–889.
24. Herbert D.L., Lucke J.C., Dobson A.J. Depression: an emotional obstacle to seeking medical advice for infertility // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94. № 5. P. 1817–1821.
25. Champaneria R., Daniels J.P., Raza A. et al. Psychological therapies for chronic pelvic pain: systematic review of randomized controlled trials // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2012. Vol. 91. № 3. P. 281–286.
26. Lamvu G. Role of hysterectomy in the treatment of chronic pelvic pain // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117. № 5. P. 1175–1178.
27. Donnez J., Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. № 8. P. 1949–1958.
28. Kappou D., Matalliotakis M., Matalliotakis I. Medical treatments for endometriosis // Minerva Gynecol. 2010. Vol. 62. № 5. P. 415–432.
29. Berlanda N., Vercellini P., Fedele L. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 22. № 4. P. 320–325.

ЭКСПЕРТНОЕ РЕШЕНИЕ для лечения пациенток с эндометриозом и миомой матки

ЛСР-005557/08

П N011452/01



РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

Диферелин® 3,75 мг: П N011452/01 от 13.08.10; Диферелин® 11,25 мг: ЛСР-005557/08 от 17.07.08.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Диферелин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Трипторелин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг и 11,25 мг.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоопухолевое средство – гонадотропин – рилизинг гормона аналог.

Код АТХ: L02AE04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин - рилизинг гормона (высвобождающего гонадотропин). После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропинов и, соответственно, функцию яичников. В начальном периоде применения трипторелина временно повышает концентрацию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови, соответственно у женщин повышается концентрация эстрадиола. Длительное лечение снижает концентрацию ЛГ и ФСГ, что приводит к уменьшению показателей эстрадиола (до уровней, соответствующих состоянию постменопаузы). Постоянное применение препарата ингибирует секрецию эстрогенов яичниками до состояния менопаузы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Диферелин® 3,75 мг и Диферелин® 11,25 мг: генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (I-IV стадии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к Диферелину или другим аналогам гонадотропин – рилизинг гормона, беременность и период кормления грудью.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

У больных остеопорозом, у женщин с синдромом поликистозных яичников.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Диферелин® 3,75 мг и 11,25 мг вводят внутримышечно в первые 5 дней менструального цикла: Диферелин® 3,75 мг, 1 инъекция 1 раз в 28 дней; Диферелин® 11,25 мг 1 инъекция 1 раз в 3 месяца. Как правило, лечение проводится на протяжении 3-6 месяцев (не более 6 месяцев).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- Диферелин® 11,25 мг (в начале лечения): усиление тазовых болей и дисменореи, которые исчезают через 1-2 недели. Меноррагия и метроррагия через месяц после первой инъекции.
- Во время лечения Диферелином 3,75 мг и 11,25 мг: аллергические реакции (крапивница, сыпь, зуд, очень редко отек Квинке), тошнота, рвота, увеличение массы тела, артериальная гипертензия, повышенная эмоциональная лабильность, нарушение зрения, боль в месте инъекции и повышение температуры тела, ощущение "приливов", сухость во влагалище, приливы, снижение либидо, увеличение молочных желез, диспареуния.
- Длительное применение аналогов ГнРГ может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза, а также могут развиваться побочные эффекты характерные для аналогов ГнРГ.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

При температуре не выше 25°C в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ:

Диферелин® 3,75 мг: 2 года; Диферелин® 11,25 мг: 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:

Ипсен Фарма Биотек, Франция, 83870, Сийн.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

При возникновении вопросов обращайтесь в Московское представительство компании «Ипсен Фарма» 109147, г. Москва, ул. Таганская, 17/23, тел.: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7 (8) 495 258 54 01 . Во внерабочие часы круглосуточный телефон для приёма сообщений о нежелательных явлениях: 8 (916) 999 30 28. Информация по препарату предоставляется в соответствии с п.4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов

30. Vercellini P., Frattaruolo M.P., Somigliana E. et al. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. № 5. P. 1221–1230.
31. Practice bulletin № 114: management of endometriosis // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 116. № 1. P. 223–236.
32. Falcone T., Lebovic D.I. Clinical management of endometriosis // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 118. № 3. P. 691–705.
33. Leyland N., Casper R., Laberge P. et al. Endometriosis: diagnosis and management // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010. Vol. 32. № 7. Suppl. 2. P. 1–32.
34. Vercellini P., Crosignani P.G., Somigliana E. et al. 'Waiting for Godot': a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. № 1. P. 3–13.
35. Chapron C., Souza C., Borghese B. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. № 8. P. 2028–2035.
36. Seracchioli R., Mabrouk M., Frasca C. et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. № 1. P. 52–56.
37. Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. № 2. P. 159–170.
38. Ferrero S., Camerini G., Ragni N. et al. Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: a pilot study // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. № 1. P. 94–100.
39. Harada M., Osuga Y., Izumi G. et al. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study // *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27. № 9. P. 717–720.
40. Schweppe K.W. The current place of progestins in the treatment of endometriosis // *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 7. № 2. P. 141–148.
41. Simoens S., Dunselman G., Dirksen C. et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centers // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. № 5. C. 1292–1299.
42. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006. № 1. С. 82–87.
43. Sommer C., Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanism in inflammatory and neuropathic hyperalgesia // *Neurosci. Lett.* 2004. Vol. 361. № 1–3. P. 184–187.
44. Matsuzaki S., Canis M., Pouly J.L. et al. Both GnRH agonist and continuous oral progestin treatments reduce the expression of the tyrosine kinase receptor B and mu-opioid receptor in deep infiltrating endometriosis // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 1. P. 124–128.
45. 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.
46. Zhao L., Wu H., Zhou X. et al. Effects of progressive muscular relaxation training on anxiety, depression and quality of life of endometriosis patients under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. Vol. 162. № 2. P. 211–215.
47. Di Nardo M.A., Annunziata M.L., Ammirabile M. et al. Pelvic adhesion and gonadotropin-releasing hormone analogue: effects of triptorelin acetate depot on coagulation and fibrinolytic activities // *Reprod. Sci.* 2012. Vol. 19. № 6. P. 615–622.
48. Ушакова Е.Л. Применение Люкрин депо при эндометриозе, миоме матки и других заболеваниях // *Бесплодный брак: руководство / под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 30–37.*
49. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013.
50. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Яроцкая Е.Л. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «гинекальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропинового релизин гормона. Результаты российского открытого многоцентрового исследования // *Проблемы репродукции.* 2011. № 2. С. 50–62.
51. Schally A.V., Kastin A.J., Arimura A. Hypothalamic follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone-regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies // *Fertil. Steril.* 1971. Vol. 22. № 11. P. 703–721.

Endometriosis and pelvic pain

I.V. Kuznetsova

Research educational clinical center at I.M. Sechenov First Moscow state medical university

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

Here, epidemiology, pathogenesis and clinical picture of endometriosis are overviewed. An opportunity to apply surgical intervention and hormone therapy in combination therapy of endometriosis are discussed. It is noted that upon endometriosis a long-term treatment must be aimed at relieving pain syndrome as the most common and specific symptom, to obtain the best therapeutic effect and improve patient's quality of life.

Key words: endometriosis, pain syndrome, hormone therapy



**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

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

Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии

В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова

Адрес для переписки: Вера Николаевна Прилепская, v_prilepskaya@oparina4.ru

В статье представлен современный взгляд на проблему заболеваний органов малого таза хламидийной этиологии у женщин. Хламидиоз является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Особенности течения заболеваний, ассоциированных с *Chlamydia trachomatis*, обуславливают внимание специалистов к проблеме осложнений и последствий данной инфекции. Отмечено, что внедрение скрининговых программ и высокочувствительных современных методов диагностики позволяет назначить своевременное и адекватное лечение и тем самым избежать негативного влияния на репродуктивное здоровье женщин, развития гинекологической и экстрагенитальной патологии и формирования различных клинических синдромов, в частности синдрома хронической тазовой боли и вегетативной дисфункции.

Ключевые слова: *Chlamydia trachomatis*, хламидийная инфекция, скрининг, профилактика и лечение хламидиоза, антибактериальная терапия

Эпидемиология

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире до 100 млн человек заболевают урогенитальным хламидиозом. Распространенность хламидиоза различается в зависимости от территории. В 1990-х гг. среди беременных в Европе частота заболеваемости составила от 2,7%

в Италии до 8,0% в Исландии. В Южной Америке, по данным исследований, хламидиозом страдают 1,9% подростков в Чили и 2,1% беременных в Бразилии. В Азии у беременных уровень заболеваемости гораздо выше: до 17% в Индии и 26% в сельских районах Папуа – Новой Гвинеи. В Африке распространенность хламидиоза

варьирует от 6% в Танзании до 13% в Кабо-Верде [1]. По данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения 2012 г., в России за период с 2000 по 2011 г. зарегистрировано более 90 случаев урогенитального хламидиоза на 100 тыс. населения, что составляет около 20% в структуре всех инфекций, передаваемых половым путем.

Патогенез

Хламидии представляют собой грамотрицательные облигатные внутриклеточные микроорганизмы, относящиеся к порядку *Chlamydiales*, семейству *Chlamydiaceae*, роду *Chlamydia*. Всего *Chlamydia trachomatis* имеет 18 сероваров, инфицирование которыми приводит к различным заболеваниям: серовары А, В, Ва, С – возбудители трахомы; D-К – урогенитального хламидиоза; L1, L2, L3 – венерической лимфогранулемы [2].

Развитие и течение хламидийной инфекции обусловлены состоянием организма, его иммунной системы, системы гомеостаза, а также свойствами возбудителя, который способен к длительной



персистенции в организме хозяина.

Патофизиологические механизмы развития хламидийной инфекции на сегодняшний день изучены недостаточно. *Chlamydia* поражает клетки цилиндрического эпителия, причем девушки-подростки подвергаются особому риску инфицирования из-за присутствия переходной зоны между цилиндрическим и многослойным плоским эпителием на влагалищной части шейки матки.

Хламидии имеют уникальный двухфазный жизненный цикл, который адаптируется как к внутриклеточной, так и к внеклеточной среде. Формы существования хламидий включают в себя так называемые элементарные и ретикулярные (инициальные) тельца. Элементарные тельца – метаболически неактивные инфекционные частицы, функционально схожие со структурами типа спор [3]. Оказавшись внутри восприимчивой клетки-хозяина, элементарные тельца претерпевают ряд изменений: в них увеличивается количество рибосом и полирибосом, четко обнаруживается бактериальный нуклеоид, они увеличиваются в размере, появляются формы бинарного деления. Элементарные тельца, проходя стадию промежуточных телец через шесть – восемь часов после инфицирования клетки-хозяина, реорганизуются в метаболически активные неинфекционные внутриклеточные формы – ретикулярные тельца, обеспечивающие репродукцию микроба. Они делятся бинарно внутри образующейся эндосомы, которая представляет собой микроколонию и выявляется при использовании метода прямой иммунофлюоресценции как хламидийное включение. После периода роста и деления ретикулярные тельца подвергаются обратной трансформации через стадию промежуточных в элементарные тельца. Цикл развития считается завершенным после выхода из клетки инфекционных элементарных телец в результате

лизиса клетки-хозяина, что позволяет элементарным тельцам вступать в новый жизненный цикл, распространяя инфекцию в еще не инфицированные клетки. При высвобождении хламидий из инфицированной клетки через узкий ободок цитоплазмы клетка может сохранять жизнеспособность. Этим можно объяснить бессимптомный характер течения инфекции [4].

Хламидии поглощаются моноцитами и распространяются в организме. Моноциты мигрируют в различные ткани (суставы, сосуды, область сердца) и становятся тканевыми макрофагами. Тканевые макрофаги могут сохранять жизнеспособность в течение нескольких месяцев, обеспечивая при этом мощную антигенную стимуляцию иммунной системы, приводящую к образованию фиброзных гранулем в здоровой ткани. Хламидии или их фрагменты вызывают образование специфических антител независимо от того, определяется ли хламидийный антиген в воротах инфекции.

Таким образом, *Chlamydia trachomatis* обладает способностью к персистенции, что подразумевает длительное существование хламидий без выраженного роста и размножения в состоянии равновесия с клеткой-хозяином. Доказано, что у хламидий в стадии персистенции наблюдается изменение в синтезе ключевых хламидийных антигенов: отмечается уменьшение продукции всех основных структурных компонентов, придающих особую прочность клеточной стенке [4]. На этом фоне идет непрерывный синтез белка теплового шока, который запускает вторичный иммунный ответ, что является важным моментом в иммунопатогенезе персистирующей инфекции и поддержании постоянной воспалительной реакции. Для лучшего понимания этих клеточно-опосредованных иммунных реакций необходимо проведение дальнейших исследований [5]. Взаимодействие хламидий-инфицированных клеток с систе-

мой цитокинов также играет важную роль в патогенезе инфекций, вызванных представителями *Chlamydiales* [6–9]. Хламидии стимулируют синтез цитокинов эпителиальными клетками организма и взаимодействия с иммунной системой [10]. Инфекция клеточных линий эпителия шейки матки и толстого кишечника индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов: интерлейкина 8, ростозависимого онкогена альфа, фактора, стимулирующего образование колоний гранулоцитами и макрофагами, интерлейкина 6 [11].

При хламидийной инфекции цитокиновый ответ эпителия имеет отсроченный (через 20–24 часа после инфицирования) и более продолжительный (длится в течение всего жизненного цикла хламидий) характер [12].

При инфицировании хламидиями эпителиальные клетки цервикального канала высвобождают интерлейкин 1-альфа после лизиса инфицированных клеток, что усиливает воспалительный ответ путем стимулирования продукции дополнительных цитокинов соседними неинфицированными клетками. Таким образом, местный иммунитет слизистых оболочек играет ключевую роль в ответе хозяина на хламидийную инфекцию [11, 12].

Риск инфицирования

К факторам риска инфицирования *Chlamydia trachomatis* относятся молодой возраст, промискуитет, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) в анамнезе, пренебрежение барьерными методами контрацепции, наличие других инфекций, передаваемых половым путем, сочетание различных факторов [13, 15].

Пациенты с инфекциями, передаваемыми половым путем, находятся в группе повышенного риска по заражению еще одной инфекцией. Наиболее распространенным является сочетание хламидиоза и гонореи (у 40% женщин и 20% мужчин) [3].

В марте 2013 г. были опубликованы результаты португальского исследования, в котором была показана связь между хламидийной инфекцией и вирусом папилломы человека. Авторы выдвинули предположение, что наряду с вирусом папилломы человека в процессе развития рака шейки матки участвует и *Chlamydia trachomatis*. В исследовании оценивалась корреляция обнаружения вируса папилломы человека и хламидийной инфекции у молодых женщин. Образцы были получены путем самостоятельного сбора проб у молодых женщин ($n = 432$, средний возраст $18,0 \pm 2,46$ года) среди студенческого сообщества и проверены на наличие ДНК вируса папилломы человека и *Chlamydia trachomatis* с помощью метода полимеразной цепной реакции. При наличии *Chlamydia trachomatis* выявлен повышенный риск обнаружения вируса папилломы человека (отношение шансов 2,4, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–6,27, $p < 0,037$). Самый высокий уровень инфицирования вирусом папилломы человека и *Chlamydia trachomatis* наблюдался в среднем в возрасте 20,6 года. Все случаи инфекции были обнаружены у пациенток, которые при рассмотрении не имели ранее симптомов заболеваний, передающихся половым путем. Результаты исследования показали причинно-следственную связь между вирусом папилломы человека и хламидийной инфекцией среди молодых женщин. Следовательно, хламидийная инфекция может быть предрасполагающим фактором для последующего заражения вирусом папилломы человека и, наоборот, из-за схожих путей передачи инфекции. Тем не менее роль *Chlamydia trachomatis* в сложном процессе канцерогенеза шейки матки остается не совсем ясной [15].

Клиническая картина и осложнения

Инкубационный период хламидийной инфекции составляет

одну – три недели. Клиническое течение заболевания имеет ряд особенностей. Около 50% случаев хламидийной инфекции у мужчин и 80% случаев у женщин протекает бессимптомно. В случае манифестных форм к наиболее частым и ранним проявлениям относят патологию шейки матки и уретриты, а также развитие разнообразных осложнений, приводящих к гинекологической и экстрагенитальной патологии и формированию различных клинических синдромов [16].

У женщин патологические изменения эпителия шейки матки при урогенитальном хламидиозе наблюдаются в 83,6% случаев. В структуре патологии шейки матки преобладают эндо- и экзоцервициты (30,3%), лейкоплакия (24,6%). При цитологическом исследовании определяются поражения как легкой, так и тяжелой степени: LSIL – 17%, HSIL – 4% [17]. Хламидии выявляются у 47% женщин с эктопией шейки матки, 8% женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, 18% с раком шейки матки [18].

Для хламидийного эндометрита характерно хроническое бессимптомное течение, сочетающееся с сальпингоофоритом, последующим формированием пельвиоперитонита (10%) и спаечного процесса в малом тазу [19].

Поражение эпителия маточных труб *Chlamydia trachomatis* приводит к нарушению микроциркуляции и эндотелиальному барьеру, потере клетками ворсинок, гипоксии, отеку тканей, усилению коллагенообразования и пролиферации фибробластов с образованием рубцовой ткани [20]. Ввиду образования рубцов и спаек в маточных трубах, перитубарной области, поражения эндо- и миометрия хламидийная инфекция может стать причиной синдрома хронической абдоминальной и тазовой боли у женщин (18,5%) [21].

Хламидийная инфекция в 20% случаев приводит к развитию ВЗОМТ, в 3% – к внематочной беременности, в 4% – к хронической тазовой боли, бесплодие

развивается в 3% случаев, а осложнения беременности – в 2% [22–24]. Среди женщин с ВЗОМТ в 5–10% случаев развивается перигепатит (синдром Фитц-Хью – Куртиса) [3].

Вероятность развития трубного бесплодия при хламидиозе очень высока. После одного эпизода ВЗОМТ риск трубного бесплодия составляет 10%. Каждый последующий эпизод ВЗОМТ увеличивает этот риск до 20–40% [22]. Второе по частоте (после трубного бесплодия) осложнение этой инфекции – внематочная беременность. Перенесенная хламидийная инфекция в два-три раза повышает риск возникновения внематочной беременности, а по данным шведских ученых – в 14 раз [24, 25].

Анализ литературы за период с 2002 по 2012 г. показал, что данные о влиянии хламидийной инфекции на течение и исход беременности противоречивы. По одним данным, хламидиоз оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности [26]. Наиболее частыми осложнениями являются самопроизвольные выкидыши (13–85%), преждевременные роды (16%), несвоевременное излитие околоплодных вод (32%), хориоамнионит (0,2%), повышение частоты гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде. Хламидиоз может приводить к внутриутробному инфицированию плода, инфицированию новорожденного, что является причиной повышения ante-, intra-, постнатальной младенческой смертности. По другим данным, связь хламидийной инфекции с неблагоприятными исходами беременности не доказана, кроме риска развития хламидийной инфекции у новорожденного (конъюнктивит, пневмония) [27].

Опасность для плода представляет инфицирование во время родов (до 40%). У 35–50% новорожденных, матери которых заражены *Chlamydia trachomatis*, развивается хламидийный конъюнктивит (в пять раз чаще гонококкового), у 11–20% – пнев-



мония. Основными формами проявления хламидийной инфекции у новорожденных являются конъюнктивит, пневмония, энцефалопатия, генерализованная форма с поражением легких, сердца, печени, желудочно-кишечного тракта [28].

Во многих развитых странах мира (Германии, Швеции, США, Италии и др.) при организации мероприятий, направленных на снижение репродуктивных осложнений, основной акцент сделан на скрининге групп с наибольшим риском инфицирования хламидиями, который существенно снижает вероятность развития осложнений [23]. Скрининг проводится в популяции молодых людей в возрасте 15–25 лет, так как их поведение и физиологические особенности способствуют высокой восприимчивости к хламидийной инфекции [13, 14]. Кроме того, скрининг показан всем пациенткам с клинической симптоматикой хламидиоза, женщинам, партнерам которых был поставлен диагноз «хламидиоз», при смене полового партнера без использования методов барьерной контрацепции, беременным и всем пациенткам перед хирургическими вмешательствами и экстракорпоральным оплодотворением.

Диагностика

В Австралии был проведен систематический обзор различных скрининговых стратегий на дому, направленных на выявление хламидиоза и гонореи. Во всех программах пациентам по почте высылался набор для самостоятельного забора проб. В зависимости от конкретной программы приглашение на прием или высылалось сразу вместе с набором, или после того, как пациент отправил пробу, или не высылалось вообще. В обзор были также включены и другие многокомпонентные скрининговые стратегии. Этот систематический обзор показал, что самостоятельный сбор образцов является приемлемым методом скрининга на хламидиоз

и гонорее. Таким образом, оценка экономической эффективности крупномасштабных программ скрининга на дому является оправданной в реальной ситуации. Наборы и стратегии сбора образцов, их потенциальное влияние на результаты должны быть тщательно продуманы. Авторы настоятельно рекомендуют проведение пилотной программы в одном регионе для оценки целесообразности скрининговой программы, прежде чем приступать к масштабному внедрению. Текущую оценку результатов и последующее изменение стратегии следует рассматривать в целях повышения эффективности программ скрининга [29].

Несмотря на серьезность проблемы, в России скрининг на наличие хламидийной инфекции не проводится даже у беременных женщин.

Для диагностики хламидийной инфекции рекомендовано использовать только методы амплификации нуклеиновых кислот с праймерами ко всем известным генетическим вариантам *Chlamydia trachomatis*.

В качестве образцов для исследования на *Chlamydia trachomatis* предпочтительным материалом у мужчин является первая порция мочи, у женщин – мазок из влагалища. Исследование спермы не рекомендуется. Серологическая диагностика обоснована только при подозрении на тяжелые инфекции, вызываемые *Chlamydia trachomatis* (венерическая лимфогранулема, пневмония новорожденных), когда применение методов амплификации нуклеиновых кислот либо невозможно, либо ненадежно [15].

Одним из самых важных факторов контроля хламидийной инфекции является как можно более раннее обнаружение и лечение инфекции до возникновения осложнений.

Лечение

Лечение урогенитального хламидиоза должно назначаться с учетом давности заболевания,

клинической картины, локализации поражения, наличия или отсутствия осложнений. Половой партнер подлежит обследованию и лечению даже при отсутствии у него возбудителя [15].

Рекомендуемые схемы лечения неосложненной хламидийной инфекции:

- азитромицин 1 г однократно;
- доксициклин 100 мг два раза в сутки в течение семи дней;
- джозамицин 500 мг три раза в сутки в течение семи дней.

Альтернативные лекарственные средства (курс лечения семь дней):

- левофлоксацин 200 мг два раза в сутки;
- офлоксацин 300 мг два раза в сутки;
- эритромицин 500 мг четыре раза в сутки (основание) или 800 мг два раза в сутки (этилсукцинат);
- курс другого макролида в соответствующей дозе: кларитромицин 250 мг два раза в сутки или 500 мг один раз в сутки; рокситромицин 150 мг два раза в сутки.

Доксициклин и азитромицин являются препаратами первой линии терапии, поскольку метаанализ исследований показал сходную и достаточно высокую их эффективность при лечении больных с хламидийной инфекцией. Обобщенные результаты этого исследования продемонстрировали высокую эффективность указанных препаратов как у женщин с хламидийной инфекцией, так и мужчин с негонококковыми уретритами.

Было отмечено, что при хламидийной инфекции доксициклин, применяемый по схеме 0,1 г два раза в сутки в течение семи дней, достоверно превосходит азитромицин (1 г однократно). У пациентов, получавших доксициклин, достоверно чаще отмечалась эрадикация *Chlamydia trachomatis* на четвертой неделе терапии по сравнению с пациентами, получающими азитромицин (100 и 92,5% соответственно). Отношение шансов, рассчитанное по методу Peto для этого показателя, составило

гинекология

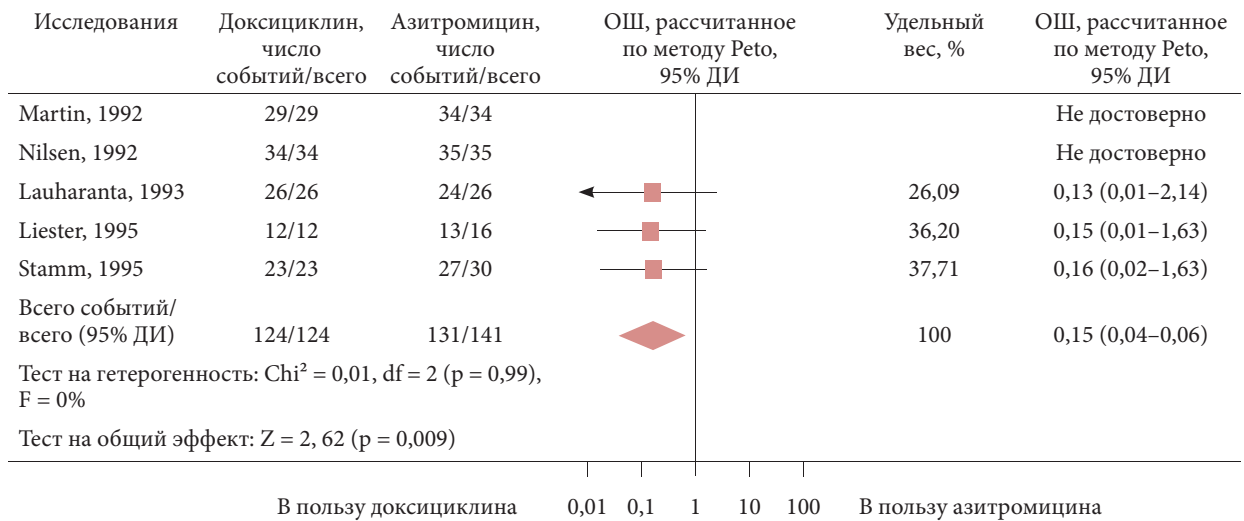


Рисунок. Микробиологическая эффективность по показателю эрадикации *Chlamydia trachomatis* на четвертой неделе терапии

0,15 (95% ДИ 0,04–0,69, $p = 0,009$) (рисунок) [1].

При выборе препаратов для лечения хламидийной инфекции во время беременности важно учитывать их возможное побочное действие на развитие плода и исход беременности. Европейские рекомендации по диагностике и лечению инфекций, передаваемых половым путем (IUSTI), препаратами выбора для лечения хламидийной инфекции во время беременности считают:

- азитромицин 1 г однократно;
- джозамицин 500–1000 мг два раза в сутки в течение семи дней или амоксициллин 500 мг четыре раза в сутки в течение семи дней.

Джозамицин включен в Европейские и Российские рекомендации по лечению хламидийной инфекции у беременных женщин [28, 30]. Результаты исследований, выполненных российскими авторами [18, 22], выявили высокую эффективность джозамицина во время беременности (90–100%). Препарат показал себя безопасным у данной группы пациенток, вследствие чего может быть рекомендован для лечения беременных с хламидийной инфекцией.

Заключение

В настоящее время актуальными проблемами репродуктивного здоровья, связанными с заболева-

емостью хламидийной инфекцией, являются:

- изучение эпидемиологических особенностей хламидийной инфекции;
- ретроспективный анализ результатов лечения у пациентов различных групп;
- внедрение диагностических методов амплификации нуклеиновых кислот в повседневную клиническую практику;
- акцент на ранней диагностике и профилактике осложнений;
- разработка алгоритма дифференцированного лечения, протоколов и стандартов, направленных в первую очередь на сохранение репродуктивного здоровья женщины. ❁

Литература

1. Рафальский В.В., Королев С.А. Сравнение эффективности доксициклина и азитромицина при хламидийном уретрите у мужчин: метаанализ рандомизированных исследований // *Consilium medicum*. 2008. № 4. С. 89–93.
2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: клинические рекомендации. М.: Деловой экспресс, 2012.
3. Инфекции, передающиеся половым путем. Клинические лекции / под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
4. Struble K., Jackson R.L., Tolan Jr. R.W. et al. Chlamydial genitourinary infections // www.emedicine.medscape.com/article/214823-overview.
5. Инфекции в акушерстве и гинекологии / под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
6. Srivastava P., Jha R., Bas S. et al. In infertile women, cells from *Chlamydia trachomatis* infected sites release higher levels of interferon-gamma, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha upon heat-shock-protein stimulation than fertile women // *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2008. Vol. 6. P. 20.
7. Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Монтаг Т.С. и др. Взаимосвязь активности синтеза цитокинов (гамма-интерферона, интерлейкина-10) и HLA-фенотипа у больных с хроническим мочеполювым хламидиозом // *Украинский журнал дерматологов, венерологов, косметологов*. 2002. № 2. С. 57–60.
8. Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Руденко А.В. и др. Девиация функциональной активности Т-хелперов I и II ти-



- пов как фактор иммунопатогенеза хронического урогенитального хламидиоза // Int. J. Immunorehabilitation. 2000. № 2. С. 95–101.
9. Fitzpatrick D.R., Wie J., Webb D. et al. Preferential binding of Chlamydia trachomatis to subsets of human lymphocytes and induction of interleukin-6 and interferongamma // Immunol. Cell Biol. 1991. Vol. 69. Pt. 5. P. 337–348.
 10. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Роль цитокинов в патогенезе хламидиоза // Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2004. № 1. С. 53–59.
 11. Silva J., Cerqueira F., Ribeiro J. et al. Is Chlamydia trachomatis related to human papillomavirus infection in young women of southern European population? A self-sampling study // Arch. Gynecol. Obstet. 2013. Vol. 288. № 3. P. 627–633.
 12. Rasmussen S.J., Eckmann L., Quayle A.J. et al. Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to Chlamydia infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis // J. Clin. Invest. 1997. Vol. 99. № 1. P. 77–87.
 13. Low N. Publication of report on chlamydia control activities in Europe // Euro Surveill. 2008. Vol. 13. № 28. P. ii18924.
 14. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stry A. et al. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // www.iusti.org/regions/europe/pdf/2010/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf.
 15. Workowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 // MMWR Recomm. Rep. 2010. Vol. 59. RR-12. P. 1–110.
 16. Устюжанина Л.А., Прилепская В.Н. Патология шейки матки при хламидийной инфекции. Возможность комплексной терапии // Акушерство и гинекология. 2000. № 5. С. 53–56.
 17. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Урогенитальный хламидиоз. Брошюра практического врача акушера-гинеколога. М.: Медицина, 2005.
 18. Tubal infertility: serologic relationship to past chlamydial and gonococcal infection. World Health Organization Task Force on the Prevention and Management of Infertility // Sex. Transm. Dis. 1995. Vol. 22. № 2. P. 71–77.
 19. Baczynska A., Funch P., Fedder J. et al. Morphology of human Fallopian tubes after infection with Mycoplasma genitalium and Mycoplasma hominis in vitro organ culture study // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22. № 4. P. 968–979.
 20. Robinson A.J., Rogstad K. Adolescence: a time of risk taking // Sex. Transm. Infect. 2002. Vol. 78. № 5. P. 314–315.
 21. Bakken I.J., Nordbø S.A., Skjeldestad F.E. Chlamydia trachomatis testing patterns and prevalence of genital chlamydial infection among young men and women in central Norway 1990–2003: a population-based registry study // Sex. Transm. Dis. 2006. Vol. 33. № 1. P. 26–30.
 22. Weström L.V. Sexually transmitted diseases and infertility // Sex. Transm. Dis. 1994. Vol. 21. № 2. Suppl. P. S32–37.
 23. Гомберг М.А., Гуцин А.И. Хламидийная инфекция в современной гинекологии: основные аспекты профилактики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза // Гинекология. 2012. № 4. С. 19–22.
 24. Paavonen J., Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction // Hum. Reprod. Update. 1999. Vol. 5. № 5. P. 433–447.
 25. Infertility Prevention Program, USA // www.cdc.gov/std/infertility/ipp-archive.htm.
 26. Baud D., Regan L., Greub G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes // Curr. Opin. Infect. Dis. 2008. Vol. 21. № 1. P. 70–76.
 27. Fiest A., Sydler T., Gebbers S. S. et al. No association of Chlamydia with abortion // J. Soc. Med. 1999. Vol. 92. № 5. P. 237–238.
 28. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stry A. et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // Int. J. STD AIDS. 2010. Vol. 21. № 11. P. 729–737.
 29. Ollendorff A.T. Cervicitis // www.emedicine.medscape.com/article/253402-overview#a0101.
 30. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // Sex. Transm. Dis. 2002. Vol. 29. № 9. P. 497–502.

Chlamydial infection in obstetrics and gynecology

V.N. Prilepskaya, E.R. Dovletkhanova

Kulakov research center of obstetrics, gynecology and perinatology

Contact person: Vera Nikolayevna Prilepskaya, v_prilepskaya@oparina4.ru

A modern view on chlamydial diseases of pelvic organs in women is presented. Chlamydia trachomatis represents one of the most common sexually transmitted infections. Characteristics of clinical course of diseases associated with Chlamydia trachomatis attract special attention to the problem of consequent complications and sequelae of infection. It is noted that introduction of screening programs and high-sensitivity diagnostic methods let to prescribe timely and adequate treatment, and avoid negative impact on women's reproductive health, development of gynecological and extragenital pathologies, and development of different clinical syndromes, particularly, chronic pelvic pain syndrome as well as vegetative dysfunction.

Key words: *Chlamydia trachomatis, chlamydial infection, screening, prophylaxis and treatment of chlamydiosis, antibacterial therapy*

¹ Московский
областной научно-
исследовательский
институт
акушерства
и гинекологии

² Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт им.
М.Ф. Владимирского

³ Российская
медицинская
академия
последипломного
образования

Инфекции мочевыводящих путей при беременности

И.Г. Никольская¹, О.Н. Ветчинникова², Л.А. Синякова³, Т.С. Будыкина¹

Адрес для переписки: Ирина Георгиевна Никольская, guzmoniiag@gmail.com

В статье приводятся данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе инфекций верхних и нижних мочевыводящих путей у беременных. Рассматриваются вопросы физиологических изменений мочевыводящих путей в период гестации. Описана клиническая картина бессимптомной бактериурии, острого цистита, хронического пиелонефрита, а также подходы к диагностике и лечению указанных заболеваний. Особое внимание уделено характеристике антимикробных лекарственных средств и фитопрепаратов. Кратко охарактеризованы особенности течения беременности и ведения родов у женщин с инфекциями мочевыводящих путей.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, цистит, пиелонефрит, беременность, антибактериальная терапия, фитотерапия

Определение инфекции мочевыводящих путей, факторы риска развития

Инфекция мочевыводящих путей – это группа заболеваний, сопровождающихся микробной колонизацией в моче (свыше 10 000 колоний микроорганизмов в 1 мл мочи) и/или микробной инвазией с развитием инфекционного процесса в какой-либо части мочевой системы – от наружного

отверстия уретры до коркового слоя почек [1, 2]. Каждая третья беременная переносит эпизод инфекции мочевыводящих путей. Кратко охарактеризуем несколько факторов риска, предрасполагающих к развитию инфекции мочевыводящих путей во время беременности [3]. Во-первых, анатомо-физиологические особенности женского организма (короткая и широкая

уретра, близость уретры к естественным резервуарам инфекции – прямой кишке, влагалищу и «вагинализация» уретры).

Во-вторых, нарушение уродинамики, обусловленное:

- гипотонией и дискинезией/гипокинезией мочевыводящих путей вследствие нарастания концентрации эстрадиола, других эстрагенов и прогестерона, а также повышением концентрации глюкокортикоидов;
- развитием пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса;
- механическим сдавлением во второй половине беременности мочеточников увеличенной и ротируемой вправо маткой и расширенными яичниковыми венами;
- ослаблением в конце беременности сфинктера уретры.

В-третьих, изменение свойств мочи, проявляющееся щелочной реакцией вследствие бикарбонатурии на фоне собственного беременности возрастания скорости клубочковой фильтрации.

В-четвертых, различные гинекологические заболевания преимущественно инфекционного генеза и различные заболевания



почек и мочевыводящих путей (врожденные аномалии развития, хронический гломерулонефрит, наследственные нефриты, диабетическая нефропатия, интерстициальный нефрит, трансплантированная почка, поражение почек при системных васкулитах и т.д.). Кроме того, ранее перенесенные эпизоды инфекции мочевыводящих путей.

В-пятых, генетическая предрасположенность. Иммунная система человека распознает микробные или вирусные частицы с помощью специальных рецепторов, среди которых важнейшая роль принадлежит так называемым связывающим кишечную палочку Toll-like-рецепторам (TLRs), расположенным в различных отделах нефрона.

Классификация инфекций мочевыводящих путей

По локализации инфекционного процесса различают инфекции нижних (цистит, уретрит) и верхних (пиелонефрит) мочевыводящих путей, по происхождению – внебольничные и внутригоспитальные, по течению – неосложненные и осложненные [1, 4–7]. Разделение инфекций на неосложненные и осложненные в реальной клинической практике часто бывает затруднительным [8, 9]. Только при отсутствии каких-либо нарушений оттока мочи из почек или мочевого пузыря, структурных изменений в почках или мочевыводящих путях, а также серьезных сопутствующих заболеваний можно говорить о неосложненном течении инфекции мочевыводящих путей.

Факторы, осложняющие течение инфекции мочевыводящих путей, многообразны. Признаком осложненной инфекции является нарушение уродинамики, вызванное обструктивными причинами, нейрогенными расстройствами, пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Наличие инородных тел (стентов, конкрементов) и операций на мочевыводящих путях в анамнезе, в том числе транс-

плантация почки, также относит инфекцию в разряд осложненных. Наконец, инфекция признается осложненной при сопутствующих заболеваниях (сахарном диабете, почечной и печеночной недостаточности, иммуносупрессивных состояниях, серповидно-клеточной анемии), инфекциях, передаваемых половым путем, вирусных инфекциях.

Инфекции мочевыводящих путей в период беременности считаются осложненными даже при отсутствии предшествующих урологических и нефрологических заболеваний и сопутствующего заболевания со стороны внутренних органов [10]. Это обусловлено развитием гипотонии и дилатации мочевыводящих путей, а также формированием пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса.

Этиология инфекций мочевыводящих путей

Основным возбудителем инфекций мочевыводящих путей является уропатогенная кишечная палочка [2, 11–13].

Сведения о современной структуре возбудителей осложненной внебольничной инфекции мочевыводящих путей, в том числе у беременных (17%), были получены в ходе отечественного многоцентрового исследования ДАРМИС (2010–2011), проведенного в лечебно-профилактических учреждениях 20 городов России, а также Белоруссии и Казахстана [4, 14]. Из всего количества (987) изученных штаммов возбудителей 614 были получены от лиц с осложненной инфекцией мочевыводящих путей (табл. 1).

Результаты исследования ДАРМИС показали, что кишечная палочка по-прежнему является доминирующей в этиологической структуре осложненной внебольничной инфекции мочевыводящих путей, а у беременных она является причиной заболевания в 80% случаев. Кроме того, данное исследование засвидетельствовало у беременных факт отсутствия синегнойной палочки в структуре

Таблица 1. Структура возбудителей осложненной внебольничной инфекции мочевыводящих путей (ДАРМИС, 2010–2011) [4]

Возбудитель	Частота выделения
<i>Escherichia coli</i>	62,05%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10,1%
<i>Proteus mirabilis</i>	5,21%
<i>Staphylococcus</i> spp.	4,39%
<i>Enterococcus</i> spp.	4,39%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,72%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2,61%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,98%
<i>Morganella morganii</i>	0,81%
<i>Candida</i> spp.	0,88%
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,64%
<i>Citrobacter</i> spp.	0,64%
Другие	2,58%

возбудителей внебольничной инфекции мочевыводящих путей.

Патогенез инфекций мочевыводящих путей

Источником инфекций мочевыводящих путей как у беременных, так и в общей популяции является нормальная микрофлора, колонизирующая периуретральную область. В частности, кишечная палочка представляет собой бактериальный комменсал, то есть непатогенный микроорганизм, живущий за счет макроорганизма, но не приносящий ему вреда. Инфицирование происходит восходящим путем за счет наличия у уропатогенной кишечной палочки дополнительных факторов вирулентности, которые обеспечивают ей проникновение и нахождение в мочевыводящих путях. К этим факторам относятся:

- фимбрии (пили), которые являются адгезивными органеллами, обеспечивающими связывание бактерий с тканями хозяина;
- жгутик, обеспечивающий потенциальную способность к восходящему распространению по мочевым путям даже в отсутствие обструкции и рефлюкса;
- способность формировать бактериальные сообщества (био-

пленки) не только на слизистой оболочке мочевых путей, но и внутри эпителиальных клеток мочевого пузыря.

Критерии диагностики инфекций мочевыводящих путей

Диагноз инфекции мочевыводящих путей беременной устанавливается на основании следующих критериев: перенесенная ранее инфекция мочевыводящих путей, клинические симптомы инфекций верхних или нижних мочевых путей (бессимптомное или малосимптомное течение характерно только для хронического пиелонефрита в фазе латентного течения или ремиссии), лейкоцитурия/пиурия и бактериурия. Только выявление лейкоцитурии/пиурии для установления диагноза инфекции мочевыводящих путей недостаточно. Кроме того, источником лейкоцитурии/пиурии могут быть не только мочевые, но и половые органы женщины.

Следует помнить о возможности обнаружения лейкоцитурии/пиурии в отсутствие бактериурии. Такая ситуация может возникнуть при самостоятельно начатом антибактериальном лечении или инфекции мочевыводящих путей, вызванной редкими возбудителями (микобактериями, грибами, хламидиями, уреаплазмами, гонококками, вирусом герпеса). В свою очередь лейкоцитурия может иметь место и при неинфекционном почечном заболевании (гломерулопатии, интерстициальном нефрите, врожденных аномалиях развития почек), а также при вагинальной контаминации и гельминтозах [15]. При диагностике инфекций мочевыводящих путей прежде всего следует оценивать не критерий пиурии, а титр бактериурии.

Варианты течения инфекций мочевыводящих путей

Инфекция мочевыводящих путей у беременных может иметь следующие варианты течения [3, 16]:

- бессимптомная бактериурия;
- острый уретрит (негонококковый) – воспаление слизистой

оболочки мочеиспускательного канала;

- острый цистит или рецидивирующий цистит – воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря;
- пиелонефрит – инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением интерстициальной ткани, лоханки и чашечек.

Бессимптомная бактериурия

Бессимптомная бактериурия – это микробиологический диагноз, который основывается на исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки, чтобы максимально ограничить рост бактерий. Диагноз бессимптомной бактериурии может быть установлен при выявлении 10^5 КОЕ/мл одного штамма бактерий в двух пробах мочи, взятых с промежутком более 24 часов при отсутствии клинических проявлений инфекций мочевыводящих путей.

Распространенность бессимптомной бактериурии среди беременных колеблется от 1,9 до 9% (в среднем – 6%). В целом все женщины с почечной патологией в период гестации входят в группу риска развития бессимптомной бактериурии.

Бессимптомная бактериурия оказывает негативное влияние на течение беременности, повышая риск развития анемии, преждевременных родов, фетоплацентарной недостаточности, внутриутробного инфицирования плода, перинатальной смертности. У 11–40% женщин с бессимптомной бактериурией развивается гестационный пиелонефрит.

Выработаны следующие рекомендации по диагностике и лечению бессимптомной бактериурии у беременных.

Во-первых, скрининг на бактериурию выполняется как минимум один раз на ранних сроках беременности (12–16 недель) и в случае положительного результата проводится повторный посев мо-

чи на флору. При наличии одного и того же возбудителя в титрах 10^5 КОЕ/мл и более назначается лечение (степень доказательности А (высокая), уровень рекомендации I (сильный)).

Во-вторых, продолжительность антибактериальной терапии зависит от препарата: или однократный прием, или лечение в течение пяти – семи дней. Антибактериальный препарат выбирается с учетом результатов бактериологического исследования (степень доказательности А (высокая), уровень рекомендации II (средний)). Препаратом первой линии для лечения бессимптомной бактериурии начиная со второго триместра беременности является фосфомицина трометамол.

В-третьих, через семь дней после проведенного лечения необходимо повторить посев мочи на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам (степень доказательности А (высокая), уровень рекомендации III (слабый)).

В-четвертых, нет каких-либо данных за или против проведения повторного скрининга на поздних сроках беременности у женщин с отрицательным результатом на бессимптомную бактериурию в ранние сроки гестации.

Как правило, бактериурия выявляется у беременных, страдающих хроническим пиелонефритом [13] и имеющих в анамнезе повторные эпизоды инфекций мочевыводящих путей на фоне врожденных аномалий мочевой системы, диабетической нефропатии, нейротического мочевого пузыря (врожденного или приобретенного), мочекаменной болезни, заболеваний, требующих проведения иммуносупрессивной терапии. Кроме того, частота бактериурии у женщин с хроническим гломерулопатией также высока (45%). Следовательно, пациентки с урологическими или нефрологическими заболеваниями входят в группу риска по присоединению инфекции мочевыводящих путей. Изолированная бактериурия, определяемая у беременных



с хроническим пиелонефритом, не может трактоваться как бессимптомная бактериурия. Ее наличие соответствует латентному течению хронического пиелонефрита.

Острый цистит

Распространенность острого цистита среди беременных составляет 1–2%. Течение острого цистита характеризуется:

- клинической симптоматикой (дизурия, максимально выраженная в конце акта мочеиспускания, частые императивные позывы на мочеиспускание, боль над лобком);
- лейкоцитурией/пиурией (более 10 клеток в 1 мкл нецентрифугированной мочи);
- бактериурией в титре 10^2 КОЕ/мл (для колиформных микроорганизмов) и 10^5 КОЕ/мл (для других уропатогенов) в средней порции утренней мочи;
- терминальной гематурией (может отсутствовать).

Клиницисту следует четко определить причину синдрома острой развившейся дизурии, которая может иметь место не только при остром цистите, но и при воспалительных заболеваниях влагалища и мочеиспускательного канала [3]. Наличие бактериурии является определяющим критерием в диагностике острого цистита в отличие от острого уретрита. Острый уретрит имеет сходную клиническую картину, но протекает без бактериурии, его возбудителями могут быть вирусы, гонококки, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы.

Антибактериальная терапия инфекций нижних мочевыводящих путей

Антимикробные лекарственные средства являются основным и обязательным компонентом терапии инфекций нижних мочевыводящих путей у беременных. По мнению экспертов Европейской ассоциации урологов, не следует назначать для лечения инфекций мочевыводящих путей антибактериальные препараты, если ре-

Таблица 2. Резистентность кишечной палочки к антибактериальным лекарственным средствам при осложненной инфекции мочевыводящих путей

Антимикробный препарат	Вся популяция пациентов	Беременные с заболеваниями почек (Московская область)
Ампициллин	45,1%	61%
Амоксициллин/клавуланат	12,6%	42,2%
Амикацин	1,5%	13,3%
Имипенем	0%	0%
Эртапенем	0%	0%
Цефотаксим	12,1%	–
Цефтазидим	5,8%	8,9%
Цефиксим	14,7%	26,7%
Цефтибутен	4,5%	6,7%
Цефипим	10,0%	22,2%
Ципрофлоксацин	19,2%	20%
Левифлоксацин	17,6%	20%
Нитрофурантоин	2,4%	24,2%
Фосфомицина трометамол	2,1%	2,2%

зистентность уропатогенов к ним превышает 10–20% [10].

Согласно многоцентровому российскому исследованию ДАРМИС (2010–2011) кишечная палочка, выделенная при осложненном течении инфекции мочевыводящих путей, имеет высокую резистентность к ампициллину, ципрофлоксацину, левофлоксацину [4]. Проведенное в Московской области (на базе Московского областного НИИ акушерства и гинекологии) в рамках исследования ДАРМИС определение резистентности кишечной палочки, выделенной у беременных с инфекцией мочевыводящих путей, показало некоторые различия в сравнении с общероссийскими результатами (табл. 2).

Резистентность кишечной палочки оказалась высокой не только к ампициллину, но и амоксициллину/клавуланату, некоторым представителям цефалоспоринов, фторхинолонов, а также нитрофурантоину. Настораживает частота обнаружения штаммов кишечной палочки с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра, которая значительно выше в Московской области, чем в целом по России (25 против 9,6%). Это свидетельствует

о необходимости пересмотра существующих алгоритмов назначения эмпирической антибактериальной терапии при инфекциях мочевыводящих путей в Московской области. Кроме того, существенная разница между показателями резистентности кишечной палочки к отдельным лекарственным средствам по России и Московской области подчеркивает целесообразность регулярного мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей в каждом отдельно взятом регионе страны.

При проведении антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей следует учитывать фармакокинетические характеристики препаратов и локализацию инфекции. При инфекциях нижних мочевыводящих путей (бессимптомной бактериурии, цистите) антибактериальные препараты должны создавать высокую концентрацию в моче, при пиелонефрите (остром, активной фазе хронического) – в паренхиме почек, моче и сыворотке крови. Фармакокинетические особенности антибактериальных лекарственных средств в зависимости от варианта течения

Таблица 3. Фармакокинетические особенности антибактериальных лекарственных средств при инфекции мочевыводящих путей [27]

Группы лекарственных средств	Концентрация в моче	Концентрация в паренхиме почек	Кратность приема
Аминопенициллины	++	++	2–3
Цефалоспорины II–IV поколения	++	++	1–2
Карбапенемы	++	++	1, 3–4
Аминогликозиды	+++	+++	1
Нефторированные хинолоны	++	+	2–4
Фторхинолоны	+++	+++	1–2
Нитрофурантоин	+++	+	4
Фосфомицина трометамол	+++	+	1

инфекции мочевыводящих путей представлены в табл. 3.

Безопасность антибактериальных препаратов в отношении плода целесообразно оценивать по классификации, разработанной Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration – FDA) [17, 18].

Для лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных следует использовать следующие группы антимикробных препаратов [3, 14, 16, 19]:

- аминопенициллины (с ингибиторами бета-лактамаз);
- цефалоспорины II–IV поколения;
- фосфомицина трометамол;
- азтреонам;

■ карбапенемы (в качестве антибиотиков резерва).

При выявлении бессимптомной бактериурии у беременных показано проведение антибактериальной терапии. Адекватная терапия, назначаемая во втором триместре беременности с учетом выделенного возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам, уменьшает риск развития пиелонефрита в поздние сроки беременности (почти на 75%), преждевременных родов, внутриутробного инфицирования плода, рождения ребенка с низкой массой тела, а также неонатальной смертности.

Препаратом выбора при лечении бессимптомной бактериурии беременных и острого неосложненного цистита начиная со вто-

рого триместра беременности является фосфомицина трометамол. Фосфомицина трометамол представляет собой производное фосфоновой кислоты и является природным антибиотиком с широким спектром антибактериального действия. Он обладает бактерицидным эффектом за счет, во-первых, торможения начальных этапов синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий и, во-вторых, препятствия адгезии уропатогенных штаммов к клеткам эндотелия мочевыводящих путей. Для него характерно отсутствие перекрестной устойчивости с другими антибиотиками.

Назначение беременным с бессимптомной бактериурией фосфомицина трометамола в однократной дозе 3 г (желательно на ночь) высокоэффективно – излеченность составляет 93%.

Преимуществом бета-лактамов, в том числе цефалоспоринов, является их высокая клиническая и микробиологическая эффективность, а также высокая безопасность. Многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование семидневного лечения бессимптомной бактериурии (цефиксим 400 мг/сут однократно и амоксициллин/клавуланат 625 мг три раза в сутки) выявило частоту эрадикации уропатогенов в 98,1% случаев для цефиксима и 96,6% – для амоксициллина/клавуланата (различия не достоверны). Однако частота развития нежелательных явлений у пациенток, принимавших цефиксим, была значительно меньше, чем у пациенток, принимавших амоксициллин/клавуланат (1,7 и 17% соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, при назначении амоксициллина/клавуланата беременным повышается риск развития некротических энтероколитов у недоношенных новорожденных. Безопасность фурадонина (нитрофурантоина) при беременности доказана в больших популяционных исследованиях, однако его следует отменить за две-три неде-

Таблица 4. Схемы антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии и острого цистита [14]

Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия только при известной чувствительности возбудителя
<i>Бессимптомная бактериурия</i>		
Фосфомицина трометамол внутрь 3 г однократно Нитрофурантоин (только во втором триместре) внутрь 100 мг два раза в сутки, курс пять – семь дней	Цефтибутен внутрь 400 мг один раз в сутки, курс три – семь дней Цефиксим внутрь 400 мг один раз в сутки, курс пять – семь дней	Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг три раза в сутки, курс три – семь дней
<i>Острый цистит</i>		
Фосфомицина трометамол внутрь 3 г однократно Цефиксим внутрь 400 мг один раз в сутки, курс семь дней Цефуроским внутрь 250–500 мг два раза в сутки, курс семь дней	Нитрофурантоин (только во втором триместре) внутрь 100 мг три раза в сутки, курс семь дней	Цефуроским внутрь 250 мг два раза в сутки, курс семь дней Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг три раза в сутки, курс семь дней



Таблица 5. Состав и эффекты препарата Канефрон® Н

Действие	Травы/активные вещества		
	золототысячник (фенолкарбоновые кислоты/горечи)	любисток (фенолкарбоновые кислоты/эфирные масла/фталиды)	розмарин (фенолкарбоновые кислоты/эфирные масла/флавоноиды)
Диуретическое	+		+
Спазмолитическое	+	+	+
Антибактериальное	+	+	+
Сосудорасширяющее	+	+	+
Противовоспалительное и антиоксидантное	+	+	+
Антиадгезивное (подавление адгезии уропатогенной кишечной палочки к клеткам мочевого пузыря)	+	+	+
Нефропротективное	+		+

ли до родоразрешения вследствие угрозы развития гемолитической анемии у плода.

Схемы антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии и острого цистита, указанные в Российских национальных рекомендациях 2014 г., представлены в табл. 4.

Через 7–14 дней после первого курса антимикробной терапии бессимптомной бактериурии проводят микробиологическое исследование мочи. Если возбудитель не выявлен, лечение завершается. При обнаружении возбудителя назначается повторный курс терапии с бактериологическим контролем, который проводится ежемесячно до наступления родов даже при отсутствии возбудителей в моче. При наличии патогенных микроорганизмов после повторного курса терапии назначают супрессивную терапию до срока родоразрешения и в течение двух недель после родов: фосфомицина треметамол 3 г каждые десять дней или нитрофурантоин 50–100 мг один раз в сутки. Супрессивная терапия при рецидивирующем цистите включает либо прием 250 мг амоксициллина/цефалексина в течение одного месяца или посткоитально до родов, либо фосфомицина треметамол 3 г каждые десять дней до родов. В то же время, по мнению некоторых специалистов, у бере-

менных с рецидивирующим циститом чрезмерное употребление антимикробных препаратов нецелесообразно, эффективнее назначать курс лечения антибактериальными препаратами только в период обострения цистита во избежание роста резистентности возбудителей.

Фитопрепараты в лечении инфекций нижних мочевыводящих путей

Важным преимуществом лекарственных средств растительного происхождения является их безопасность. Фитотерапия назначается в фазе активного воспаления в комбинации с антибактериальными препаратами, в фазе ремиссии для пролонгирования терапевтического эффекта, а также с целью профилактики развития инфекций мочевыводящих путей у беременных, имеющих воспалительные урологические заболевания в анамнезе. В фазе активного воспаления могут назначаться отвары толокнянки, шалфея, шиповника, зверобоя, крапивы, ромашки, полевого хвоща, в период ремиссии – одуванчика, березовых почек, ромашки, крапивы, брусники. К травам, противопоказанным в период беременности, относятся барбарис, дьямянка, цимицифуга, можжевельник, ламинария, полынь, мята болотная, сангвинария.

Из официальных фитопрепаратов показано применение препарата Канефрон® Н (фармацевтическая компания «Бионорика СЕ», Германия), который представляет собой комбинированное лекарственное средство растительного происхождения. В состав препарата входит трава золототысячника, корень любистока и листья розмарина. Благодаря содержанию нескольких активных веществ (фенолкарбоновых кислот, эфирных масел, фталидов, флавоноидов) Канефрон® Н обладает разнонаправленным лечебным действием – диуретическим, спазмолитическим, антибактериальным, сосудорасширяющим, противовоспалительным, антиоксидантным, нефропротективным и антиадгезивным (подавляет адгезию уropатогенной кишечной палочки к клеткам мочевого пузыря) (табл. 5) [20].

Анализ безопасности и клинической эффективности препарата Канефрон® Н в акушерской практике показал отсутствие тератогенного, эмбриотоксического и фетотоксического эффектов, что позволяет применять его в комплексном лечении инфекций мочевыводящих путей на любых сроках беременности. Результаты многоцентрового исследования по применению препарата Канефрон® Н у 550 беременных не выявили признаков

акушерство

его фетотоксического действия [20]. Суммарные эффекты препарата Канефрон® Н (улучшение почечного кровотока с усилением клубочковой фильтрации, положительное влияние на уродинамику, антибактериальные и противовоспалительные свойства, стимуляция восстановительных процессов в почечном эпителии) в сочетании с высокой степенью безопасности обуславливают его использование у беременных в лечении и профилактике рецидивирования хронических и острых инфекций мочевыделительной системы.

Препарат Канефрон® Н (по два драже три раза в сутки) показан после проведения адекватной антибактериальной терапии по поводу острого цистита, обострения хронического цистита, острого пиелонефрита или активной фазы хронического пиелонефрита на этапе долечивания или в качестве средства для профилактики рецидивов вышеуказанных заболеваний.

Эффективная профилактика препаратом Канефрон® Н достигается при длительном применении – не менее трех-четырёх месяцев. Она может проводиться непрерывно вплоть до родоразрешения или прерывистыми курсами с перерывом в две-три недели.

Пиелонефрит

Классификация

Пиелонефрит – неспецифический инфекционно-воспалительный процесс с первоначальным и преимущественным поражением интерстициальной ткани, чашечно-лоханочной системы и канальцев почек с последующим вовлечением клубочков и сосудов – в период беременности может протекать в двух формах:

- 1) острый необструктивный и обструктивный пиелонефрит беременной (гестационный пиелонефрит, стадия серозного и гнойного воспаления);
- 2) хронический пиелонефрит (фаза активного течения – обострение – фаза латентного течения). Большую часть случаев пиело-

нефрита составляет гестационный пиелонефрит. Следует отметить: гестационный пиелонефрит – это острый воспалительный процесс, впервые проявившийся во время беременности у женщины, исходно не имевшей урологического заболевания. Следовательно, гестационный пиелонефрит не может быть в стадии ремиссии.

Хронический пиелонефрит в подавляющем большинстве случаев развивается на фоне какого-либо урологического заболевания, которое чаще всего сопровождается нарушением уродинамики. В отдельных случаях хронический пиелонефрит развивается до наступления беременности в результате повторно перенесенных острых пиелонефритов (без урологической патологии). Во время беременности возможно обострение воспалительного процесса в почках, что трактуется как активная фаза хронического пиелонефрита. Хронический пиелонефрит во время беременности может манифестировать эпизодом острого пиелонефрита. Дифференциальная диагностика гестационного пиелонефрита и обострения хронического пиелонефрита основывается на анамнестических данных и результатах лабораторно-инструментального обследования.

Эпидемиология

Согласно отечественным публикациям частота пиелонефрита среди беременных пациенток молодого возраста достигает 15–33,8%. В то же время заболеваемость гестационным пиелонефритом в развитых зарубежных странах составляет в среднем 2%. Эта разница обусловлена прежде всего эффективностью зарубежных медицинских программ, в основе которых выполнение представленных выше рекомендаций по диагностике и лечению бессимптомной бактериурии у беременных.

Гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита могут возникнуть на любом сроке беременности, но

наиболее часто во втором или начале третьего триместра (22–28 недель). Повышают риск развития пиелонефрита бессимптомная бактериурия, перенесенные ранее урологические заболевания, латентно протекающие заболевания почек, интеркуррентные воспалительные заболевания, местные факторы, усугубляющие нарушение уродинамики (крупный плод, узкий таз, многоводие, многоплодие), физические факторы (охлаждение, травма). Развитию пиелонефрита при беременности способствует также нарушение почечного кровотока – венозного оттока, вызванного расстройством уродинамики. Повышение внутривенного и внутривенного давления обуславливает сдавливание тонкостенных вен почечного синуса и разрыв зон чашечек в области свода, что приводит к попаданию инфекции из лоханки в венозное русло почки [2].

Патогенез

Как уже было сказано выше, возбудитель (чаще всего кишечная палочка) восходящим путем попадает в почку, где взаимодействует с Toll-like-рецепторами. Это вызывает развитие направленной на удаление бактерий из организма воспалительной реакции с активацией различных про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. Если такая реакция становится сверхмощной, то цитокины и хемокины повреждают почечную ткань с последующим развитием фиброза. Последний является причиной возникновения гипоксии почечной ткани, которая в свою очередь усугубляет интерстициальный фиброз.

Реже возбудитель проникает в почку гематогенным путем, вызывая острый гнойный пиелонефрит в первично неизмененных почках. Такой механизм развития пиелонефрита характерен для плазмокоагулирующего стафилококка и чаще наблюдается у больных сахарным диабетом.

Важная роль в развитии пиелонефрита у беременных отводит-



ся изменению неспецифической резистентности и иммунологической реактивности организма. Иммунодефицитное состояние регистрируется практически у каждой женщины. Оно проявляется снижением численности Т-лимфоцитов и увеличением В-лимфоцитов, подавлением фагоцитарной активности лейкоцитов, угнетением неспецифических факторов иммунной защиты (комплемента, лизоцима), нарастанием циркулирующих иммунных комплексов [3, 9, 21].

Клиническая картина

Особенности клинической картины гестационного пиелонефрита зависят от вирулентности возбудителя, степени распространения инфекции, срока беременности, наличия и степени выраженности нарушения пассажа мочи, а также наличия или отсутствия гнойно-деструктивных изменений почечной ткани [3, 21, 22].

Обычно развитию гестационного пиелонефрита предшествует острый цистит, в случае неадекватного лечения которого через два – пять дней уже появляются клинические симптомы пиелонефрита. Для классического течения гестационного пиелонефрита характерны признаки острого воспаления (лихорадка, интоксикация, боль в поясничной области). Пациентки жалуются на повышение температуры тела до 38–40°C, озноб с последующим обильным потоотделением. Подъемы температуры и ознобы повторяются от одного (обычно в вечернее время) до нескольких раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания. Женщины также жалуются на головную боль, тошноту, иногда рвоту. При осмотре обращает на себя внимание бледность кожных покровов, учащение дыхания и пульса.

Боль, связанная с растяжением почечной капсулы, чаще локализуется в поясничной области на стороне поражения и в зависимости от стадии распространения воспалительного процесса, наличия препятствий оттоку мочи

и деструктивных изменений носит тупой или острый характер. Боль может иррадиировать по ходу мочеточников в паховую область, бедро, промежность, а также в верхнюю часть живота. Боль усиливается при кашле, глубоком дыхании, в положении лежа на спине или на боку, противоположном стороне поражения.

Иногда для облегчения боли пациентки принимают вынужденное положение, наклоняясь в сторону больной почки, или укладываются на этот бок с прижатыми к животу ногами. При наличии препятствий оттоку мочи отмечается снижение диуреза. В случае развития гнойно-деструктивного поражения почки в процесс вовлекается паранефральная клетчатка с появлением напряжения мышц передней брюшной стенки.

При тяжелом течении гестационного пиелонефрита помимо описанной выше симптоматики могут развиваться осложнения беременности, вызванные пиелонефритом: боль внизу живота при угрозе преждевременного прерывания беременности, отеки, нарушения зрения, интенсивная головная боль при преэклампсии. При крайне тяжелом состоянии и нарастающей интоксикации могут присоединиться нарушения гемодинамики в виде тенденции к снижению артериального давления и проявления гепаторенального синдрома. Важным критерием тяжелого прогрессирующего течения пиелонефрита является гемодинамическая нестабильность, свидетельствующая об угрозе развития септического шока. О септическом шоке свидетельствуют выраженная бледность, цианотичность или иктеричность кожных и слизистых покровов, озноб, снижение температуры тела до субфебрильных значений, артериальная гипотензия (артериальное давление менее 90–80 мм рт. ст.) на фоне выраженной тахикардии и олигоанурии [3].

Следует отметить: классическое течение активной фазы хронического пиелонефрита у беременных

в последние годы изменилось в сторону малого проявления специфических клинических признаков. Пиелонефрит может протекать при субфебрильной или даже нормальной температуре тела и распознаваться преимущественно при тщательном сборе анамнеза и по лабораторным признакам. Проведенные нами исследования показали, что яркая клиническая картина острой стадии заболевания (боль в поясничной области, повышение температуры тела, дизурические явления) была характерна для 70% пациенток с гестационным пиелонефритом, но только для 30% с хроническим пиелонефритом и лишь для 15% с хроническим пиелонефритом на фоне другого сопутствующего нефрологического или урологического заболевания. Напротив, 33–47% пациенток с хроническим пиелонефритом имели стертую клиническую картину воспалительного процесса без повышения температуры тела и признаков интоксикации.

Существенные коррективы в клиническую картину пиелонефрита вносит сахарный диабет. Так, по нашим данным, острый пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита у беременных с диабетической нефропатией в 17% случаев не сопровождалось типичными признаками заболевания – ознобом, повышением температуры тела, болями в поясничной области, дизурическими явлениями и симптомами интоксикации. У таких больных доминировали проявления декомпенсации сахарного диабета: неожиданное ухудшение гликемического профиля, развитие кетоацидоза, появление или быстрое нарастание альбумин- или протеинурии, тошнота, многократная рвота, боль в эпигастриальной области, симптомы энтерита или энтероколита, а также обезвоживание организма и электролитные нарушения [2].

Острый пиелонефрит у беременных на третьей и выше стадии хронической болезни почек может проявляться внезапным повышением сывороточной кон-

центрации креатинина и дальнейшим снижением скорости клубочковой фильтрации, присоединением или усугублением артериальной гипертензии, необъяснимым ухудшением общего состояния [2].

Диагностика

Диагноз гестационного пиелонефрита устанавливается на основании клинической симптоматики, лабораторных признаков воспаления, мочевого синдрома и результатов визуализирующих методов обследования.

При выраженной клинической картине пиелонефрита во время беременности постановка диагноза заболевания не вызывает затруднений. При стертой клинической картине ведущими в диагностике пиелонефрита являются результаты лабораторного исследования крови и мочи. В общем анализе крови определяются лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет увеличения палочкоядерных форм, увеличение скорости оседания эритроцитов. При хронических формах пиелонефрита как в стадии ремиссии, так и в стадии активного воспаления, согласно нашим данным, у 35–38% беременных выявляется относительная или абсолютная лимфоцитопения (менее 18%), что свидетельствует в пользу имеющегося у них иммунодефицита. Постепенно может развиваться гипохромная анемия. К лабораторным признакам воспаления относятся также обнаружение в крови острофазовых белков – С-реактивного белка, альфа-1- и альфа-2-глобулинов.

Мочевой синдром характеризуется лейкоцитурией/пиурией (≥ 10 лейкоцитов в поле зрения в 1 мл нецентрифугированной мочи или ≥ 100 в 1 мкл нецентрифугированной мочи), бактериурией ($\geq 10^4$ КОЕ/мл), умеренной протеинурией (до 1 г/сут) и микрогематурией. Лейкоцитурия/пиурия подтверждается при исследовании мочи по Нечипоренко: количество лейкоцитов превышает 4×10^9 /л

(или > 4000 в 1 мл). Для беременных с клинической симптоматикой и лейкоцитурией/пиурией минимальным диагностическим критерием инфицирования мочевыводящих путей служит бактериурия в титре 10^3 КОЕ/мл, а при симптомах цистита – 10^2 КОЕ/мл.

Отсутствие лейкоцитурии не исключает наличия острого пиелонефрита и может иметь место при обструкции мочевых путей, а также при гнойно-деструктивном поражении почки (карбункуле, абсцессе) и минимальном вовлечении в процесс мочевых путей. Только одной лейкоцитурией недостаточно для установления диагнозов гестационного пиелонефрита или обострения хронического пиелонефрита. Всегда требуется уточнение источника лейкоцитурии, который может находиться вне мочевого тракта или не являться следствием его воспаления.

Наличие бактериурии даже в диагностическом титре у беременных с хроническим пиелонефритом также не свидетельствует о его обострении. В данном случае правильнее говорить о латентном течении хронического пиелонефрита (и обязательно проводить лечение бактериурии).

При ультразвуковом исследовании у беременных с гестационным пиелонефритом обнаруживаются относительное увеличение размеров почек, ограничение или отсутствие подвижности, утолщение почечной паренхимы, расширение чашечно-лоханочной системы, неоднородность ее содержания, изменение эхогенности паренхимы, изменение паранефральной клетчатки за счет ее отека, ограничение подвижности купола диафрагмы, появление жидкости в плевральном синусе. Данные изменения зависят от стадии и формы развития пиелонефрита и должны трактоваться с учетом клинической картины во избежание серьезных диагностических ошибок.

У беременных с хроническим пиелонефритом в период активной фазы воспаления помимо выше описанных изменений в крови

и моче могут регистрироваться следующие функциональные расстройства:

- нарушение способности почек к осмотическому разведению и концентрированию мочи (проба С.С. Зимницкого);
- повышение концентрации креатинина в сыворотке крови;
- снижение величины скорости клубочковой фильтрации.

При ультразвуковом исследовании почек визуализируются деформация контура, уменьшение линейных размеров и толщины паренхимы почки. Могут также обнаруживаться конкременты.

Дифференциальная диагностика

Диагноз инфекции мочевыводящих путей (острого пиелонефрита) во время гестации следует дифференцировать:

- с нижнедолевой пневмонией;
- холецисто-панкреатитом;
- сальпингоофоритом, осложненным пельвиоперитонитом;
- преэклампсией (в сроках после 20 недель беременности);
- декомпенсацией сахарного диабета (в случае его наличия), которая всегда возникает на фоне острого пиелонефрита; возможна также манифестация впервые выявленного сахарного диабета при остром пиелонефрите;
- угрозой прерывания беременности и преждевременных родов;
- передозировкой иммуносупрессивных препаратов и отторжением почечного трансплантата у пациенток с почечным трансплантатом.

Осложнения

Гестационный пиелонефрит и хронический рецидивирующий пиелонефрит у беременных могут привести к серьезным осложнениям – инфекционно-токсическому шоку, сепсису, острому почечному повреждению, паранефриту и др. [3, 23–25].

При инфекционно-токсическом шоке эффект терапии определяется адекватным восстановлением уродинамики наряду с про-

тивошоковыми мероприятиями. Инфекционно-токсический шок также может быть вызван обструкцией мочевых путей и приемом антибиотиков, обладающих бактерицидным действием, которое приводит к массивной гибели микробов и выбросу эндотоксина. В этой связи главным принципом антимикробной терапии при остром обструктивном пиелонефрите является назначение антибиотиков после восстановления уродинамики.

Острое почечное повреждение развивается не только при двустороннем остром гнойном пиелонефрите, но и при одностороннем гнойно-деструктивном поражении почки из-за токсического влияния на контралатеральную почку. Оно констатируется в следующем случае:

- повышение креатинина сыворотки на 26,5 мкмоль/л и более в течение 48 часов;
- повышение креатинина сыворотки в 1,5 раза и выше по сравнению с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что повышение произошло в течение предшествующих семи дней);
- снижение объема мочи менее 0,5 мл/кг/ч в течение шести часов.

Паранефрит всегда развивается вторично на фоне гнойного пиелонефрита, особенно при обструкции мочевых путей. Некротический папиллит может быть осложнением как острого, так и активной фазы хронического пиелонефрита, а также следствием специфического поражения почек (туберкулез). Течение пиелонефрита у беременных может осложниться респираторным дистресс-синдромом с печеночными и гематологическими нарушениями, синдромом чрезмерного растяжения и/или гипертензии почечной лоханки (мочеточников) с разрывом мочевых путей, а также акушерской патологии: преэклампсией, фетоплацентарной недостаточностью и внутриутробным инфицированием.

Лечение

Трудности лечения острого (гестационного) и обострения хронического пиелонефрита во время беременности сопряжены с рядом факторов, таких как высокая вирулентность грамотрицательной флоры, вызывающей заболевание, часто регистрирующаяся полирезистентность этой флоры к антибактериальным препаратам, ограниченный выбор антибактериальных лекарственных средств и наличие иммунодефицитного состояния у беременных.

Лечение острого или активной фазы хронического пиелонефрита у беременных проводится только в условиях стационара. Первый этап предполагает восстановление нормального пассажа мочи по мочевыводящим путям [3]. С этой целью рекомендуются следующие манипуляции. Во-первых, позиционная дренирующая терапия: положение на здоровом боку с приведенными к животу ногами и приподнятым ножным концом кровати или коленно-локтевое положение, что способствует отклонению матки и уменьшению давления на мочеточники. Во-вторых, установка стента желательно с покрытием, который может длительно находиться (четыре – шесть месяцев) в мочевых путях. Стентирование мочевых путей требует строгого соблюдения беременными режима частого мочеиспускания для предотвращения возникновения пузырно-мочеточникового рефлюкса, ежемесячного ультразвукового исследования почек и своевременной замены стентов. Беременные со стентированием мочевых путей должны находиться под динамическим наблюдением уролога вплоть до родов. Родоразрешение проводится на фоне стентирования мочевых путей, удаление стента выполняется через четыре – шесть недель после родов. В-третьих, чрескожная пункционная нефростомия, основным показанием к которой служит четко выявляемое при ультразвуковом исследовании нарушение оттока мочи по верхним

мочевым путям и невозможность по техническим или иным причинам выполнить стентирование верхних мочевых путей. Этот тип восстановления уродинамики является предпочтительным у пациенток с хронической болезнью почек и сахарным диабетом. В-четвертых, открытая нефростомия. Показанием к открытой нефростомии, декапсуляции почки, рассечению или иссечению карбункулов, вскрытию и дренированию абсцессов почки и забрюшинного пространства являются выраженные гнойно-деструктивные изменения в почке на фоне обструкции мочевых путей.

Острый пиелонефрит беременных требует проведения комплексной терапии, но на результаты лечения оказывают влияние два основных момента: своевременное и адекватное дренирование мочевых путей и стартовая эмпирическая антибактериальная терапия. Антибактериальная терапия должна начинаться сразу после восстановления уродинамики и дренирования гнойных очагов и проводиться на фоне инфузионной терапии (профилактики бактериального шока). Выбор антибактериального лекарственного средства для эмпирического лечения проводится с учетом наиболее вероятного возбудителя. Эффективность терапии оценивается через 48–72 часа. При отсутствии эффекта определяется адекватность дренирования мочевых путей и гнойных очагов и тщательно анализируется применяемая на первом этапе схема антибактериальной терапии. Антибактериальная терапия корректируется после получения результатов бактериологического исследования мочи и крови, забор материалов для которых должен выполняться до начала лечения. Схемы антибактериальной терапии гестационного и обострения хронического пиелонефрита, приведенные в Российских национальных рекомендациях 2014 г., представлены в табл. 6. Предпочтение следует отдавать внутривенному введению анти-

Таблица 6. Схемы антибактериальной терапии гестационного и обострения хронического пиелонефрита [14]

Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия только при известной чувствительности возбудителя
Цефотаксим в/в или в/м 1 г три-четыре раза в сутки	Эртапенем в/в или в/м 1 г один раз в сутки 10–14 дней	Цефуроксим в/в, в/м или внутрь 750–1500 мг три раза в сутки
Цефтриаксон в/в или в/м 1 г один-два раза в сутки	Имипенем/циластатин в/в 500 мг четыре раза в сутки 14 дней	Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г три раза в сутки или внутрь 625 мг три раза в сутки
Цефтибутен внутрь 400 мг один раз в сутки	Меропенем в/в 1 г три раза в сутки 14 дней	
Цефиксим внутрь 400 мг один раз в сутки	Пиперациллин/тазобактам в/в 2,25 г четыре раза в сутки 14 дней Тикарциллин/клавуланат в/в 3,2 г три раза в сутки 14 дней Цефоперазон/сульбактам в/в 2–4 г три раза в сутки 14 дней	

биотиков, что позволит быстро создать терапевтическую концентрацию лекарственного средства в паренхиме почек, моче, сыворотке крови. После стабилизации состояния больной целесообразен переход на пероральное применение этого же препарата или препарата, относящегося к этой группе.

В целом длительность антибактериального лечения должна составлять не менее трех недель, поскольку при двухнедельной терапии частота рецидива достигает 60%. При тяжелом течении пиелонефрита и угрозе развития уросепсиса возможно применение карбапенемов, в том числе имипенема, относящегося к С классу безопасности лекарственных средств по классификации FDA. Это возможно, если, по мнению клинициста, ожидаемая польза от применения антибиотика превышает потенциальное отрицательное влияние на внутриутробное состояние плода. Дозы антибактериальных лекарственных средств у пациенток со сниженной функцией почек (хроническая болезнь почек третьей стадии и выше) рассчитываются по скорости клубочковой фильтрации.

К ранним – через 48–72 часа – критериям эффективности антибактериальной терапии пиелонефрита относятся исчезновение болей, прекращение ознобов, снижение лихорадки, уменьше-

ние интоксикации, улучшение показателей анализов крови. К поздним – через 14–30 дней – отсутствие рецидивов лихорадки и отрицательные результаты бактериологического исследования мочи (повторно) на третий – седьмой день после окончания антибактериальной терапии.

Симптоматическая терапия включает потребление жидкости с учетом инфузионной терапии (после восстановления пассажа мочи) до 2,5–3 л/сут, обеспечение ежедневного опорожнения кишечника, коррекцию микробиоценоза влагалища и кишечника, повышение неспецифической резистентности и иммунологической реактивности организма, назначение (по показаниям) десенсибилизирующих, спазмолитических и противоязвенных препаратов.

С целью коррекции микробиоценоза желудочно-кишечного тракта в комплекс лечения следует вводить эубиотики в виде живых йогуртовых культур, Лактобактерин по пять доз три раза в день после окончания терапии антибиотиками в течение десяти дней. Хорошие результаты получены при применении клюквенных и брусничных соков в сочетании с культурами лактобацилл. С целью восстановления нормальной флоры влагалища эубиотики применяются в виде вагинальных свечей два раза в сутки в течение 14 дней.

Для коррекции иммунологической реактивности и неспецифической резистентности, а также для профилактики и/или лечения фетоплацентарной недостаточности назначают Кокарбоксилузу, Курантил, Эссенциале Н, Актотегин. Их обычно применяют в течение двух недель в средних терапевтических дозах в период реконвалесценции сразу после обострения пиелонефрита или планово при сроке беременности 23–25 и 29–32 недели. У беременных с хроническим пиелонефритом целесообразно применение указанного комплекса препаратов перед родоразрешением. В качестве иммуномодулятора женщинам с хроническим пиелонефритом с 14 недель гестации целесообразно назначать Виферон – генно-инженерный альфа-2-интерферон, ассоциированный с антиоксидантами. Препарат обладает вирусцидным, иммуномодулирующим и интерферон-корректирующим действием [2]. При первой манифестации гестационного или обострения хронического пиелонефрита с классическим клиническим течением заболевания Виферон назначают в период реконвалесценции по схеме: 500 тыс. МЕ дважды в сутки ректально в течение десяти дней, далее 500 тыс. МЕ дважды в сутки ректально – два раза в неделю. При хроническом пиелонефрите назначают профилактические курсы 150 тыс. МЕ ректально дважды в сутки в течение десяти дней через каждые четыре – шесть недель.

Особенности течения беременности

Женщины, перенесшие гестационный пиелонефрит и страдающие хроническим пиелонефритом, относятся к группе высокого риска возникновения таких осложнений беременности, как фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки внутриутробного роста плода, внутриутробное инфицирование плода, невынашивание, анемия, перинатальная заболеваемость и смертность [3,



24–26]. Проведенные нами исследования подтвердили: степень риска возникновения большинства перечисленных осложнений напрямую зависит от формы пиелонефрита, хотя вероятность неосложненного течения беременности и рождения здоровых детей также не отрицается при любых его формах (табл. 7).

Тяжелая преэклампсия чаще всего развивается у пациенток с хронической пиелонефритом на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевыводящих путей (6%), мочекаменной болезни (10,7%), хронической почечной недостаточности (33%).

Беременные с острым пиелонефритом и его хроническими формами имеют различную степень изменения клеточного метаболизма, гемодинамики и неспецифической резистентности организма. Это в свою очередь влияет на формирование фетоплацентарного комплекса и позволяет прогнозировать частоту перинатальных осложнений и заболеваемости новорожденных. Гестационный пиелонефрит, протекающий без выраженных метаболических и гемодинамических нарушений, приводит к умеренному риску развития перинатальных осложнений, заболеваемость новорожденных соответствует 320%. При хроническом пиелонефрите, манифестирующем во время беременности на фоне исходных метаболических нарушений и умеренных изменений гемодинамики, риск перинатальных осложнений достаточно высок, а заболеваемость новорожденных составляет 520%. Для хронического пиелонефрита, протекающего на фоне сопутствующего урологического или нефрологического заболевания, характерны исходно выраженные метаболические, гемодинамические и уродинамические расстройства в организме матери, что приводит к максимальному риску развития перинатальных осложнений: заболеваемость новорожденных достигает 730% [2].

С целью профилактики и/или лечения фетоплацентарной недостаточности показано проведение комплекса мероприятий с целью повышения резистентности организма матери к инфекции и снижения выраженности гипоксии плода (назначение Актовегина, Эссенциале Н, Курантила, ксантинола никотината). Применение этих препаратов особо актуально спустя 10–14 дней после острой стадии заболевания, когда развивается так называемая следовая реакция, выражающаяся в снижении продукции плацентарных и плодовых гормонов. При обострении пиелонефрита после 16 недель гестации в связи с высоким риском прерывания беременности в момент обострения обоснованно назначение токолитических препаратов (Гинипрала).

Перинатальные осложнения при инфекциях мочевыводящих путей могут быть достаточно серьезными, что послужило основанием для создания в ряде зарубежных стран специальных программ по выявлению и лечению этой патологии среди беременных. В России в настоящее время подобные программы отсутствуют. Между тем очень важны обследование и лечение пациенток, имеющих почечную патологию, до наступления беременности или в ранние сроки гестации, когда еще возможно скорректировать метаболические, гемо- и уродинамические нарушения.

Мнение о целесообразности прерывания беременности при гнойных формах пиелонефрита в настоящее время пересмотрены. Гнойно-воспалительный процесс в почках после прерывания беременности продолжает прогрессировать и требует того же комплекса лечебных мероприятий, что и во время беременности. В этой связи очевидна возможность сохранения беременности на фоне адекватной и рациональной комплексной терапии пиелонефрита.

Особенности ведения родов

Роды у беременных, перенесших гестационный пиелонефрит или страдающих хроническим пиелонефритом, как правило, протекают самопроизвольно. Индукция родов показана в случае развития острого почечного повреждения, тяжелой преэклампсии, мочекаменной болезни при возникновении почечной колики, не поддающейся купированию, и прогрессирующей фетоплацентарной недостаточности.

Способ родоразрешения выбирается индивидуально. Нефрологическими показаниями к плановому кесареву сечению у пациенток с пиелонефритом служат выраженный гидронефроз с риском разрыва почки в родах, нейрогенный мочевой пузырь, тазовая дистопия почки, препятствующая рождению плода через естественные родовые пути. Показанием к экстренному кесареву сечению может стать

Таблица 7. Частота осложнений беременности в зависимости от формы пиелонефрита

Осложнение беременности	Пиелонефрит		
	гестационный	хронический	хронический на фоне нефрологической и урологической патологии
Преэклампсия	18%	30%	58%
Угроза преждевременных родов	20%	34%	50%
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	16%	31%	59%
Синдром задержки внутриутробного роста плода	14%	27%	46%
Снижение гормональной функции фетоплацентарного комплекса	18%	29%	42%

Таблица 8. Схемы антибактериальной терапии пиелонефрита после родов [14]

Терапия выбора	Альтернативная терапия
<i>Послеродовый период</i>	
Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г три раза в сутки; внутрь 0,625 г три раза в сутки	Тикарциллин/клавуланат в/в 3,2 г три-четыре раза в сутки
Левифлоксацин в/в или внутрь 500 мг один раз в сутки	Цефотаксим в/в или в/м 1–2 г два-три раза в сутки
Офлоксацин в/в или внутрь 200 мг два раза в сутки	Цефтазидим в/в или в/м 1–2 г два-три раза в сутки
Ципрофлоксацин в/в 500 мг два раза в сутки; внутрь 500 мг два раза в сутки	Цефтриаксон в/в или в/м 1–2 г один раз в сутки
	Гентамицин в/в или в/м 3–5 мг/кг/сут
	Имипенем/циластатин в/м 500 мг два раза в сутки
<i>Период лактации</i>	
Цефаклор внутрь 250 мг три раза в сутки	Гентамицин в/в или в/м 3–5 мг/кг/сут
Цефтибутен внутрь 400 мг один раз в сутки	Азтреонам в/в 1 г один раз в сутки

сочетание врожденных аномалий развития мочевой системы с аномалиями развития половой системы, однако данный вопрос решается строго индивидуально при наблюдении за развитием родовой деятельности и динамики открытия маточного зева в родах. Пиелонефрит почечного трансплантата не препятствует успешному родоразрешению через естественные родовые пути при их готовности к родам. Если имеются акушерские показания к кесареву сечению, то для того чтобы избежать риска повреждения почечного трансплантата и его мочеточника, желательна присутствие на операции хирурга-трансплантолога.

Для обезбоживания у пациенток с гестационным и хроническим пиелонефритом предпочтительно применять длительную эпидуральную анестезию. Такой вид обезбоживания показан беременным с хроническим пиелонефритом на фоне сопутствующего урологического или нефрологического

заболевания, поскольку эти пациентки изначально имеют выраженные изменения гемодинамики и высокий риск их усугубления в родах.

Показания к прерыванию беременности и экстренному родоразрешению обсуждаются после проведения обследования функции почек в стационарных условиях совместно с нефрологом, урологом и акушером-гинекологом на основании приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 декабря 2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» [26].

У всех пациенток, перенесших в период беременности гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита, в послеродовом периоде сохраняется высокий риск возникновения рецидива заболевания. Обычно рецидив пиелонефрита развивается на третьи-четвертые или 12–14-е сутки после родов. Таким

женщинам до выписки из родильного дома необходимо провести обследование, включающее общий анализ крови, общий анализ и посев мочи, ультразвуковое исследование почек, матки. С целью профилактики рецидива пиелонефрита назначаются спазмолитические лекарственные средства и растительные уроантисептики (Фитолизин, Канефрон® Н). Рекомендуемые схемы антибактериального лечения послеродового пиелонефрита представлены в табл. 8. С учетом того что все антибиотики в той или иной степени проникают в грудное молоко, на период проведения антибактериальной терапии необходимо прекращать кормление.

Заключение

Современные успехи диагностики и анестезиологической помощи в акушерской практике, позволяющие проведение паллиативных хирургических вмешательств, существенно изменили подходы к ведению беременных с хроническим пиелонефритом на фоне урологических заболеваний, сопровождающихся нарушением уродинамики.

Соблюдение алгоритма обследования, динамическое наблюдение с ранних сроков гестации, своевременное стационарное обследование и комплексное лечение в зависимости от тяжести заболевания, профилактика рецидивов пиелонефрита, а также профилактика и лечение фетоплацентарной недостаточности позволяют оптимистично относиться к прогнозу беременности и исходу родов у пациенток с различными вариантами течения инфекций мочевыводящих путей. ♣

Литература

1. Клинические рекомендации. Урология / под ред. Н.А. Лопаткина. М: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Тактика ведения беременных с хронической болезнью почек и бактериурией: пособие для врачей / под ред. Л.С. Логутовой. М., 2012.
3. Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Панов В.О. и др. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов / под ред. Г.Т. Сухих. М.: Пресс-меню, 2009.
4. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А. и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2013.



Bionorica®

Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н

Рег. уд. П № 014244/01; П № 014244/02



- ✓ Повышает эффективность антибактериальной терапии
- ✓ Уменьшает количество повторных обострений
- ✓ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru



РЕКЛАМА

5. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского и др. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 435–452.
6. Руководство по нефрологии / под ред. Р.В. Шрайера. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 185–226.
7. Экстрагенитальная патология и беременность. Практическое руководство / под ред. Л.С. Логутовой. М.: Литтерра, 2012.
8. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов / под ред. Г.Т. Сухих. М., 2009.
9. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. и др. Диагностика и лечение болезней почек. М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 326–356.
10. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. European Association of Urology, 2008 // www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/The%20Management%20of%20Male%20Urinary%20and%20Genital%20Tract%20Infections.pdf.
11. Алгоритм ведения беременных с инфекциями мочевыводящих путей: Медицинская технология. М.: МАКС-Пресс, 2006.
12. Козырев Ю.В., Густоварова Т.А., Рафальский В.В. и др. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периода на фоне бессимптомной бактериурии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 5. С. 39–43.
13. Никольская И.Г., Будыкина Т.С., Бочарова И.И. и др. Бактериурия у беременных с хронической болезнью почек и осложнения в перинатальном периоде // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. № 1. С. 44–50.
14. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А. и др. Антибактериальная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2014.
15. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Дударева Л.А. Лейкоцитурия: вопросы дифференциальной диагностики // Consilium medicum. 2012. № 7. С. 67–72.
16. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Капильный В.А. и др. Алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей в акушерской практике // Гинекология. 2005. № 2. С. 100–101.
17. Адамян Л.В., Комиссарова Л.М., Ляшко Л.С. и др. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
18. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии: руководство. Т. 1. Акушерство, неонатология / под общ. ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2010.
19. Справочник по антимикробной терапии / под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. Смоленск: МАКМАХ, 2013.
20. Серов В.Н., Баранов И.И., Протопопова Н.В. и др. Оценка опыта применения комбинированного растительного лекарственного препарата у беременных (многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование) // Акушерство и гинекология. 2013. № 9. С. 105–112.
21. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
22. Нефрология: руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000.
23. Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В. и др. Хроническая болезнь почек и беременность: учебное пособие. М., 2013.
24. Dovlatian A.A. Bilateral focal purulent pyelonephritis of pregnancy // Urology. 2007. № 1. P. 14–17.
25. Fisher M.J. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes // Adv. Chronic Kidney Dis. 2007. Vol. 14. № 2. P. 132–145.
26. Никольская И.Г., Новикова С.В., Баранова И.В. и др. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 5. С. 21–30.
27. Рациональная фармакотерапия в нефрологии: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шиловой. М.: Литтерра, 2006.

Urinary tract infection under pregnancy

I.G. Nikolskaya¹, O.N. Vetchinnikova², L.A. Sinyakova³, T.S. Budykina¹

¹ Moscow regional research institute of obstetrics and gynecology

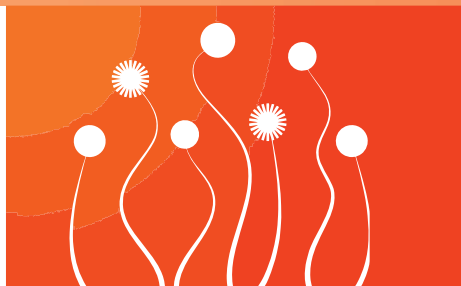
² Moscow regional research clinical institute named after M.F. Vladimirsky

³ Russian medical academy of postgraduate education

Contact person: Irina Georgiyevna Nikolskaya, guzmoniiag@gmail.com

Here, the data about epidemiology, etiology and pathogenesis of the upper and lower urinary tract infections in pregnant women are described. Issues of physiological changes in the urinary tract during gestation period are discussed. Clinical picture of asymptomatic bacteriuria, acute cystitis, chronic pyelonephritis, and approaches to diagnostics and treatment are outlined. Special attention was paid to characterization of antimicrobial medicinal products and herbal medicinal products. Features of pregnancy course and labor management in women with urinary tract infections are briefly characterized.

Key words: urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis, pregnancy, antibacterial therapy, phytotherapy



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 «НЦАГ иП 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

¹Московский
областной научно-
исследовательский
институт
акушерства
и гинекологии

²Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт им.
М.Ф. Владимирского

Беременность у пациенток с хронической болезнью почек

И.Г. Никольская¹, Е.И. Прокопенко²

Адрес для переписки: Ирина Георгиевна Никольская, guzmoniiag@gmail.com

В статье охарактеризовано соотношение понятий «хроническая болезнь почек» и «хроническая почечная недостаточность». Приведены данные по распространенности хронической болезни почек среди женщин репродуктивного возраста. Описаны частота и характер акушерских и перинатальных осложнений и исходов беременности в этой группе женщин. Рассматриваются особенности прегравидарной подготовки, ведения беременности, тактики родоразрешения и наблюдения в послеродовом периоде пациенток с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: беременность, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, акушерские и перинатальные осложнения

Введение

До недавнего времени заболевания почек традиционно считались редкими, но в настоящее время их социальная значимость и существенная распространенность не вызывают сомнений. Хронической болезнью почек (ХБП) страдают 10–11% населения во всем мире. При этом распространенность стойкого снижения почечной функции (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в диапазоне 15–59 мл/мин/1,73 м²) составляет в общей популяции не менее 3,8%. Всемирная организация здравоохранения признала ХБП пятой «болезнью-убийцей»

(первые четыре – рак, сердечно-сосудистые заболевания, болезни легких и сахарный диабет) [1, 2]. Нередко заболевания почек длительно не имеют яркой клинической симптоматики, иногда даже не сопровождаются существенными изменениями в общем анализе мочи, а трактовка изменений биохимического состава крови вызывает затруднения у практических врачей. Это приводит к несвоевременной диагностике ХБП, позднему началу лечения, высокой частоте развития хронической почечной недостаточности (ХПН). Большинство больных узнают о своем заболевании слишком

поздно, когда медикаментозное лечение уже не способно улучшить состояние пациента и требуется применение методов заместительной почечной терапии – гемодиализа или перитонеального диализа с последующей возможной трансплантацией почки. Интересно, что основными причинами развития терминальной хронической почечной недостаточности в развитых странах являются не «чисто нефрологические» болезни (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, амилоидоз почек, поликистозная болезнь), а весьма распространенные «популяционные» заболевания – сахарный диабет, эссенциальная артериальная гипертензия, ожирение и гиперурикемия [3, 4].

ХПН – клинико-лабораторный симптомокомплекс, обусловленный постепенной гибелью нефронов в исходе любого прогрессирующего заболевания почек и характеризующийся невозможностью почек поддерживать нормальный состав внутренней среды организма. К сожалению, несмотря на проведение комплексной нефропротективной терапии, ХПН необратима и рано или поздно вступает в терминальную стадию [5]. В этой связи на сегодняшнем этапе развития



медицины возможно только замедлить прогрессирование ХПН и в лучшем случае длительно стабилизировать почечную функцию на максимально возможном для данного пациента (хотя и сниженном по сравнению с нормой) уровне.

Хроническая почечная недостаточность и концепция хронической болезни почек: взаимосвязь понятий и классификация

Ранее было предложено несколько различающихся между собой классификаций ХПН, основанных преимущественно на значениях сывороточного креатинина, что затрудняло реальную оценку состояния почечной функции у отдельных пациентов, сравнение результатов клинических исследований и выработку единых подходов к лечению и профилактике.

С целью создания единой классификации и универсальных критериев оценки тяжести поражения почек в 2002 г. Национальным почечным фондом США (National Kidney Foundation) впервые была сформулирована концепция ХБП (Chronic Kidney Disease), которая в дальнейшем обсуждалась и дорабатывалась экспертами Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association), а также инициативной группой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [5, 6]. В настоящее время понятие ХБП и ее классификация получили признание во всем мире. В нашей стране рабочей группой членов правления Научного общества нефрологов России под руководством А.В. Смирнова с учетом международного опыта были созданы национальные рекомендации «Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению» [7].

Напомним: под ХБП следует понимать наличие любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза. Диагноз ХБП устанавливается на основании следующих критериев:

- наличие любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных с интервалом не менее трех месяцев;
- любые маркеры необратимых структурных изменений органа, выявленные однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации;
- снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение трех и более месяцев вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

Важно, что больные с трансплантационной почкой вне зависимости от наличия или отсутствия маркеров почечного повреждения всегда рассматриваются как пациенты с ХБП.

Другими словами, для диагностики ХБП необходимо подтвердить наличие маркеров повреждения почек как минимум с трехмесячным интервалом (для исключения обратимого почечного повреждения). Такой же интервал необходим для верификации снижения уровня СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в том случае, если это является единственным маркером ХБП. Иногда можно сразу диагностировать ХБП, например если данные однократно выполненных визуализирующих инструментальных методов или прижизненного

морфологического исследования явно указывают на необратимые структурные изменения почек.

Концепция ХБП не отменяет необходимости установления нозологического диагноза. Согласно отечественным национальным рекомендациям в медицинской документации должен быть записан сначала нозологический диагноз, а затем ХБП с указанием стадии по СКФ (табл. 1), индекса альбуминурии/протеинурии и вида заместительной почечной терапии [7].

Очевидно, что ХБП – более широкое понятие, чем ХПН, основным признаком которой является стойкое снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Больные с ХБП первой и второй стадии еще не являются пациентами с ХПН, но ХБП стадии 3а–5 (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) соответствуют ХПН [6, 7].

Немаловажным является способ определения СКФ. Безусловно, золотым стандартом остаются клиренсные методики, но в клинической практике вполне допустимо использование простых расчетных методов, не требующих суточного сбора мочи: формулы Кокрофта – Голта, MDRD и СКД-ЕРІ. Российские национальные рекомендации называют СКД-ЕРІ предпочтительным методом оценки СКФ в амбулаторной клинической практике. Однако существуют ситуации, когда использование вышеуказанных расчетных методов определения СКФ неприемлемо: беременность, выраженное истощение или ожирение, заболевания скелетной мускулатуры, быстрое снижение

акушерство

Таблица 1. Классификация хронической болезни почек в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Код	Характеристика функции почек	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²
C1	Высокая и оптимальная	> 90
C2	Незначительно сниженная	60–89
C3a	Умеренно сниженная	45–59
C3b	Существенно сниженная	30–44
C4	Резко сниженная	15–29
C5	Терминальная почечная недостаточность	< 15

функции почек, решение о начале заместительной почечной терапии, наличие почечного трансплантата и некоторые другие [8].

Распространенность хронической болезни почек среди женщин репродуктивного возраста и осложнения беременности при хронической болезни почек

Распространенность ХБП в общей популяции высока, при этом признаки поражения почек нередко выявляются и у женщин в репродуктивном периоде. По данным зарубежных авторов, распространенность ХБП первой – второй стадии у женщин детородного возраста (20–39 лет) составляет не менее 3%, а ХБП третьей – пятой стадии – примерно 0,6–0,7% [9]. В этой связи возникает актуальный вопрос: как влияет ХБП на течение и исходы беременности, а сама беременность – на прогноз заболевания почек?

Известно, что беременность у женщин с заболеваниями почек даже при сохранной почечной функции (ХБП первой стадии) сопровождается серьезными проблемами: повышенной по сравнению с общей популяцией частотой акушерских и перинатальных осложнений и преждевременных родов, необходимостью абдоминального родоразрешения, потребностью новорожденных в интенсивной терапии. По данным систематического обзора (2011), включившего 13 исследований, частота неблагоприятных материнских событий (гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, эклампсия и материнская смертность) у пациенток с ХБП составила 11,5% по сравнению с 2% у здоровых женщин [10]. Нельзя не отметить, что реальная частота осложнений беременности у больных с ХБП может существенно недооцениваться. По мере ухудшения функции почек частота этих осложнений растет, то есть стадия ХБП наряду с артериальной гипертензией и протеинурией более 1 г/сут увеличивает риск неблагоприятного исхода как для матери, так и для ребен-

ка. Указанные факторы в большей степени, чем нозологический диагноз, влияют на прогноз беременности, конечно, за некоторыми исключениями [9, 11, 12].

Например, беременности однозначно следует избегать при узловом периартериите, поражении почек в рамках системной склеродермии, амилоидозе почек [13]. Для других заболеваний определены специфические риски и особенности течения беременности. Так, системная красная волчанка повышает риск невынашивания, сопровождается высоким риском рецидивов в период гестации, повышенной материнской (1,15%) и перинатальной (до 23%) смертностью. Диабетическая нефропатия обуславливает высокий риск развития нефротического синдрома и высокую перинатальную смертность (до 10%), а рефлюкс-нефропатия – значимый риск мочевой инфекции во время беременности [13].

Совсем недавно, в середине XX века, нередко прерывали беременность по медицинским показаниям не только у женщин с артериальной гипертензией, нефротическим синдромом, но и у пациенток с умеренным мочевым синдромом, а беременность при сниженной функции почек практически не имела перспектив. Однако с течением времени исходы беременности у женщин с заболеваниями почек и ХПН улучшались.

Если в 1950 г. перинатальная смертность в группе пациенток с креатинином сыворотки 1,5–3,0 мг/дл (132,5–265 мкмоль/л) составляла 58%, а при уровне креатинина > 3,0 мг/дл (> 265 мкмоль/л) – 100%, то к 1980 г. данный показатель снизился до 10 и 53% соответственно. По обобщенным данным 1985–2007 гг., у женщин с сывороточным креатинином 125–180 мкмоль/л перинатальная смертность составляла 5%, стойкая потеря почечной функции в послеродовом периоде более чем на 25% от исходной – 20%, частота развития терминальной ХПН через год после ро-

дов – 2%. При повышении уровня содержания креатинина в плазме крови > 180 мкмоль/л эти показатели увеличивались до 10, 50 и 35% соответственно.

Таким образом, результаты беременности даже при значениях сывороточного креатинина 125–180 мкмоль/л (что соответствует в основном ХБП 3а и 3б стадии) выглядят обнадеживающими. Эти данные вполне согласуются с действующим приказом Минздрава России от 03.12.2007 № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». В приказе отмечается, что основанием для прерывания беременности служит ХПН любой этиологии с уровнем креатинина крови до зачатия выше 200 мкмоль/л или с прогрессирующим нарастанием креатинина крови в любой срок гестации.

Характеристика осложнений беременности при хронической болезни почек

В целом осложнения беременности у пациенток с ХПН можно условно разделить на две большие группы.

I. Осложнения, связанные с наличием/прогрессированием ХБП:

- присоединение или усугубление артериальной гипертензии;
- присоединение или усугубление протеинурии;
- ухудшение почечной функции (развитие не всегда обратимого острого почечного повреждения на фоне ХБП);
- анемия;
- присоединение/обострение уже имеющихся инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыделительной системы;
- более частое по сравнению с беременными без ХБП присоединение преэклампсии (с трудностями проведения дифференциального диагноза между обострением заболевания почек и симптомами преэклампсии).

II. Осложнения, связанные с патологией фетоплацентарного комплекса:



- перинатальные потери (пре-рывание беременности по медицинским показаниям, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, перинатальная смертность);
- фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, гипотрофия, рождение детей с экстремально малой для гестационного срока массой тела, хроническая внутриутробная гипоксия плода;
- преждевременные роды;
- возможность рождения детей с аномалиями развития [9, 13–16].

Даже у здоровых беременных наблюдается снижение гемоглобина, которое объясняется нарастающим дефицитом железа, обусловленным быстрым ростом плода, и феноменом «разведения» крови в связи с физиологической задержкой жидкости во время беременности. Однако у больных с ХПН снижение гемоглобина более выражено, чем у здоровых женщин, и развивается раньше.

Преэклампсия у беременных с хронической болезнью почек

Одной из самых серьезных проблем у беременных с ХБП, особенно при сниженной почечной функции, является более высокая по сравнению со здоровыми женщинами частота развития преэклампсии (гестоза). Чем выше уровень креатинина, тем выше частота преэклампсии. При значениях креатинина до беременности < 125 мкмоль/л преэклампсия развивалась у 20% беременных, 125–180 мкмоль/л – у 40%, более 180 мкмоль/л – у 60%, а у пациентов на диализе – в 75% случаев [1, 9, 11, 13, 16, 17]. В этих условиях важную роль приобретает профилактика преэклампсии у беременных с ХПН.

Преэклампсия представляет собой акушерское осложнение, которое развивается после 20 недель гестации и проявляется артериальной гипертензией, протеинурией, в некоторых случаях отеками. Тяжелые формы пре-

эклампсии могут быстро привести к развитию таких осложнений, как инсульт, острое почечное повреждение, острая левожелудочковая недостаточность, полиорганная недостаточность, и являются одной из основных причин материнской смертности [14, 15, 18].

Патогенез этого осложнения в настоящее время остается не совсем ясным, однако известно, что недостаточная инвазия трофобласта в ранние сроки приводит к неполноценной гестационной перестройке миометриальных сосудов и ишемии плаценты. При неосложненной беременности в результате первой волны инвазии трофобласта (первые 12 недель беременности) децидуальные сегменты спиральных артерий замещаются прорастающим в них трофобластом и формирующимся фибриноидом, что сопровождается значительным притоком крови к межворсинчатому пространству. Во время второй волны инвазии трофобласта (14–19 недель гестации) последний внедряется в стенки артериальных сосудов, расположенных в миометриальном сегменте. Процесс гестационной перестройки сосудистой системы матки сопровождается интенсивной продукцией простагландинов класса E₂, снижением общего сосудистого сопротивления и соответственно снижением системного артериального давления у матери (в среднем на 10–12 мм рт. ст.). Снижение глубины инвазии трофобласта и неполноценная имплантация в последующем приводят к нарушениям маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков, задержке роста плода, его внутриутробной гибели, а также присоединению преэклампсии. Развивается массивное поражение эндотелия, артериальная гипертензия, поражение почек, фетоплацентарная недостаточность, в тяжелых случаях – полиорганная недостаточность. Тяжелые формы преэклампсии обуславливают в некоторых слу-

чаях и стойкое снижение почечной функции после родов.

Причины более частого возникновения преэклампсии у женщин с заболеваниями почек до конца не ясны, однако высказана гипотеза, объясняющая предрасположенность к развитию преэклампсии пациенток с ХБП общим патогенетическим механизмом этих двух состояний – дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов.

В профилактике развития преэклампсии достаточно давно используются антитромбоцитарные препараты и/или антикоагулянты [19, 20]. Нередко применяется сочетание ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и дипиридамола, особенно у женщин с заболеваниями почек. Крупный систематический обзор (42 исследования) продемонстрировал, что прием антитромбоцитарных препаратов (низкие дозы аспирина или дипиридамола) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения указанными выше препаратами у женщин с высоким риском преэклампсии снижал риск преэклампсии (на 15%), преждевременных родов до 37 недель гестации (на 8%) и смерти новорожденных (на 14%) [19].

При высоком риске преэклампсии с целью улучшения исходов беременности назначаются также прямые антикоагулянты. Гепарин как нефракционированный, так и низкомолекулярный прочно занял место в акушерско-гинекологической практике [21]. Известно, что у женщин с тяжелой преэклампсией в анамнезе профилактика преэклампсии, задержки внутриутробного роста плода и неблагоприятного исхода беременности гепарином в сочетании с аспирином была более эффективной, чем применение с этой целью только аспирина. У женщин с антифосфолипидными антителами сочетание гепарина с аспирином также превосходило аспирин по эффективности в достижении более высокой частоты рождения живых детей [20].

акушерство

У пациенток с генетически-ми тромбофилиями гепарин не только снижает частоту спонтанных аборт, но и уменьшает риск задержки внутриутробного роста плода, преждевременных родов и преэклампсии [22]. При этом действие гепарина не ограничивается антикоагулянтным эффектом. Он либо прямо, либо опосредованно через гепарансульфат протеогликан или гепарин-связывающий фактор роста, подобный эпидермальному, участвует в адгезии бластоцисты к эндометрию и последующей инвазии.

Одним из важнейших патогенетических механизмов преэклампсии является снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов и увеличение уровня его растворимых рецепторов (sFlt1). Применение низкомолекулярных гепаринов во время беременности повышает уровень циркуляции фактора роста эндотелия сосудов и sFlt1, при этом уровень фактора роста эндотелия сосудов в большей степени. По данным исследований *in vitro*, и нефракционированный, и низкомолекулярный гепарин усиливает ангиогенез в кондиционированной клетками

человеческой плаценты среде, что косвенно подтверждает роль не-антикоагулянтного эффекта гепарина в профилактике преэклампсии [23].

Процесс децидуализации эндометрия, имплантации плодного яйца и полноценной гестационной перестройки сосудистой системы матки является прогестеронозависимым, поэтому дефицит прогестерона – серьезный предиктор невынашивания беременности. По этой причине у женщин группы высокого риска особое значение приобретает гормональная поддержка лютеиновой фазы на этапе планирования беременности – применение гестагенов на протяжении первого и частично второго триместра гестации (в период первой и второй волны инвазии трофобласта).

Очевидно, что все пациентки с ХБП, даже с первой и второй стадией, относятся к группе высокого риска развития преэклампсии. С учетом приведенных данных у беременных с ХБП оправданно для профилактики преэклампсии и ухудшения почечной функции использовать гепарин и анти-тромбоцитарные препараты (дипиридабол или ацетилсалициловую кислоту в малых дозах – 75–125 мг/сут), особенно при снижении почечной функции и/или подтвержденной тромбофилии. На этапе прегравидарной подготовки женщинам с ХБП целесообразно применять гестагенсодержащие лекарственные средства (Дюфастон или Утрожестан). Если беременность не планировалась, эти препараты назначаются в ранние сроки гестации.

Беременность у женщин с заболеваниями почек даже при сохранной почечной функции (ХБП первой стадии) может сопровождаться повышенной по сравнению с общей популяцией частотой акушерских и перинатальных осложнений, а при развитии ХПН, то есть стойком снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², частота этих осложнений только возрастает. Тем не менее благоприятный исход беременности у женщин с ХПН возможен.

Таблица 2. Медицинские показания для искусственного прерывания беременности (болезни мочеполовой системы)

Наименование заболевания	Форма, стадии, степень, фаза заболевания	Код заболевания по МКБ-10	Примечания
Острый гломерулонефрит		N00.0	
Любая форма хронического гломерулонефрита	В стадии обострения: 1) нефротический синдром 2) артериальная гипертензия, резистентная к адекватной антигипертензивной терапии 3) нарушение функции почек (креатинин крови ≥ 200 мкмоль/л)	N03	Адекватность антигипертензивной терапии оценивается консилиумом
Хроническая почечная недостаточность любой этиологии		N18.9	Уровень креатинина сыворотки крови до зачатия при любом диагнозе не должен превышать 200 мкмоль/л (1,8 мг/дл); прогрессирующее нарастание креатинина сыворотки крови в любой срок беременности
Единственная почка (врожденная или оставшаяся после нефрэктомии), при азотемии, артериальной гипертензии, туберкулезе, пиелонефрите, гидронефрозе		Q64 часть	



Принятие решения о возможности беременности у пациенток с хронической почечной недостаточностью (хроническая болезнь почек третьей – пятой стадии)

Одной из наиболее сложных задач для акушеров-гинекологов и нефрологов является принятие решения о возможности планирования беременности или пролонгирования незапланированной беременности у пациенток с известной ХПН, а также сохранения ребенка у женщин с ХПН, впервые диагностированной во время беременности.

В таблице 2 приведена часть Перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности, касающаяся болезней мочеполовой системы, из уже упоминавшегося приказа Минздравсоцразвития № 736. Как видно из представленного документа, показаниями к прерыванию беременности, связанными со снижением почечной функции, являются любая форма хронического гломерулонефрита в стадии обострения с креатинином крови 200 мкмоль/л и выше; ХПН любой этиологии с уровнем креатинина сыворотки крови до зачатия, превышающим 200 мкмоль/л, или с прогрессирующим нарастанием креатинина сыворотки в любой срок беременности; единственная почка при азотемии.

Постановка диагноза ХПН во время беременности может вызывать затруднения и требует от врачей определенного опыта работы и знаний об особенностях функциональных изменений почечного кровотока и почечной функции в период гестации. Нормы некоторых лабораторных показателей во время беременности изменяются, что усложняет дифференциальную диагностику нормы и патологии. Так, вследствие специфики изменений гемодинамики при беременности и увеличения СКФ нормальные значения СКФ на самых ранних сроках гестации повышаются, составляя в среднем 120–150 мл/мин/1,73 м², поэтому нормальный уровень креатинина

сыворотки оказывается ниже, чем до беременности. Следовательно, показатели, считающиеся верхней границей нормы креатинина (80–96 мкмоль/л) и нижней границей нормальных значений СКФ (80–90 мл/мин/1,73 м²) для небеременных, во время беременности могут свидетельствовать о нарушении функции почек. Для точного установления стадии ХБП необходимо, конечно, иметь данные об уровне креатинина и СКФ до беременности, что на практике далеко не всегда возможно.

Следует помнить: известные формулы расчета СКФ не предназначены для использования у беременных. Именно поэтому оценка почечной функции у беременных основывается на исследовании креатинина сыворотки в динамике и СКФ по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга со сбором суточной мочи).

Для пациентки с ХПН, перед которой встает вопрос о целесообразности осуществления своей репродуктивной функции, важно реально оценить акушерские и нефрологические риски. Помощь в принятии верного решения является сложной этической и клинической задачей как для акушеров-гинекологов, так и для нефрологов.

Беременность можно планировать при отсутствии обострения основного заболевания и артериальной гипертензии (или при адекватном контроле артериального давления препаратами, разрешенными во время беременности), стабильной почечной функции (без ее быстрого снижения), ХБП первой и второй стадии. На третьей стадии ХБП беременность возможна, но решение принимается консилиумом специалистов индивидуально в каждом конкретном случае. Безусловно, стадия 3а (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²) более благоприятна в отношении исхода беременности, чем стадия 3б (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²). При ХБП четвертой и пятой стадии риски очень высоки и лучше рекомендовать женщине воздержаться от

беременности. Если беременность у таких пациенток пролонгируется, то, как правило, дальнейшее снижение СКФ во время гестации обуславливает необходимость экстренного проведения заместительной почечной терапии (лечение диализом). В некоторых случаях следует убедить женщину отложить беременность на некоторое время до получения стойкой ремиссии заболевания с возможным улучшением почечной функции, например если проводится патогенетическая терапия и ухудшение функции почек хотя бы частично обратимо.

Для женщин с ХБП пятой стадии, получающих лечение диализом (программным или перитонеальным), как правило, характерны ановуляторные циклы и бесплодие. Тем не менее частота беременности у женщин детородного возраста, находящихся на диализном лечении, составляет около 0,5% в год, при этом далеко не все беременности заканчиваются успешно. В последнее время результаты несколько улучшились – различные исследования и регистры сообщают о рождении живых детей у пациенток, находящихся на диализном лечении, в 40–85% случаев [24, 25]. Случаи успешной беременности у женщин, получающих программный гемодиализ, описаны и в отечественной литературе.

В то же время беременность у диализных пациенток сопряжена с повышенной частотой серьезных материнских и фетальных осложнений, таких как невынашивание беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, анемия, инфекции, многоводие, неконтролируемая артериальная гипертензия, преэклампсия/эклампсия, акушерские кровотечения, необходимость выполнения кесарева сечения, материнская смертность, задержка внутриутробного роста плода, преждевременные роды, респираторный дистресс-синдром и потребность в интенсивной терапии новорожденных, внутриутробная смерть

акушерство

плода или смерть ребенка в неонатальном периоде [6].

Если женщина получает лечение диализом и не имеет противопоказаний к трансплантации почки, лучше планировать беременность в посттрансплантационном периоде, поскольку вероятность благоприятного исхода беременности у пациенток с хорошо функционирующим ренальным трансплантатом гораздо выше, чем у больных на программном диализе. Выделяют следующие предикторы благоприятного течения беременности у женщин с трансплантированной почкой [26, 27]:

- интервал между трансплантацией почки не менее двух и не более семи лет;
- уровень креатинина сыворотки не выше 0,15 ммоль/л;
- суточная протеинурия не более 0,5 г;
- артериальное давление не выше 140/90 мм рт. ст.;
- минимальные дозы иммуносупрессантов: доза преднизолона менее 15 мг/сут, концентрация циклоспорина в крови 100–150 нг/мл.

Следует также добавить, что у реципиентов почечного трансплантата, планирующих беременность, не должно быть урологических осложнений, вызывающих нарушение оттока мочи из трансплантированной почки, а также тяжелых инфекционных осложнений, прежде всего рецидивирующего пиелонефрита трансплантата.

В случае настойчивого желания пациенткой материнства нефрологи и акушеры-гинекологи совместно должны разрабатывать индивидуальные (с учетом конкретной клинической ситуации) алгоритмы прегравидарной подготовки и ведения беременности, тактику родоразрешения и после родового наблюдения для каждой пациентки с ХПН. В зависимости от характера заболевания почек и сопутствующих заболеваний следует привлекать к ведению таких беременных врачей других специальностей: ревматологов (при системной красной волчан-

ке, других системных заболеваний), урологов, трансплантологов, эндокринологов, гематологов, генетиков. Только междисциплинарный подход, слаженная работа команды врачей и полное взаимопонимание с пациенткой обеспечат успех.

Самые сложные ситуации возникают, когда пациентка с ХПН не планирует беременность и обращается к врачу уже по факту наступления беременности, иногда уже на довольно большом сроке гестации. Конечно, исходы таких беременностей хуже, чем у женщин с той же стадией ХБП, но планировавших беременность с акушером-гинекологом и нефрологом, прошедших прегравидарную подготовку и получивших весь комплекс мероприятий по профилактике осложнений с ранних сроков беременности. При принятии решения о возможности пролонгирования беременности необходимо руководствоваться упомянутым выше приказом Минздравсоцразвития России № 736.

Если пациентка желает сохранить беременность, то комиссия в составе врача акушера-гинеколога, врача нефролога и главного врача больницы оформляет документ информированности пациентки о ее состоянии здоровья и имеющихся у нее противопоказаниях к вынашиванию беременности, а также о ее отказе от прерывания беременности. Отказ заверяется подписями пациентки, членов комиссии и печатью медицинского учреждения и приобщается к медицинской документации. Такая беременная вплоть до родоразрешения должна наблюдаться в многопрофильном медицинском центре, имеющем в своей структуре нефрологическое (или терапевтическое), акушерско-гинекологическое и неонатальное отделения. Если в регионе подобного центра нет, то с 28-й недели гестации пациентка должна находиться в стационаре акушерского профиля с возможностью постоянной консультативной поддержки нефролога [13].

Особенности прегравидарной подготовки у пациенток с хронической болезнью почек

Во время прегравидарной подготовки важно отменить препараты, использование которых опасно в период гестации (категории C и D по классификации FDA), или заменить их на лекарства, разрешенные беременным. Многие компоненты нефропротективной стратегии у женщин с ХБП во время беременности должны быть исключены. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II противопоказаны при беременности, так как нарушают развитие и функционирование не только почек, но и других органов плода с отдаленными последствиями, если новорожденный выживает. Для обозначения данного состояния недавно был предложен термин «фетальный синдром блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы».

Должен быть прекращен прием статинов. Если беременность была незапланированной, то препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и статины отменяют сразу после констатации беременности. Если пациентка постоянно получала варфарин, то на этапе прегравидарной подготовки необходимо заменить его гепаринотерапией. Что касается иммуносупрессивных препаратов, то прием кортикостероидов и/или циклоспорина А или такролимуса может быть продолжен во время беременности. В то же время микофенолаты (микофенолат мопетил, микофенолат натрия) должны быть отменены не позднее чем за четыре – шесть недель до предполагаемого зачатия. То же относится и к препаратам – ингибиторам пролиферативного сигнала (сиролимусу, эверолимусу), используемым в трансплантологии. После окончания лечения циклофосфамидом до наступления беременности должно пройти не менее двух лет. При высоком риске преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности (по нашему мнению, все



женщины с ХБП относятся к этой группе) уже на этапе планирования беременности необходимо начинать прием гепарина и дипиридамола. Возможно применение как нефракционированных, так и низкомолекулярных гепаринов. Предпочтительнее использовать низкомолекулярные гепарины, поскольку они обладают значительно большей активностью в отношении X фактора свертывания, вызывая при этом меньше геморрагических осложнений. Кроме того, низкомолекулярные гепарины корректируют основные патогенетические осложнения, вызванные прогрессированием ХБП: улучшают липидный профиль (в отличие от нефракционированных низкомолекулярных гепаринов не активируют фермент липопротеинлипазу), а также снижают эффект потери костной массы, свойственной для данной группы пациентов. По сравнению с нефракционированными низкомолекулярными гепарины имеют ряд преимуществ:

- более высокую биодоступность;
- более продолжительный период полувыведения после подкожной инъекции;
- возможность амбулаторного применения;
- удобство дозирования из-за более широкого терапевтического диапазона и прогнозируемого ответа;
- отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля антикоагулянта;
- однократное ежедневное подкожное введение.

У пациентов с ХБП гепарины лидируют в схемах профилактики прогрессирования и лечения разнообразных нефропатий, особенно во время беременности [28, 29, 30]. С этой точки зрения интерес представляет препарат второго поколения из группы низкомолекулярных гепаринов – бемипарин натрия, выпускаемый под торговым названием Цибор®. Отличительными от других низкомолекулярных гепаринов особенностями препарата Цибор® являются:

- самый низкий молекулярный вес;
- минимальное по сравнению с другими низкомолекулярными гепаринами ингибирование Па фактора;
- самая высокая среди низкомолекулярных гепаринов анти-Ха активность;
- самое высокое соотношение анти-Ха/Па факторной активности, позволяющее минимизировать серьезные геморрагические осложнения.

Антикоагулянты обычно применяются в течение всей беременности, а отменяются не позднее чем за 12 часов до родов. С целью профилактики ухудшения почечной функции и тромбоемболических осложнений после кесарева сечения, частота которого у пациенток с второй – пятой стадией ХБП очень высока и достигает 50–75%, лечение препаратом Цибор® целесообразно возобновлять в первые сутки послеродового периода (но не ранее чем через шесть часов после родов) и продолжать не менее пяти-шести недель. С профилактической целью препарат Цибор® вводится путем подкожных инъекций в дозе 3500 МЕ один раз в сутки [31–35]. Пациенткам с ХБП и доказанным антифосфолипидным синдромом в течение всей беременности и послеродовом периоде показано лечение аспирином перорально в дозе 75–100 мг/сут и подкожное введение низкомолекулярных гепаринов.

Дипиридабол (Курантил®) также является незаменимым препаратом при ведении беременности у пациенток с ХБП. Действуя на микроциркуляторном уровне почек, он влияет на уродинамику, способствует активации обменных процессов в почках и, возможно, развитию коллатерального кровообращения, улучшает функцию фетоплацентарного кровотока. Данный препарат оказывает антиагрегантное, антитромбоцитарное действие. Он умеренно снижает протеинурию и гематурию, уменьшает темпы прогрессирования нефрологичес-

кой патологии, обладает антиоксидантными свойствами [36].

На этапе прегравидарной подготовки пациенткам с ХБП по решению акушера-гинеколога назначаются гестагенсодержащие медикаменты (Дюфастон или Утрожестан). Препараты принимаются во вторую фазу менструального цикла с продолжением терапии в непрерывном режиме с момента положительного теста на беременность до 20-й недели гестации с постепенной их отменой в течение недели. Дюфастон применяется по 10 мг два раза в сутки перорально, Утрожестан – до 12 недель 200 мг/сут вагинально, после 12 недель 300 мг/сут перорально. Женщины, не планировавшие беременность, начинают прием этих препаратов в ранние сроки гестации. Учитывая прогестероновую составляющую указанных препаратов, в период лечения особое внимание необходимо уделять профилактике развития инфекций мочевыводящих путей и выявлению бактериурии.

Ведение беременности у женщин с хронической болезнью почек

Беременная с ХБП должна наблюдаться и акушером-гинекологом, и нефрологом с частотой визитов не реже одного раза в две недели до 28-й недели гестации, далее еженедельно. Пациентка ежедневно должна осуществлять самоконтроль артериального давления (минимум два раза в день) и массы тела. Необходимо чаще, чем у здоровых беременных, контролировать уровень креатинина сыворотки, мочевой кислоты, суточной протеинурии, сравнивать результаты коагулограммы, ультразвуковой картины почек, показатели состояния плода, обязательно мониторировать бессимптомную бактериурию.

Общий анализ мочи выполняется один раз в неделю, а клинический анализ крови (с обязательным определением тромбоцитов), определение суточной протеинурии, посев мочи, биохимическое исследование сыворотки крови (в том числе определение уров-

ня креатинина, натрия, калия, общего белка, альбумина) производятся один раз в две недели до 30–32 недель гестации, далее еженедельно [13]. Обязателен мониторинг концентрации кальция и фосфора в крови, поскольку нарушения фосфорно-кальциевого обмена, свойственные ХБП, могут влиять на развитие скелета плода и неблагоприятно сказаться на состоянии беременной. Известно, что концентрация циклоsporина и такролимуса в крови значительно снижается во время беременности. В этой связи у беременных, принимающих циклоsporин или такролимус, следует регулярно контролировать концентрацию этих препаратов в крови – не реже одного раза в две – четыре недели, а при необходимости и чаще, а также корректировать их дозу. С момента диагностики беременности пациенткам рекомендовано избегать жесткого ограничения потребления соли (не менее 5–6 г/сут) и жидкости (не менее 1800 мл/сут), а также повысить потребление белка до 1,0–1,2 г/кг/сут, а во второй половине беременности – до 1,6–1,8 г/кг/сут. Рекомендуемая суточная доза потребления белка на гемодиализе составляет до 1,5 г/кг/сут, а на перитонеальном диализе – до 1,8 г/кг/сут с калорийностью рациона 30–35 ккал/кг/сут. Жесткое ограничение соли и снижение квоты белка в пищевом рационе недопустимы у беременных даже при ХПН. Это может привести к задержке внутриутробного роста плода, недостаточному образованию числа почечных клубочков у плода в процессе эмбриогенеза, а следовательно, и стать причиной будущей предрасположенности ребенка к артериальной гипертензии и ХБП. Необходимо также обеспечить потребность беременной в водорастворимых витаминах [16].

Если беременность наступила у пациентки, получающей терапию программным гемодиализом, и больная категорически настроена на пролонгирование беременности, необходимо интен-

сифицировать диализную программу. Однозначных рекомендаций относительно оптимальной дозы диализа при беременности не существует, но увеличение диализного времени свыше 20 часов в неделю улучшает исходы. Ежедневный диализ с медленной ультрафильтрацией позволяет достигнуть максимального снижения азотемии, избежать эпизодов гиповолемии и артериальной гипотонии, а также нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока. Объем потребления жидкости и удаления ее в процессе гемодиализа устанавливается врачом строго индивидуально. Обычно начиная со второго триместра беременности «сухой вес» (постдиализный) постепенно увеличивают в среднем на 450 г в неделю [24, 25].

У беременных с ХБП для коррекции артериального давления в плановом порядке применяются дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин) иногда в сочетании с селективными бета-адреноблокаторами (биспрололом, небивололом), метилдопой, гидралазином. Желательно для диагностики артериальной гипертензии и контроля эффективности терапии использовать суточное мониторирование артериального давления. При лечении преэклампсии в обязательном порядке используется классическая магниевая терапия, при этом суточная доза сульфата магния при ХПН должна уменьшаться в соответствии со снижением СКФ для предотвращения тяжелой гипермагниемии. Оптимально применение сульфата магния под контролем уровня магния в крови. Терапевтической концентрацией магния в сыворотке крови на фоне лечения сульфатом магния считается уровень 2,0–4,0 ммоль/л, пограничным в отношении развития осложнений (парезов, нарушений дыхания) – 5,0 ммоль/л, критическим – 6,5 ммоль/л [37].

Для лечения анемии во время беременности используются пероральные (при тяжелой анемии –

внутривенные) препараты железа в сочетании с фолиевой кислотой. Беременным, получающим диализную терапию, препараты железа назначают внутривенно под контролем гемоглобина и ферритина сыворотки. Необходимо помнить, что за время беременности мать и плод должны получить около 800–1000 мг железа. Эритропоэтины редко используются у беременных с ХБП третьей стадии, но почти всегда входят в протокол лечения анемии после родоразрешения, а также при беременности у пациенток на гемодиализе или с трансплантированной почкой. Целевыми значениями гемоглобина и гематокрита у беременных на диализе считаются значения 100–110 г/л и 30–35% соответственно [13].

Следует стремиться поддерживать нормальные показатели кальция и фосфора сыворотки крови у беременных с ХПН. Для устранения гипокальциемии и в качестве фосфатсвязывающих препаратов может использоваться карбонат кальция до 2–3 г/сут. С целью коррекции вторичного гиперпаратиреоза и/или гипокальциемии можно также дополнительно назначать активные метаболиты витамина D – кальцитриол или альфа-D₃ в дозе 0,125–0,25 мкг/сут или через день. Препараты кальция и витамина D₃ должны приниматься под тщательным контролем кальция и фосфора в сыворотке. При чрезмерном повышении уровня кальция, повышении фосфорно-кальциевого произведения (кальций × фосфор) до $\geq 4,4$ ммоль²/л² препараты должны быть отменены, поскольку высок риск внескелетной кальцификации и острого почечного повреждения. Такие препараты, как севеламер, лантана карбонат, алюминия гидроксид, цинакалцет и парикалцитол, применяющиеся для коррекции костно-минеральных нарушений у диализных больных, у беременных не исследовались [37].

Беременность у пациенток с ХБП часто осложняется присоедине-



нием/обострением инфекции мочевыводящих путей, клиническая картина которой, как правило, стерта. Возможная инфекция мочевыводящих путей у беременных с ХБП может проявляться внезапным падением СКФ и повышением креатинина сыворотки крови, присоединением/усугублением гипертензии, необъяснимым ухудшением общего состояния. В этой связи необходимо проводить мониторинг бессимптомной бактериурии и в случае обнаружения инфекции назначать препараты, разрешенные к приему во время беременности и не обладающие нефротоксичностью. Пиелонефрит у беременных необходимо лечить только в стационаре в течение не менее трех-четырех недель. При obstructивном пиелонефрите важно до начала антибактериальной терапии восстановить нормальный отток мочи [17].

Одними из ведущих патогенетических механизмов развития фетоплацентарной недостаточности являются нарушения маточно-плацентарно-плодового и фетоплацентарного кровотока. Нарушения сопровождаются повышением вязкости крови, гиперагрегацией эритроцитов и тромбоцитов, расстройством микроциркуляции и сосудистого тонуса, недостаточностью артериального кровообращения.

Дипиридамо́л (Курантил®) активирует аденилатциклазу и ингибирует фосфодиэстеразу, увеличивая тем самым содержание циклического аденозинмонофосфата и аденозина в клетках гладкой мускулатуры сосудов, что приводит к их расслаблению и вазодилатации. Под действием препарата Курантил® увеличивается концентрация циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах, что предотвращает их агрегацию, адгезию, выделение активаторов агрегации, факторов свертывания крови и вазоконстрикторов, а также стимулирует синтез простаглицлина в сосудистой стенке, препятствуя адгезии тромбоцитов к эндотелию сосу-

дов. Фибринолитическое действие препарата обусловлено высвобождением плазминогена из стенки сосудов [38]. Стимулируя аденозиновые рецепторы, Курантил® увеличивает плотность капиллярного русла, активизирует коллатеральное кровообращение, компенсирует снижение маточно-плацентарно-плодового кровотока. Благодаря применению препарата Курантил® улучшается маточно-плацентарно-плодовой и фетоплацентарный кровоток (повышается артериальный приток и нормализуется венозный отток из межворсинчатого пространства), снижается или устраняется гипоксия плода, редуцируются морфофункциональные нарушения в плаценте. Будучи стимулятором продукции эндогенного интерферона, Курантил® способствует антивирусной защите организма беременной. Курантил® не повышает тонус матки и не обладает эмбриотоксическим действием. Препарат принимается за один час до еды, доза постепенно увеличивается с 75 до 225 мг/сут, курс терапии составляет четыре – шесть недель [39, 40].

При развитии фетоплацентарной недостаточности используется Эссенциале Н по 5 мл (250 мг) внутривенно в течение десяти дней с последующим переходом на пероральный прием по 300–600 мг три раза в сутки. Кроме того, применяется Актовегин по 4–5 мл (160–200 мг) на 200 мл 5%-ного раствора глюкозы внутривенно капельно через день, курс лечения – десять инфузий с последующим пероральным приемом Актовегина форте по одному драже (200 мг) три раза в сутки в течение двух недель.

У беременных с высокой суточной потерей белка с мочой в комплекс лечения фетоплацентарной недостаточности целесообразно включать растворы аминокислот, обладающие метаболическим действием (Аминостерил КЕ, Аминовен), по 400 мл внутривенно капельно через день. Длительность лечения аминокис-

ллотами зависит от степени выраженности страдания плода. При фетоплацентарной недостаточности с повышенной сократительной активностью матки рекомендуются бета-адреномиметики: Гинипрал по 0,25–0,5 мг четыре – шесть раз в сутки внутрь или внутривенно капельно в дозе 5 мг в 400 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия со скоростью 10–30 капель в минуту. При высоком риске досрочного родоразрешения (угроза преждевременных родов, преэклампсия) всем пациенткам в течение двух суток обычно проводится профилактика респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном трехкратно внутримышечно в дозе 12 мг на курс.

Как указывалось выше, иногда сложно диагностировать у пациенток с ХБП присоединение преэклампсии. Особенно трудно разграничить преэклампсию и гипертонический криз у беременных на гемодиализе, поскольку для большинства диализных пациентов характерна анурия. В этой связи использование важнейшего критерия преэклампсии – появления или нарастания протеинурии становится невозможным. При подозрении на преэклампсию необходима срочная госпитализация в акушерский стационар, мониторинг артериального давления, диуреза и состояния плода, ежедневный контроль гемоглобина, количества тромбоцитов периферической крови, суточной протеинурии, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы, трансаминаз, натрия, калия, а также желательны магния, кальция и фосфора сыворотки крови. Преэклампсия диагностируется при появлении (или нарастании тяжести) артериальной гипертензии в сочетании с протеинурией не менее 300 мг/сут после 20-й недели беременности и отсутствии других причин повышения артериального давления и появления белка в моче. У женщин с исходно имевшейся протеинурией неуклонное нарастание протеинурии

в сочетании с появлением/усугублением артериальной гипертензии расценивается как преэклампсия. Дополнительными, хотя и не патогномичными признаками, свидетельствующими о преэклампсии, можно считать падение СКФ в динамике и ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии.

Тактика родоразрешения и ведения пациенток с хронической болезнью почек в послеродовом периоде

Особенностью беременности при ХБП третьей – пятой стадии является высокая частота преждевременного родоразрешения: в среднем роды происходят на 36–37-й неделе гестации. Метод родоразрешения при ХПН выбирается акушером-гинекологом в зависимости от наличия акушерских осложнений.

Абсолютным показанием к абдоминальному родоразрешению является прогрессирующая фетоплацентарная недостаточность при недоношенности плода. Высокая частота операций кесарева сечения (более 50%) у таких больных связана с усугублением артериальной гипертензии, частым присоединением тяжелых форм гестоза (преэклампсии), возможностью прогрессивного ухудшения функции почек в сочетании с неготовностью родовых путей к родам.

Показанием к экстренному кесареву сечению может стать сочетание врожденных аномалий развития мочевыделительной системы с аномалиями строения матки и влагалища, однако данный вопрос решается строго индивидуально при наблюдении за развитием родовой деятельности и динамикой открытия маточного зева в родах.

Среди урологических показаний к кесареву сечению следует выделить выраженный гидронефроз с риском разрыва почки в родах, нейрогенный мочевой пузырь, экстрофию мочевого пузыря, выраженную тазовую дистопию

почки, препятствующую рождению плода через естественные родовые пути, некупирующуюся почечную колику, возникшую из-за обструкции мочевыводящих путей конкрементом при доношенном сроке беременности. В то же время наличие трансплантированной почки, располагающейся в подвздошной области, не является препятствием для успешного родоразрешения через естественные родовые пути при их готовности к родам. Если же имеются акушерские показания к кесареву сечению, то желательным участием в оперативном вмешательстве хирурга-трансплантолога, чтобы избежать риска повреждения почечного трансплантата и его мочеточника.

Особенностью ведения послеродового периода у пациенток с ХБП, родоразрешенных путем кесарева сечения, является прием низкомолекулярных гепаринов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений и ухудшения функции почек в течение пяти – шести недель.

Если пациентка получала во время беременности кортикостероиды, то во время родов (или кесарева сечения) целесообразно ввести метилпреднизолон 500 мг внутривенно капельно и еще 250–500 мг в первые сутки послеродового периода. В дальнейшем можно продолжить прием стероидных гормонов перорально. Прием микофенолатов в послеродовом периоде можно возобновить через семь – десять дней при отсутствии инфекционных осложнений, а лечение циклоsporином или такролимусом желательно не прерывать. При этом не следует забывать, что после родов могут отмечаться резкие колебания концентрации данных препаратов в крови, чаще в сторону превышения терапевтических значений. Это может вызывать нефро- и гепатотоксический эффекты.

При родоразрешении беременной с ХБП неонатологическая служба должна быть готова к выхаживанию новорожденных

с задержкой внутриутробного роста плода, перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза, возможным внутриутробным инфицированием, респираторным дистресс-синдромом. Дети, рожденные от женщин, получающих лечение диализом, подлежат госпитализации в отделение интенсивной терапии даже при удовлетворительном общем состоянии, так как осложнения у них могут развиваться в первые несколько суток послеродового периода. Особенно опасны возможная дегидратация и электролитные нарушения, связанные с полиурией за счет повышенного уровня мочевины при рождении. Через один – три дня показатели азотемии обычно приходят в норму, и полиурия прекращается.

В послеродовом периоде у матери важно продолжить мониторинг показателей почечной функции, артериального давления и протеинурии. Необходимо избегать назначения лекарственных препаратов, которые могут вызвать острое ухудшение функции почек на фоне ХПН: нефротоксичных антибиотиков (прежде всего аминогликозидов), нестероидных противовоспалительных препаратов, часто применяющихся в общей акушерской практике для обезболивания в послеоперационном периоде, ингибиторов фибринолиза аминокaproновой и транексамовой кислоты в качестве профилактики повышенной кровопотери во время оперативных родов [13].

До выписки из родильного отделения следует провести обследование, включающее в себя общий анализ мочи, крови, ультразвуковое исследование почек, матки, исследование почечной гемодинамики, общего белка, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, электролитов, печеночных ферментов сыворотки крови, а также суточной протеинурии. После получения данных обследования акушеры и нефрологи совместно принимают решение:



БЕМИПАРИН
ЦИБОР®

**Современный выбор для профилактики
венозной тромбоземболии***

- **Оптимальный фармакологический профиль****
- **Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений****
- **Удобство применения в клинической практике***



* Краткая инструкция по применению препарата Цибор®: Показания к применению: профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Разрешен к применению с 18 лет. Способ применения и дозы: Противопоказания: повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травма или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная пептическая язва, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст. С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. Побочное действие: Частота побочных эффектов при назначении бемипарина-натрия соответствует таковой, сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Более подробная информация содержится в инструкции по применению. Условия хранения. При температуре не выше 30°C. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венных тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России, 25.06.2011). Приложение к журналу «Травматология и ортопедия России» №1, 2012.

** Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61
Подробная информация содержится в инструкциях по применению от 07.06.2012.

ООО «Берлин-Хемия/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
Zibor.mod, утверждено в печать 21.11.2013

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

- о возможности лактации;
- выписки из стационара или перевода в терапевтическое (нефрологическое) отделение;
- возобновлении терапии лекарственными средствами, прием которых был прерван из-за их тератогенности;
- особенностях диеты, антианемической и антигипертензивной терапии;
- методах контрацепции;
- алгоритме диспансерного наблюдения у нефролога.

Если после родоразрешения сохраняется высокая протеинурия, плохо корригируемая артериальная гипертензия, существенное или прогрессирующее снижение почечной функции, гипергидратация, электролитные нарушения, то есть отсутствует возможность выписать пациентку из стационара, больную переводят из родильного дома в отделение терапевтического профиля.

Врачам-терапевтам необходимо помнить, что морфологические признаки перенесенной пре-

эклампсии в почках (гломерулярно-капиллярный эндотелиоз), а также протеинурия сохраняются на протяжении не менее шести – восьми недель после родов. В этой связи диагностическую нефробиопсию, если нет показаний к ускоренному проведению морфологического исследования, следует выполнять не ранее этого срока, а лучше через три-четыре месяца после родоразрешения. Риск прогрессирующего ухудшения почечной функции у пациенток с ХПН сохраняется в течение 6–12 месяцев после родов, у некоторых из них может возникнуть потребность в заместительной почечной терапии в течение первого года после родов.

Заключение

У женщин с ХБП первой – второй стадии и у части пациенток с ХПН (ХБП третьей стадии) при стабильной почечной функции, отсутствии тяжелой артериальной гипертензии и/или обострения заболевания почек на момент

зачатия вероятность благоприятного исхода беременности достаточно высока. Это относится и к пациенткам после трансплантации почки: при определенных условиях (стабильная удовлетворительная функция трансплантата, отсутствие кризов отторжения пересаженной почки и тяжелых инфекционных осложнений, хорошо контролируемое артериальное давление) у них также возможна успешная беременность. Однако эти беременные относятся к группе высокого риска развития тяжелых акушерских осложнений, неудовлетворительного перинатального исхода и стойкого снижения почечной функции после родов. Вероятность успеха повышается при планировании беременности, интенсивном совместном наблюдении беременных акушером-гинекологом и нефрологом, проведении профилактики преэклампсии с ранних сроков беременности, организованности и дисциплинированности самих пациенток. ♡

Литература

1. Руководство по нефрологии / под ред. Р.В. Шрайера, пер. с англ. под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Бобкова М.Ю. и др. Хроническая болезнь почек и программа народосбережения Российской Федерации // Клиническая нефрология. 2010. № 3. С. 29–38.
3. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. и др. Диагностика и лечение болезней почек. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
4. Нефрология / под ред. Е.М. Шиловой. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. Williams D., Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy // BMJ. 2008. Vol. 336. № 7637. P. 211–215.
6. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Kidney Int. 2005. Vol. 67. № 6. P. 2089–2100.
7. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
8. Нефрология: неотложные состояния / под ред. Н.А. Мухина. М.: Эксмо, 2010.
9. Piccoli G.B., Attini R., Vasario E. et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5. № 5. P. 844–855.
10. Nevis I., Reitsma A., Dominic A. et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011. Vol. 6. № 11. P. 2587–2598.
11. Davison J.M., Lindheimer M.D. Chronic renal disease // Clin. Obstet. Gynecol. 1984. Vol. 27. № 4. P. 891–901.
12. Piccoli G.B., Fassio F., Attini R. et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27. Suppl. 3. P. 111–118.
13. Экстрагенитальная патология и беременность: практическое руководство / под ред. Л.С. Логутовой. М.: Литтерра, 2012.
14. Bakker R., Steegers E.A., Hofman A. et al. Blood pressure in different gestational trimesters, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes: the generation R study // Am. J. Epidemiol. 2011. Vol. 174. № 7. P. 797–806.
15. Leshchinskii L.A., Gaisin I.R., Maksimov N.I.. Basic and metabolic therapy of hypertensive disease in pregnant women // Klin. Med. (Mosk.). 2008. Vol. 86. № 9. P. 25–28.
16. Никольская И.Г., Новикова С.В., Баранова И.В. и др. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 5. С. 21–30.
17. Никольская И.Г., Новикова С.В., Будыкина Т.С. и др. Беременность у беременных с хронической почечной недостаточностью: тактика ведения и родоразрешения при консервативно-курабельной стадии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 6. С. 21–28.



Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант*

Вазодилатирующее средство*

Курантил® 25 таблетки 25 мг № 100

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40

- Улучшает микроциркуляцию*
- Препятствует агрегации тромбоцитов*
- Обладает сосудорасширяющим эффектом*

Показания к применению: Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбозов после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ; первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не изучены). **Разделы:** побочное действие, взаимодействие с другими лекарственными препаратами, меры предосторожности в инструкции по медицинскому применению препарата.

*Инструкция по медицинскому применению препаратов Курантил® 25, Курантил® N 25, Курантил® N 75 от 19.01.2012 и 28.03.2012

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

18. Сидорова И.С. Гестоз. М.: Медицина, 2007.
19. Knight M., Duley L., Henderson-Smart D.J. et al. WITHDRAWN: Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 18. № 2. CD000492.
20. Sergio F., Maria Clara D., Gabriella F. et al. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone // Hypertens. Pregnancy. 2006. Vol. 25. № 2. P. 115–127.
21. Gris J.C., Chauleur C., Molinari N. et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial // Thromb. Haemost. 2011. Vol. 106. № 6. P. 1053–1061.
22. Badawy A.M., Khiary M., Sherif L.S. et al. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology // J. Obstet. Gynaecol. 2008. Vol. 28. № 3. P. 280–284.
23. Hull R.D., Liang J., Townshend G. Long-term low-molecular-weight heparin and the post-thrombotic syndrome: a systematic review // Am. J. Med. 2011. Vol. 124. № 8. P. 756–765.
24. Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа (часть 1) / пер. с англ. А.Г. Строкова // Нефрология и диализ. 2005. Приложение. С. 65–74.
25. Руководство по диализу / под ред. Дж.Т. Даугирдаса, П.Дж. Блейка, Т.С. Инга / пер с англ. под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило. 3-е изд. Тверь: Триада, 2003.
26. Данович Г.М. Трансплантация почки: руководство / пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
27. Мурашко Л.Е., Кандидова И.Е., Сухих Г.Т. Заболевания почек у беременных и беременность после трансплантации почки. М.: Авторская Академия, 2012.
28. Guler T., Polat Z.A., Yauci E. et al. Effects of low molecular weight heparins and unfractionated heparin on viability of human umbilical vein endothelial cells // Arch. Gynecol. Obstet. 2013. Vol. 287. № 2. P. 217–222.
29. San Norberto Garcia E.M., Merino B., Taylor J.H. et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of venous thromboembolism after varicose vein surgery in moderate-risk patients: a randomized, controlled trial // Ann. Vasc. Surg. 2013. Vol. 27. № 7. P. 940–946.
30. Loira-Pastoriza C., Sapin-Minet A., Diab R. et al. Low molecular weight heparin gels, based on nanoparticles, for topical delivery // Int. J. Pharm. 2012. Vol. 426. № 1–2. P. 256–262.
31. Ciccone M.M., Cortese F., Corbo F. et al. Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: a review // Vascul. Pharmacol. 2014. Vol. 62. № 1. P. 32–37.
32. Sánchez-Ferrer C.F. Bemiparin: pharmacological profile // Drugs. 2010. Vol. 70. Suppl. 2. P. 19–23.
33. Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome // Arch. Gynecol. Obstet. 2012. Vol. 285. № 3. P. 641–647.
34. Cruz M., Fernández-Alonso A.M., Rodríguez I. et al. Postcesarean thromboprophylaxis with two different regimens of bemiparin // Obstet. Gynecol. Int. 2011. Vol. 2011. ID 548327.
35. Dogan O.T., Polat Z.A., Karahan O. et al. Antiangiogenic activities of bemiparin sodium, enoxaparin sodium, nadroparin calcium and tinzaparin sodium // Thromb. Res. 2011. Vol. 128. № 4. P. 29–32.
36. Шилов Е.М. Достижения и проблемы лечения гломерулонефрита // Лечащий врач. 2002. № 11. С. 34–37.
37. Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В. и др. Тактика ведения беременности при хронической почечной недостаточности: осложнения и исходы // Эффективная фармакотерапия. Вып. 11. Акушерство и гинекология. № 1. С. 4–15.
38. Овсянникова Т.В., Шешукова Н.А. Применение Курантила при лечении гинекологических заболеваний // Гинекология. 2005. № 4. С. 254–256.
39. Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C. et al. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 7. CD006780.
40. Zamudio S., Kovalenko O., Echalar L. et al. Evidence for extraplacental sources of circulating angiogenic growth effectors in human pregnancy // Placenta. 2013. Vol. 34. № 12. P. 1170–1176.

Pregnancy in women with chronic renal disease

I.G. Nikolskaya¹, Ye.I. Prokopenko²

¹ Moscow regional scientific institute of obstetrics and gynecology

² Moscow regional research clinical institute named after M.F. Vladimirovsky

Contact person: Irina Georgiyevna Nikolskaya, guzmoniiag@gmail.com

A relationship between the concepts of chronic renal disease and chronic renal insufficiency is characterized. The data about incidence rate of chronic renal disease in women of reproductive age are represented. Frequency and pattern of obstetric and perinatal complications, and pregnancy outcomes in such women are described. Features of pregravid preparation, maintenance of pregnancy, tactics of delivery and observation of women with chronic renal disease during postpartum period are discussed.

Key words: pregnancy, chronic renal disease, chronic renal insufficiency, obstetric and perinatal complications

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

Роль фолатов в развитии осложнений беременности

О.А. Пустотина, А.Э. Ахмедова

Адрес для переписки: Ольга Анатольевна Пустотина, pustotina@gmail.com

В статье рассматриваются биологические функции фолатов в организме, описан метаболизм фолиевой кислоты. Анализируется роль фолиевой кислоты при беременности, а также обсуждаются негативные последствия дефицита и переизбытка фолатов в период гестации. Приведены результаты наблюдения за беременными с полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы, которые принимали витаминно-минеральный комплекс, содержащий активную форму фолатов – метафолин. Применение комплекса позволило качественно и количественно нормализовать гематологические показатели, а также значительно снизить риск осложнений беременности.

Ключевые слова: беременность, фолиевая кислота, гипергомоцистеинемия, метафолин

Роль фолиевой кислоты в организме. Дефицит фолатов и осложнения беременности

Фолаты, содержащиеся в пищевых продуктах, представляют собой химические соединения на основе фолиевой кислоты (витамина В₉). Они участвуют в важнейших обменных процессах в организме. Так, фолаты играют ключевую роль в синтезе нуклеотидов и репликации ДНК, без которых невозможны физиологическое деление и нормальный рост всех клеток [1, 2]. При дефиците фолатов процесс репликации нарушается, что в первую очередь отражается на быстро пролифе-

рирующих клетках, таких как кроветворные и эпителиальные. Повреждение кроветворных клеток приводит к нарушению гемопоэза в костном мозге и формированию мегалобластного типа кроветворения, который обнаруживается фолиеводефицитной мегалобластной анемией [3]. В результате повреждения эпителиальных клеток ухудшается регенерация кожи и слизистых оболочек [1, 2].

Фолаты также принимают участие в реакциях метилирования белков, гормонов, липидов, нейромедиаторов и других субстратов обмена веществ [4]. Нарушения

цикла метилирования проявляются различными невропатиями и болезнью Альцгеймера, что обусловлено повреждением оболочки нервных окончаний и нарушением проводимости по ним нервных импульсов [4, 5, 7].

Важнейший субстрат для метилирования в организме – ДНК. Метилирование ДНК обеспечивает функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку. Иммунная система через реакции метилирования распознает и подавляет экспрессию чужеродных генов. Результатом дефектов метилирования становятся такие патологические состояния, как рак, атеросклероз, нейродегенеративные, аутоиммунные и аллергические заболевания [4, 6, 8–10]. Наряду с кроветворными и эпителиальными клетками к быстро пролиферирующим относятся ткани хориона, которые также высокочувствительны к негативному влиянию дефицита фолатов. Расстройство работы генома эмбриональных клеток во время их деления и дифференцировки приводит к нарушению эмбриогенеза и формированию пороков развития у плода [11–15].

Один из тяжелых пороков, связанных с дефицитом фолатов, – незаращение нервной трубки у плода. По данным ран-

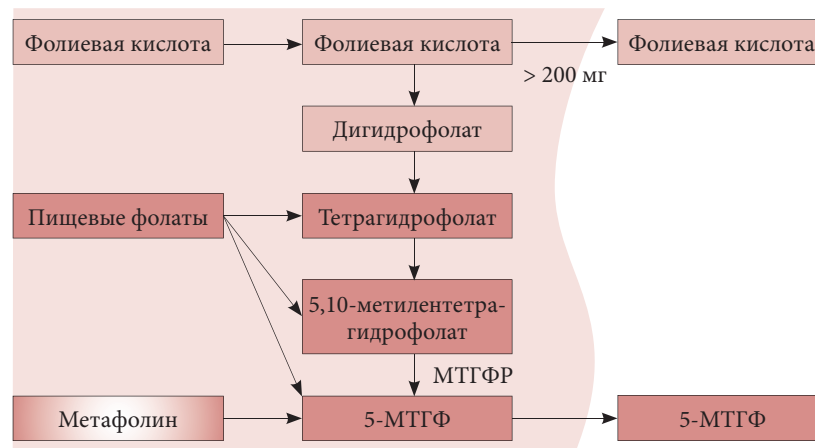


домизированного плацебоконтролируемого исследования, дополнительный прием фолатов снижал частоту развития порока нервной трубки на 72% (1,0% у беременных, принимавших фолаты, и 3,5% у беременных, не принимавших фолаты) [11]. Необходимость дополнительного приема фолатов во время беременности для обеспечения нормального развития плода и рождения здорового ребенка подтверждают и другие масштабные исследования [16–20].

Существует четкая зависимость частоты порока нервной трубки у плода от уровня фолатов в эритроцитах крови беременной [21]. Минимально достаточная концентрация фолатов для рождения здорового ребенка составляет 906 нмоль/л и встречается в популяции всего в 13% случаев [22], поэтому программы по дотации фолатов беременным существуют во всем мире [4, 13, 17].

Дефицит фолатов приводит не только к дефектам нервной трубки у плода, но и к целому спектру различных аномалий мозга, конечностей, ушей, мочевыделительной системы, а также формированию расщелины верхнего неба и омфалоцеле [15, 23–25]. Чаще всего (примерно у одного из 100 новорожденных) встречаются пороки сердечно-сосудистой системы. В одном из исследований было показано, что дополнительный прием фолиевой кислоты на протяжении четырех недель до зачатия и первых 12 недель беременности снижает риск развития врожденного порока сердца на 26% и дефекта сердечной перегородки – на 40% [19].

Кроме негативного влияния на эмбриогенез недостаточное потребление фолатов во время беременности нарушает пролиферацию клеток хориона и формирование плаценты [15, 23, 25]. В дальнейшем это приводит к осложненному течению беременности: повышается риск невынашивания, плацентарной недостаточности и задержки роста плода, увеличивается количество



МТГФ – метилтетрагидрофолат; МТГФР – метилентетрагидрофолатредуктаза

Рис. 1. Метаболизм фолатов в кишечнике

случаев преэклампсии [20, 21, 24, 26]. Риск данных осложнений еще более возрастает при обнаружении в крови высокого уровня гомоцистеина, метаболизм которого напрямую связан с метаболизмом фолатов [25–30].

Метаболизм фолатов

Как известно, фолаты не синтезируются в организме, поэтому их нужно получать либо из продуктов питания, либо посредством дополнительного приема. Большинство пищевых фолатов при поступлении в организм биологически не активны. Всасывается в систему кровообращения и затем потребляется клетками только одна форма фолиевой кислоты – моноглутамат 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) (рис. 1). Остальные формы фолатов представляют собой полиглутаматы, которые в щеточной каемке слизистой кишечника преобразуются в моноглутаматы и при всасывании из кишечника в кровь под воздействием фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) тоже превращаются в моноглутамат 5-МТГФ. Последний поступает в клетки организма и участвует в биологических процессах: циклах клеточной репликации и метилирования (рис. 2) [1, 2, 4].

Цикл метилирования включает трансформацию аминокислоты метионин, поступающей в орга-

низм с продуктами животного происхождения (мясом, молоком и яйцами), в S-аденозилметионин и затем гомоцистеин. S-аденозилметионин является донором метила для всех клеточных метилтрансфераз, метилирующих различные субстраты (ДНК, белки, липиды). После потери метильной группы он преобразуется в гомоцистеин, часть которого метаболизируется при участии V_6 -зависимого фермента цистатионин-синтазы и выводится почками, а часть повторно метилируется и превращается в метионин, что ведет к возобновлению клеточного цикла метилирования.

Повторное метилирование гомоцистеина происходит за счет метильных групп поступившего в клетки моноглутамата 5-МТГФ, которые транспортируются с помощью V_{12} -зависимого фермента метионин-синтазы. Таким образом, фолаты обеспечивают постоянное снабжение метильными группами циклы метилирования [1, 2, 4, 31]. После участия в цикле метилирования 5-МТГФ вновь превращается в полиглутаматы фолиевой кислоты.

Полиглутаматы участвуют в другом не менее важном процессе обмена веществ: обеспечивают цикл синтеза ДНК и клеточную репликацию. В результате данных реакций образуются промежуточные формы фолиевой кислоты: полиглутамат, дигидрофолат

акушерство



ДГРФ – дегидрофолатредуктаза; МТГФ – метилтетрагидрофолат; МТГФР – метилентетрагидрофолатредуктаза; SAH – S-аденозилгомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин

Рис. 2. Метаболизм фолатов в клетке

и 5,10-метилентетрагидрофолат. Дигидрофолаты с помощью фермента дегидрофолатредуктазы обратно превращаются в полиглутаматы тетрагидрофолатов и вновь используются в синтезе предшественников нуклеотидов для образования ДНК и клеточного деления. В свою очередь 5, 10-метилентетрагидрофолаты под воздействием фермента МТГФР повторно превращаются в активный моноглутамат 5-МТГФ, который наряду с поступившим из крови метилфолатом используется для повторного метилирования гомоцистеина в метионин и участия последнего в циклах метилирования [1, 2, 4, 31].

Уровень гомоцистеина в крови строго контролируется как реметилированием, так и выведением его из организма. Исследования последних лет показывают, что любое увеличение уровня гомоцистеина в крови повышает риск тромбофилических осложнений: инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбоэмболии [32, 34]. Вместе с тем непосредственного участия в деятельности

свертывающей системы крови гомоцистеин не принимает, и его эффект осуществляется опосредованно. Гипергомоцистеинемия вызывает повреждение сосудистого эндотелия, в результате чего активируются факторы свертывающей системы крови и повышается риск тромбообразования, в то время как деятельность анти-свертывающего звена гемостаза ухудшается. Кроме того, в местах повреждения сосудистой стенки откладываются холестерин и кальций, образуя атеросклеротические бляшки, в результате чего просвет сосудов сужается, нарушается кровообращение и развивается ишемическая болезнь сердца [3, 34–36].

Нижний уровень содержания гомоцистеина в сыворотке крови составляет 5 мкмоль/л, верхний предел варьирует между 10 и 20 мкмоль/л в зависимости от возраста, пола, этнической группы и особенностей потребления фолатов. В ряде крупномасштабных исследований было показано, что при сывороточной концентрации гомоцистеина выше 10 мкмоль/л

значительно увеличивается риск развития ишемической болезни сердца, инсульта, инфаркта, а также злокачественных новообразований [32, 35]. Повышение уровня гомоцистеина крови всего на 5 мкмоль/л увеличивает риск атеросклеротического поражения сосудов на 80%, острого инфаркта и инсульта – на 50% [32]. Наряду с этим значительно растет показатель общей смертности, включающий смертность как от сердечно-сосудистых заболеваний, так и от не связанных с ними причин, в том числе злокачественных новообразований [8, 32, 37, 38].

В акушерской практике также актуален контроль уровня гомоцистеина в сыворотке крови [25, 29, 39, 40]. При повышенном содержании гомоцистеина усиливается тромбообразование в зоне плацентации, что ведет к развитию отслоек и инфарктов плаценты, нарушению кровообращения в ней с формированием плацентарной недостаточности и осложненному течению беременности [26, 28]. Результаты масштабного исследования [33], охватившего 5883 женщины и их 14 415 беременностей в период 1967–1996 гг., подтвердили достоверное повышение риска развития преэклампсии, отслойки плаценты, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела (менее 1500 г) при концентрации гомоцистеина в сыворотке крови более 9 мкмоль/л. Частота осложнений беременности коррелировала со степенью повышения уровня гомоцистеина [33, 38].

В других исследованиях было показано достоверное снижение частоты преждевременных родов и рождения детей с экстремально низкой массой тела при дополнительном приеме фолиевой кислоты, причем с четкой зависимостью от длительности назначения фолиевой кислоты до наступления беременности [20, 40, 41].

Гипергомоцистеинемия может быть приобретенной и наследственной. Приобретенная гипергомоцистеинемия возникает при недостаточном поступлении



фолатов с пищей, нарушении их всасывания в кровь на фоне заболеваний кишечника, дефиците витамина В₁₂. Алкоголизм, курение, некоторые лекарственные средства (противосудорожные, противоопухолевые, гормональные контрацептивы), гипотиреоз, сахарный диабет могут также приводить к дефициту фолатов и развитию гипергомоцистеинемии. Накопление сывороточного гомотеина может быть следствием нарушения его выведения, например, при заболеваниях почек и недостатке витамина В₆ [2, 4, 30, 31].

Причиной наследственной гипергомоцистеинемии является полиморфизм гена фермента МТГФР – основного фермента метаболизма фолатов в организме. Он преобразует все неактивные формы фолиевой кислоты, поступившие в организм (рис. 1), а также полиглутаматы, находящиеся в клетках, в биологически активный 5-МТГФ (рис. 2). В результате генетического полиморфизма функция данного фермента снижается (при гомозиготной форме – на 75% от исходной, при гетерозиготной – на 30%), что ведет к резкому снижению поступления в кровь активных фолатов и образования их в клетках, а также развитию дефицита фолатов [1, 2, 42, 43]. Женщины с полиморфизмом гена МТГФР относятся к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний [36, 43]. Кроме того, у них значительно чаще регистрируются пороки развития плода и осложненное течение беременности [1, 28, 44–45].

Применение фолиевой кислоты во время беременности

Как показали последние исследования, традиционное назначение препаратов фолиевой кислоты при нарушении функции ферментов фолатного цикла оказалось малоэффективным [1, 43]. Синтетическая фолиевая кислота так же, как и большинство пищевых фолатов, биологически не активна и только с помощью фермента МТГФР преобразу-

ется в активный моноглутамат 5-МТГФ. Следует отметить: в отличие от пищевых фолатов синтетическая фолиевая кислота даже в неметаболизированном виде может поступать в системный кровоток и захватываться клетками. Появление неметаболизированной формы в крови происходит уже при суточном потреблении фолиевой кислоты более 200 мкг, что обусловлено ограниченными возможностями ферментативной системы слизистой оболочки кишечника. Поступая в клетки, она блокирует рецепторы и ферменты, с которыми взаимодействуют эндогенные активные фолаты, и, несмотря на достаточный и даже избыточный прием фолиевой кислоты, возникает или еще больше усугубляется функциональный дефицит фолатов. Активные эндогенные фолаты не могут реализовать свои эффекты из-за избытка введенной синтетической фолиевой кислоты [43–45].

Таким образом, для организма опасен не только недостаток фолатов, но и избыток синтетической фолиевой кислоты. Эпидемиологические и клинические исследования позволили установить двунаправленную связь между приемом фолиевой кислоты, уровнем фолатов в крови и онкологическими заболеваниями. Онкологический риск повышается как при дефиците фолатов, так и при передозировке синтетической фолиевой кислоты [8, 46–48, 50].

Избыток синтетических фолатов при беременности также ассоциирован с неблагоприятными последствиями для плода. С ним связывают нарушение когнитивных способностей и зрения у новорожденного, ожирение в старшем возрасте [12, 26, 44]. Избыток витаминов группы В, к которым относится фолиевая кислота, может вызывать тяжелые аллергические реакции в организме беременной вплоть до генерализованной токсикодермии. Нами был описан случай, когда бере-

менная принимала по четыре таблетки, содержащие 1 мг фолиевой кислоты, в сутки в сочетании с поливитаминами [51]. Есть данные о повышении впоследствии риска развития рака молочной железы при применении высоких доз (5 мг) фолиевой кислоты во время беременности [52].

В этой связи отношение к фолиевой кислоте по принципу «много не бывает» в настоящее время признано ошибочным. Суточная потребность в фолатах составляет всего 400 мкг или 0,4 мг. Для беременных эта доза может быть несколько увеличена, но не должна превышать 1 мг в сутки – так называемый физиологический предел [1, 45]. В приказе Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“» также рекомендован ежедневный прием 400 мкг фолиевой кислоты на протяжении первого триместра беременности [53].

Метафолин – биологически активная форма фолатов

В последние годы исследования по профилактике осложнений, связанных с дефицитом фолатов, сфокусированы на дополнительном приеме другой формы фолиевой кислоты – 5-МТГФ, или метафолина. Это обусловлено высокой распространенностью генетического полиморфизма МТГФР среди населения, с чем связана пониженная активность основного фермента фолатного цикла. Так, гомозиготный полиморфизм встречается в 15–20% случаев, гетерозиготный – в 40–60%. В отличие от синтетической фолиевой кислоты метафолин является биологически активной формой фолатов и всасывается в кровь без участия ферментативных систем кишечника, в том числе фермента МТГФР. Он непосредственно захватывается клетками и используется в обменных процессах – репликации ДНК и циклах

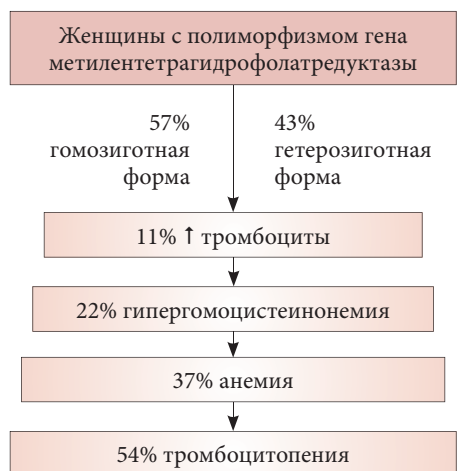


Рис. 3. Гематологические показатели у женщин с полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы (n = 51)

метилирования (рис. 1, 2) [15, 39]. При исследовании уровня фолатов в эритроцитах крови у женщин с полиморфизмом гена МТГФР с различным типом наследования R. Prinz-Langenohl и соавт. показали, что метафолин значительно в большей степени повышает их содержание, чем фолиевая кислота [42]. Кроме того, метафолин в большей степени, чем фолиевая кислота, влияет на сывороточный уровень гомоцистеина [52].

Биологически активная форма фолиевой кислоты – метафолин содержится в препарате Фемибион. В состав препарата входит 400 мкг фолатов, половина из которых представлена фолиевой кислотой и половина – метафолином. Фемибион включает другие витамины группы В (В₁, В₂, В₅, В₆ и В₁₂), а также витамины С, Е, РР и йод.

Назначать препараты, содержащие фолиевую кислоту, необходимо не менее чем за восемь недель до планируемой беременности. Именно такой срок необходим для накопления клетками минимально достаточного количества фолатов, обеспечивающего профилактику осложнений беременности и пороков развития у плода. При наступлении беременности прием фолатов необходимо продолжить до 12 недель, то есть на

весь период закладки органов и систем плода и формирования плаценты [54].

При наличии генетического полиморфизма фермента МТГФР дополнительный прием фолатов проводится не только на прегравидарном этапе и во время первого триместра беременности, но и на протяжении всей беременности, а также трех – шести месяцев послеродового периода, когда риск тромбофилических осложнений особенно высок [55].

Дефицит фолатов у женщин с полиморфизмом гена МТГФР связан не только с тромбофилическими и онкологическими рисками. Наши исследования показали, что при этом значительно повышается риск геморрагических осложнений, в частности аномальных маточных кровотечений.

Клиническое наблюдение женщин с полиморфизмом гена МТГФР

В период 2012–2014 гг. под нашим наблюдением находилась 51 женщина в возрасте 18–45 лет с генетическим полиморфизмом фермента МТГФР (рис. 3). У 57% из них была выявлена гомозиготная форма полиморфизма, у 43% – гетерозиготная. Исследование проводилось в многопрофильном медицинском центре «КМ-Клиник» г. Москвы.

У 54% женщин определялась тромбоцитопения – снижение количества тромбоцитов в сыворотке крови. При этом наследственные и аутоиммунные причины тромбоцитопении (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Виллебранда и др.) были исключены. Тромбоцитопения во всех случаях была умеренной – от $105\text{--}180 \times 10^9/\text{л}$.

Следует отметить: тромбоцитопения часто сочетается с другими признаками функциональной недостаточности тромбоцитарного звена гемопоэза (нарушением агрегации тромбоцитов, удлинением тромбинового времени, снижением адгезивности тромбоцитов, удлинением времени кровоте-

чения). Данные изменения наряду с большим размером и объемом клеток тромбоцитарного ростка, как правило, характеризуют мегалобластный тип кроветворения и свидетельствуют о нарушениях гемопоэза в костном мозге [56]. Одной из причин замены нормобластного типа кроветворения на мегалобластный является недостаток фолатов. С дефицитом фолатов связывают нарушение синтеза ДНК и деления кроветворных клеток, что приводит не только к уменьшению их количества и увеличению объема, но и к функциональной недостаточности (как следствию укорочения периода жизни мегалобластов в циркулирующей крови) и более быстрому разрушению в костном мозге [45, 56]. При повреждении таким образом тромбоцитарного ростка повышается риск развития кровотечений.

В нашем исследовании тромбоцитопатия у женщин с генетическим полиморфизмом МТГФР встречалась значительно чаще, чем гипергомоцистеинемия (высокий уровень гомоцистеина в крови определялся у 22% (n = 11)). Вместе с тем только у 12% (n = 6) имелось повышенное количество тромбоцитов в крови, которое у половины сочеталось с их функциональной недостаточностью. Данную гипотезу подтверждает высокая частота патологических маточных кровотечений у женщин с полиморфизмом гена МТГФР: почти у половины (49%) имели место аномальные маточные кровотечения преимущественно в виде обильных и/или длительных менструаций и у каждой пятой – кровотечение после родов или аборта, которое в двух случаях привело к гемотрансфузии (табл. 1).

У 37% (n = 19) женщин с полиморфизмом гена МТГФР были выявлены лабораторные признаки анемии. В абсолютном большинстве случаев (n = 16) снижался только уровень гемоглобина (до $90\text{--}110 \text{ г/л}$), тогда как количество эритроцитов находилось в пределах нормы. Характерные для мегалобластного пути кроветво-



рения макроцитоз и гиперхромия эритроцитов [56] отмечались только у трех женщин.

Таким образом, при полиморфизме гена МТГФР тромбоцитарный росток гемопоэза в сравнении с эритроцитарным подвержен большему повреждающему влиянию дефицита фолатов, что обуславливает высокую частоту гинекологических и акушерских кровотечений.

С дефицитом фолатов традиционно связывают акушерские осложнения [22, 33]. Так, 39% наших пациенток страдали бесплодием, у 30% была неразвивающаяся беременность, у 10% – преэклампсия в анамнезе. В 6% случаях зафиксированы пороки развития плода: дефект межжелудочковой перегородки, анэнцефалия и множественные пороки развития. Все полученные в данном исследовании показатели значительно превышали данные в общей популяции [33].

В нашем наблюдении 22 женщины с полиморфизмом гена фермента МТГФР были беременными (табл. 2). При этом у абсолютного большинства из них (86%) отмечалось кровотечение в первом триместре беременности, интенсивность которого варьировала от скудных мажущих кровяных выделений до 300–500 мл в сутки. Следует отметить, что все женщины получали от 0,4 до 5 мг/сут фолатов на протяжении всей беременности и трех месяцев после родов.

Десять из этих женщин с наступлением беременности начали принимать Фемибийон (группа 1). Во всех случаях мы отмечали мажущие кровяные выделения из половых путей в первом триместре (использовались одна – три ежедневных прокладок в сутки). Течение беременности нормализовалось в течение пяти – десяти дней после назначения комплексной сохраняющей терапии. В ее состав входили вагинальный микронизированный прогестерон по 400–600 мг/сут до 12 недель (у пяти женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анам-

Таблица 1. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у женщин с полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы (n = 51)

Патология	Количество пациентов, n (%)
Аномальные маточные кровотечения	25 (49%)
Бесплодие	20 (39%)
Неразвивающаяся беременность	15 (30%)
Акушерское кровотечение	10 (20%)
Преэклампсия в анамнезе	5 (10%)
Пороки развития у плода	3 (6%)

Таблица 2. Частота кровотечений и нарушений гематологических показателей у беременных с полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы (n = 22)

Показатель	Группа 1 (n = 10)	Группа 2 (n = 3)	Группа 3 (n = 9)
Кровотечение в первом триместре беременности:	10	–	9
▪ мажущие кровяные выделения	10	–	2
▪ умеренные кровяные выделения	–	–	4
▪ обильные кровяные выделения	–	–	3
Нарушение гематологических показателей в первом триместре:	10	–	9
▪ снижение гемоглобина	7	–	9
▪ тромбоцитопения	10	–	9
Динамика гематологических показателей во время беременности:			
▪ отрицательная	–	–	7
▪ стабилизация	2	–	2
▪ положительная	8	–	–

незом вагинальный прогестерон назначался по 200 мг до 36-й недели беременности) и транексамовая кислота по 1,5–3 г/сут внутрь в течение одной-двух недель. Все беременности завершились рождением живых доношенных детей, кровотечений в родах и послеродовом периоде не наблюдалось. Три женщины начали принимать Фемибийон за шесть – восемь недель до наступления беременности (группа 2). У них кровотечений из половых путей и признаков отслойки хориона/плаценты не наблюдалось, беременность протекала без ослож-

нений и закончилась рождением здоровых детей.

На фоне приема фолиевой кислоты у девяти беременных (группа 3), в том числе высоких доз – до 5 мг/сут, несмотря на проведение комплексной терапии микронизированным прогестероном по 400–600 мг/сут вагинально и транексамовой кислотой по 3–4 г/сут внутрь или 1–1,5 г/сут внутривенно, кровотечения в большинстве случаев были более обильными. Так, в трех случаях кровопотеря составила 300–500 мл/сут, в четырех – кровяные выделения были умеренными (до двух – трех

акушерство

прокладок средней впитываемости в сутки) и в двух отмечались мажущие кровяные выделения. Трех беременных с обильными и двух с умеренными кровяными выделениями перевели на прием Фембиона вместо фолиевой кислоты, что во всех случаях позволило постепенно купировать кровотечение. В дальнейшем у двух из них произошли самопроизвольные выкидыши в 17 и 19 недель. У шести женщин беременность закончилась своевременными родами, осложнений в послеродовом периоде не отмечалось. В одном случае было произведено экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения в связи с развитием преэклампсии. У абсолютного большинства беременных с полиморфизмом гена МТГФР были нарушены гематологические показатели: у 86,4% (n = 19) была обнаружена тромбоцитопения и у 72,7% (n = 16) – анемия. Снижение показателей во всех случаях было умеренным: уровень гемоглобина крови находился в пределах 88–112 г/л, количество тромбоцитов – в пределах 117–180×10⁹/л. При этом уменьшение количества эритроцитов в сыворотке крови встречалось также редко (n = 3), как и вне беременности. Следует отметить, что в половине случаев беременность наступила на фоне уже сниженных лабораторных показателей, а в половине анемия и тромбоцитопения присоединились достаточно рано – в конце первого или начале второго триместра беременности. Только у трех женщин, начавших принимать Фембион за шесть – восемь недель до наступления беременности и про-

долживших его прием до родов, гематологические показатели находились в пределах нормы и сохранялись без изменений на протяжении всего периода гестации. При дотации фолиевой кислоты (группа 3), в том числе в больших дозах – до 5 мг/сут, только у двух беременных наблюдалась стабилизация показателей крови, тогда как у остальных анемия и тромбоцитопения прогрессировали, и к концу беременности уровень гемоглобина и тромбоцитов снизился на 15–30% ниже от исходных показателей. Назначение Фембиона на протяжении беременности, наоборот, положительно влияло на гематологический статус (группа 1). Так, у восьми беременных уровень гемоглобина и тромбоцитов достиг нормативных значений (в том числе в случаях обильных кровотечений) и только у двух остался без изменений. Нормализация показателей крови происходила в течение двух – четырех недель после назначения препарата, содержащего активную форму фолиевой кислоты. У четырех беременных была диагностирована гипергомоцистеинемия (уровень сывороточного гомоцистеина составил 11–14,2 ммоль/л), которую также удалось нормализовать в течение месяца применения Фембиона.

Выводы

Проведенное исследование подтвердило роль дефицита фолатов в развитии акушерских осложнений: бесплодия, невынашивания беременности, преэклампсии, пороков развития у плода. Была установлена связь нарушений в метаболизме фолатного цикла

с высокой частотой аномальных гинекологических и акушерских кровотечений: у каждой второй женщины с полиморфизмом гена МТГФР имелись обильные и/или длительные менструации, у каждой пятой – кровотечение в родах или после аборта и у 86% – кровотечение во время настоящей беременности. При этом у большинства обследованных женщин были изменены гематологические показатели в виде тромбоцитопении, анемии и/или гипергомоцистеинемии. Наиболее характерными, встречающимися у более половины (54%) женщин с полиморфизмом гена МТГФР и у 86,4% беременных с полиморфизмом МТГФР были повреждения тромбоцитарного звена гемопоэза – тромбоцитопатия, которая обнаруживалась снижением количества и увеличением объема тромбоцитов, а также признаками их функциональной недостаточности. У каждой третьей (37%) женщины с полиморфизмом генов ферментов фолатного цикла и у 73,7% беременных с нарушением метаболизма фолиевой кислоты выявлялась анемия. Назначение беременным с полиморфизмом гена МТГФР препарата, содержащего активную форму фолатов – метафолин, позволило качественно и количественно нормализовать гематологические показатели, а также значительно снизить риск осложнений беременности. В то же время полученных нами данных недостаточно для формулирования окончательных выводов, поэтому требуется проведение дальнейших научных исследований в данном направлении. ♡

Литература

1. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinet. 2010. Vol. 49. № 8. P. 535–548.
2. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes // Mol. Genet. Metab. 2000. Vol. 71. № 1–2. P. 121–138.
3. Cunningham F., Leveno K., Bloom S. et al. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill, 2009.
4. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J. et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role // Adv. Nutr. 2012. Vol. 3. № 1. P. 21–38.
5. Müller T., Jugel C., Muhlack S. et al. Methyl group-donating vitamins elevate 3-O-methyldopa in patients with Parkinson disease // Clin. Neuropharmacol. 2013. Vol. 36. № 2. P. 52–54.



6. *Smith A.D., Kim Y.I., Refsum H.* Is folic acid food for everyone? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87. № 3. P. 517–533.
7. *Kidd P.M.* Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention // *Altern. Med. Rev.* 2008. Vol. 13. № 2. P. 85–115.
8. *Vogel S., Meyer K., Fredriksen A. et al.* Serum folate and vitamin B12 concentrations in relation to prostate cancer risk: a Norwegian population-based nested case-control study of 3000 cases and 3000 controls within the JANUS cohort // *Int. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 42. № 1. P. 201–210.
9. *Duthie S.J.* Folate and cancer: how DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011. Vol. 34. № 1. P. 101–109.
10. *Yang I.V., Schwartz D.A.* Epigenetic mechanisms and the development of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 130. № 6. P. 1243–1255.
11. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study // *Lancet.* 1991. Vol. 338. № 8760. P. 131–137.
12. *Ptikin R.M.* Folate and neural tube defects // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. № 1. P. 285–288.
13. *De Wals P., Taiou F., Van Allen M.I. et al.* Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 2. P. 135–142.
14. *Beaudin A.E., Stover P.J.* Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression // *Birth Defects Res. C. Embryo Today.* 2007. Vol. 81. № 3. P. 183–203.
15. *Greenberg J.A., Bell S.J., Guan Y. et al.* Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention // *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 4. № 2. P. 52–59.
16. *Lumley J., Watson L., Watson M. et al.* WITHDRAWN: periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 4. ID CD001056.
17. *Blencowe H., Cousens S., Modell B. et al.* Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders // *Int. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 39. Suppl. 1. P. 110–121.
18. *Bentley S., Hermes A., Phillips D. et al.* Comparative effectiveness of a prenatal medical food to prenatal vitamins on hemoglobin levels and adverse outcomes: a retrospective analysis // *Clin. Ther.* 2011. Vol. 33. № 2. P. 204–210.
19. *Van Beynum I.M., Kapusta L., Bakker M.K. et al.* Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. № 4. P. 464–471.
20. *Czeizel A.E., Puho 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.
21. *Daly L.E., Kirke P.N., Molloy A. et al.* Folate levels and neural tube defects: implications for prevention // *JAMA.* 1995. Vol. 274. № 21. P. 1698–1702.
22. *Fekete K., Berti C., Trovato M. et al.* Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation // *Nutr. J.* 2012. Vol. 11. P. 75–86.
23. *Williams P.J., Bulmer J.N., Innes B.A. et al.* Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy // *Biol. Reprod.* 2011. Vol. 84. № 6. P. 1148–1153.
24. *Salerno P., Bianchi F., Pierini A. et al.* Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies // *Ann. Ig.* 2008. Vol. 20. № 6. P. 519–530.
25. *Kim M.W., Hong S.C., Choi J.S. et al.* Homocysteine, folate and pregnancy outcomes // *J. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 32. № 6. P. 520–524.
26. *Bodnar L.M., Himes K.P., Venkataramanan R. et al.* Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 92. № 4. P. 864–871.
27. *Bailey L.B., Berry R.* Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 81. № 5. P. 1213–1217.
28. *Puri M., Kaur L., Walia G.K. et al.* MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women // *J. Perinat. Med.* 2013. Vol. 41. № 5. P. 549–554.
29. *Micle O., Muresan M., Antal L. et al.* The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome // *J. Med. Life.* 2012. Vol. 5. № 1. P. 68–73.
30. *Takimoto H., Mito N., Umegaki K. et al.* Relationship between dietary folate intakes, maternal plasma total homocysteine and B-vitamins during pregnancy and fetal growth in Japan // *Eur. J. Nutr.* 2007. Vol. 46. № 5. P. 300–306.
31. *Szegedi S.S., Castro C.C., Koutmos M. et al.* Betaine-homocysteine S-methyltransferase-2 is an S-methyl-methionine-homocysteine methyltransferase // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. № 14. P. 8939–8945.
32. *Vollset S.E., Refsum H., Tverdal A. et al.* Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 74. № 1. P. 130–136.
33. *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.
34. *Xiao Y., Zhang Y., Wang M. et al.* Plasma S-adenosylhomocysteine is associated with the risk of cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography: a cohort study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 98. № 5. P. 1162–1169.
35. *Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P.R. et al.* Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population: results from the HUNT 2 study // *Br. J. Haematol.* 2008. Vol. 141. № 4. P. 529–535.
36. *Potter K.* Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? // *Clin. Biochem. Rev.* 2008. Vol. 29. № 1. P. 27–30.

37. Wong Y., Almenda O.P., McCaul K.A. et al. Homocysteine, frailty, and all-cause mortality in older men: the health in men study // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2013. Vol. 68. № 5. P. 590–598.
38. Virtanen J.K., Voutilainen S., Alftan G. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors (KIHD) Study // *J. Intern. Med.* 2005. Vol. 257. № 3. P. 255–262.
39. Hogeveen M., Blom H.J., den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 95. № 1. P. 130–136.
40. Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study // *Br. J. Nutr.* 2009. Vol. 102. № 5. P. 777–785.
41. 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 1000061.
42. Prinz-Langenohl R., Brämwig S., Tobolski O. et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 158. № 8. P. 2014–2021.
43. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk // *J. Appl. Genet.* 2008. Vol. 49. № 3. P. 267–282.
44. Morris M.S., Jacques P.F., Rosenberg I.H. et al. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 91. № 6. P. 1733–1744.
45. Holm P.I., Hustad S., Ueland P.M. et al. Modulation of the homocysteine-betaine relationship by methylenetetrahydrofolate reductase 677 C->t genotypes and B-vitamin status in a large-scale epidemiological study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 4. P. 1535–1541.
46. Громова О.А., Торшин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике: методические рекомендации. М., 2010.
47. Kim Y.I. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review // *Mol. Nutr. Food Res.* 2007. Vol. 51. № 3. P. 267–292.
48. Stolzenberg-Solomon R.Z., Chang S.C., Leitzmann M.F. et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 83. № 4. P. 895–904.
49. Sauer J., Mason J.B., Choi S.W. Too much folate: a risk factor for cancer and cardiovascular disease? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2009. Vol. 12. № 1. P. 30–36.
50. Van Guelpen B. Folate in colorectal cancer, prostate cancer and cardiovascular disease // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2007. Vol. 67. № 5. P. 459–473.
51. Пустотина О.А., Орджоникидзе Н.В., Бутов Ю.С. Редкий случай токсикодермии у беременной // *Акушерство и гинекология.* 2002. № 3. С. 53–54.
52. Charles D., Ness A.R., Campbell D. et al. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer // *BMJ.* 2004. Vol. 329. № 7479. P. 1375–1376.
53. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» // www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n.
54. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämwig S. et al. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 84. № 1. P. 156–161.
55. Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H. et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. № 10. P. 697–706.
56. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. 5-е изд. М.: Триада-Х, 2011.

A role of folates in developing complications of pregnancy

O.A. Pustotina, A.E. Akhmedova

KM-clinic, Moscow

Contact person: Olga Anatolyevna Pustotina, pustotina@gmail.com

Here, in vivo biological functions of folates are discussed, with describing metabolism of folic acid. A role of folic acid in pregnancy as well as negative sequelae caused by its deficiency or overabundance during gestation period is analyzed. Results obtained after observation for pregnant women administered with metafolin as a vitamin-mineral complex containing active form of folates having polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are provided. This medicinal complex let to qualitatively and quantitatively normalize hematological parameters as well as markedly reduce a risk of complications under pregnancy.

Key words: pregnancy, folic acid, hyperhomocysteinemia, metafolin

11-13

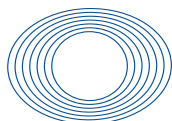
ноября 2014

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



ФГБУ РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



RUSSCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ЦИТОЛОГОВ



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ

www.rosoncoweb.ru

Неинвазивный подход к коррекции истмико-цервикальной недостаточности

Проблема невынашивания беременности и преждевременных родов, ставшая особенно актуальной после перехода на новые критерии регистрации новорожденных в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, обуславливает медико-социальную значимость такой распространенной причины невынашивания беременности, как истмико-цервикальная недостаточность. Рассмотрению вопросов эффективности и безопасности неинвазивного подхода к коррекции истмико-цервикальной недостаточности и предотвращению риска преждевременных родов с помощью акушерских пессариев был посвящен симпозиум, организованный компанией «Пенткрофт Фарма».



Профессор
Л.В. Ткаченко

На сегодняшний день в мире самопроизвольно прерывается 15–20% желанных беременностей. По данным заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Волгоградского государственного медицинского университета, д.м.н., профес-

Дифференцированный подход к лечению пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью

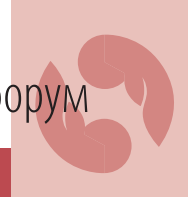
сора Людмилы Владимировны ТКАЧЕНКО, в Волгоградской области частота самопроизвольного прерывания беременности на сроке до 22 недель ежегодно увеличивается на 18%, а частота преждевременных родов составляет 8,3%. Как правило, даже в результате детального обследования выяснить, что вызвало преждевременные роды, удается только в 50% случаев, вследствие чего диагноз обычно ставится эмпирически, результаты лечения непредсказуемы, а затраты колоссальны.

«Мы провели ретроспективный анализ 426 случаев невынашивания беременности. Среди факторов риска невынашивания помимо неустойчивости семейной жизни, профессиональной вред-

ности и вредных привычек отмечалось наличие в анамнезе внутриматочных вмешательств (67%), преждевременных родов (14,5%), угрозы прерывания беременности в первом триместре (48%) и истмико-цервикальной недостаточности – ИЦН (22%)», – констатировала докладчик.

В ходе исследования была выделена группа из 72 пациенток с ИЦН и привычным невынашиванием беременности, к лечению которых был применен дифференцированный подход, основанный на изучении морфологических и функциональных особенностей гормонозависимых механизмов патогенеза ИЦН.

По результатам иммуногистологического исследования эндометрия



Симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

72 женщины были разделены на две группы – с функциональной (n = 30) и анатомической (n = 42) ИЦН. Признаки хронического воспаления отмечались у половины пациенток в первой группе и у всех пациенток во второй. Для всех женщин с функциональной ИЦН была характерна недостаточность лютеиновой фазы, которая у 70% пациенток выражалась слабой экспрессией прогестерон-рецепторов, у 30% – полным отсутствием прогестерон-рецепторов и у 100% – слабой экспрессией альфа-эстроген-рецепторов. У пациенток с анатомической ИЦН недостаточность лютеиновой фазы имела место лишь в 25% случаев и характеризовалась слабой экспрессией прогестерон- (25%) и альфа-эстроген-рецепторов (100%).

Лечение пациенток с ИЦН началось с прегравидарной подготовки, включающей курс противовоспалительной терапии и гормональную эстроген-прогестероновую поддержку. Гормональная поддержка осуществлялась и во время наступления беременности у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы в обеих группах: эстрогеновая – до пятой-шестой недели беременности, прогестероновая – до 34 недель гестации. Пациенткам начиная со второго триместра также назначалась декомпрессионная гимнастика. Их состояние отслеживалось в динамике с помощью

УЗИ шейки матки. Беременным с анатомической ИЦН на шейку матки накладывались П-образные швы на 12–18-й неделе гестации, а беременным с функциональной ИЦН и укороченной шейкой матки для удержания шейки матки и сохранения цервикального канала закрытым во влагалище вводился акушерский pessary (рис. 1).

В исследовании использовались перфорированные силиконовые pessaries доктора Арабин, предназначенные для предотвращения преждевременных родов у женщин группы риска. Pessaries устанавливались в наиболее оптимальные сроки – во втором триместре беременности. «Pessарий сконструирован таким образом, что способствует смещению шейки матки в сторону крестца и удерживает ее. Установка такого pessария также показана женщинам с многоплодной беременностью и признаками ИЦН на фоне гормональной прогестероновой поддержки», – пояснила профессор Л.В. Ткаченко.

Методика установки pessариев довольно проста, не требует анестезии и хорошо переносится пациентками. Однако, по мнению профессора Л.В. Ткаченко, гинеколог должен владеть навыками введения и установки pessария в правильном положении (с обращением искривления и меньшего диаметра сверху). Кроме того, каждой женщине следует подби-



Рис. 1. Положение акушерского pessария на шейке матки

рать размер pessария индивидуально.

В плановом порядке акушерский pessарий извлекают в 37 недель + один день. Преждевременное удаление производится при начале родовой деятельности, излитии околоплодных вод, появлении кровянистых выделений, признаках хориоамнионита.

Лучшие результаты исходов беременности были получены в группе пациенток с функциональной ИЦН, у которых применяли pessарии с целью предотвращения прогрессирования такого состояния. Именно в этой группе был зафиксирован один случай преждевременных родов по сравнению с шестью случаями преждевременных родов в группе с анатомической ИЦН, где использовалась тактика наложения швов на шейку матки. Таким образом, применение pessариев доктора Арабин для коррекции ИЦН у женщин снижает риск преждевременных родов.

акушерство

Клиническая и экономическая эффективность методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности

По словам сотрудника Тюменского областного перинатального центра Елены Анатольевны БЕЕВОЙ, преждевременные роды занимают одно из ключевых мест в структуре сложных проблем акушерской службы региона. В 2012 г., когда акушерская служба стала выходить и регистрировать всех новорожденных с массой тела 500 граммов, показатели перина-

тальной и ранней неонатальной смертности выросли более чем в два раза. Справедливости ради следует сказать, что в 2013 г. их удалось несколько снизить, благодаря хорошей оснащенности детской реанимационной службы современным оборудованием и «соблюдению в Тюменской области принципов маршрутизации». В этой связи одна из главных задач акушерско-гинекологичес-



Е.А. Беева

II Междисциплинарный форум «Шейка матки и вульвовагинальные болезни»



Рис. 2. Акушерский пессарий доктора Арабин (сделан из гибкого силикона)

кой службы заключается в выявлении факторов риска преждевременных родов и их профилактике, а также в способности пролонгировать беременность до наиболее благоприятных для жизнеспособности новорожденного сроков.

Известно, что группу риска преждевременных родов составляют женщины с репродуктивными потерями в анамнезе, многократными маточными вмешательствами, наличием рубца на матке после кесарева сечения и пр. Формирующаяся под воздействием факторов риска ИЦН считается одной из значимых причин преждевременных родов, которая клинически зачастую проявляется укорочением шейки матки. В настоящее время существует два метода ее коррекции: хирургический (наложение швов на шейку матки) и консервативный (установка разгрузочного акушерского пессария) (рис. 2).

Е.А. Беева ознакомила участников симпозиума с результатами анализа 101 случая родоразрешения пациенток с ИЦН в Тюменском перинатальном центре в 2013 г. Всех женщин условно разделили на три группы. Первую группу (n = 52) составили женщины, которым для коррекции ИЦН накладывался шов на шейку матки. Вторую группу (n = 30) – женщины, которым были установлены разгрузочные акушерские пессарии. В третьей группе (n = 21) применялись оба метода – наложение шва на шейку матки и установка акушерского пессария.

Беременным также проводилась гормональная поддерживающая терапия гестагенами.

Возраст пациенток составлял от 20 до 44 лет. Привычное невынашивание беременности в анамнезе было у каждой четвертой женщины (26%) в первой группе, у каждой пятой женщины во второй (21%) и у более половины женщин (63%) в третьей группе.

Каждая пятая женщина первой группы и каждая третья из второй группы имели в анамнезе бесплодие, а наличие рубца на матке чаще отмечалось у женщин из третьей группы (16%). Многоплодная беременность имела место в 10–17% случаев, из них большинство наступали после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Удельный вес преждевременных родов в первой и второй группах был одинаковым и составил 17%, но был выше в третьей группе (33%), куда вошли женщины с наиболее отягощенным акушерским анамнезом. Преждевременные роды в самые ранние сроки гестации (22–27 недель) отмечались у 29% женщин из третьей группы, а в остальных двух группах отсутствовали. Преждевременные роды в сроки 28–33 недели также чаще наблюдались у женщин третьей группы (57%), чем в первой (44%) и во второй (40%) группах. Родоразрешение в сроки 34–36 недель в большинстве случаев имело место во второй (60%) и в первой (56%) группах и лишь в 14% случа-

ев у беременных из третьей группы. Во всех трех группах в более половины случаев продолжительность родов составила менее 12 часов.

«Мы проанализировали данные о травматических повреждениях шейки матки в родах. В группе женщин, которым только устанавливался пессарий, травматические повреждения шейки матки первой степени встречались в два раза реже, чем в группе женщин, которым накладывали швы, и в группе, где использовались оба метода. А повреждения второй степени были зафиксированы в 4% случаев в первой группе и отсутствовали во второй и третьей группах», – уточнила Е.А. Беева.

Таким образом, установка пессария беременным с ИЦН и привычным невынашиванием способствовала пролонгированию беременности до 34–36 недель у большинства из них, продемонстрировав при этом схожую с методом серкляжа эффективность, но значительно лучший профиль безопасности. Если хирургическое вмешательство чревато такими осложнениями, как травма плодного пузыря, инфекционно-воспалительные осложнения, осложнения анестезии, несостоятельность шва на матке, то серьезных осложнений при установке акушерского пессария нет. На фоне введенного пессария может повыситься вагинальная секреция (без изменения состава влагалищной микрофлоры). К повреждению шейки матки может привести только неудаление вовремя акушерского пессария при наличии показаний.

По мнению докладчика, к несомненным преимуществам использования пессариев в акушерстве можно отнести их применение в амбулаторных условиях и отсутствие необходимости в госпитализации. В то же время хирургическая коррекция ИЦН требует госпитализации, которая в сред-

Симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

нем составляет пять койко-дней. Пребывание в стационаре включает клиническое обследование, операцию по наложению шва на шейку матки, работу акушерско-гинекологической бригады, токолиз, антибиотикопрофилактику, внутривенный наркоз. Оценка экономической составляющей затрат (один неослож-

ненный случай) на использование двух методов коррекции ИЦН – наложение шва и установку пессария – показала преимущество альтернативного метода. Минимальные затраты на один случай оказания медицинской помощи методом наложения шва на шейку матки составили 5683 рубля, а методом установки

акушерского пессария – 3645 рублей. «На фоне сравнимой клинической эффективности обоих методов коррекции ИЦН установка акушерского пессария отличается большей безопасностью и экономической эффективностью по сравнению с наложением шва на шейку матки», – отметила в заключение Е.А. Беева.

Акушерские пессарии. Опыт внедрения в родильном доме № 15 г. Москвы

В течение многих лет основным методом коррекции ИЦН являлся хирургический. Однако, как заметил заведующий отделением родильного дома № 15 г. Москвы к.м.н. Николай Юрьевич САКВАРЕЛИДЗЕ, в век современных технологий и смещения акцента в пользу неагрессивного акушерства применять столь инвазивный способ коррекции, который может стать причиной патологических структурных изменений шейки матки, нецелесообразно. В том числе и потому, что существует выгодная со всех позиций альтернатива наложению швов на шейку матки – установка акушерских пессариев.

Показаниями к установке акушерского пессария являются:

- ИЦН и профилактика несостоятельности шва при хирургической коррекции ИЦН;
- наличие в анамнезе поздних самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, привычного невынашивания;
- угроза невынашивания беременности в сочетании с прогрессирующими изменениями шейки матки;
- рубцовая деформация шейки матки;
- многоплодная беременность.

В клинической практике предпочтение отдается перфорированному акушерским разгру-

жающим пессариям из гибкого силикона, обеспечивающим лучший отток жидкости при повышенной вагинальной секреции. Они имеют форму чаши и отличаются по внешнему диаметру (65 или 70 мм), а также по высоте искривления (17, 21, 25, 30 мм). Внутренний диаметр для всех моделей составляет 32 или 35 см. Оптимальным сроком введения считается 16–34 недели, но в роддоме № 15 г. Москвы есть позитивный опыт установки пессария и в 14 недель гестации. Суммарное воздействие пессария сводится к сакрализации и замыканию шейки матки, лучшему формированию частично открытой и укороченной шейки матки, уменьшению нагрузки на несостоятельную шейку матки. Благодаря своему вентрально-косому положению пессарий разгружает шейку матки, частично передавая внутриматочное давление на переднюю стенку матки.

Разработанный сотрудниками роддома алгоритм обследования и ведения пациенток, которым устанавливался акушерский пессарий, включает в себя оценку по шкале Штемберга, цервикальный тест, бактериоскопию, бактериологию, рН влагалища и УЗИ в двух положениях – лежа и стоя. «Почему в двух положениях? Вследствие того, что длина шейки матки и состояние внутреннего зе-



К.м.н.
Н.Ю. Сакварелидзе

ва могут меняться при изменении положения матери. Это впервые было описано доктором Б. Арабин у беременной двойней¹, – пояснил Н.Ю. Сакварелидзе (рис. 3). Согласно шкале Соломона у пациенток с длиной шейки матки

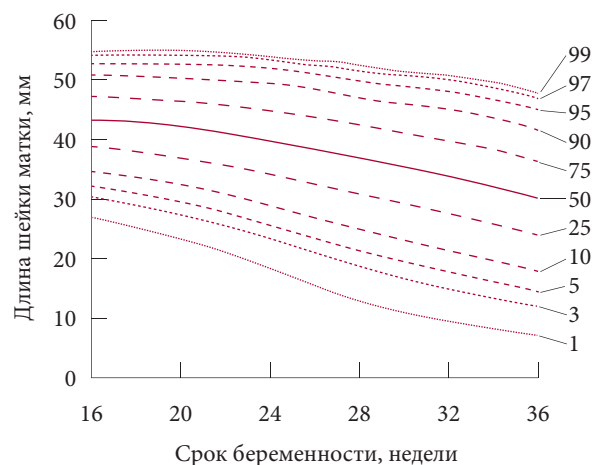


Рис. 3. Длина шейки матки в зависимости от срока гестации (указаны 1–99-й перцентили)

¹ Arabin B., Aardenburg R., van Eyck J. Maternal position and ultrasonic cervical assessment in multiple pregnancy. Preliminary observations // J. Reprod. Med. 1997. Vol. 42. № 11. P. 719–724.

II Междисциплинарный форум «Шейка матки и вульвовагинальные болезни»

менее 25 мм, по данным трансвагинальной эхографии, чрезвычайно высок риск преждевременных родов². «Если у беременной определяется короткая шейка матки, 25 мм и менее, то это уже признак наличия ИЦН, которую нужно корригировать путем введения акушерского пессария», – констатировал докладчик.

После осмотра женщины пессарий в согнутом состоянии помещается во влагалище и далее располагается по отношению к сводам меньшим диаметром, больший диаметр поддерживается тазовым дном. После того как пессарий установлен на шейку матки, путем давления пальцами, введенными во влагалище, на край пессария, расположенный у заднего свода, необходимо сместить его к крестцу. Таким образом, шейка матки должна быть расположена в пределах верхнего кольцевого диаметра и сакрализована. По мнению докладчика, никакой сложности эта безболезненная процедура не представляет, если пессарий подобран правильно. Установку пессария следует проконтролировать ультразвуковой визуализацией. Пессарий должен быть удален у бессимптомных пациенток перед родами в пределах 37 недель. Противопоказаниями к применению пессария считаются индивидуальная непереносимость,

нарушение целостности плодного пузыря, пролабирование плодного пузыря за наружный зев и острый воспалительный процесс. Вагинальная инфекция, по мнению докладчика, противопоказанием не является. В ходе исследования было установлено, что на фоне серкляжного пессария микробный пейзаж цервикального и уретрального каналов и pH влагалища не менялись. Следовательно, при нормальной

у женщин с короткой шейкой матки³. В результате преждевременное родоразрешение среди женщин, которым были установлены пессарии, было зарегистрировано значительно реже (6%), чем в группе женщин, которым пессарии не устанавливались (27%). «Результаты наших исследований совпадают с этими данными. Эффективность коррекции пролабирования плодного пузыря с помощью установки пессария, по

акушерство

В исследовании оценивали эффективность акушерских пессариев у женщин с короткой шейкой матки. Преждевременное родоразрешение среди женщин, которым были установлены пессарии, было зарегистрировано значительно реже (6%), чем в группе женщин, которым пессарии не устанавливались (27%)

микроскопической картине беременным пациенткам можно вводить акушерский пессарий, не дожидаясь результатов бактериологического исследования. Если же инфекция есть, ее можно лечить и на фоне установленного пессария.

В испанском многоцентровом открытом рандомизированном исследовании оценивали эффективность акушерских пессариев

нашим данным, составила 83%», – отметил Н.Ю. Сакварелидзе.

В целом, по словам Н.Ю. Сакварелидзе, результаты клинических испытаний и собственный опыт свидетельствуют о том, что такой метод коррекции ИЦН, как установка акушерского пессария, позволил снизить риск преждевременных родов и избавить женщин от хирургических вмешательств.

Заключение

Развитие современной акушерско-гинекологической помощи в том числе направлено на внедрение в клиническую практику эффективных и мало-травматичных методов. Именно к таким методам относится применение перфорированных силиконовых акушерских пессариев для коррекции ИЦН – одной из

причин преждевременных родов. Имея сходную с традиционным хирургическим методом эффективность, акушерские пессарии обладают более высоким профилем безопасности. Немаловажным преимуществом использования пессариев по сравнению с наложением швов на шейку матки является возможность введения

пессариев в амбулаторных условиях, что исключает необходимость в госпитализации и делает метод менее экономически затратным. Представленные докладчиками данные международных и собственных исследований убедительно доказывают, что современные акушерские силиконовые пессарии могут полноценно заменить хирургическую коррекцию ИЦН и значительно снизить риск преждевременных родов. ☺

² 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.

³ Goya M., Pratcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a chort cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial // Lancet. 2012. Vol. 379. № 9828. P. 1800–1806.

www.dr-arabin.ru



www.repro21.ru

new
впервые
в России



ПЕССАРИИ

Др. Арабин (Dr. Arabin)

УРОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ И АКУШЕРСКИЕ

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.



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

реклама


femibion®
Забота о женском здоровье
NATALCARE

Реклама

www.femibion.ru


Фемибиион® -
уникальный
Метафолин®-
содержащий
комплекс!



С 13-ой недели до конца
периода лактации

С момента планирования
беременности и до 12-ой недели

Рег. уд. №77.99.11.003.Е.000886.09.10 от 10.09.2010
Рег. уд. №77.99.23.3.У.994.2.09 от 06.02.2009

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.