

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

5
2012

*акушерство и
гинекология*

Клиническая эффективность

Экстракорпоральная детоксикация при гнойно-септических осложнениях в акушерстве

Консервативная терапия как альтернатива хирургическому вмешательству у пациенток с рецидивирующими синехиями

Микронизированный натуральный прогестерон: международный опыт применения

Лекции для врачей

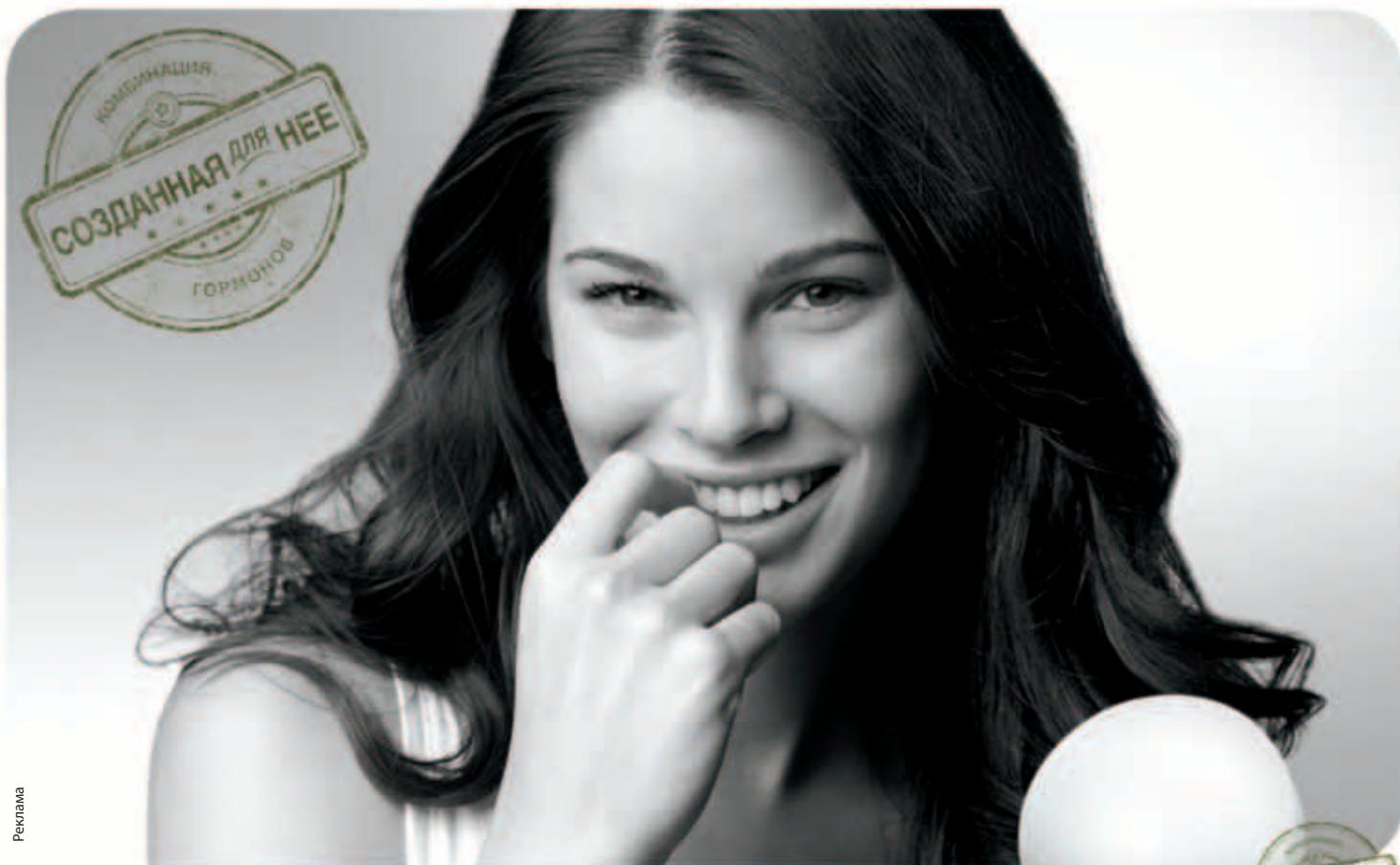
Современные методы лечения трубно-перитонеального бесплодия

Медицинский форум

Преимущества нового гормонального контрацептива (NOMAC/E2)

Профилактика нутритивной недостаточности во время беременности

Клинические рекомендации по ведению женщин с ИППП: что нового?



Наконец, после 50 лет существования
комбинированной оральной контрацепции...

ЗОЭЛИ® — создана противозачаточная таблетка с уникальной комбинацией гормонов¹.

Обо всех методах и режимах контрацепции — на сайте www.surprizovnet.ru или
по телефону горячей линии **8 800 2002 092** (звонок бесплатный)

Избранная информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению препарата ЗОЭЛИ®

Номегестрола ацетат 2,5 мг, эстрадиол 1,5 мг. Показания к применению: Контрацепция. Противопоказания: тромбоз глубоких вен или тромбозомалия легочной артерии, в том числе в анамнезе; артериальные тромбозы (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения) или продольные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в том числе в анамнезе; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в том числе в анамнезе; наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза, например, резистентность активированного протеина С, дефицит антитромбина III, дефицит протеинов С и S, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией, в том числе в анамнезе; тяжелые заболевания печени, в том числе в анамнезе, до нормализации показателей функции печени; опухоли печени (злокачественные или доброкачественные) в том числе в анамнезе; известные или предполагаемые гормонозависимые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочной железы); установленная или предполагаемая беременность, период кормления грудью; гиперчувствительность к любому действующему или вспомогательному веществу. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, вагинальные кровотечения неясной этиологии, постменопауза. С осторожностью: сахарный диабет поражения сосудов, тяжелая депрессия или наличие этого заболевания в анамнезе, системная красная волчанка, болезнь Крона, Язвенный колит, нарушения функции печени, гипертриглицеридемия, в том числе в семейном анамнезе, факторы риска ишемической болезни сердца (ожирение, курение в 35 лет и старше, артериальная гипертензия), длительная иммобилизация или обширная хирургическая операция, наличие в семейном анамнезе венозных тромбозов, артериальной эмболии у братьев, сестер или родителей в относительно молодом возрасте, гиперволемия. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Применение препарата Зоэли® в период беременности противопоказано. В случае возникновения беременности при применении препарата Зоэли® следует прекратить прием препарата. Побочное действие: «часто» ($\geq 1/100$) снижение либидо, депрессия, перепады настроения, мигрень, головная боль, тошнота, акне, нерегулярные кровотечения «отмены», метроррагия, меноррагия, болезненность молочных желез, боль области в малого таза, увеличение массы тела, «Нечасто» ($< 1/100, \geq 1/1000$) повышение аппетита, задержка жидкости, «приливы», вздутие живота, гипергидроз, алопеция, зуд, сухость кожи, себорея, ощущение тяжести, гипоменорея, нагрубание молочных желез, галакторея, спазм матки, предменструальный синдром, уплотнения в молочных железах, диспареуния, сухость вульвы и влагалища, раздражительность, отек, увеличение активности печеночных ферментов, «Редко» ($< 1/1000$) снижение аппетита, повышение либидо, нарушение внимания, нарушение зрения, гиперемия, непереносимость контактных линз, сухость глаз, сухость во рту, хлоазма, гипертрихоз, неприятный запах из влагалища, дискомфорт в области влагалища, чувство голода.

1. Dhont M. History of oral contraception. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2010;15(S2):S12-S18.



Адрес: 000 «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

ЗОЭЛИ®
НОМЕГЕСТРОЛА АЦЕТАТ / ЭСТРАДИОЛ
2,5 мг / 1,5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эффективная
фармакотерапия.
Акушерство и гинекология.
5/2012

**Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»**
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта
Е. КОНЕВА
(kakoneva@yandex.ru)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
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,
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ,
О.А. САПРЫКИНА, И.С. СИДОРОВА,
Н.А. ТАТАРОВА, Е.В. УВАРОВА

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Шеф-редактор
О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор
А. ЗИМЕНКОВА

Журналист
С. ЕВСТАФЬЕВА

Дизайнер
Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка
И. ЛУКЬЯНЕНКО

Корректор
Е. САМОЙЛОВА

Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

**Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:**
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 17 500 тыс. экз.

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.

Содержание

Люди. События. Даты

- 13-й конгресс Международного союза по борьбе с инфекциями,
передаваемыми половым путем 2
- Медицинские новости 5

Клинические исследования

- Т.А. ОБОСКАЛОВА, И.Н. КОНОНОВА, Е.С. ВОРОШИЛИНА, М.Л. ТАГИНЦЕВА
Особенности современного течения инфекционных процессов половых путей
у женщин и пути их коррекции 6
- Е.В. УВАРОВА, З.К. БАТЫРОВА
Междисциплинарные вопросы тактики ведения пациенток со сращением
малых половых губ в практике педиатров и гинекологов 12
- В.В. ВЕТРОВ, З.М. АХМЕДЖАНОВА, Т.А. ДУДНИЧЕНКО, М.С. АЙРАПЕТЯН
Экстракорпоральная фармакотерапия антибиотиками у родильниц
с проявлениями гнойно-септических осложнений 18
- Е.Л. БОЙКО, А.И. МАЛЫШКИНА, Т.П. ВАСИЛЬЕВА, А.В. КОВАЛЕВА
Вагиферон в терапии бактериального вагиноза и бактериально-вирусной
микст-инфекции у небеременных женщин 22
- Микронизированный прогестерон: опыт применения препарата врачами-
гинекологами из Индии 26

Лекции для врачей

- О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, Н.В. КЕРИМКУЛОВА, Е.В. МОЗГОВАЯ,
О.А. ЛИМАНОВА
О возможности использования стандартизированных форм омега-3 ПНЖК
в терапии и профилактике тромбофилий. Биоинформационный анализ
данных молекулярной физиологии и доказательной медицины 32

Клиническая эффективность

- А.Л. УНАНЯН, Ю.М. КОССОВИЧ
Современный взгляд на проблему трубно-перитонеального бесплодия 42

Медицинский форум

- V Общероссийский научно-практический семинар
«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»*
Слабость мышц тазового дна: всех ли нужно оперировать? 46
- XIII Всероссийский научный форум «Мать и дитя»*
Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»
Эволюция контрацепции:
новый гормональный контрацептив (НОМАС/Е2) – впервые в России 52
- Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»*
Современные подходы к назначению гормональной контрацепции.
Взгляд российских и зарубежных экспертов. Достижения и перспективы 58
- Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»*
Фолаты: мифы и реальность 64
- Взгляд гинеколога на клинические рекомендации по ведению женщин
с ИППП 72
- Литература** 76

Инфекции, передаваемые половым путем: обзор последних тенденций в области диагностики и лечения

Два значимых события объединили дерматовенерологов, урологов и гинекологов со всего мира. Около 1500 человек приехали в Мельбурн (Австралия), чтобы обсудить последние тенденции в области диагностики и лечения заболеваний, передающихся половым путем. На одной площадке проходил 13-й конгресс Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (The International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI), и Австралийская конференция по сексуальному здоровью. Были представлены последние результаты исследований и новые лекарственные средства. Главные итоги мероприятий подводит президент Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем, д.м.н., профессор М.А. ГОМБЕРГ.

Вирус простого герпеса: современный взгляд на проблему

Президент IUSTI-World R. Patel (Великобритания) представил обзор современного состояния проблемы герпетической инфекции. До 1970-х гг. считалось, что вирус простого герпеса (ВПГ) не поддается терапии, однако появление ацикловира – первого эффективного препарата для лечения ВПГ – опровергло этот факт и обусловило поиски более совершенных препаратов для борьбы с вирусом. Работы последних лет показали, что эффективность новых препаратов выше, чем у ацикловира, однако открытым остается вопрос их селективности и безопасности для человека, поэтому ацикловир до сих пор остается наиболее переносимым и достаточно эффективным средством лечения герпесвирусной инфекции. Существовала гипотеза о возможности использования ацикловира для предупреждения передачи ВИЧ-инфекции. Однако пока она не была подтверждена как при использовании ацикловира, так и при применении более совершенных аналогов нуклеозидов. В любом случае есть основания ожидать в ближайшие годы серьезного прорыва в обеспечении эффективного контроля герпетической инфекции.

От группы авторов из Национального института здоровья США Ch. Vanrouille сделал доклад об успешном применении тенофовира *ex vivo* на человеческих цервико-вагинальных и тонзиллярных тканях, зараженных различными генотипами вирусов ВПГ и ВИЧ. Тенофовир оказывал выраженное противовирусное действие в отношении сразу двух вирусов: ВПГ-2 и ВИЧ-1.

Последние данные о бактериальном вагинозе

В докладе группы исследователей из США (M. Aldunate и соавт.) речь шла о молочной кислоте как натураль-

ном микробициде половых путей женщины. Авторы отметили важную роль молочной кислоты в поддержании кислой среды во влагалище, которая препятствует росту патогенной флоры и предупреждает развитие бактериального вагиноза. Было показано, что L-изомер молочной кислоты демонстрирует активность и против ВИЧ. При этом активность L-изомера молочной кислоты заметно превышает активность D-изомера, что предполагает стереоспецифический механизм действия молочной кислоты против вирусных белков. Это означает, что применение L-изомера молочной кислоты может служить дополнительным фактором защиты в отношении ВИЧ-инфекции.

J. Paul и соавт. из Великобритании представили результаты клинического испытания геля SPL7013 (VivaGel) для лечения бактериального вагиноза. Было продемонстрировано, что назначение этого геля 1 р/сут в течение 7 дней приводило к клиническому и бактериологическому излечению бактериального вагиноза. После проведения дополнительных клинических исследований можно будет говорить о появлении нового многообещающего препарата для лечения бактериального вагиноза.

Группа исследователей из Австралии во главе с С. Bradshaw проанализировала причины рецидивов бактериального вагиноза. Они пришли к выводу, что обострение заболевания не зависело от применения, наряду с пероральным лечением, местной терапии. Риск рецидива бактериального вагиноза увеличивался при контакте с прежним половым партнером, а также при использовании контрацептивов, содержащих эстрогены.

Роль бактериального вагиноза как фактора риска заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), обсуждалась в докладе К. Kimbowa.



13-й конгресс Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем

Бактериальный вагиноз действительно повышает риск развития ИППП, однако механизм такого влияния до сих пор не ясен. Так или иначе, все случаи бактериального вагиноза, даже бессимптомные, но выявленные в венерологической клинике, требуют назначения терапии с целью предупреждения развития воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), случаев преждевременных родов, а также передачи ВИЧ-инфекции.

Алгоритмы терапии воспалительных заболеваний органов малого таза

Пленарная лекция профессора J. Ross (Великобритания) была посвящена проблеме оптимизации лечения воспалительных заболеваний органов малого таза. Профессор J. Ross является автором Британского и Европейского руководств по ведению пациентов с ВЗОМТ. Последние данные показывают, что скрининг на наличие хламидийной инфекции у бессимптомных женщин может способствовать снижению заболеваемости ВЗОМТ. Это связано с тем, что своевременное выявление инфекции и начало лечения заметно снижают вероятность развития ВЗОМТ. Что касается эффективного лечения ВЗОМТ, то доказательная база относительно выбора антибиотикотерапии ВЗОМТ обширна. В частности, наиболее эффективной комбинацией препаратов, по мнению Дж. Росса, является ежедневное использование цефтриаксона и метронидазола с назначением азитромицина в дозе 1,0 г 2 раза с интервалом в неделю. Всю необходимую информацию по лечению пациенток с ВЗОМТ можно найти на сайте IUSTI.

Совершенствование диагностики и лечения хламидийной инфекции

K. W. Beagleу и соавт. (Австралия) провели исследование на животных с целью изучения эффективности лечения хламидийной инфекции азитромицином. На мышинной модели авторы показали, что раннее назначение азитромицина (в течение 2–8 дней после инфицирования) предупреждает развитие генитальной хламидийной инфекции, даже в случае рецидива. Более позднее назначение антибиотика (через 10–20 дней после инфицирования) не предупреждало развития воспалительной реакции. Однако защита от реинфекции была более выраженной при позднем начале лечения. Таким образом, исследование позволило получить данные о роли как естественного, так и адаптивного иммунитета в развитии патологического процесса и возможных механизмах защиты. Оказалось, что CD4-клетки не играли существенной роли ни в развитии патологического процесса, ни в иммунной защите. Авторы пришли к выводу, что в развитии воспалительного процесса в результате хламидийной инфекции важную роль играют макрофаги. Полученные данные могут быть использованы при создании вакцин против *Chlamydia trachomatis*.

Возможности получения эффективной противохламидийной вакцины был посвящен еще один доклад этой же группы австралийских исследователей. До сих пор не было разработано достаточно эффективной вакцины, а наилучшим средством против повторного заражения является собственно перенесенная хламидийная инфекция. По мнению авторов, основной целью вакцинации должно быть предупреждение воспалительной реакции в ответ на хламидийную инфекцию. В этой связи намного важнее добиваться от вакцины не полной стерильности в отношении возбудителя, а протективного эффекта в плане развития воспалительной реакции в ответ на попадание хламидий в организм. Создание вакцины, которая могла бы снизить тяжесть и продолжительность хламидийной инфекции, по мнению данной группы исследователей, вполне реалистично. По мнению J.S. Hocking (Австралия), существуют 3 возможные причины неэффективности терапии хламидийной инфекции:

- 1) реинфекция от непролеченного партнера;
 - 2) невыполнение назначений врача, нарушение всасывания препарата, снижение чувствительности хламидий к антибиотикам или развитие устойчивости;
 - 3) персистенция возбудителя вследствие особенностей организма хозяина, например, иммунного статуса.
- В большинстве случаев неэффективность терапии обусловлена реинфекцией, в связи с чем следует обратить внимание на стратегию дистанционного назначения лечения половым партнерам. Однако если неэффективность терапии обусловлена неэффективностью антибиотиков, то возможен пересмотр существующих рекомендаций.

Об опасности перенесенной хламидийной инфекции для течения беременности говорили В. Liu и соавт. (Австралия). На основании изучения историй исходов беременности 351 350 первородящих за период с 1999 по 2008 г. было показано, что наличие хламидийной инфекции в анамнезе предрасполагает к преждевременным родам.

Очень немного работ, которые касаются распространенности хламидийной инфекции среди мужчин. Именно этой проблеме посвятила свой доклад А. Yeung, ссылаясь на результаты большого исследования на эту тему, проведенного в Австралии. Всего в этом исследовании участвовало 1098 мужчин в возрасте от 16 до 29 лет. Общая распространенность хламидийной инфекции среди мужчин в Австралии составила 4,8%, чаще всего инфицированы были мужчины в возрастной группе 25–29 лет.

Гонорея – реальная угроза

Будущий президент мирового IUSTI, а ныне региональный директор IUSTI-Африка D. Lewis выступил с пленарным докладом о проблеме роста резистентности *N. gonorrhoeae*. В 1990-е гг. из-за высокого уровня резистентности *N. gonorrhoeae* к фторхинолонам

ЖЕНЕКОЛОГИЯ

13-й конгресс Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем

данный класс антибиотиков был исключен из рекомендаций по терапии гонорей. В настоящее время наблюдается рост устойчивости гонококка к цефалоспоринолу. Кроме того, мультирезистентные штаммы *N. gonorrhoeae* сначала появились в Западно-Тихоокеанском регионе, далее распространились в Европе, США, а совсем недавно были выявлены в Африке. Эти мультирезистентные штаммы оказались устойчивыми не только к оральным цефалоспоринолам, но и, по крайней мере, еще к двум классам антибиотиков, ранее рекомендованным для лечения гонорей. Совсем недавно появились штаммы *N. gonorrhoeae* с самой высокой резистентностью, обладающие высокой минимально подавляющей концентрацией к цефтриаксону. Этот тревожный факт обусловил создание новых рекомендаций по лечению гонорей комбинацией антибиотиков. Угроза появления неизлечимых случаев гонорей стала настолько реальной, что требуются серьезные усилия со стороны органов здравоохранения и правительственная поддержка, чтобы справиться с этой проблемой.

Доклад N. Goire и соавт. также касался проблемы высокой резистентности гонококка к цефалоспоринолам. Ученые предложили внедрить ПЦР-диагностику для выявления таких мультирезистентных штаммов гонококка, а также для контроля их распространения в популяции, где до сих пор такие штаммы не встречались. Проблеме мультирезистентности *N. gonorrhoeae* был посвящен также доклад M. Bala и соавт. (Индия). Авторы показали, что в регионах, где нет возможности определять минимальную подавляющую концентрацию, для выявления устойчивости штаммов к антибиотикам можно использовать технику дисковой диффузии, и доказали это на примере определения чувствительности *N. gonorrhoeae* к гентамицину.

Новые методы диагностики ИППП

Ряд наиболее интересных докладов касались быстрой диагностики ИППП, в частности сифилиса. Так, L. Causer и соавт. (Австралия) представили итоги сравнительного анализа 5 быстрых тестов на сифилис. Из них 3 теста определяли только трепонемные антитела, 1 – IgM к трепонеме, еще один двойной тест отдельно определял наличие трепонемных и нетрепонемных антител. Был сделан вывод о том, что своевременная диагностика позволит дифференцировать активную инфекцию и пролеченный сифилис и предупредить излишнюю терапию.

В сообщении J. Liu (Австралия) речь шла о диагностике сифилиса с использованием анализа высушенного пятна крови. Показано, что такая методика удобна с точки зрения забора и транспортировки материала, а кроме того, экономически выгодна. Для анализа использовали модификацию иммуносорбентного метода (ELISA), с помощью которого определяли IgM к *T. pallidum*. Аналогичная методика может быть использована для выявления антител к ВИЧ.

S. Tabrizi и соавт. (Австралия) представили первый тест быстрой диагностики *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, основанный на ПЦР в реальном времени, причем диагностика гонококка осуществляется одновременно по двум мишеням, следовательно, дополнительные исследования для подтверждения диагноза не нужны.

Массовая вакцинация: обсуждение результатов

На секции по вопросам вакцинации подростков были представлены доклады по перспективам вакцинации от ВПГ. Было отмечено, что пока эффективных вакцин против вирусов герпеса и цитомегаловируса нет, однако существуют перспективы их получения в ближайшее время. Что касается вакцинации против вируса гепатита В, то она является важной составляющей программ по пропаганде здорового образа жизни и сексуального образования подростков. Однако несмотря на принятые во многих странах программы по вакцинированию населения, в мире насчитывается 2 млрд носителей этой инфекции, а 700 тыс. человек в год умирают от осложнений острого и хронического гепатита.

Обсуждался уникальный австралийский опыт массовой вакцинации от вируса папилломы человека (ВПЧ). E. Callegari и соавт. проанализировали результаты сравнения генотипов ВПЧ при цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3-й степени до и после проведения национальной вакцинации в 2007 г. Оказалось, что ВПЧ 16 типа в биопсиях, сделанных женщинам в возрасте 20–25 лет с цервикальной интраэпителиальной неоплазией 3-й степени, обнаруживался значительно реже, чем до вакцинации. Исследование продолжается с целью определения доли других генотипов ВПЧ, включая ВПЧ 18 типа.

S. Garland (Австралия) также анализировала результаты 10-летней программы вакцинации от ВПЧ в Австралии. Она подчеркнула, что вакцинация не только девочек, но и мальчиков себя оправдала. В ближайшие годы ожидается повышение доступности вакцин вследствие снижения стоимости дозы, а также увеличение спектра противовирусной активности за счет появления поливалентных вакцин против ВПЧ. Ожидается и появление новых режимов вакцинации. Прогнозируется заметное снижение заболеваемости раком, ассоциированным с ВПЧ-инфекцией, а также числа респираторных папилломатозов. Кроме того, можно ожидать появления терапевтических вакцин для лечения уже инфицированных ВПЧ пациентов.

В заключение следует отметить исключительное разнообразие тем, обсуждавшихся на конгрессе. Материалы конгресса доступны членам Международного союза по борьбе с ИППП (IUSTI) на сайте www.iusti.org или www.iusti.ru. Следующий конгресс IUSTI пройдет в Вене (Австрия) 15–17 июля 2013 г. одновременно с Международным конгрессом Общества по изучению ИППП. ☺



В России зарегистрирован менотропин отечественного производства

Одними из препаратов, используемых для гормонотерапии при бесплодии, являются препараты гонадотропина. Препарат из менопаузного человеческого гонадотропина, относящийся к группе менотропинов, содержит фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны в соотношении 1:1. У женщин гонадотропин стимулирует рост и созревание фолликулов яичника, повышает уровень эстрогенов, стимулирует пролиферацию эндометрия, у мужчин – активирует сперматогенез, воздействуя на клетки Сертоли семенных канальцев. Кроме того, препарат способствует выработке стероидных гормонов половыми железами. Лекарственный препарат гонадотропин раз-

решен к применению более 20 лет. Женщинам он назначается:

- при бесплодии, обусловленном гипоталамо-гипофизарными нарушениями (с целью стимуляции роста одного доминирующего фолликула);
- при проведении вспомогательных репродуктивных методик для наступления зачатия (стимуляция роста множественных фолликулов).

Мужчинам препарат показан для стимуляции сперматогенеза при азооспермии или олигоазооспермии, обусловленных первичным или вторичным гипогонадотропным гипогонадизмом.

В России появился человеческий менопаузный гонадотропин отечественного производства. Компания ООО МЦ «Эллара» за-

На российский фармрынок выходит отечественный лекарственный препарат Гонадотропин менопаузный, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 75 МЕ ФСГ + 75 МЕ ЛГ в комплекте с растворителем (натрия хлорида раствор для инъекций 0,9%) или без него.

регистрировала и готовит к выходу Гонадотропин менопаузный, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 75 МЕ ФСГ + 75 МЕ ЛГ в комплекте с растворителем (натрия хлорида раствор для инъекций 0,9%) или без него. ☺

Источник: пресс-релиз компании «Эллара»

ЭКО повышает риск пороков развития у плода

Такие данные приведены в работе специалистов из Университета штата Калифорния (Лос-Анджелес). Свои выводы авторы исследования сделали на основании данных о 50 820 детях, родившихся в 2006–2007 гг. в Калифорнии – штате США, где особенно распространено применение экстракорпорального оплодотворения. 46 025 из них были зачаты естественным путем, а 4795 – с помощью ЭКО. При сборе информации учитывались возраст и расовая принадлежность матери, общее количество родов, использование различных вспомогательных репродуктивных методик, включая лекарственную стимуляцию овуляции, а также дата рождения и пол ребенка, способ его зачатия и наличие пороков развития. Для

исследования были отобраны дети с приблизительно близкими материнскими демографическими данными.

В итоге было установлено, что с различными врожденными дефектами появились на свет 3463 ребенка. Сравнительный статистический анализ показал, что среди зачатых с помощью ЭКО пороки развития встречаются значительно чаще, чем у зачатых обычным способом, – 9% против 6,6%. В особенности этот перевес касается органов зрения (0,3% против 0,2%), сердца (5% против 3%) и мочеполовой системы (1,5% против 1%). В общей сложности вероятность врожденных пороков развития у «детей из пробирки» оказалась в 1,25 раза выше, чем у детей, зачатых естественным путем.

Дети, зачатые в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), имеют значительно больший риск появиться на свет с врожденными дефектами по сравнению с зачатыми естественным путем. В особенности это касается органов зрения, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем.

Авторы делают вывод о том, что столь явная взаимосвязь между врожденными дефектами и применением репродуктивных технологий выявлена лишь для ЭКО, для других способствующих фертильности методик сколько-нибудь заметных результатов получено не было. Причины такого феномена требуют дальнейшего изучения. ☺

Источник: www.sciencedaily.com

¹ ГБОУ ВПО
«Уральская
государственная
медицинская
академия»
Минздравсоц-
развития РФ,
кафедра акушерства
и гинекологии

² ГБОУ ВПО
«Уральская
государственная
медицинская
академия»
Минздравсоц-
развития
РФ, кафедра
микробиологии

³ МБУ «Центральная
городская
больница № 2
им. А.А. Миславского»
г. Екатеринбург,
женская
консультация

Особенности современного течения инфекционных процессов половых путей у женщин и пути их коррекции

Д.м.н., проф. Т.А. ОБОСКАЛОВА¹, к.м.н. И.Н. КОНОНОВА¹,
д.м.н. Е.С. ВОРОШИЛИНА², М.Л. ТАГИНЦЕВА³

В статье обсуждаются результаты исследования, которое было проведено авторами с целью изучения особенностей нозологических форм, клинических симптомов заболеваний и микробных агентов, выявленных в половых путях обратившихся с жалобами на патологические выделения из влагалища женщин. Кроме того, в исследовании оценивалась эффективность препарата, содержащего нифурател и нистатин (Макмирор комплекс). Было установлено, что уже после одного курса применения препарата Макмирор комплекс излечение бактериального вагиноза с восстановлением нормоценоза влагалища наблюдалось у 100% женщин, а лечение вагинального кандидоза было эффективным у 89,4% женщин.

В настоящее время большинство исследователей придерживаются мнения, что вагинальные инфекции не являются сугубо местными патологическими процессами, а играют значительную роль в формировании заболеваний всей женской половой сферы [1–3]. Дисбиотические процессы и воспалитель-

ные заболевания нижних отделов половых путей женщины относятся к разряду наиболее распространенных патологических состояний в гинекологической практике. Наличие защитных механизмов влагалища, препятствующих инфицированию матки и маточных труб, обеспечивает адекватное функционирование верхних отделов репродуктивного тракта. Как нормальное, так и патологическое состояние влагалищного биотопа обусловлено способностью микроорганизмов развиваться во влагалище и конкурировать между собой за среду обитания [2, 4].

Эволюционно наиболее приспособленными к колонизации влагалища и обеспечению его защиты от условно-патогенной флоры ока-



зались лактобациллы. Чаще всего эти микроорганизмы представлены *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*. Кроме лактобацилл во влагалищной экосистеме существуют и бифидобактерии, как правило, это *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*. И те, и другие обладают способностью активной адгезии к эпителию влагалища, ферментируют гликоген, способствуя образованию органических кислот, в частности, молочной кислоты и перекиси водорода, вырабатывают естественные антисептики (лизоцим), нормализуют локальный иммунитет. Аналогичными свойствами обладают пропионовокислые бактерии.

Исследования последних лет показали, что представители нормальной флоры влагалища не просто вступают в ассоциации друг с другом, но образуют определенную структуру – биопленку, блокирующую доступ патогенным микроорганизмам к питательной среде и эпителиоцитам [5, 8]. Однако такими же свойствами обладают и патогенные микробы, в результате чего их выживаемость и агрессивность существенно возрастают. Данное явление наблюдается как при воспалительных процессах – вагинитах, так и при дисбиозе влагалища, клиническим проявлением которого является бактериальный вагиноз (БВ).

Образование биопленок позволяет преобладающим при БВ микробам выживать в присутствии лактобацилл, несмотря на высокое содержание молочной кислоты и перекиси водорода. Для лечения БВ традиционно используется комплексная терапия, состоящая из нескольких этапов [1, 3, 5]. Современные диагностические технологии, в частности, модификации полимеразной цепной реакции (ПЦР), привели к выявлению и определению роли новых микроорганизмов в развитии БВ [3, 6]. К таковым, в частности, относится *Atopobium vaginae* из семейства *Corinobacteriaceae* spp., который считается высокоспецифичным маркером БВ и определяет высокую частоту его рецидивов

из-за отсутствия чувствительности к традиционно применяемому в терапии метронидазолу. *Atopobium vaginae* сохраняет чувствительность к клиндамицину. Однако известно, что клиндамицин, наряду с патогенной, угнетает рост и нормальной флоры влагалища, что также способствует поддержанию дисбиотического состояния и рецидиву БВ [7]. Среди препаратов, эффективных в отношении *Atopobium vaginae*, доказан клинический эффект нифуратела.

Учитывая особенности течения БВ, его большую распространенность в популяции и частоту рецидивов, применяемые препараты должны соответствовать ряду требований:

- обладать широким спектром действия, чтобы обеспечить контроль над максимальным числом патогенных агентов;
- не подавлять рост лактобактерий;
- быть удобными в применении, обеспечивая тем самым согласие пациента соблюдать предписания врача;
- быть безопасными;
- иметь оптимальные фармакоэкономические показатели.

В гинекологической практике многие годы весьма успешно используется препарат Макмирор комплекс, в состав которого входят нифурател и нистатин, что обеспечивает его высокую эффективность при лечении неспецифических и кандидозных вагинитов и БВ [8].

Собственный большой опыт применения Макмирор комплекса свидетельствует о его эффективности при воспалительных и дисбиотических процессах во влагалище. Установление роли *Atopobium vaginae* в генезе БВ и выявление его чувствительности к нифурателю обуславливают положительные результаты клинического применения препарата Макмирор комплекс.

С целью изучения особенностей нозологических форм, клинических проявлений заболеваний и микробных агентов, выявля-

Препарат Макмирор комплекс эффективен в лечении неспецифических и кандидозных вагинитов и бактериального вагиноза, выпускается в виде крема и суппозиторийев, имеет удобную схему применения.

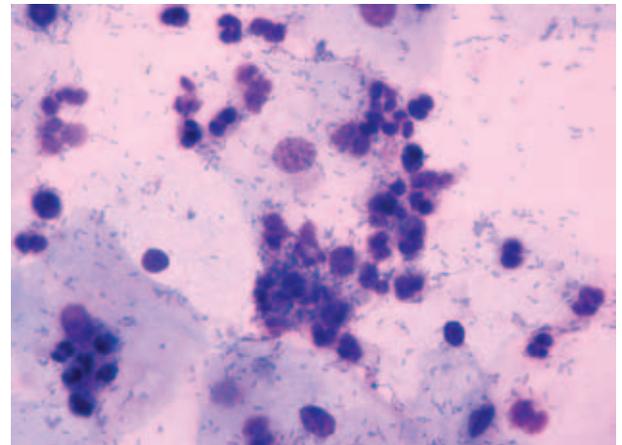


Рис. 1. Микроскопическая картина при неспецифическом вагините

емых в половых путях женщин, обратившихся с жалобами на патологические выделения из влагалища, а также оценки эффективности препарата, содержащего нифурател (Макмирор комплекс), нами было проведено клиническое исследование.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе территориальной женской консультации и лабораторного отделения МБУ ЦГБ № 2 г. Екатеринбург. Основную группу составили 116 женщин в возрасте 18–42 лет, обратившихся с преобладающей жалобой на патологические выделения из влагалища, у которых выявлены признаки БВ или вагинального кандидоза. Женщины с клиническими и лабораторными проявлениями неспецифического вагинита из исследования исключались (рис. 1). В контрольную группу вошли 20 женщин этого же возраста, которые обратились

Нифурател, входящий в состав препарата Макмирор комплекс, эффективен в отношении *Atopobium vaginae* и других патогенных возбудителей бактериального вагиноза и в то же время не угнетает нормальную флору влагалища и способствует восстановлению нормобиоценоза.

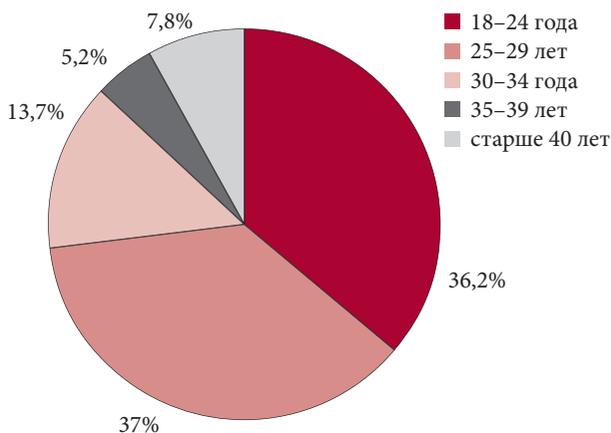
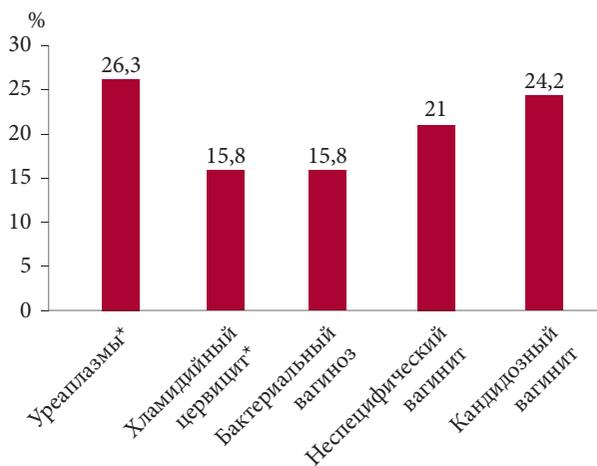


Рис. 2. Возрастная структура пациенток с инфекционными заболеваниями половых путей



* Без клинических проявлений.

Рис. 3. Инфекционные процессы половых путей в анамнезе пациенток основной группы

для профилактического осмотра и жалоб не предъявляли. Всем женщинам проводилось микроскопическое и микробиологическое исследование вагинального содержимого для выявления грибов рода *Candida* и аминный тест. Контрольные исследования выполнялись через 10–12 дней и через 3 месяца после завершения курса лечения.

Для лечения применялись:

- бензидамина гидрохлорид в виде вагинального душа 2 раза в день в течение 3–5 дней (препарат Тантум Роза), обладающий обезболивающим, противоотечным, противовоспалительным действием;
- комбинированный препарат Макмирор комплекс, содержащий нистатин (200 тыс. ЕД) и нифурател (500 мг), механизм действия которого основан на подавлении синтеза белка в рибосомах бактериальных клеток и обеспечивает бактериостатический эффект.

Входящие в состав препарата Макмирор комплекс компоненты обладают синергетическим действием, благодаря чему значительно расширяется спектр действия препарата и повышается его эффективность в отношении разнообразных микробных агентов, вызывающих дисбиотические и воспалительные процессы в половых путях [4]. Препарат препятствует появлению устойчивых штаммов микроорганизмов, не подавляет микрофлору влагалища. Он выпускается в виде крема и суппозиториев, имеет удобную для пациентов схему применения (1 доза в сутки в течение 8 дней).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2003.

Результаты и обсуждение

В основной группе средний возраст пациенток составил 29,2 ± 3,5 года. 42 (36,2%) женщины были в возрасте 18–24 года, 43 (37%) – 25–29 лет, 16 (13,8%) – 30–34 года, 6 (5,2%) – 35–39 лет, 9 (7,8%) – старше

40 лет (рис. 2). 63,1% обследованных имели в анамнезе беременности, 42,1% – роды, 39,4% – искусственные аборты. Женщин с самопроизвольным прерыванием беременности не оказалось. Данных о перенесенном сифилисе, гепатите или наличии ВИЧ-инфекции никто из женщин не представил.

Однако разнообразные инфекции половых путей в прошлом отмечались у всех пациенток (часть женщин имела более одного заболевания). 10% указали на выявление цитомегаловируса и вируса простого герпеса без клинических проявлений. Уреаплазмы обнаруживались у 26,3% женщин, однако пациентки также не отмечали явных клинических проявлений воспалительного процесса. У 15,8% женщин регистрировался цервицит хламидийной этиологии. Диагноз БВ ставился в 15,8%, неспецифического вагинита – в 21,0%, вагинального кандидоза – в 24,2% случаев (рис. 3).

На перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза указали 21% пациенток, на наличие миомы матки и эндометриоза – 15,8%. 35% обследованных отмечали наличие соматической патологии, нередко имелось сочетание нескольких нозологических форм. Заболевания желудочно-кишечного тракта регистрировались у 15,8% женщин, гепатобилиарной системы – у 5,3%, мочевыделительных органов – у 13,3%, анемия – у 7,9%. Здоровые женщины, составившие группу контроля (n = 20), были в возрасте 20–30 лет (25,9 ± 3,1 года). 75% из них имели в анамнезе беременности, 55% – роды, 25% – искусственные аборты. 9 человек (45%) указали на перенесенные более 1 года назад инфекционные заболевания половых путей: у 3 в анамнезе был БВ, у 4 – неспецифический вагинит, у 2 – вагинальный кандидоз.

Таким образом, несмотря на относительно молодой возраст, обследованные женщины имели предшествующую гинекологическую и соматическую патологию,



которая могла повлиять на состояние вагинального биотопа, привести к развитию дисбиоза или появлению воспалительного процесса. И наоборот, длительное или рецидивирующее нарушение микробиоценоза влагалища способствовало возникновению гинекологических заболеваний воспалительного генеза.

Основной жалобой пациенток явилось наличие выделений из половых путей, которые вызвали беспокойство и были расценены как патологические. 50% пациенток жаловались на зуд, 44,7% – на жжение в области вульвы, промежности и входа во влагалище, 13,5% – на дизурические расстройства. У этих женщин была отмечена также гиперемия вульвы. В контрольной группе жалоб никто не предъявлял.

При осмотре влагалища с использованием влагалищных зеркал у 28,9% женщин основной группы обнаружены обильные, жидкие выделения бело-серого цвета, у 34,2% – белые и желтоватые, хлопьевидные, у 10,5% – белые, густые, однородные. Вагинальное содержимое в контрольной группе было незначительным и выглядело как однородная жидкость белого цвета.

По результатам бактериоскопического исследования и аминного теста пациентки разделены на 3 подгруппы: 1а подгруппа (n = 30, 22,0%) – пациентки, которым на основании характера выделений (обильные, бело-серые), положительного аминного теста и выявления «ключевых» клеток при количестве лейкоцитов, не превышавшем 40 в поле зрения, поставлен диагноз БВ (рис. 4, 5). 1б подгруппа (n = 38, 27,9%) сформирована с учетом наличия клинических и лабораторных проявлений как БВ, так и вагинального кандидоза. В подгруппу 1в вошли 48 женщин (50,1%) с лабораторно подтвержденным кандидозным вагинитом. Из них у 41 пациентки (85,4%) выявлены грибы рода *C. albicans* в титре свыше 10^4 КОЕ/мл, у 6 пациенток (14,6%) – *C. krusei*.

На первом этапе лечения, до получения данных бактериоскопии, для купирования зуда и жжения всем пациенткам был рекомендован препарат Тантум Роза в виде вагинального душа 2 раза в день в течение 3–5 дней [4]. Пациенткам 1а и 1б подгрупп назначался Макмирор комплекс в виде вагинальных суппозиториях 1 раз в сутки в течение 8 дней. Пациентки 1в подгруппы кроме препарата Макмирор комплекс в течение 8 дней принимали также препарат флуконазола по 150 мг № 2 с интервалом 3 дня.

Половым партнерам пациенток 1б и 1в подгрупп, с учетом вероятной трансмиссии грибов рода *Candida*, одновременно назначался Макмирор комплекс крем для обработки крайней плоти и головки полового члена. Сексуальные контакты во время лечения рекомендовалось исключить или по крайней мере предварительно использовать крем Макмирор комплекс интравагинально.

На начальном этапе лечения препарат Тантум Роза использовали 11 (36,7%) женщин из 1а подгруппы, 14 (36,8%) – из 1б подгруппы и 22 (45,8%) – из 1в подгруппы. Все они отмечали исчезновение симптомов заболевания на 1–2-й день от начала терапии, что существенно улучшило качество их жизни и позволило повысить желание следовать предписаниям врача до окончания полного курса лечения. Пациентки, которые начали лечение сразу с препарата Макмирор комплекс, отмечали улучшение самочувствия с 3–4-х суток терапии, а некоторые из них выражали недоверие к назначенному лечению.

Через 10–12 дней после окончания лечения всем женщинам было проведено контрольное обследование. Жалоб никто из них не предъявлял. При осмотре с использованием влагалищных зеркал у всех пациенток 1а и 1б подгрупп выявлены белые скудные однородные выделения, аналогичные белям женщин контрольной группы. Микроскопия влагалищного мазка свидетельствовала

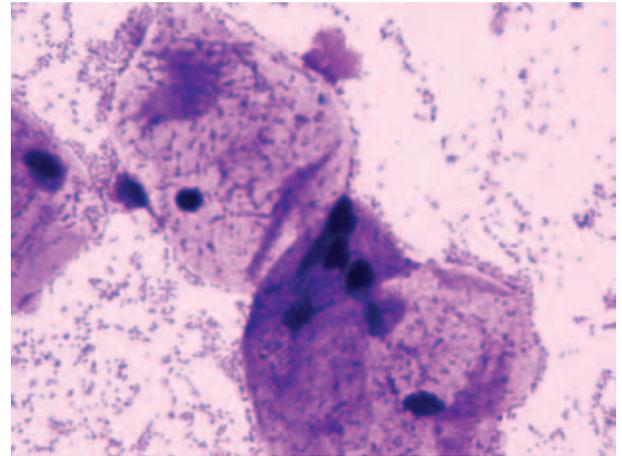


Рис. 4. Микроскопическая картина при промежуточном типе влагалищного мазка. По результатам ПЦР-диагностики – выраженный дисбиоз

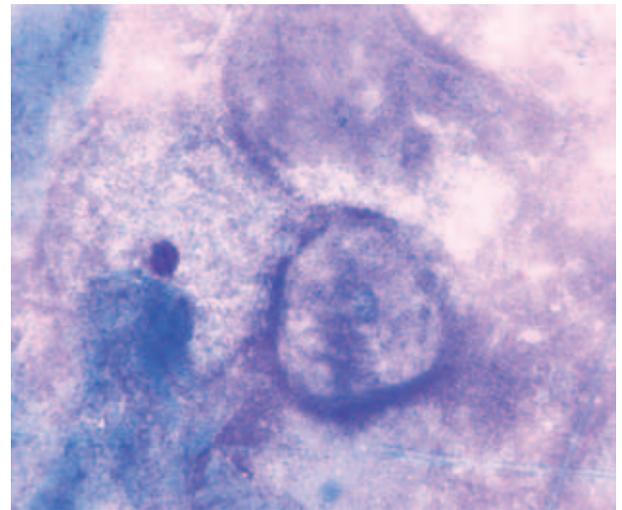


Рис. 5. Микроскопическая картина при бактериальном вагинозе. По данным ПЦР-диагностики – выраженный дисбиоз

Нистатин и нифурател обладают синергетическим действием, благодаря чему повышается эффективность комбинированного препарата Макмирор комплекс в отношении разнообразных микробных агентов, вызывающих дисбиотические и воспалительные процессы в половых путях.

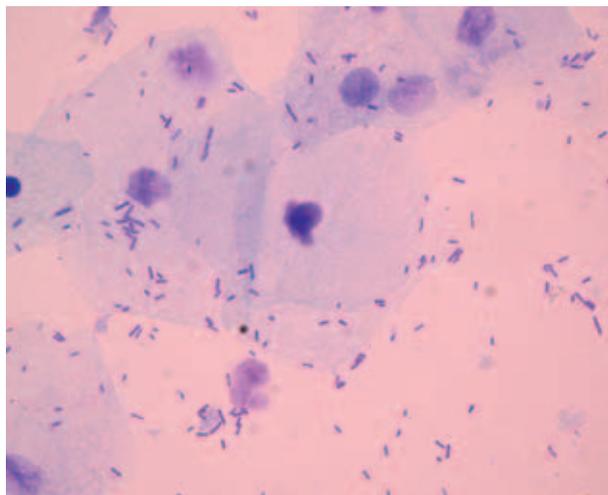


Рис. 6. Микроскопическая картина нормального влагалищного мазка (после лечения). По результатам ПЦР-диагностики – нормоценоз



Рис. 7. Эффективность лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза после курса лечения препаратом Макмирор комплекс

об отсутствии как воспалительных явлений, так и признаков БВ (рис. 6). У 5 (10,4%) пациенток из 1в подгруппы были обнаружены белые хлопьевидные выделения. При микроскопии вагинального содержимого у них вновь выявлены нити мицелия и споры грибов, что потребовало назначения повторного курса терапии по аналогичной схеме.

Через 3 месяца обследование проведено 25 (83,3%) пациенткам 1а подгруппы, 34 (89,4%) – 1б подгруппы и 41 (85,4%) – 1в подгруппы.

В 1а подгруппе жалобы на выделения с неприятным запахом

предъявляла 1 пациентка, у нее и еще 2 женщин были выявлены симптомы БВ, что было расценено как рецидив заболевания и послужило поводом для дальнейшего уточнения характера вагинального биотопа и соответствующего лечения. В целом частота рецидива БВ в этой подгруппе составила 12,0%.

В 1б подгруппе 4 пациентки предъявляли жалобы на возобновление зуда в области вульвы. У них и еще у 1 женщины при микроскопии и микробиологическом исследовании выявлены нити мицелия и споры грибов. Явлений БВ зарегистрировано не было. Частота рецидива вагинального кандидоза в этой подгруппе составила 14,7%.

В 1в подгруппе жалобы на возобновление зуда и жжение в области вульвы, а также появление неприятного запаха предъявляли 7 пациенток: у 4 (9,7%) из них имелись клинические признаки кандидозного вагинита и получено микроскопическое и микробиологическое подтверждение диагноза, у 3 (7,3%) пациенток имелись клинические и лабораторные признаки БВ.

Всем пациенткам при повторном выявлении клинических и лабораторных признаков БВ и вагинального кандидоза было назначено дополнительное микроскопическое и микробиологическое обследование для уточнения характера возбудителей заболеваний, что согласуется с данными других авторов [3, 6]. Дальнейшая терапия проводилась по схемам противорецидивного лечения продолжительностью до 6 месяцев.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что при наличии патологических выделений из половых путей, при исключении неспецифического вагинита, в 100% случаев выявляется какой-либо патологический процесс во влагалище женщин: у 22,0% пациенток – БВ, у 27,1% – сочетание БВ и вагинального кандидоза, у 50,1% – кандидозный вагинит.

Терапия препаратом Макмирор комплекс после одного курса лечения БВ оказалась эффективной у всех пациенток. Лечение вагинального кандидоза было эффективным у 89,4% женщин (рис. 7). Сочетание препаратов Макмирор комплекс и Тантум Роза повышает приемлемость предлагаемой терапии и улучшает качество жизни пациенток.

Частота рецидивов БВ и вагинального кандидоза составляет от 12 до 17%, что требует обследования пациенток в отсроченный после одного курса лечения период и, при необходимости, проведения соответствующего лечения.

Выводы

1. В патогенезе инфекционных процессов половых органов у женщин на современном этапе важное место занимает недавно открытый и описанный возбудитель *Atopobium vaginae*.
2. *Atopobium vaginae* устойчив к метронидазолу. Это обуславливает неэффективность стандартной терапии БВ препаратами метронидазола, высокий процент рецидивов и очень большую частоту заболевания среди женщин наиболее активного репродуктивного периода (18–40 лет).
3. Использование клиндамицина также не решает проблему БВ, поскольку при этом наряду с патогенной флорой происходит угнетение нормальной микрофлоры влагалища, что способствует поддержанию дисбиотического состояния и рецидиву заболевания.
4. Препарат нифурател эффективен в отношении *Atopobium vaginae* и других патогенных возбудителей, ответственных за развитие БВ, и в то же время не угнетает нормальную флору влагалища и способствует восстановлению нормобиоценоза.
5. Терапия БВ препаратом Макмирор комплекс, содержащим нифурател и нистатин, является высокоэффективной. Уже после одного курса применения препарата (8 дней) излечение БВ с восстановлением нормоценоза влагалища наблюдалось у всех женщин (100%).

Литература
→ С. 76

Макмирор

нифурател

Макмирор Комплекс

нифурател + нистатин

- ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА
- РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВУЛЬВОВАГИНИТОВ СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ
- ВОССТАНОВЛЕНИЕ НОРМОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА

Лечение без рецидивов!



Регистрационное удостоверение:
сулпозитории - П N012638/01,
крем - П N012638/02,
таблетки - П N015307/01
Реклама



115478, г.Москва, Каширское шоссе, д.23
Дом ученых ОНЦ РАМН, 2 этаж, к.А
Тел.: 8-499-324-9640, 8-499-324-76-36
Факс: 8-499-324-5508



ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России

Междисциплинарные вопросы тактики ведения пациенток со сращением малых половых губ в практике педиатров и гинекологов

Д.м.н., проф. Е.В. УВАРОВА, З.К. БАТЫРОВА

«Золотым стандартом» лечения сращений малых половых губ у детей, которые не сопровождаются нарушениями мочеиспускания и другими симптомами, является консервативная терапия. Лечение заключается в локальном нанесении эстрогенсодержащих кремов, использование которых, однако, может сопровождаться возникновением ряда нежелательных явлений. Проведенное авторами исследование показало высокую эффективность, безопасность и низкую частоту последующих рецидивов при консервативной терапии с использованием эстриол- и метилпреднизолона ацепонатсодержащих препаратов у детей с рецидивирующими синехиями в сравнении с комплексным хирургическим разведением.

Введение

В последнее десятилетие педиатры и детские гинекологи все чаще сталкиваются с проблемой синехий малых половых губ. Синехии малых половых губ – это их сращение посредством образования соединительнотканной мембраны, частично или полностью закрывающей преддверие влагалища (рис. 1б). Повышение частоты выявления данного заболевания среди детей дошкольного возраста диктует необходимость дифференцированного и индивидуального

подхода к проблеме с учетом ее особенностей.

Этиология и патогенез сращений малых половых губ остаются невыясненными. Многие исследователи указывают на полиэтиологичность заболевания. К факторам риска возникновения синехий относят низкий уровень эстрогенов, наличие воспалительного процесса в половых органах, дерматологические заболевания (атопический дерматит) [1–4]. Во многих случаях исходно заболевание протекает практически бессимптом-

но, в последующем у ребенка появляются жалобы на дискомфорт в области наружных половых органов, боль и затруднение при мочеиспускании.

Диагностика сращения малых половых губ не представляет затруднений, однако требует тщательного общего и гинекологического осмотра девочки, что позволяет подтвердить диагноз, а также исключить возможное наличие пороков развития наружных половых органов. Этот аспект является крайне важным, так как специалист может принять за сращение физиологически «плотно» прилежащие малые половые губы, при полностью благополучном состоянии преддверия влагалища (рис. 1а), либо попытаться произвести разведение «сплошного сращения», являющегося урогенитальным синусом (рис. 1в). На фоне физиологической гипоэстрогении истонченная кожа легко травмируется под действием воспаления и раздражающих веществ. В свою очередь, многослойный плоский ороговевающий эпителий в области краев малых половых губ, как видно на рисунках 2, 3, ведет к их



скреплению с последующей репаративной регенерацией поврежденной области.

В общемировой практике существует несколько основных подходов к лечению детей, страдающих сращениями малых половых губ. Один из них состоит в потягивании малых половых губ в противоположные стороны с приложением силы без применения анестезирующих средств для разрушения тканной структуры, соединяющей малые половые губы, – так называемое мануальное разведение. В исследовании, проведенном Т. Watanabe (2010), данная методика применялась у 8 пациенток в возрасте от 1 до 8 лет. После разведения авторы рекомендовали наносить 0,1% гентамициновую мазь на края малых половых губ 2 р/сут курсом на 2 недели. Исследователи указывают на экономическую выгоду методики, а также быстроту проведения манипуляции. Однако противники этого метода обращают внимание на его недостатки: травмирующее действие на ткани, которое может привести к нарушению заживления краев малых половых губ, а также психологический стресс, которому в данном случае подвергается ребенок [3, 5]. В связи с вышесказанным мануальное разведение малых половых губ используется в мире крайне редко.

В отсутствие эффекта от консервативного лечения и/или при наличии полного сращения малых половых губ с нарушением оттока мочи из мочевого пузыря показана хирургическая коррекция сращения с обязательным использованием местных анестезирующих средств. К послеоперационным жалобам относится, в первую очередь, боль в области вмешательства, которая сохраняется в течение нескольких дней [6]. Некоторые исследователи указывают на возможность образования плотных фиброзотканых сращений при частом и необоснованном применении данного метода лечения [3].

Таким образом, очевидна необходимость выбора щадящего метода

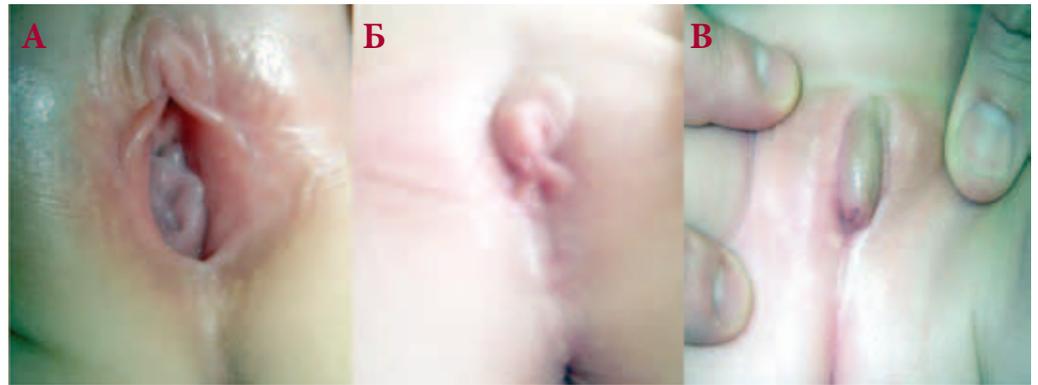


Рис. 1. Особенности строения наружных половых органов (а – нормальное строение половых органов; б – сплошные синехии малых половых губ; в – урогенитальный синус)

лечения синехий, способствующего эффективному разведению сращения с минимальной травматичностью для пациенток.

«Золотым стандартом» лечения сращений малых половых губ у детей, которые не сопровождаются нарушениями мочеиспускания и другими симптомами, является консервативная терапия, заключающаяся в локальном нанесении кремов. Препаратом первой линии, предназначенным для местной аппликации на область сращения у таких детей, считается эстрогенсодержащий крем. Механизм действия эстрогенов заключается в ускорении пролиферации эпителия вульвы, влагалища и цервикального канала, что повышает защитные свойства слизистых оболочек [7]. Использование данных препаратов ведет к размягчению и расхождению сращений, хотя для этого требуется длительная терапия.



Рис. 2. Световая микрофотография малых половых губ (автор J. Burbidge “Sciencphotolibrary”)

Во многих странах с целью разведения сращения предлагается использование как конъюгированных эстрогенов (Премарин), так и эстрона (фолликулина) [4, 8–10]. Т.М. Yang и W.K. William (2007) провели проспективное исследование 104 девочек в возрасте от 9 месяцев до 6 лет со сращениями малых половых губ с целью оценки эффективности использования содержащего конъюгированные эстрогены крема в зависимости от возраста. Ими был сделан вывод о том, что средний курс терапии эстрогенсодержащим кремом составлял 2,1 недели у детей в возрасте до года и до 4 недель у девочек в возрасте 4 лет и старше. Данное исследование показало, что чем младше ребенок, тем выше как эффективность терапии, так и риск последующего рецидива [11].

В свою очередь, L.M. Kumetz (2006) ретроспективно проанализировал



Рис. 3. Биопсия малых половых губ*

* Адаптировано по [16].

Преимущество эстриола заключается в низкой эстрогенной потенции, обусловленной его сохранностью на эстрогеновых рецепторах половых органов и молочных желез максимум в течение 6–8 часов.

данные лечения 48 пациенток, обратившихся в клинику с рецидивирующими или длительно существующими сращениями малых половых губ. Пяти девочкам, включенным в исследование, было проведено хирургическое разведение в связи с нарушением оттока мочи из мочевого пузыря. 43 пациентки получили местную терапию конъюгированными эстрогенами, в результате которой у 15 (35%) был достигнут положительный эффект, у 19 (44,2%) результат лечения был неизвестен, так как они не явились на повторный осмотр, и у 9 (20,9%) девочек терапия была неэффективна, в связи с чем потребовалось последующее хирургическое разведение. По мнению автора, при наличии длительно существующего или рецидивирующего сращения малых половых

губ использование эстрогенсодержащего препарата предпочтительнее других методов лечения.

J.V. Myers и соавт. (2006) провели ретроспективное исследование, указывающее на возможность применения крема с бетаметазоном в качестве консервативного метода лечения синехий малых половых губ. Авторами были проанализированы результаты применения 0,05% бетаметазонсодержащего крема у 19 пациенток. По данным анамнеза, 14 из 19 девочек имели неудачный опыт терапии кремом Премарин в течение в среднем 2 недель. Бетаметазон крем наносился тонким слоем на всю область сращения два раза в сутки. Курс лечения составлял 4–6 недель. Все пациентки получили от 1 до 3 курсов данной терапии. Как указывает автор, у 13 из 19 (68%) девочек синехии разошлись полностью. 11 пациенток достигли эффекта после проведения 1 курса лечения, а 2 – после 2–3 курсов терапии [12].

Основой для выбора препарата специалистом должна быть не только его эффективность, но и минимизация возможных побочных эффектов. После использования конъюгированных эстрогенов (Премарин) и эстрона (фолликулина) у девочек отмечаются гиперпигментация вульвы, сыпь, увеличение молочных желез, появление кровяных выделений из влагалища, лобкового оволосения и эритемы, болей в области вульвы [9]. Появившиеся сообщения о высокой эффективности и безопасности местного применения крема с эстриолом (Овестин) при лечении хронических форм вульвита у девочек дошкольного возраста [13, 14] послужили поводом к использованию данного препарата при синехиях малых половых губ [15].

Эстриол используется преимущественно местно, так как в силу высокого коллоидного действия демонстрирует хороший эффект при атрофических процессах во влагалище. Преимущество эстриола заключается в низкой эстрогенной потенции, обусловленной

его сохранностью на эстрогеновых рецепторах половых органов и молочных желез максимум в течение 6–8 часов [13]. При этом следует отметить, что, в отличие от конъюгированных эстрогенов (Премарин) и эстрона (фолликулина), лечебный эффект после применения эстриола при сращении малых половых губ у девочек достигается при однократном нанесении на целевую область. Многолетний опыт использования препарата показал его высокую эффективность, а из побочных эффектов специалисты отмечают крайне редкое и незначительное увеличение молочных желез после обильного или частого нанесения крема.

Роль специалиста в уточнении и проведении своевременной и корректной терапии сращений малых половых губ нельзя переоценить, что обусловлено необходимостью четкого понимания стандартных подходов при ведении таких детей с последующим выбором наиболее эффективного лечения.

Целью проведенного нами исследования явилась сравнительная оценка эффективности консервативного и комплексного лечения (хирургического разведения с последующей местной терапией) с использованием эстриол- и метилпреднизолона ацепонатсодержащих препаратов у детей с рецидивирующими синехиями.

Материалы и методы

В исследование было включено 59 девочек в возрасте до 3 лет с рецидивирующими синехиями, не имевших признаков воспалительного процесса в области половых органов и острой задержки мочи, которые наблюдались в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова в 2010–2012 гг. После получения информированного согласия законного представителя (родителей) девочек на обследование и лечение уточнялись анамнестические данные ребенка, в том числе частота рецидивов сращения и характер ранее проведенного лечения. При

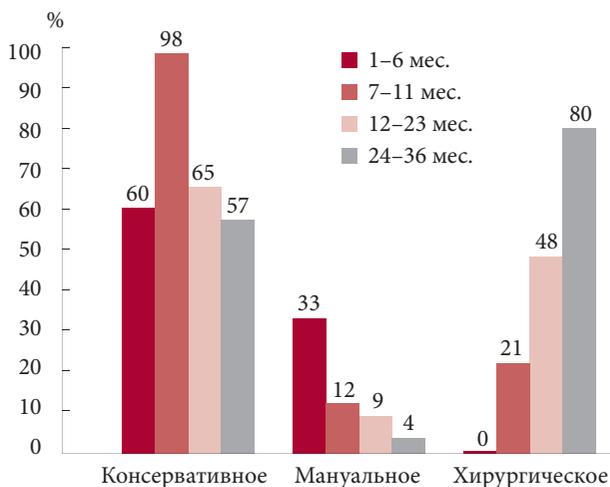


Рис. 4. Частота лечебных воздействий у детей с рецидивами сращений в различные возрастные периоды



Эффективная терапия урогенитальных расстройств, обусловленных возрастным дефицитом эстрогенов

-  Оказывает преимущественно местное действие^{1,4}
-  Восстанавливает слизистую оболочку влагалища и мочевого пузыря^{1,4}
-  Способствует улучшению трофики тканей, повышает их эластичность³
-  Снижает риск инфекционных осложнений^{1,3}
-  Удобные формы выпуска: свечи и крем⁴

Овестин®

Для полноценной жизни

1. Балан В.Е. Клиническая картина, диагностика и лечение вагинальной атрофии в климактерии. Гинекология. 2009; 2(11): 26-29.
2. Ледина А.В., Куликов А.Ю. Комплексное лечение и профилактика эстрогензависимых уrogenитальных расстройств: клинические аспекты и фармакоэкономический анализ. Фармакоэкономика. 2009; 1: 13-18.
3. Серов В.Н., Жаров Е.В., Перепанова Т.С., Хазан П.Л., Голубева О.Н. Современная патогенетическая терапия уrogenитальных расстройств в постменопаузе. Пособие для врачей. Москва. 2008.

Сокращённая информация по безопасности: Овестин®, суппозитории вагинальные, крем вагинальный. **Противопоказания:** установленный, имеющийся в анамнезе или подозреваемый рак молочной железы; диагностированные эстрогенозависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия); кровотечения из влагалища неясной этиологии; нелеченная гиперплазия эндометрия; наличие венозных тромбозов в настоящее время и в анамнезе (тромбоз глубоких вен, легочная тромбоэмболия); подтвержденные тромбофилии; тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе, цереброваскулярные нарушения; состояния, предшествующие тромбозу в настоящее время или в анамнезе; заболевание печени в острой стадии или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме; установленная повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата; порфирия. **С осторожностью:** с осторожностью (под тщательным наблюдением врача) препарат Овестин® следует применять, если присутствуют или отмечались ранее и/или ухудшились во время предшествующих беременностей или проводимого ранее гормонального лечения любые из нижеперечисленных заболеваний или состояний: лейомиома (фибромы матки) или эндометриоз; факторы риска тромбоэмболии; факторы риска эстрогенозависимых опухолей; артериальная гипертензия; доброкачественные опухоли печени; сахарный диабет с диабетической ангиопатией или без нее; желчекаменная болезнь; желтуха; печеночная недостаточность; мигрень или (тяжелая) головная боль; системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; отосклероз; семейная гиперлипотеинемия; панкреатит. **Побочное действие:** как любой препарат, наносимый на слизистую оболочку, местные формы Овестина могут вызывать раздражение или зуд. В редких случаях отмечается напряженность или болезненность молочных желез. Эти нежелательные реакции обычно бывают непродолжительными и проходящими. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**



 **MSD**
Consumer Care

ООО «МСД Фармасьютикалс»
115093 Россия, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1
Телефон: (495) 916-71-00, Факс: (495) 916-70-94

09-2014-OVF-09-2012-RUS-031-00
Регулостр. ПИ013327/01, ПИ013327/02
Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Таблица. Эффективность терапии рецидивирующих сращений малых половых губ

Метод лечения	Общее число пациенток, чел.	Препарат	Число больных со сращениями малых половых губ, чел.		Эффективность разведения	
			Парциальное	Сплошное	Нет рецидива, чел.	Рецидив через 6 мес., чел.
Хирургическое	3	Овестин	–	7 (54%)	3	4 (57%)
		Адвантан	–	6 (46%)	4	2 (33%)
Консервативное	46	Овестин	24 (52%)	–	21 (87%)	3 (14%)
		Адвантан	22 (48%)	–	16 (72%)	2 (12,5%)

общем и гинекологическом осмотре фиксировался тип сращения (сплошное или парциальное). При наличии парциального сращения пациентки были рандомизированы в 2 группы и получали терапию в виде местной аппликации кремов с эстриолом (1-я группа) или метилпреднизолона ацепонатом (2-я группа). Сплошное сращение разводилось хирургически с последующей аппликацией тех же препаратов. Дозировка препаратов во всех группах была одинаковой. Максимальная продолжительность курса терапии составляла 21 день. Все девочки, независимо от типа сращения, получали десенсибилизирующую терапию диметиндена малеатом внутрь в соответствующей возрасту и массе тела дозировке. Эффективность проведенной терапии оценивалась по окончании курса лечения, затем через 6 месяцев.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст девочек составил $17,07 \pm 11$ месяцев. Как оказалось, первый эпизод сращения малых половых губ у пациенток был диагностирован на первых двух годах жизни – на 1–24-м месяце. Количество рецидивов на момент включения в исследование колебалось от 1 до 11 и в среднем составило 3.

Как видно на рисунке 4, основным способом предшествовавшего лечения было мануальное или инструментальное разрушение сращений, особенно у девочек

в возрасте от 24 до 36 месяцев. Лекарственные аппликации использовались гораздо реже и, как правило, в послеоперационном периоде.

В рамках настоящего исследования после анализа анамнестических данных у 24 (52%) из 46 девочек с парциальными сращениями малых половых губ был использован крем с эстриолом (нанесение осуществлялось тонким слоем линейно на зону сращения), а у 22 (48%) – крем с метилпреднизолона ацепонатом (нанесение осуществлялось тонким слоем на область малых половых губ). Нанесение кремов не вызвало отрицательных субъективных ощущений и побочных реакций ни у одной из девочек. Применение эстрогенсодержащего крема у 21 из 24 (87,5%) девочек привело к полному разведению сращения в среднем через 12 (10–14) дней, у 2 (8,3%) – к частичному, что расценивалось как неполный эффект. Лишь у 1 (4,2%) девочки расхождение сращения не произошло.

Использование глюкокортикоидсодержащего препарата вызвало полное расхождение сращения у 16 из 22 (72,7%) девочек в среднем через 10,6 (7–21) дней, у 3 (13,6%) – частичное разъединение малых половых губ. У 3 (13,6%) пациенток сращения сохранились, что расценено как отрицательный результат лечения.

Из 13 девочек со сплошным сращением малых половых губ на первом этапе через 20–25 минут после нанесения крема с лидокаином

производилось инструментальное разделение сращения при помощи желобоватого зонда. Манипуляция проходила без появления негативных эмоций у ребенка, практически безболезненно. Сразу после манипуляции на зону расхождения сращения накладывался крем с хлоргексидином.

Со следующего дня у 7 девочек на края малых половых губ в течение 5–14 дней (в среднем 8,4 дня) тонким слоем наносился крем с эстриолом, а у 6 девочек – крем с метилпреднизолона ацепонатом в той же дозировке на тот же срок. Все 59 девочек были повторно осмотрены через 6 месяцев после окончания лечения, что является достаточно отдаленным сроком. Как видно из таблицы, в группе консервативного лечения рецидив выявлен у 5 (10,9%) девочек. 3 из них получали терапию кремом с эстриолом, 2 – кремом с метилпреднизолона ацепонатом. При хирургическом лечении с последующей консервативной терапией рецидив сращения малых половых губ выявлен у 6 (46,2%) девочек. В их числе оказались 4 ребенка, получавших лечение эстриолом, и 2 девочки, получившие аппликацию крема с метилпреднизолона ацепонатом.

Таким образом, рецидивирование сращения малых половых губ было статистически выше ($p < 0,05$) в группе, подвергшейся комплексному лечению (хирургическому и местному), по сравнению с группой, получавшей только консервативное лечение.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о более высокой эффективности, безопасности и низкой частоте последующих рецидивов консервативной терапии по сравнению с комплексным лечением (хирургическим разведением с последующей местной терапией). Это диктует необходимость строго дифференцированного подхода при выборе лечебной тактики у девочек с рецидивирующими сращениями малых половых губ. 

Второй
Национальный
конгресс

ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

12–14 декабря 2012 года

Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская академия медицинских наук
- Российское общество пластических, реконструктивных и эстетических хирургов (ОПРЭХ)

В рамках конгресса пройдут:

- III (VIII) Съезд Общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов
- Заседание Профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития РФ по специальности «Пластическая хирургия»
- Учредительное собрание Российского общества микрохирургов
- I Российский форум по послевузовскому образованию в области пластической хирургии
- I Международный симпозиум по хирургии лицевого нерва

Основные темы научной программы:

- Пластическая хирургия в:
 - анестезиологии и реаниматологии
 - гинекологии
 - детской хирургии
 - косметологии
 - нейрохирургии
 - общей хирургии
 - онкологии
 - оториноларингологии
 - офтальмологии
 - травматологии и ортопедии
 - урологии
 - челюстно-лицевой хирургии
- Эстетическая хирургия
- Хирургия лицевого нерва
- Послевузовское образование

Секретариат Конгресса
117420, Москва, а/я 1
телефон (495) 722-64-20
электронная почта mail@plastsur.ru
сайт www.plastsur.ru

Оргкомитет выставки
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон (495) 722-64-20
факс (495) 786-25-57
электронная почта mail@plastsur.ru

¹НИЛ физиологии и патологии беременности и родов Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздравсоцразвития России, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Экстракорпоральная фармакотерапия антибиотиками у родильниц с проявлениями гнойно-септических осложнений

Д.м.н. В.В. ВЕТРОВ¹, к.м.н. З.М. АХМЕДЖАНОВА²,
Т.А. ДУДНИЧЕНКО², М.С. АЙРАПЕТЯН²

В статье представлены результаты исследования эффективности применения методик экстракорпоральной фармакотерапии антибиотиками у родильниц с начальными гнойно-септическими осложнениями. Использование экстракорпоральной фармакотерапии способствовало более быстрому наступлению лечебного эффекта, сокращению сроков антибиотикотерапии и пребывания в стационаре, сохранению лактации, а также предупреждению развития осложненных форм гнойно-септических процессов.

Послеродовые гнойно-септические заболевания встречаются у 13–54% родильниц и наряду с акушерскими кровотечениями лидируют среди причин материнской смертности. Частота гнойно-септических осложнений после родов обусловлена высокой инфицированностью женщин, вторичным иммунодефицитом, увеличением частоты оперативных родов и рядом других причин [1]. Основным методом лечения при гнойно-септических осложнениях является антибиотикотерапия, проведение которой осложняется быстрым развитием резистентности микроорганизмов к используемым препаратам. Кроме того,

у части больных развивается аллергическая реакция на вводимые лекарства, оказывающие токсическое влияние на функцию печени, почек, кишечника. Порой недостаточная клиническая эффективность антибиотиков обусловлена:

- тяжестью инфекционного процесса;
- быстрым метаболизмом значительной части препарата до его попадания в очаг гнойного воспаления;
- низкой способностью препарата проникать через грануляционные и рубцовые ткани;
- естественной или приобретенной лекарственной резистентностью микрофлоры;

- атипичными формами бактерий;
- длительным приемом иммунодепрессивных препаратов;
- режимом дозирования и путями введения антибиотика [2].

В последние годы значительное внимание уделяется направленному в очаги поражения транспорту лекарств, в частности антибиотиков. Доказано, что в качестве носителей лекарственных препаратов наиболее удобно, безопасно и эффективно использовать аутогенные трансфузионные среды: аутоплазму, аутокровь, аутоэритроцитарную и лейкоцитарную массу [3]. В клинической практике этот метод чаще применяется у септических больных. Он известен под названием «экстракорпоральная фармакотерапия». Выделение плазмы и клеток крови осуществляется с помощью метода плазмафереза. Выделенная клеточная масса крови насыщается лекарством (антибиотиком), а затем возвращается в организм и доставляет антибиотик в очаг воспаления. Суммирование детоксикационных и прочих (рео- и иммунокоррекционных) эффектов плазмафе-



реза и селективно-направленной антибиотикотерапии способствует быстрому купированию всего комплекса нарушений гомеостаза, имеющегося у родильниц с гнойно-септическими осложнениями [4, 5].

Установлено, что оптимальным контейнером для транспорта антибиотиков являются аутолейкоциты, поскольку они обладают естественной способностью к эндцитозу – поглощению различных веществ и субстанций, в том числе антибиотиков. Активированные аутолейкоциты могут передвигаться в кровотоке и очаге воспаления по хемотаксису. Это свойство делает возможным не только доставку вещества кровотоком в зону повреждения, но и проникновение его непосредственно в очаг в обход зон сладжа, микроциркуляторных шунтов, куда эритроциты, например, попасть не могут [6, 7].

В клинике Перинатального центра с помощью сотрудников отделения клинической трансфузиологии начато внедрение методики экстракорпоральной фармакотерапии в виде направленного транспорта антибиотика на лейкоцитах у родильниц с гнойно-септическими осложнениями после кесарева сечения. Нами была оценена эффективность применения данной методики.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 35 родильниц (средний возраст 29,6 лет) с начальными проявлениями гнойно-септических осложнений после оперативных родов. 57% женщин были повторнородящими. У 95% родильниц в анамнезе имелись заболевания почек, печени, кожи и пр. (каждая вторая страдала несколькими заболеваниями). 14,6% женщин имели хроническую никотиновую интоксикацию; 12% страдали аллергией различного генеза; 7,4% имели профессиональные вредности. Кроме того, у 80% наблюдаемых был отягощенный акушерско-ги-

некологический анамнез (аборты – 36,6%, самопроизвольные выкидыши – 35,6%, осложнения родов, аборт и выкидышей – 40% и др.).

У всех родильниц было также осложнено течение настоящей беременности (у 35% – преэклампсия, у 27% – анемия различной степени тяжести, у 15% – угроза прерывания, у 13% – инфекции во время беременности, у 5% – гепатоз беременных многоводие) и родов (несвоевременное излитие околоплодных вод – у 32%, аномалии родовых сил – у 8%, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 13%, травмы мягких тканей – у 13% и др.).

Считается, что экстренное проведение кесарева сечения является одним из факторов риска развития инфекции у родильниц. Основные показания для кесарева сечения у пациенток, принявших участие в нашем исследовании (в 92% случаев экстренное), представлены на рисунке. У всех пациенток через 3–5 дней после родов наблюдались начальные проявления послеродовой инфекции в виде лохиометры, субинволюции матки, раневой инфекции на фоне проявлений синдрома системного воспалительного ответа организма:

- температура > 38 °С (69%);
- тахикардия > 90 уд/мин (35%);
- лейкоцитоз > $12,0 \times 10^9$ со сдвигом формулы влево (95%);
- частота дыхания > 20 в минуту (100%).

У пациенток были выражены и симптомы общей интоксикации – слабость, недомогание, головная боль, плохой сон и аппетит и др.

Явления эндотоксикоза подтверждались результатами лабораторных исследований:

- гемоглобин < 100 г/л (68%);
- общий белок крови < 60 г/л (64%);
- СОЭ > 30 мм/час (87%);
- лейкоцитарный индекс интоксикации > 3,0 усл. ед. (100%) [8].

У каждой третьей женщины (n = 12) имели место повышенные уровни печеночных ферментов

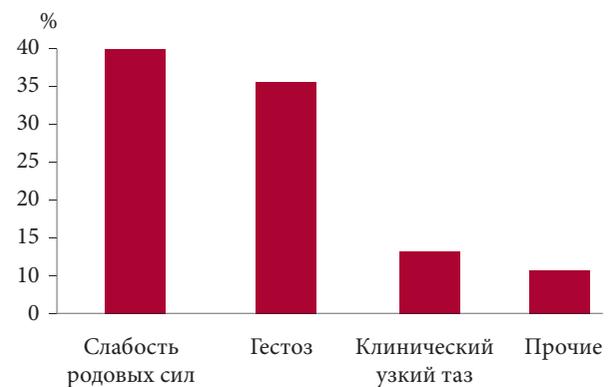


Рис. Показания для оперативного родоразрешения

(аспартат- и аланинаминотрансферазы) в крови, у каждой второй в анализе мочи выявляли повышенное количество лейкоцитов. При посевах из половых путей были обнаружены энтерококк (n = 6), кишечная палочка (n = 4), белый (n = 4) и эпидермальный (n = 3) стафилококки, чаще чувствительные к антибиотикам.

Всем пациенткам при проведении кесарева сечения интраоперационно для профилактики инфекционных осложнений внутривенно вводили 1,5 г цефтриаксона. При наличии симптомов инфекции на момент операции терапию цефтриаксоном продолжали в течение трех дней после родов.

При появлении симптомов гнойно-септических осложнений пациентки получали комплексное лечение (терапевтические дозы аугментина, инфузионную терапию, средства, способствующие

Раннее включение методики экстракорпоральной фармакотерапии в курс комплексного лечения родильниц с клинически значимыми проявлениями гнойно-септических осложнений приводит к более быстрому и стабильному улучшению общего состояния больных.

Таблица 1. Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации и С-реактивного белка до и после курса лечения у обследованных родильниц

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоцитарный индекс интоксикации, усл. ед.	6,8 ± 0,7	1,8 ± 0,3*	5,5 ± 0,6	2,7 ± 0,3*
С-реактивный белок, усл. ед.	8,5 ± 1,1	2,2 ± 0,4**	9,2 ± 1,3	4,3 ± 0,8

* $p < 0,05-0,001$ – достоверное изменение показателя в группе.

** $p < 0,05$ – достоверное различие с группой сравнения.

Таблица 2. Средние сроки длительности лечения и антибиотикотерапии у родильниц сравниваемых групп

Показатель	Основная группа (n = 14)	Контрольная группа (n = 20)
Средний койко-день	10,5 ± 0,3*	14,5 ± 0,4
Длительность антибиотикотерапии, дней	6,1 ± 0,6*	10,2 ± 0,4
Эндометрит, n (%)	–	3 (15%)

* Разница сравниваемых показателей в группах достоверна.

сокращению матки, противоанемические препараты и др.). 18 пациенткам была проведена вакуум-аспирация полости матки.

15 родильницам (вошедшим в основную группу) дополнительно проводили экстракорпоральную фармакотерапию в виде средне-объемного центрифужного (n = 7) или аппаратного (n = 8) плазмафереза. Методика аппаратного или центрифужного плазмафереза и лейкоцитофереза была стандартной. Аутоплазму заменяли на плазмозамещающие препараты (кристаллоиды, тетраспан, 10%-ный альбумин и пр.), а в выделенные аутолейкоциты вводили разовую дозу гентамицина (80 мг) / аугментина (1,2 г) и 1,0 мл аденозинтрифосфата. Лейковзвесь с лекарствами инкубировали при комнатной температуре при периодическом помешивании в течение 30–40 мин и возвращали в сосудистое русло пациентки. Процедуры проводили через день, на курс больные получали в среднем 2,6 сеансов экстракорпоральной фармакотерапии.

Остальным 20 родильницам (контрольная группа) плазмаферез

и экстракорпоральную фармакотерапию не назначали.

После лечения больным проводили обследование по протоколу, принятому в клинике для септических больных. Эффективность лечения оценивали по изменениям клинических и лабораторных показателей.

Результаты и их обсуждение

Пациентки основной группы отмечали значительное улучшение сразу после проведения сеанса экстракорпоральной фармакотерапии (табл. 1). У них улучшалось самочувствие и лактация, температура тела в течение 1–2 суток снижалась до нормальных показателей, улучшался анализ крови (снижение количества лейкоцитов и нормализация лейкоцитарной формулы, повышение уровня гемоглобина, общего белка крови, значительное снижение лейкоцитарного индекса интоксикации) и мочи. Инволюция матки по данным УЗИ происходила нормальными темпами, было отмечено быстрое купирование местных и общих признаков воспаления.

В контрольной группе клинический эффект был не так ярко выражен, он отмечался позднее на 3–4 дня. В анализах крови длительно сохранялись анемия, воспалительные изменения (лейкоцитоз, лимфопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ).

Регистрации тяжелых форм гнойно-септических осложнений в виде эндометрита у пациенток контрольной группы не было, в контрольной группе это осложнение наблюдали в 3 случаях (табл. 2).

Средние сроки нахождения в стационаре и длительность антибиотикотерапии в контрольной группе были существенно и достоверно выше, чем у женщин, получавших экстракорпоральную фармакотерапию.

Особо подчеркнем, что применение экстракорпоральной фармакотерапии позволило снизить курсовые дозы применяемых антибиотиков, сократить их неблагоприятное влияние на организм матери и ребенка. Причем в контрольной группе в 35% случаев потребовалась смена антибактериального препарата на более мощный антибиотик. В основной группе лактация была сохранена во всех случаях, в контрольной – лактация была прекращена в целях сохранения здоровья новорожденного.

Заключение

Таким образом, раннее включение методики экстракорпоральной фармакотерапии в курс комплексного лечения родильниц с клинически значимыми проявлениями гнойно-септических осложнений приводит к более быстрому и стабильному улучшению общего состояния больных, устранению субъективных и объективных признаков интоксикации и воспаления, позволяет снизить антибактериальную нагрузку на организм матери и косвенно – на организм новорожденного. Исследование также показало, что применение экстракорпоральной фармакотерапии является надежной мерой профилактики тяжелых форм гнойно-септических осложнений. 📌

Литература
→ С. 76

V Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням

25–27 марта 2013 года

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

Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Российская академия медицинских наук
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями: текущие и будущие угрозы
- Научные основы оказания медицинской помощи населению в области инфекционной патологии
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии: новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых:
 - инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
 - вирусные гепатиты
 - ВИЧ-инфекция и ассоциированные заболевания
 - инфекции урогенитального тракта
 - инфекционные болезни центральной нервной системы
 - природно-очаговые инфекции
 - герпесвирусные инфекции
 - сепсис
- Лабораторная диагностика инфекционных болезней
- Противовирусная и антибактериальная терапия инфекционных болезней. Доказательная медицина в оценке терапевтических возможностей используемых схем и методов лечения
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Реабилитация и диспансеризация инфекционных больных
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Система эпидемиологического надзора и профилактики
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней: эпидемиологические потребности, возможности и достижения
- Дезинфектологические аспекты профилактики инфекционных заболеваний
- Инновации в системе преподавания инфекционных болезней и эпидемиологии в высшей школе

Для участия в научной программе Конгресса необходимо до 1 февраля 2013 г. направить в Оргкомитет заявку, заверенную руководителем учреждения, и содержащую данные о форме участия, докладчике и названии доклада. Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право участия в научной программе Конгресса.

Регистрационный взнос

Регистрационный взнос в размере 2360 руб. (включая НДС) должен быть переведен на расчетный счет НП «Национальное научное общество инфекционистов». Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение бэйджа участника и комплекта официальных материалов Конгресса (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.), а также присутствие на всех заседаниях и симпозиумах.

Для членов Национального научного общества инфекционистов регистрационный взнос составляет 1180 руб. (включая НДС).

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 350 рублей (НДС не облагается) на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство».

Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 1 февраля 2013 г. через сайт www.congress-infection.ru (правила оформления размещены на сайте).

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты регистрационного взноса и тезисов – см. на сайте www.congress-infection.ru

Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте Конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до 1 февраля 2013 г. прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы объемом не более двух страниц текста (оформление см. www.congress-infection.ru), которое должно содержать информацию об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором) и быть заверено подписью руководителя учреждения.

Авторы принятых работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых ученых, которая пройдет в фойе гостиницы Рэдиссон Славянская 25–27 марта 2013 г. с 14.00 до 17.00. Постеры размером 120 x 80 см должны быть выставлены авторами на стендах 25 марта с 10.00 до 14.00. Присутствие авторов во время постерной сессии обязательно. Подведение итогов конкурса состоится 27 марта 2013 года.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Усенко Денис Валериевич (научная программа) Тел./факс: (495) 518-4791; 672-1136; e-mail: congress-infection@pcr.ru
Кушакова Татьяна Евгеньевна (конкурс молодых ученых) Тел./факс: (495) 672-1136; e-mail: congress-infection@pcr.ru
Князев Дмитрий Игоревич (регистрационный взнос) Тел./факс: (495) 672-1136; e-mail: congress-infection@pcr.ru
Макарова Татьяна Владимировна (участие компаний в выставке и научной программе)
Тел.: (495) 517-7055; тел./факс: 660-6004; e-mail: mtv@mm-agency.ru
Карпинская Елена Александровна (тезисы) Тел./факс: (495) 660-6004
Свешникова Наринэ Вартановна (бронирование гостиницы) Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: med@mm-agency.ru

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Гордкова» Минздравсоцразвития России

² МУЗ «Городская клиническая больница № 8» г. Иваново

Вагиферон в терапии бактериального вагиноза и бактериально-вирусной микст-инфекции у небеременных женщин

Д.м.н. Е.Л. БОЙКО¹, д.м.н. А.И. МАЛЫШКИНА¹,
д.м.н., проф. Т.П. ВАСИЛЬЕВА¹, А.В. КОВАЛЕВА²

Авторами было проведено исследование с целью оценки эффективности отечественного препарата Вагиферон в лечении пациенток с бактериальным вагинозом и бактериально-вирусной микст-инфекцией. Вагиферон продемонстрировал высокую клиническую (97%) и микробиологическую (87%) эффективность в терапии бактериального вагиноза. У пациенток с бактериально-вирусной микст-инфекцией Вагиферон в качестве монотерапии показал эффективность лечения, сопоставимую с эффективностью комплексной терапии (Вагиферон + Вильпрафен). Все это позволяет рекомендовать Вагиферон к широкому использованию в гинекологической практике.

Известно, что инфекционный фактор является ведущей причиной нарушений репродуктивной функции: спонтанных аборт, преждевременных родов, внематочной беременности, перинатальной патологии и смертности. У беременных женщин частота инфекций половых путей составляет: по данным иммуноферментного анализа – 75%, по результатам исследований методом полимеразной цепной реак-

ции (ПЦР) – 67% [1]. При ранних спонтанных абортах инфекция выявляется у 75% женщин [2], в случаях перинатальной гибели ребенка – у 72% [3].

Одним из наиболее распространенных видов инфекционной патологии половых органов женщин является бактериальный вагиноз. По данным В.Н. Серова, частота бактериального вагиноза колеблется в пределах 15–19% в амбулаторной гинекологической

практике, 10–30% – среди беременных женщин, 30–70% – среди женщин, имеющих инфекции, передаваемые половым путем [4]. По данным эпидемиологических исследований, 25–40% пациенток акушерско-гинекологических клиник страдают вагинитами [5]. Выраженные нарушения вагинальной микрофлоры при бактериальном вагинозе являются фактором риска последующего развития эндометрита, сальпингоофорита, хориоамнионита и связанных с ними нарушений фертильности женщин и здоровья новорожденных. Генитальная инфекция при беременности служит причиной 1/3 мертворождений, в 92,7% развиваются те или иные проявления фетоплацентарной недостаточности [6]. Исследования последних лет свидетельствуют о возможности заражения яйцеклетки инфицированным сперматозоидом, что позволяет предположить определенный вклад мужского фактора в развитие врожденной инфек-



ции, вызванной вирусом простого герпеса, приводящей к аномалиям развития плода [7].

Смешанная этиология инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов, в том числе вирусной этиологии, представляет определенные трудности для лечения. Это связано с тем, что такие инфекции протекают в латентной, малосимптомной или клинически не выраженной форме [8]. Наличие микробных ассоциаций не только способствует лучшей адаптации бактерий к внутриклеточному паразитированию, но и усиливает патогенность каждого возбудителя, что приводит к большей сопротивляемости микроорганизмов внешним воздействиям, в том числе действию антибиотиков [9]. Патоморфоз патогенной влагалищной флоры и образование микробных ассоциаций с условно-патогенными микроорганизмами обуславливают поиск новых комбинаций лекарственных препаратов. Особую значимость приобретают препараты, действующие на весь комплекс имеющихся у женщины возбудителей. Оправданным является включение интерферонов в комплексную терапию смешанных инфекций. В связи с этим с клинической точки зрения интерес представляют препараты, которые оказывают комплексное воздействие на микроорганизмы, являющиеся причиной инфицирования влагалища, такие как отечественный препарат Вагиферон суппозитории вагинальные (рег. № ЛР-001339), разработанный биотехнологической компанией ЗАО «ФИРН М» (Москва).

В состав лекарственного препарата Вагиферон входят: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (не менее 50 000 МЕ), флуконазол (0,15 г), метронидазол (0,25 г). В качестве вспомогательных веществ выступают борная кислота, трилон Б, глицерин, макрогол 400, макрогол 4000, гипромеллоза, вода очищенная. Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный

оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие, метронидазол – противомикробное и противопротозойное действие, флуконазол обладает противогрибковой активностью. Борная кислота выполняет свойства консерванта и антисептика, а также является средством, необходимым для поддержания рН влагалищного содержимого на физиологическом уровне.

Материалы и методы

Нами проведена сравнительная оценка клинической эффективности нескольких препаратов в виде влагалищных свечей – Вагиферона, Нео-Пенотрана (0,1 г миконазола нитрата, 0,5 г метронидазола) и Флагила (0,5 г метронидазола) – в лечении пациенток с бактериальным вагинозом и бактериально-вирусной микст-инфекцией. Разрешение на проведение клинического исследования препарата Вагиферон выдано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения России № 410 от 22.08.2008. В исследование были включены 200 небеременных женщин в возрасте от 18 до 45 лет, в том числе 80 пациенток с бактериальным вагинозом и 120 – с бактериально-вирусной микст-инфекцией.

Результаты клинического исследования пациенток с бактериальным вагинозом Средний возраст женщин с бактериальным вагинозом составил $31,5 \pm 13,5$ лет, всех пациенток (100%) беспокоили обильные жидкие слизистые выделения из влагалища с неприятным запахом. При микроскопии выделений влагалища обнаружено наличие «ключевых» клеток (100%), мелких коккобактерий и кокков (5%), отсутствие лактобацилл (100%), анаэробной флоры (82,5%); значение рН влагалищных выделений было выше 4,5 (100%), признаки воспаления отсутствовали (100%).

Основная группа пациенток получала интравагинально препарат Вагиферон по 1 свече 1 р/сут на ночь, контрольная группа –

Препарат Вагиферон оказывает комплексное воздействие на микроорганизмы, являющиеся причиной инфицирования влагалища, обладает противовирусным, иммуномодулирующим и противопротозойным действием, что обуславливает его включение в комплексную терапию смешанных инфекций.

Флагил по 1 свече 1 р/сут на ночь. Курс терапии в обеих группах составил 10 дней.

Динамика клинических симптомов показала, что к 7-му дню терапии в основной группе чаще отмечалось исчезновение выделений из влагалища (37,5% по сравнению с 12,5% в контрольной). На 14-й день выделения прекратились у 97,5% пациенток основной группы и 40% контрольной, а на 24-й день – у 97,5% и 50% пациенток соответственно. Неприятный запах выделений из влагалища к 7-му дню лечения не беспокоил 90% женщин основной группы по сравнению с 20% в контрольной. К 14-му дню в основной группе симптом отсутствовал у всех (100%) пациенток, в контрольной группе – у 72,5%, к 24-му дню в контрольной группе симптом отсутствовал у 92,5% пациенток.

По результатам исследования микроскопии мазка из влагалища исчезновение «ключевых» клеток к 7-му дню терапии в основной группе отмечалось в 2 раза чаще по сравнению с контролем: в 65,0 и 37,5% случаев соответственно. К 14-му дню «ключевые» клетки при микроскопии мазков из влагалища определялись у 12,5% женщин, получавших Вагиферон, и у 57,5% принимавших Флагил. Отсутствие «ключевых» клеток при микроскопии мазка из влагалища отмечено у всех женщин в контрольной и основной группах

Высокая клиническая эффективность в терапии бактериального вагиноза и бактериально-вирусной микст-инфекции при незначительных нежелательных и побочных явлениях позволяет рекомендовать препарат Вагиферон к широкому использованию в гинекологической практике.

на 24-й день исследования. К началу терапии и на 7-й день ее проведения у всех женщин обеих групп отсутствовали *Candida albicans*. К 14-му дню в контрольной группе при микроскопии мазка из влагалища отмечено наличие *Candida albicans* у 4 женщин (10%), в основной группе данный возбудитель отсутствовал. К 24-му дню при микроскопии мазка из влагалища у тех же пациенток контрольной группы по-прежнему выявлялись дрожжевые грибы. Динамика показателей микрофлоры при бакпосеве отделяемого из влагалища выявила выраженный рост лактобацилл к 14-му дню

наблюдения в обеих группах; частота обнаружения лактобацилл в основной группе была выше (у 87,5% пациенток по сравнению с 72,5% в контрольной группе). Анаэробные бактерии к 14-му дню сохранялись только в контрольной группе у 27,5% женщин. Частота идентификации условно-патогенной флоры значимо не отличалась между группами (67,5% в основной группе и 55,0% в контрольной). При исследовании микрофлоры из влагалищного отделяемого культуральным методом в контрольной группе отмечен рост *Candida albicans* у 5 (12,5%) женщин.

Динамика pH влагалищного содержимого была более выражена у женщин, принимавших Вагиферон. Снижение pH влагалищного содержимого было достигнуто к 7-му дню терапии: в основной группе – у 70% женщин, в контрольной группе – у 37,5%, к 14-му дню – у 90% женщин основной группы и у 72,5% контрольной. К 24-му дню в основной группе у всех женщин отмечена нормализация pH влагалищного содержимого, в контрольной группе у 25% сохранялись значения pH более 4,5. Сравнительная оценка эффективности и переносимости препаратов приведена в таблице 1.

Результаты клинического исследования пациенток с бактериально-вирусной микст-инфекцией

Средний возраст пациенток с бактериально-вирусной микст-инфекцией составил $31,5 \pm 13,5$ лет, все пациентки (100%) предъявляли жалобы преимущественно на слизисто-гнойные выделения из влагалища, 75% – на зуд и жжение в области наружных гениталий, 75% – на дизурические явления, 57,5% – на боли внизу живота, 27,5% – на неприятный запах выделений, у всех пациенток (100%) при исследовании отмечались явления вагинита.

Первая основная группа пациенток с бактериально-вирусной микст-инфекцией получала интравагинально препарат Вагиферон по 1 свече 1 р/сут на ночь в течение 10 дней и дополнительно *per os* Вильпрафен по 0,5 г 2 р/сут в течение 7 дней. Вторая основная группа получала только интравагинально препарат Вагиферон по 1 свече 1 р/сут на ночь в течение 10 дней. Контрольная группа пациенток с бактериально-вирусной микст-инфекцией получала интравагинально препарат Нео-Пенотран по 1 свече 1 р/сут на ночь в течение 10 дней и Вильпрафен по 0,5 г 2 р/сут *per os* в течение 7 дней.

Таблица 1. Итоговая оценка эффективности и переносимости лечения у пациенток с бактериальным вагинозом

Оценка	Основная группа (n = 40), Вагиферон 1 супп/сут		Контрольная группа (n = 40), Флагил 1 супп/сут	
	абс. количество пациенток	%	абс. количество пациенток	%
<i>Эффективность</i>				
Отличная	39	97,5	19	47,5
Хорошая	1	2,5	17	42,5
Без результата	–	–	–	–
Ухудшение	–	–	4	10
<i>Переносимость</i>				
Хорошая	40	100	40	100
Удовлетворительная	–	–	–	–
Неудовлетворительная	–	–	–	–



Таблица 2. Итоговая оценка эффективности и переносимости лечения у пациенток с бактериально-вирусной микст-инфекцией

Оценка	Основная группа 1 (n = 40), Вагиферон 1 супп/сут + Вильпрафен 1 г/сут		Основная группа 2 (n = 40), Вагиферон 1 супп/сут		Контрольная группа (n = 40), Нео-Пенотран 1 супп/ сут + Вильпрафен 1 г/сут	
	абс. количество пациенток	%	абс. количество пациенток	%	абс. количество пациенток	%
<i>Эффективность</i>						
Отличная	32	80	35	87,5	23	57,5
Хорошая	8	20	5	12,5	17	42,5
Удовлетворительная	–	–	–	–	–	–
Без результата	–	–	–	–	–	–
Ухудшение	–	–	–	–	–	–
<i>Переносимость</i>						
Хорошая	35	87,5	39	97,50	35	87,5
Удовлетворительная	5	12,5	1	2,5	5	12,5
Неудовлетворительная	–	–	–	–	–	–

Оценка динамики клинических симптомов выявила более раннее их исчезновение и уменьшение продолжительности заболевания при использовании в терапии препарата Вагиферон, которая составила 10,2, 10,4 и 12,12 дней соответственно в 1-й и 2-й основных и контрольной группах.

При оценке микробной микрофлоры в мазке влагалищного содержимого обнаружены трихомонады до лечения у 30% женщин из 1-й основной группы, у 32,5% из 2-й основной и 12% из группы контроля. На 7-й день терапии трихомонады в мазках отсутствовали у всех женщин.

Частота выявления *Candida albicans* в динамике лечения уменьшилась более значительно у женщин, получавших Вагиферон (33,5% до лечения и 7,5% на 7-й день и 0% на 14-й и 24-й дни в 1-й основной группе; 25% до лечения и 2,5% на 7-й день и 0% на 14-й и 24-й дни – во 2-й основной группе; в группе контроля: 32,5% до лечения, 27,5% на 7-й день, 12,5% на 14-й и 24-й дни).

По результатам ПЦР обнаружена положительная динамика частоты

выявления вируса герпеса с 32,5% и 52,2% в основных группах до лечения до 0% на 14-й день наблюдения, в то время как в контроле это снижение было менее выраженным (с 35% до лечения и 22,5% на 14-й день).

Отмечено также более выраженное снижение частоты выявления уреоплазменной и микоплазменной инфекций у женщин 1-й и 2-й основных групп. Так, среди пациенток, имевших, по данным ПЦР, микоплазменную инфекцию, исчезновение ее к 14-му дню наблюдения отмечено у 56,2% женщин в 1-й основной группе, у 52,9% во 2-й основной и только у 28,5% в контрольной группе. При наличии до лечения уреоплазменной инфекции ее элиминация к 14-му дню имела место у 77,4% женщин 1-й основной, 76% – 2-й основной и 33,3% – контрольной группы.

Хламидийная инфекция до начала лечения была выявлена у одной пациентки (2,5%) 1-й основной группы, во 2-й основной и контрольной группах ни у одной из женщин хламидии выявлены не были. К 14-му дню наблюдения хламидийная инфекция отсут-

ствовала у всех (100%) женщин всех трех групп.

Итоговая оценка свидетельствовала о более высокой эффективности Вагиферона по сравнению с Нео-Пенотраном при одинаковой переносимости сравниваемых препаратов (табл. 2).

Заключение

Таким образом, более выраженный и ранний клинический эффект лечения женщин с бактериальным вагинозом отмечен при использовании препарата Вагиферон. Препарат Вагиферон суппозитории вагинальные также продемонстрировал высокую эффективность при лечении бактериально-вирусной микст-инфекции. Это подтверждает медико-социальную значимость применения препарата для профилактики нарушений репродуктивной функции. Высокая клиническая эффективность при незначительных нежелательных и побочных явлениях с позиций оценки «риск/польза» позволяет рекомендовать препарат Вагиферон к широкому использованию в гинекологической практике. ❖

гинекология

Литература
→ С. 77

Микронизированный прогестерон: опыт применения препарата врачами-гинекологами из Индии

Исследовательским агентством «Клиникал Медисин Информатикс» (Clinical Medicine Infomatics, Индия) было проведено исследование эффективности микронизированного прогестерона (препарат Сустен) производства «Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд» (Sun Pharmaceutical Industries Ltd), зарегистрированного в России под торговым названием Праджисан. В исследовании приняли участие женщины с недостаточностью лютеиновой фазы, проходящие лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (n = 220), и пациентки с угрожающим абортom (n = 55). Были опрошены лечащие врачи пациенток, которые оценивали эффективность и переносимость препарата в различных его формах (пероральной, парентеральной, вагинальной). Установлено, что эффективность назначения микронизированного прогестерона у женщин с угрожающим абортom достигает 75–87%. Препарат хорошо переносился, побочные явления были незначительными и не требовали его отмены.

Введение

Натуральный микронизированный прогестерон считается безопасной и эффективной альтернативой синтетическим и натуральным аналогам прогестерона. Микронизированный прогестерон – это простой, хорошо переносимый и удобный в использовании препарат, который может быть рекомендован в качестве предпочтительного метода для поддержания лютеиновой фазы, особенно пациенткам с повышенным риском развития синдрома гиперстимуляции яичников [1]. Следует отметить, что пероральное и вагинальное при-

менение натурального микронизированного прогестерона сравнимо по эффективности [2]. В клинических исследованиях было доказано, что микронизированный прогестерон при вагинальном применении хорошо переносится и, по сравнению с внутримышечным введением, более эффективно улучшает имплантацию яйцеклетки и снижает частоту самопроизвольных абортов во время стимулированных циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в том числе с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [3] (табл. 1).

Терапевтическое использование микронизированного прогестерона

Недостаточность лютеиновой фазы В ряде исследований было показано, что применение препаратов прогестерона в случае недостаточности лютеиновой фазы, в том числе в первом триместре беременности, благоприятно влияет на фертильность, помогает предотвратить выкидыш и предупредить преждевременные роды. Кроме того, терапия прогестероном повышает эффективность ЭКО, при котором используются агонисты ГнРГ [4]. Наиболее эффективным и безопасным считается вагинальное введение препарата [5].

Сопутствующая терапия при использовании вспомогательных репродуктивных технологий В исследовании С.Р. Montville и соавт. клиническая беременность была зарегистрирована у 15,3% женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), получавших кломифен в сочетании с прогестероном, по сравнению с 12,1% пациенток, принимавших кломифен в виде монотерапии. У женщин, получавших ингибитор ароматазы летрозол, клиническая беременность при дополнительном назначении прогестерона наступила в 21,1% случаев; у пациен-

В исследовании принимали участие доктора Р. Вайас (R. Vyas), А.М. Чати (A.M. Chati), Р. Агарвал (R. Agarwal), Х. Хардесаи (H. Hardeesai), П.Д. Танк (P.D. Tank), Б. Десаи (B. Desai), Дж.М. Шахида (J.M. Shahida), С. Десаи (S. Desai), П.Д. Тамбе (P.D. Tambe), С. Мехта (S. Mehta), Н. Чаудхари (N. Chaudhary), Р.К. Ядав (R.K. Yadav), П.К. Надкарни (P.K. Nadkarni).



ток, не применявших прогестерон, случаев наступления беременности зарегистрировано не было [6]. В работе P. Mui Lam было показано, что вагинальное введение препаратов прогестерона на ранней лютеиновой фазе может улучшить результаты ЭКО у женщин с миомой матки или при проблемах, связанных с извлечением яйцеклеток [7].

Последовательное применение препаратов эстрадиола и прогестерона часто используется для подготовки эндометрия в циклах переноса криоконсервированных эмбрионов (FET). V.T. Lan и соавт. провели исследование на женщинах азиатского происхождения (в возрасте не старше 45 лет), которые получали прогестерон в виде геля 90 мг 1 р/сут (n = 100) или таблеток по 200 мг 3 р/сут (n = 100) для вагинального применения. Все пациентки принимали препарат эстрадиола начиная со 2-го дня менструального цикла в течение не менее 10 дней (или пока толщина эндометрия не достигала 8 мм и более), после чего использовали препарат прогестерона в течение 2 дней перед FET и затем, в случае наступления беременности, в течение последующих 14 недель. Частота наступления клинической беременности (31% для геля и 28% для таблеток) и частота имплантации (9,8% и 8,8% соответственно) не имели существенных различий между группами. Пациентки предпочитали гель вагинальным таблеткам в связи с простотой и удобством использования. Таким образом, можно сказать, что прогестерон в виде геля не уступает по эффективности вагинальным таблеткам и превосходит по удобству применения [8].

Женщины с СПКЯ часто имеют пониженную чувствительность к инсулину и высокие уровни андрогенов. Это надо учитывать при проведении вспомогательных репродуктивных технологий. После перорального приема натурального микроинформированного прогестерона увеличивается концентрация прогестерона и 17-альфа-гидропрогестерона в крови и снижается

уровень НОМА-IR (мера резистентности к инсулину), в то время как уровни андрогенов по сравнению с исходными остаются неизменными [9].

Угрожающий аборт

Было показано, что у пациенток с СПКЯ и угрозой самопроизвольного выкидыша, получающих летрозол для стимуляции овуляции, дополнительное назначение препаратов прогестерона повышает частоту наступления беременности [6]. Терапия микроинформированным прогестероном была эффективной для предотвращения спонтанных аборт у пациенток с субхорионическим кровоизлиянием [10]. Было показано, что прием прогестерона в дозе 400 мг в день в течение 14–21 дня эффективен у женщин с высоким риском выкидыша. Микроинформированный прогестерон снижает риск повторных спонтанных аборт за счет изменения состояния клеточного и гуморального иммунитета [11].

Преждевременные роды и родоразрешение

Профилактическое вагинальное применение препаратов прогестерона снижает частоту преждевременных родов и родоразрешения у пациенток с осложненной беременностью [12].

Заместительная гормональная терапия в перименопаузе

Прогестагены, в частности синтетические прогестины, широко используются для предупреждения клинических проявлений гиперэстрогении в пременопаузе. Микроинформированный прогестерон является эффективным и безопасным методом лечения при дисфункциональных маточных кровотечениях в пременопаузе. Микроинформированный прогестерон не повышает риск развития заболеваний молочной железы [13], тромбоемболии [14] и не нарушает моторику толстой кишки и ее функцию в постменопаузе [15]. Сочетанное применение трансдермальной формы эстрадиола и микроинформированного прогестерона характеризуется

Таблица 1. Схемы применения микроинформированного прогестерона

Форма лекарственного препарата	Угрожающий аборт	Недостаточность лютеиновой фазы
Перорально	300 мг в течение 6 недель [26]	200 мг 4 раза в день [1]
Инъекции	100 мг в сутки в течение 12–14 недель беременности	50 мг/день [3]
Вагинально	300 мг в течение 6 недель [26]	100 мг 2 раза в день [1]

эффективностью и относительной безопасностью и, вероятно, является в настоящее время лучшим выбором заместительной гормональной терапии для большинства женщин в постменопаузе [16].

Эффективность различных форм микроинформированного прогестерона

Микроинформированный прогестерон можно вводить перорально, парентерально и вагинально. Пероральный микроинформированный прогестерон удобен в применении, имеет лучшую биодоступность и меньше побочных эффектов, чем натуральный прогестерон [17]. Микроинформированный прогестерон для инъекций быстро всасывается и в пределах 2–8 часов достигает диагностически значимого уровня в сыворотке крови. Уровень действующего вещества ниже в сыворотке и выше в ткани эндометрия при использовании прогестерона в виде вагинального геля, по сравнению с внутримышечным введением препарата. Было показано, что микроинформированный прогестерон 200 мг/сут вагинально более эффективен для поддержания лютеиновой фазы при лечении по протоколам вспомогательных репродуктивных технологий [18]. В исследовании S.T. Seyhan и соавт. пациентки с нормальным ответом яичников на стимуляцию в цикле ЭКО, получавшие рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон и многократные инъекции антаго-

ниста ГнРГ в фиксированной дозе, были рандомизированы на две группы:

- микроинизированный прогестерон вагинально (600 мг/сут) для поддержания лютеиновой фазы + трансдермальный эстроген (100 мкг/сут);
- микроинизированный прогестерон вагинально (600 мг/сут).

Частота наступления и развития беременности была сходной в группах, получавших и не получавших эстроген (50,0% по сравнению с 55,2%; 36,6% по сравнению с 34,4% соответственно) [19].

Сравнение вагинального микроинизированного прогестерона и перорального дидрогестерона

У пациенток с преждевременным угасанием функции яичников вагинальное применение микроинизированного прогестерона более эффективно, чем пероральное применение дидрогестерона. Это связано с тем, что микроинизированный прогестерон эффективнее обеспечивает соответствие состояния эндометрия стадии фазы секреции и индуцирует значительно более высокие концентрации прогестерона и более низкие концентрации лютеинизирующего гормона в сыворотке на 21-й день менструального цикла [20].

Развитие желез эндометрия соответствовало ранней фазе секреции в пяти из шести случаев, когда пациентка дополнительно получала дидрогестерон (несовпадение по фазе). И наоборот, у пяти из шести пациенток, получавших микроинизированный прогестерон, эндометрий соответствовал средней лютеиновой фазе (совпадение по фазе) ($p = 0,021$ в сравнении с дидрогестероном). На 21-й день менструального цикла между группами прогестерона и дидрогестерона наблюдались достоверные различия в средних уровнях прогестерона (8,6 и 0,3 мкг/л, $p = 0,013$), лютеинизирующего гормона (12,9 и 22,5 МЕ/л, $p = 0,049$) и фолликулостимулирующего гормона (13,0 и 23,9 МЕ/л, $p = 0,047$) [21].

В исследовании R. Choavaratana и соавт. уровень прогестерона в сыворотке, достигаемый при пероральном введении ($5,06 \pm 2,95$ нг/мл), значительно отличался ($p < 0,001$) от уровней, достигаемых при вагинальном введении ($8,26 \pm 4,09$ нг/мл). В случаях, когда содержание эстрогена в сыворотке было меньше 30 пг/мл, сывороточные уровни прогестерона у пациенток, принимающих его перорально ($4,23 \pm 2,68$ нг/мл), существенно не отличались ($p = 0,925$) от таковых у пациенток, получавших его вагинально ($4,15 \pm 3,40$ нг/мл). Если уровень эстрогена в сыворотке крови составлял не менее 30 пг/мл, наблюдалась достоверная разница ($p < 0,005$) в уровне прогестерона между этими двумя группами ($6,32 \pm 2,99$ нг/мл при пероральном и $9,76 \pm 3,23$ нг/мл при вагинальном применении) [22].

Сравнение прогестерона в форме свечей и геля

Согласно наблюдениям E.J. Blake и соавт., микроинизированный прогестерон в виде вагинальных таблеток, по сравнению с прогестероном в виде вагинального геля, способствует более быстрому увеличению сывороточной концентрации прогестерона, достижению более высоких пиковых концентраций (C_{max}) и выводится быстрее [23]. Так, в течение одного дня применения средняя C_{max} составила $17,0 \pm 2,7$ нг/мл при использовании вагинальных таблеток 2 р/сут, $19,8 \pm 2,9$ нг/мл – при использовании их 3 р/сут и $6,82 \pm 1,69$ нг/мл при применении геля. Применение вагинальных таблеток позволяет достичь устойчивой концентрации прогестерона в сыворотке в течение 2 дней (24–36 часов) применения, в то время как гель – не ранее, чем через 5 дней. Через 5 дней применения вагинальных таблеток устойчивая концентрация сывороточного прогестерона, превышающая 10 нг/мл, сохраняется в течение 24 часов. При использовании вагинальных таблеток обеспечивается более активное системное воздействие

(площадь под кривой 0–24), устойчивая концентрация прогестерона в сыворотке достигается более быстрыми темпами, а кроме того, после прекращения терапии препарат выводится из организма быстрее.

Материалы и методы

Постмаркетинговые наблюдательные исследования проводились с целью изучения эффективности микроинизированного прогестерона производства «Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд». В исследовании приняли участие женщины с недостаточностью лютеиновой фазы, проходящие лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий ($n = 220$), и пациентки с угрожающим абортom ($n = 55$). Были опрошены лечащие врачи пациенток – гинекологи, практикующие в 3 крупнейших городах Индии (Мумбаи, Силваса и Вапи), – которые оценивали эффективность и переносимость препарата в различных его формах (пероральной, парентеральной, вагинальной). Эффективность лечения оценивалась на основании истории болезни и беседы с доктором.

Исследование эффективности микроинизированного прогестерона у женщин с угрожающим абортom
Вагинальное кровотечение при сроке беременности до 20 недель – это самое распространенное осложнение беременности (20%). На фоне вагинального кровотечения в 2,6 раза чаще происходит самопроизвольный аборт, в 17% случаев осложнения могут проявиться на поздних сроках беременности. К группе риска самопроизвольных абортов относятся женщины старше 34 лет. Так, результаты проспективного исследования показали, что отношение шансов для риска самопроизвольного аборта у женщин, входящих в эту возрастную группу, составляет 2,3. Кроме того, наличие выкидыша в анамнезе также повышает риск самопроизвольных абортов при последующей беременности, особенно у женщин



старше 34 лет. Лечение пациенток с угрозой выкидыша в основном является эмпирическим. Обычно рекомендуется постельный режим, и примерно одной трети женщин с угрожающим самопроизвольным абортom назначают препараты, такие как микронизированный прогестерон [24].

В исследование были включены 55 женщин в возрасте от 21 года до 34 лет с диагнозом «угрожающий аборт». Срок гестации варьировал от < 8 недель (n = 16, 29%) до > 16 недель (n = 39, 71%). Женщины предъявляли жалобы на боли в животе (49,1%), у 87,3% женщин наблюдалось маточное кровотечение или кровянистые выделения. Субхорионическое кровоизлияние было выявлено у 18,1% пациенток. 25,4% женщин ранее перенесли аборт. Две женщины страдали артериальной гипертонией. Одна женщина была заражена TORCH-инфекцией. У одной из женщин выявлено несоответствие размеров таза матери размерам головки плода. У всех пациенток определяли уровень гемоглобина и гематокрита в крови. Кроме того, у 10 пациенток (18,1%) оценивался уровень бета-хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Результаты гинекологического осмотра пациенток приведены в таблице 2.

Всем пациенткам был предписан постельный режим, а также назначен микронизированный прогестерон (табл. 3). Продолжительность лечения формами микронизированного прогестерона зависела от ответной клинической реакции пациентки.

Перорально препарат принимался в дозе 200 мкг два раза в день, вагинально – до 100 мкг в день. Внутримышечные инъекции вводились по 50 мг два раза в день в течение 3–5 дней. Опрашиваемые врачи-гинекологи сообщили, что пациентки более охотно применяли препарат во влагалищных суппозиториях, однако эффективность лечения была выше при использовании геля, так как он лучше всасывается со слизистой оболочки влагалища.

Кроме того, пациенткам рекомендовался прием фолиевой кислоты (20%), препаратов кальция и железа (9,1%), инъекции человеческого хорионического гонадотропина (5,5%) или прием гомеопатических аналогов хорионического гонадотропина (9,1%).

Проведенная терапия была эффективной у 87,3% женщин, которые сохранили беременность. В 12,7% случаев произошел самопроизвольный выкидыш. Наиболее частыми побочными эффектами лечения являлись боли в мышцах (25,5%), утомляемость (23,6%), тошнота (16,4%) и спастические боли в животе (14,6%).

Исследование эффективности микронизированного прогестерона у женщин с бесплодием, обусловленным недостаточностью лютеиновой фазы

Лютеиновые фазы всех стимулированных циклов экстракорпорального оплодотворения являются атипичными. Основная причина недостаточности лютеиновой фазы, наблюдаемой в стимулированных циклах ЭКО, связана с развитием множественной овуляции во время стимуляции яичников. Это может быть обусловлено супрафизиологической концентрацией стероидов, выделяемых большим количеством желтых тел в начале лютеиновой фазы. Они подавляют эндогенную секрецию лютеинизирующего гормона посредством отрицательной обратной связи на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [20]. Показаниями к лечению микронизированным прогестероном, помимо ЭКО (в том числе с применением методики интрацитоплазматической инъекции сперматозоида), являются искусственная (внутриматочная) инсеминация, а также необходимость поддержания беременности после естественного зачатия.

При контролируемой гиперстимуляции яичников в цикле ЭКО с переносом эмбрионов большинство врачей назначают препараты прогестерона во время лютеиновой фазы. Некоторые делают это из-

Таблица 2. Результаты гинекологического осмотра

Параметр	Количество женщин, n (%)
Мажущие выделения, умеренно	37 (67,3%)
Наличие сгустков и фрагментов ткани	6 (10,9%)
Сильное кровотечение	9 (16,4%)
Шейка матки закрыта	22 (40%)
Шейка матки открыта	6 (10,9%)

Таблица 3. Формы прогестерона, которые были использованы во время исследования

Используемые формы прогестерона	Количество женщин, %
Перорально	32,7
Вагинально	21,8
Инъекции	16,4
Вагинально + инъекции	10,9
Вагинально + перорально	9,1
Перорально + инъекции	5,5
Вагинально + перорально + инъекции	3,6

за убеждения, что использование агонистов или антагонистов ГнРГ с целью предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона может оказать неблагоприятное воздействие на функцию желтого тела. Другие считают, что негативное влияние на функцию желтого тела связано с высокими уровнями в сыворотке крови эстрадиола и прогестерона, которые секретируются сразу несколькими созревающими фолликулами.

В исследовании эффективности микронизированного прогестерона у женщин с бесплодием, обусловленным недостаточностью лютеиновой фазы, приняли участие 220 пациенток. 25,9% женщин в прошлом перенесли аборт. Нарушения менструального цикла были выявлены у 20,5% женщин. У 23,6% женщин диагностировано первичное бесплодие, у 10,5% – вторичное.

Для стимуляции овуляции были использованы различные препа-

Таблица 4. Применение микронизированного прогестерона в различных сочетаниях у пациенток с бесплодием, обусловленным недостаточностью лютеиновой фазы

Варианты сочетания различных форм прогестерона	Количество пациенток, n (%)
Пероральная + вагинальные суппозитории	18 (8,2%)
Вагинальный гель + инъекции	5 (2,3%)
Вагинальный гель + пероральная	2 (0,9%)
Пероральная + инъекции	2 (0,9%)

Таблица 5. Эффективность ЭКО у женщин с бесплодием, обусловленным недостаточностью лютеиновой фазы

Показатель	Результаты у пациенток, получавших микронизированный прогестерон
Количество циклов	220
Частота отмены	10%
Среднее количество извлеченных ооцитов	4,4%
Частота оплодотворения	75%
Количество трансплантированных эмбрионов	2,5 ± 1,4
Частота имплантации	49,5%
Частота наступления клинической беременности	42,5%

раты и методы. 30,9% женщинам с бесплодием назначался кломифен, агонисты ГнРГ (длинный или короткий протокол) использовались в 29,1% случаев. У 17,7% пациенток с бесплодием неясного происхождения для стимуляции яичников во время циклов вспомогательных репродуктивных технологий использовали ингибитор ароматазы летрозол (принятый в качестве альтернативы кломифену). Цетрореликс, антагонист ГнРГ, использовался реже – в 4,1% случаев.

В исследовании оценивалось использование трех различных

форм микронизированного прогестерона, а именно пероральной (21,4%), парентеральной (38,6%) и гелевой (для вагинального применения) (23,6%). Комбинированная терапия двумя лекарственными формами применялась у 16,4% пациенток (табл. 4).

Прием пероральной формы микронизированного прогестерона в большинстве случаев продолжался 14 дней до получения положительного теста мочи на беременность и далее в течение 3–4 месяцев. Первичный курс внутримышечных инъекций составлял 17 дней (вплоть до получения положительного теста мочи на беременность); затем инъекции продолжали в течение 3 месяцев. Вагинальный гель применяли в течение 15 дней (n = 6), у одной пациентки курс был продлен до 30 дней.

Помимо микронизированного прогестерона пациенткам также назначались аспирин (65,5%), фолиевая кислота (43,2%), эстрадиол (42,7%), тироксин (у женщин с гипотиреозом) (11,4%), бромкриптин при высоком уровне пролактина (2,3%). Что касается использования у пациенток вспомогательных репродуктивных технологий, то чаще всего применялось ЭКО (93,2%), на долю внутриматочной инсеминации пришлось 3,6%, на запланированную связь – 3,2%. Имплантация яйцеклетки подтверждалась посредством теста на бета-ХГЧ, клиническая беременность – наличием сердцебиения плода, выявляемого во время УЗИ на 8-й неделе. Результаты ЭКО представлены в таблице 5. У 7 из 9 женщин, которым провели внутриматочную инсеминацию, было выявлено сердцебиение плода на сроке 6 недель. У 2 из 3 женщин, имевших запланированную связь после лечения, во время УЗИ обнаружено сердцебиение плода на сроке 6 недель. Столь высокая эффективность обоих методов может быть обусловлена нормальным гинекологическим профилем женщин, бесплодие которых могло быть вызвано стрессом.

Из наиболее частых побочных эффектов терапии женщины отмечали тошноту (36,8%) и сонливость (31,8%). Причиной сонливости, связанной с использованием прогестерона, по-видимому, является его стимулирующее влияние на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге. Данное побочное действие не было связано с нарушениями когнитивных функций в дневное время [25]. Другие побочные эффекты были незначительными и не требовали прекращения терапии (головная боль – 26,8%, боль в животе – 18,6%, раздражительность – 17,3%). Кроме того, важно учитывать тот факт, что пациентки помимо микронизированного прогестерона принимали ряд других препаратов. Таким образом, не всегда возможно установить, какое из лекарственных средств послужило причиной развития нежелательных явлений.

Заключение

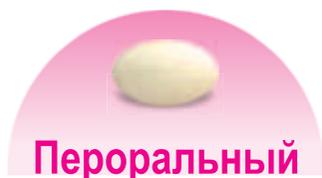
В исследовании эффективности применения микронизированного прогестерона у женщин с угрожающим абортom было продемонстрировано, что данный препарат (в большинстве случаев его пероральная форма) является наиболее часто назначаемым лекарственным средством. Эффективность лечения достигает 75–87%. Среди побочных эффектов пациентками были отмечены боль в мышцах и повышенная утомляемость. Исследование эффективности микронизированного прогестерона у женщин с бесплодием, обусловленным недостаточностью лютеиновой фазы, показало, что микронизированный прогестерон является наиболее часто назначаемым лекарственным средством у женщин, проходящим лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Формой выбора в таких случаях являются инъекции микронизированного прогестерона. Препарат хорошо переносится, среди побочных эффектов выделяют тошноту и сонливость. 📌

Праджисан



МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ НАТУРАЛЬНЫЙ ПРОГЕСТЕРОН Капсулы 100 / 200 мг

- Идентичен натуральному прогестерону
- Мягкие капсулы позволяют использовать 2 пути введения препарата



Пероральный



Интравагинальный

- Способствуют сохранению беременности, не обладают тератогенным эффектом

Радость **материнства**
мечта становится реальностью




SUN
PHARMA

САН Фарма Сан Фармасьютикалз Индастриз Лтд
AKME PLAZA, Андхери-Курла шоссе, Андхери (Восточный), Мумбаи, -400 059 Индия
117420 Москва, ул. Профсоюзная, д. 57 оф. 722. Тел.: +7(495) 334 2877
www.sunpharma.com

¹ ГБОУ ВПО
«Ивановская
государственная
медицинская
академия»
Минздравсоцразвития
России

² РСЦ «Институт
микроэлементов
ЮНЕСКО», Москва

³ ФГБУН
«Вычислительный
центр им.
А.А. Дородницына»
РАН

⁴ ФГБУ «НИИ
акушерства
и гинекологии
им. Д.О. Отта»
СЗО РАМН

О возможности использования стандартизированных форм омега-3 ПНЖК в терапии и профилактике тромбофилий. Биоинформационный анализ данных молекулярной физиологии и доказательной медицины*

Д.м.н., проф. О.А. ГРОМОВА^{1,2}, к.физ-мат.н. И.Ю. ТОРШИН³,
к.м.н. Н.В. КЕРИМКУЛОВА¹, д.м.н. Е.В. МОЗГОВАЯ⁴, О.А. ЛИМАНОВА¹

Повышенная склонность к тромбообразованию (тромбофилия) играет значительную роль в этиологии не только сердечно-сосудистых и цереброваскулярных, но и акушерско-гинекологических заболеваний. Исследования экспериментальной фармакологии показывают, что баланс омега-3/омега-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) важен для поддержания физиологически необходимых уровней свертываемости крови. В статье рассмотрены основные физиологические механизмы возникновения тромбофилий (синтез тромбксана, гиперкоагуляция, воспаление эндотелия сосудов, антифосфолипидный синдром, нарушения липидного профиля, эндокринные нарушения, структура соединительной ткани) и представляются результаты систематического анализа молекулярных эффектов влияния омега-3 ПНЖК на тромбообразование. Результаты клинических исследований позволяют утверждать: омега-3 ПНЖК воздействуют на большинство из этих факторов, что обуславливает их дезагрегационные и антикоагулянтные свойства. Приводятся данные доказательной медицины по антитромботическим эффектам омега-3 ПНЖК, которые, в частности, показывают целесообразность использования данных средств для преодоления аспириновой резистентности и в сочетанной терапии с другими препаратами. Обсуждается роль омега-3 ПНЖК в акушерско-гинекологической практике (тромбозы при невынашивании, гестозе, флебопатиях, нарушение маточно-плацентарного кровотока и т.д.). Авторами сделан вывод о том, что понимание механизмов воздействия омега-3 ПНЖК на коагуляцию на молекулярном уровне способствует более эффективному ведению пациенток и адекватному планированию исследований с позиций доказательной медицины в акушерстве и гинекологии.

* Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 09-07-12098, 09-07-00212-а и 09-07-00211-а.



Введение

Тромбофилия, то есть повышенная склонность к тромбообразованию, является одной из патогенетических основ патологии стенок кровеносных сосудов. К органам, особо нуждающимся в хорошо разветвленном кровотоке, относятся миокард, головной мозг, почки, печень и плацента. При нарушениях кровотока вследствие тромбофилии функции всех этих органов неизбежно страдают.

Гемостаз – основной процесс тромбообразования – сложный физиологический процесс, посредством которого происходит переход крови из текучего и жидкого состояния в сгущенное и нетекучее и обратно. Система гемостаза представляет собой совокупность молекулярных механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови и целостности кровеносных сосудов. Гемостаз может быть подразделен на четыре основных этапа:

- 1) локальная вазоконстрикция для ограничения кровяного потока в месте повреждения;
- 2) активизация тромбоцитов и образования первоначального тромба на месте повреждения;
- 3) перекрестное сшивание первоначального тромба посредством фибриновых нитей (коагуляция);
- 4) частичное, а затем полное растворение фибринового сгустка для восстановления нормального потока крови (фибринолиз).

Система коагуляции далеко не единственный фактор, влияющий на тромбообразование (рис. 1) [1]. Следует сказать также об атеросклеротических бляшках, сужающих просвет сосуда, провоспалительных процессах, инициирующих агрегацию тромбоцитов с образованием тромба, и т.д. Вопросы, связанные с тромбообразованием, особенно актуальны при беременности, которая сама по себе является гиперкоагуляционным состоянием [2]. Нарушения баланса свертывания крови являются одним из ведущих факторов риска возникновения патологий беременности

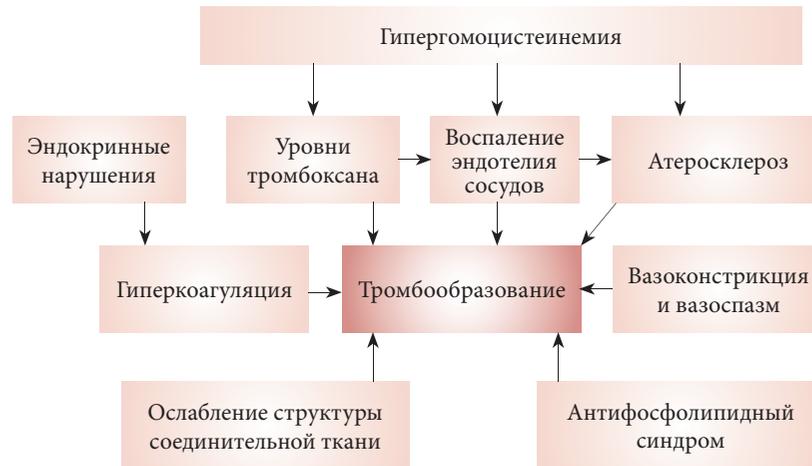


Рис. 1. Основные патофизиологические процессы, способствующие тромбообразованию

(невынашивание, замедление и остановка роста плода, преждевременные роды, артериальная гипертензия) [3, 4]. Невынашивание встречается в 1–10% случаев и в 50–60% случаев является идиопатическим [5–7]. Для сохранения беременности необходимо нормальное функционирование тромбоцитов и системы свертывания крови в период инвазии трофобласта и формирования плаценты.

Эпидемиологические исследования и рандомизированные клинические испытания показали, что омега-3 ПНЖК способствуют снижению риска сосудистой патологии в терапии и акушерстве. В предотвращение кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологии вносят свой вклад самые различные биологические и молекулярные эффекты омега-3 ПНЖК, такие как противовоспалительный [8], сосудорасширяющий [9], антиаритмический [10], антиатерогенный [11, 12] и антиагрегантный [13]. Детальные молекулярные механизмы действия омега-3 ПНЖК достаточно сложны и активно исследуются в настоящее время. Понимание этих механизмов важно для разработки будущих стратегий профилактики и лечения воспалительных и сосудистых заболеваний [14].

В настоящей статье будут проанализированы физиологические

и молекулярные механизмы воздействия тромбообразования омега-3 ПНЖК (в том числе таких как докозагексаеновая кислота (ДГК), эйкозапентаеновая кислота (ЭПК)) на каждый из процессов, стимулирующих тромбообразование: синтез тромбоксана, коагуляцию, воспаление эндотелия сосудов, атеросклероз, структуру соединительной ткани и вазоконстрикцию.

В связи с тем что к настоящему времени имеется значительное количество публикаций, посвященных омега-3 ПНЖК (более 30 тыс.), поиск репрезентативных публикаций по данному вопросу значительно затруднен. Нами был разработан и использован специальный математический формализм [15–20] для решения проблемы высокоточного поиска специализированной научной литературы. Используя различные комбинации наиболее информативных терминов, проведен полный поиск среди 30 тыс. публикаций по омега-3 ПНЖК и установлен список из 73 работ, которые были проанализированы при написании данной статьи.

Синтез тромбоксанов, активация тромбоцитов и омега-3 ПНЖК

Тромбоксаны образуются в каскаде биотрансформаций арахидоновой кислоты (АРК) (рис. 2)

акушерство

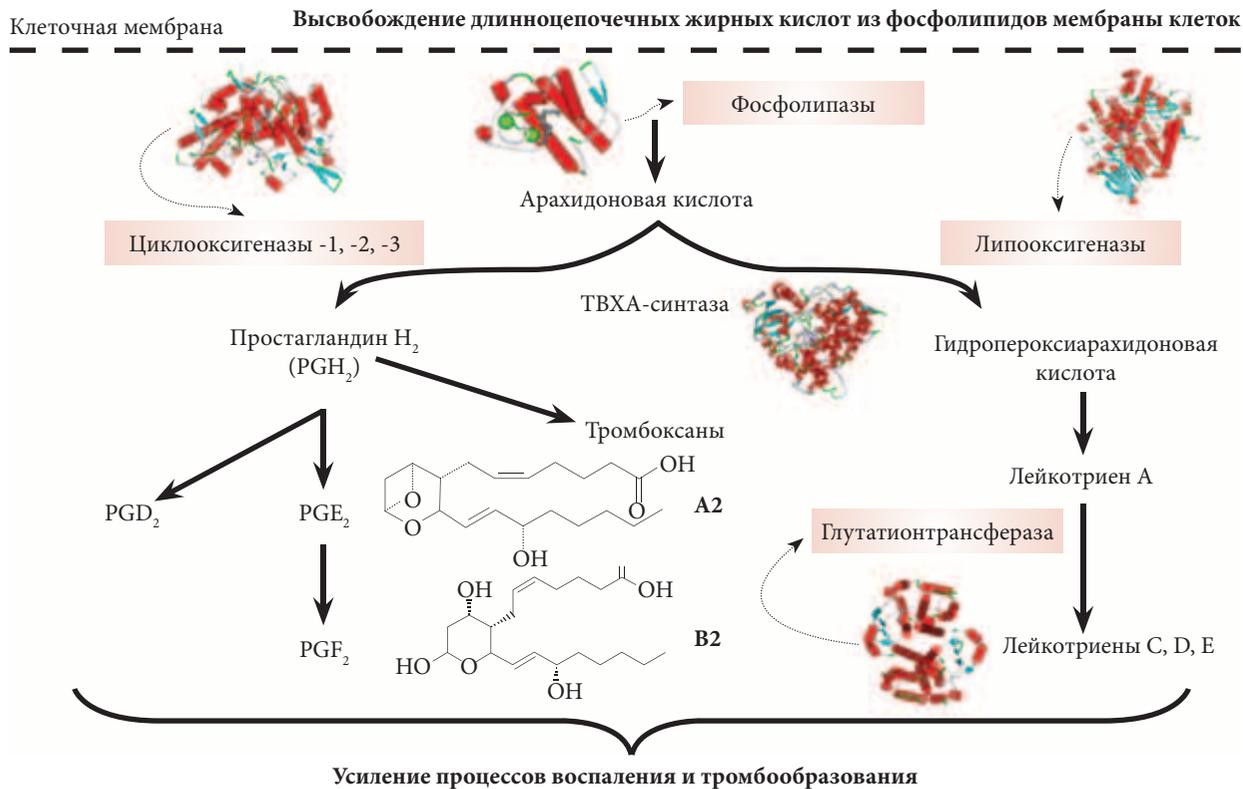


Рис. 2. Каскад биотрансформаций арахидоновой кислоты и химические структуры тромбоксанов А2 и В2

и названы так вследствие их очевидного участия в тромбообразовании. Действительно, тромбоксаны являются мощными вазоконстрикторами и способствуют агрегации тромбоцитов – принципиально важных клеток для образования тромбов. Тромбоциты – это клетки 2–3 мкм в диаметре, не имеющие ядра и являющиеся результатом фрагментации мегакариоцитов, гигантских клеток-предшественников. Средняя продолжительность жизни тромбоцитов, как правило, составляет 5–9 дней. В тромбоцитах содержатся тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста бета, которые играют значительную роль в восстановлении и регенерации соединительной ткани [21].

Тромбоксан-синтетаза тромбоцитов преобразует простагландин H_2 (производное АРК) в тромбоксаны, которые, в свою

очередь, действуют на другие тромбоциты, соединяясь со специальным Gq-белок-связывающим рецептором, известным как тромбоксанный рецептор (ТВХА2R) [22]. Тромбоциты, активированные тромбином, начинают производить многочисленные окисленные формы АРК посредством 12-липоксигеназы. Из этих окисленных форм АРК только некоторые являются специфическими активаторами агрегации тромбоцитов. Например, из 14 исследованных продуктов окисления АРК только производное 15-F₂-изопропан значимо активировало тромбоциты [23]. Омега-3 ПНЖК, вытесняя все продукты биотрансформаций АРК, в том числе 15-F₂-изопропан, способствуют снижению синтеза тромбоксанов и агрегации тромбоцитов.

В эксперименте прием ДГК и ЭПК на фоне снижения приема АРК сопровождался уменьшением

синтеза тромбоксана А2 (ТХА2) и простагландина I₂ (PGI₂) в тромбоцитах и в ткани аорты [24]. При этом наблюдалось снижение экспрессии генов тромбоцитарного фактора роста и тромбоцит-активирующего фактора [25]. При оценках активности ферментов в гомогенате печени омега-3 ПНЖК увеличивалась активность каталазы на 183%, а активность глутатионтрансферазы – на 34–39%. При этом уровень тромбоксана В2 в сыворотке снижался на 42%; степень и скорость агрегации тромбоцитов значительно уменьшились [26]. Наиболее очевидным молекулярным механизмом антиагрегантных эффектов омега-3 ПНЖК является воздействие на каскад арахидоновой кислоты. Омега-3 ПНЖК и их производные взаимодействуют практически с каждым из ферментов каскада АРК, замедляя синтез провоспалительных эйкозаноидов



и стимулируя синтез противовоспалительных эйкозаноидов и докозаноидов [27]. Кроме того, омега-3 ПНЖК тормозят синтез тромбоксанов и активность циклооксигеназы, являющейся целевым белком воздействия аспирина, взаимодействуя с тромбоксан-синтетазой.

Производное ДГК, известное как нейпротектин D1, ингибирует агрегацию тромбоцитов при концентрации порядка 10^{-7} моль/л. Ингибирование агрегации тромбоцитов нейпротектином D1 наблюдалось при различных способах индукции: коллагеном, арахидоновой кислотой, тромбоксаном. Дальнейшие биохимические исследования показали, что антиагрегантный эффект нейпротектина D1 осуществляется как через снижение активности циклооксигеназы, так и путем связывания с рецепторами тромбоксана [28].

Проведено исследование с участием 12 здоровых добровольцев в возрасте 53–65 лет, которые принимали последовательно 200, 400, 800 и 1600 мг/сут ДГК (каждая доза в течение 2 недель). Прием омега-3 ПНЖК привел к увеличению уровней ДГК в фосфолипидах тромбоцитов. Уже при дозах в 400 и 800 мг/сут ДГК реактивность тромбоцитов на АДФ и АРК значительно уменьшилась [29].

Антиагрегантный эффект омега-3 ПНЖК был продемонстрирован в исследовании, в которое было включено 59 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Участники принимали 4 г/сут ДГК или плацебо (оливковое масло) в течение 6 недель. По сравнению с группой плацебо, прием ДГК значительно снижал коллаген-индуцированную (на 16%, $p = 0,05$) и тромбоксан-B2-индуцированную (на 18%, $p = 0,03$) агрегацию тромбоцитов [30].

В другом исследовании 20 здоровых добровольцев были рандомизированы на получение либо 4 г/сут этиловых эфиров омега-3 ПНЖК, либо 4 г/сут плацебо (оливковое масло) в течение

4 месяцев. Прием омега-3 ПНЖК статистически значимо увеличивал уровни ЭПК и ДГК в плазме. Наблюдалось значительное снижение чувствительности тромбоцитов к коллагену, снижение уровней тромбоксана TxB2 в сыроворотке и в моче [31–33].

Коагуляция и омега-3 ПНЖК

Молекулярные механизмы коагуляции крови хорошо изучены. Эти механизмы включают собственную каскад коагуляции (активация которого приводит к образованию фибриновых волокон и сеток, стабилизирующих структуру тромба) и фибринолитический каскад (осуществляющий деградацию тромба посредством гидролиза фибриновой сетки). Процессы коагуляции и фибринолиза занимают особое место в гемостазе, так как именно они приводят к образованию устойчивых тромбов, которые при соответствующих условиях вызывают тромбоз.

Взаимосвязь омега-3 ПНЖК и процессов коагуляции неоднозначна. В то время как влияние омега-3 ПНЖК на агрегацию тромбоцитов точно установлено, воздействие омега-3 ПНЖК и их производных на процессы коагуляции изучено меньше. С одной стороны, омега-3 ПНЖК не приводили к изменениям в экспрессии генов каскада свертывания крови [34]. С другой стороны, имеются данные экспериментальных, биохимических и клинических исследований, указывающие на антикоагулянтные эффекты омега-3 ПНЖК.

Омега-3 ПНЖК вызывают улучшение реологических свойств крови и коагуляции на моделях атеросклероза, созданного мегадозами холекальциферола (600 000 МЕ/кг), по сравнению с контрольной группой. Прием омега-3 ПНЖК снижает вязкость плазмы ($1,6 \pm 0,2$ мПа·с, омега-3; $1,8 \pm 0,2$ мПа·с, контроль) и увеличивает протромбиновое время ($13,9 \pm 0,6$ и $10,7 \pm 0,3$ с), тормозя образование атеросклеротических бляшек ($p < 0,05$) [35].

У беременных, особенно склонных к тошноте, для компенсации дефицита омега-3 ПНЖК необходимо применять препараты омега-3 ПНЖК с достаточной степенью очистки не только от тяжелых металлов (ртуть, кадмий), но и от запаха рыбы (такие как Омегамма).

В экспериментах на животных крысы со спонтанным диабетом получали этиловый эфир ЭПК или гомогенизированное свиное сало путем введения через зонд (300 мг/кг/сут, 52 недели). По сравнению с контрольной группой, прием ЭПК не только способствовал подавлению АДФ-индуцированной и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, но и оказывал положительное влияние на коагуляцию. Прием омега-3 ПНЖК значительно улучшал параметры коагуляции (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, активность факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII и антитромбина III) и параметры фибринолиза (плазминоген, тканевой активатор плазминогена, альфа-2-ингибитор плазмина и ингибитор активатора плазминогена). Кроме этого, ЭПК значительно увеличивала миграционную активность сосудистых эндотелиальных клеток и уменьшала связывание эндотелиальными клетками фактора роста эндотелия сосудов [36, 37].

Омега-3 ПНЖК эффективно тормозят избыточное тромбообразование. Добровольцы с избыточной массой тела (но не с ожирением) получали по 3 г/сут омега-3 ПНЖК в течение 4 недель. Прием омега-3 ПНЖК приводил к снижению уровней триглицеридов в плазме, уровня активации тромбоцитов, а также

к снижению плазменных уровней фибриногена и фактора V. Прием омега-3 ПНЖК не влиял на витамин-К-зависимые факторы свертывания крови [38], несмотря на то что в эксперименте ДГК и ЭПК снижают синтез витамина К в печени [39].

В крови пациентов с ишемической болезнью сердца наблюдается повышение уровня микрочастиц, содержащих белок каскада коагуляции, известный как «тканевой фактор». Циркуляция этих микрочастиц в крови способствует увеличению ве-

роятности протромботических и провоспалительных реакций. В группе 46 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, участники были рандомизированы на получение либо 5,2 г/сут омега-3 ПНЖК (n = 23), либо плацебо (оливковое масло, n = 23) в течение 12 недель. Концентрация микрочастиц тканевого фактора в крови была снижена в группе принимавших омега-3 ПНЖК (от $431 \times 10^6/\text{л}$ до $226 \times 10^6/\text{л}$, $p < 0,05$), в то время как в группе плацебо изменений не наблюдалось [40].

Производные омега-3 ПНЖК, воспаление и эндотелий кровеносных сосудов

Во время беременности значительно повышается риск развития воспалительных процессов. У многих беременных буквально с первой недели наблюдается хроническая заложенность носа, обостряются аллергические реакции, часто повышаются биохимические маркеры воспаления (фактор некроза опухоли альфа, С-реактивный белок, иммуноглобулин E, интерлейкин 1 и др.). Во-первых, это связано с реакцией иммунной системы матери на ткани плода. Во-вторых, воспалительный компонент необходим для успешного прикрепления и инвазии трофобласта [41]. В-третьих, активация иммунной системы матери важна и для защиты плода от возможных внутриутробных инфекций, поскольку по меньшей мере 25% всех преждевременных родов обусловлены именно внутриутробными инфекциями [42]. Следует подчеркнуть, что при физиологической беременности параллельно с активацией процессов воспаления также активируются и процессы физиологического разрешения (окончания) воспаления, которые требуют достаточной обеспеченности омега-3 ПНЖК. При недостатке омега-3 ПНЖК баланс между воспалением – разрешением воспаления нарушается, и воспаление переходит в хроническую стадию, что может стать причиной патологии беременности.

Хроническое воспаление поддерживается провоспалительными медиаторами, в том числе лейкотриенами и простагландинами, синтезируемыми из омега-6 арахидоновой кислоты. Разрешение воспаления не происходит «само собой» вследствие уменьшения провоспалительных хемотаксических сигналов, а является активным процессом, регулируемым специфическими липидными медиаторами – образующимися из омега-3 ПНЖК резолвинами и нейпропектинами. Эти сиг-

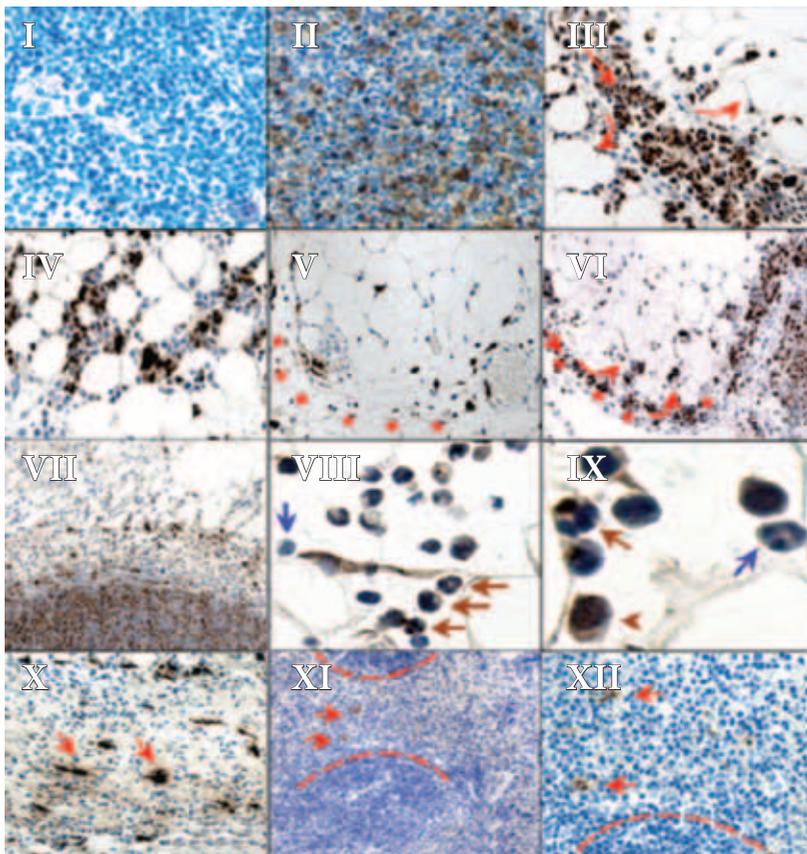


Рис. 3. Активное удаление лейкоцитов из воспалительного экссудата*

* Адаптировано по [43].

(I) Отслеживание меченых лейкоцитов через 24 часа после впрыскивания метки в отсутствие первичных антител к метке; (II) при наличии первичных антител к метке (коричневые частицы). (III) Дренаж лимфы (стрелки). (IV) Лейкоциты в периваскулярной жировой ткани. (V) Лимфатические сосуды (звездочки) доставляют лейкоциты непосредственно к кровеносным сосудам. (VI) Меченые лейкоциты в афферентных лимфатических сосудах (звездочки). (VII) В лимфатических узлах меченые лейкоциты скапливаются в областях коры. (VIII, IX) Лейкоциты: моноциты/макрофаги (кончики стрелок), неапоптозирующие полиморфонуклеарные лимфоциты с меткой (коричневые стрелки) или без метки (синие стрелки). (X) Дендритоподобные меченые лейкоциты в афферентных лимфатических сосудах (стрелки). (XI, XII) Меченые лейкоциты в селезенке.

нальные молекулы предотвращают чрезмерное воспаление, тормозят инфильтрацию лейкоцитов, способствуют удалению микробов и апоптозирующих клеток, ускоряя физиологическое разрешение острого воспаления и обеспечивая возвращение к нормальному тканевому гомеостазу [8]. Сам термин «резолвин» происходит от англ. resolution of inflammation – разрешение воспаления. Действительно, резолвин E1 (RvE1) уже в нанограммовых количествах способствует удалению избытка фагоцитов во время острого воспаления посредством регуляции инфильтрации лейкоцитов и увеличения поглощения макрофагами апоптозирующих нейтрофилов как *in vitro*, так и *in vivo* [43] (рис. 3).

Биологические эффекты всех эйкозаноидов, в том числе резолвинов и нейпротектинов, опосредуются специфическими эйкозаноидными рецепторами (рис. 4). Большинство эйкозаноидных рецепторов передают сигнал через G-белки. Как правило, эффекты резолвинов опосредуются рецепторами CMKLR1 (хемокин-подобный рецептор 1, также обозначаемый ChemR23), GPR32 (G-белок-связанный рецептор 32), LTB4R (рецептор лейкотриена B4) и LXA4R (рецептор липоксина, или FPR2/ALXR-рецептор) [8].

Резолвин E1 – производное эйкозапентаеновой кислоты, генерируемое в процессе физиологического разрешения воспаления. В концентрациях 10–100 нмоль/л резолвин E1 регулирует экспрессию лейкоцитами молекул межклеточной адгезии, значительно (в среднем на 20–25%) снижает взаимодействие лейкоцитов с эндотелием венул [44] и снижает риск тромбообразования. При этом наблюдается значительное снижение числа лейкоцитов, препятствующих адгезии к эндотелиальному слою сосудов.

Атеросклероз и омега-3 ПНЖК

Потребность плода в строительных материалах (в частности,

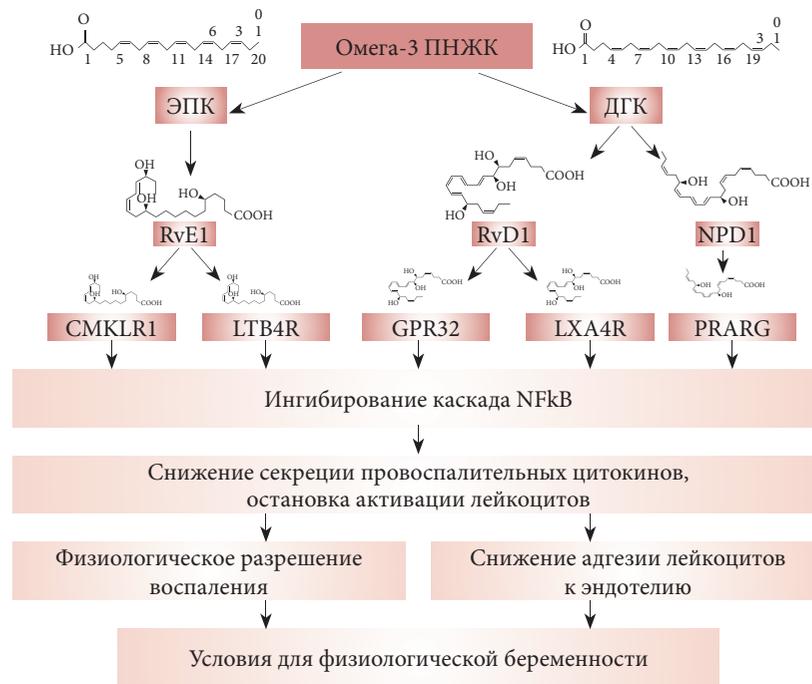


Рис. 4. Молекулярные механизмы воздействия резолвинов и нейпротектинов на процесс физиологического окончания (разрешения) воспаления*

* Адаптировано по [8].

в жирах) приводит к интенсификации жирового обмена и повышению уровня липидов в крови беременной. Как правило, беременность наступает в возрасте 18–35 лет, когда сосуды находятся в хорошем состоянии. Однако неправильное питание, ожирение приводят к тому, что в последнее время атеросклероз «молодеет» и начинает оказывать все большее влияние на течение беременности и здоровье женщин. Образование атеросклеротических бляшек провоцируется повышенным уровнем воспаления эндотелия сосудов и избыточными концентрациями липидов в плазме крови. Липиды, полученные из пищи, преобразуются в тонкой кишке в жировые частицы размером 200–500 нм, известные как хиломикроны. На 99% (по объему) хиломикроны состоят из триглицеридов, стабилизированных аполипопротеинами. Если беременная употребляет больше жиров, чем требуется ее организму и организму

плода, избыток триглицеридов и холестерина экспортируются из печени в кровь в форме частиц липопротеина очень низкой плотности. Если диета беременной не сбалансирована по жирам, у пациентки происходит депонирование липопротеинов низкой плотности на стенках сосудов, в том числе сосудов плаценты. Атеросклероз, сопровождающийся хроническим воспалением эндотелия сосудов, особенно ярко проявляется в разветвленной сети мелких сосудов плаценты, приводя к микротромбообразованию и нарушению маточно-плацентарного кровотока.

Уменьшая выраженность воспаления, омега-3 ПНЖК способствуют профилактике атеросклероза [2]. Кроме того, омега-3 ПНЖК содействуют снижению уровня триглицеридов плазмы [11, 12] и предотвращают накопление холестерина в атеросклеротических бляшках [45]. Данные эффекты, вероятно, опосредуются транскрипционными фак-

акушерство

торами – рецепторами, активируемыми пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs: PPAR-альфа и PPAR-гамма), стимулирующими бета-окисление липидов [46], и белком, связывающим стерол-регуляторный элемент (sterol regulatory element binding proteins, SREBP), изменяющим транскрипцию генов, вовлеченных в метаболизм холестерина, триглицеридов и жирных кислот [47].

Полногеномное исследование действия омега-3 ПНЖК на генную экспрессию в клетках печени показало:

- повышение экспрессии генов, способствующих окислению и деградации липидов;
- снижение экспрессии генов, способствующих синтезу липидов (гамма-глутамил-карбоксилаза, ряд транскрипционных факторов).

Таким образом, гиполипидемическое влияние омега-3 ПНЖК связано непосредственно с изменениями экспрессии генов метаболизма жирных кислот [34].

В эксперименте были изучены различия эффектов ДГК и ЭПК на агрегацию тромбоцитов при гиперхолестеринемии. Омега-3 ПНЖК принимались в количестве 300 мг/кг/сут в течение 12 недель. Диета с высоким содержанием холестерина значительно увеличивала агрегацию тромбоцитов. Напротив, прием ДГК значительно уменьшал агрегацию [48].

Сравнение пациентов с гиперлипидемией и пациентов контрольной группы показало, что экспрессия маркеров активации тромбоцитов (CD62P, CD63, PAC-1, аннексин V) была выше при гиперлипидемии и сахарном диабете 2 типа. После приема эйкозапентаеновой кислоты уровни маркеров CD62P, CD63, аннексина V и микрочастиц селектина SE существенно снизились [49].

Омега-3 ПНЖК и вазоконстрикция

Женщины во время беременности часто испытывают стрессорные воздействия. Следствием возрастающего постоянного стресса является хроническое повышение уровней катехоламинов (адреналина и норадреналина) в плазме крови. Физиологические воздействия катехоламинов многообразны: они увеличивают частоту сердечных сокращений и объем выброса крови, повышают артериальное давление, гликогенолиз и липолиз. Одним из основных эффектов катехоламинов является вазоконстрикция, которая нарушает кровообращение в системе «мать – плацента – плод» и способствует тромбообразованию. ЭПК и ДГК конкурируют с АРК путем взаимодействия с циклооксигеназами и липоксигеназами, что не только снижает синтез провоспалительных простаноидов, но и стимулирует синтез простаноидов, способствующих вазодилатации [50, 51].

Омега-3 ПНЖК влияют на тонус сосудов, увеличивая высвобождение оксида азота (NO) [52], снижая уровни вазоконстрикторных простагландинов, в том числе тромбоксана A₂ [53]. Омега-3 ПНЖК способствуют снижению артериального давления при приеме в дозе 3–4 г/сут [54, 55] и усиливают гипотензивное действие других препаратов при ограничении потребления соли у пациентов с солезависимой формой гипертонии. Эпидемиологические исследования демонстрируют отчетливую взаимосвязь между

потреблением рыбы и вазодилатацией [56, 57]. В эксперименте ДГК и ЭПК в микромолярных концентрациях ингибировали констрикторные реакции, вызываемые в аорте агонистами альфа-адренорецепторов [58], вызывающих сильнейший вазоконстрикторный эффект.

Как уже говорилось, омега-3 ПНЖК воздействуют на вазодилатацию через NO. В исследовании у 563 пациентов потребление омега-3 ПНЖК сопровождалось значительным повышением уровня аргинина в плазме ($p < 0,05$) [59]. Как известно, аргинин необходим для синтеза NO. В эксперименте омега-3 ПНЖК способствовали экспрессии индуцибельной синтетазы окиси азота, снижению экспрессии гена эндотелина (ET1) и уровня эндотелина в плазме. По-видимому, эти изменения и соответствуют вазодилатации при приеме омега-3 ПНЖК.

Структура соединительной ткани

Соединительная ткань образует наружный каркас кровеносного сосуда. При беременности достаточно часто наблюдается дефицит соединительной ткани [60], в результате чего страдает наружная оболочка сосудов, увеличивается частота микроповреждений сосудов и склонность к тромбообразованию. Омега-3 ПНЖК обладают противовоспалительными свойствами, что прямо или косвенно оказывает воздействие на состояние артериальных стенок [61]. Кроме того, имеющиеся данные о положительном влиянии омега-3 ПНЖК на состояние костной ткани и ранозаживление указывают, что они могут воздействовать на состояние различных видов соединительной ткани через другие механизмы.

Омега-3 и омега-6 ПНЖК модулируют активность рецепторного белка RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B), который находится на остеокластах и вызывает резорбцию кости. При этом

Субстанция Омегамамы “Ropufa 30 n-3” (DSM, Швейцария) имеет высокую степень очистки и не обладает рыбным запахом. Качество субстанции подтверждено европейским сертификатом качества. Омегамама официально разрешена к применению во время беременности.



омега-6 АРК вызывает повышение активности остеокластов и резорбцию кости, а синтезируемые из омега-3 ПНЖК резолвины, напротив, подавляют вызванную воспалением резорбцию кости [62]. ДГК увеличивает минеральную плотность кости у взрослых [63], а содержание омега-3 ПНЖК в пуповине значимо коррелирует с костной массой у здоровых новорожденных [64]. Омега-3 ПНЖК улучшают процессы заживления, при этом образуются более зрелые коллагеновые фибриллы с оптимальным содержанием коллагена типа III [65].

Клинические и эпидемиологические исследования антитромботических эффектов омега-3 ПНЖК

Рассмотрим данные крупных эпидемиологических исследований по использованию в терапии и профилактике тромботических осложнений стандартизированных препаратов на основе омега-3 ПНЖК (рис. 5).

В исследовании М.К. Larson и соавт. (2011) 30 здоровых добровольцев получали 3400 мг/сут ЭПК + ДГК в течение 28 дней. Прием омега-3 ПНЖК привел к уменьшению количества тромбоцитов на 6,3% и одновременно к снижению коллаген-опосредованной активации тромбоцитов на 50% [66].

Еще раз отметим роль диеты, богатой омега-3 ПНЖК, в профилактике проагрегантных и прокоагулянтных состояний у беременных. Регулярное включение в пищу специальных сортов жирной рыбы с высоким содержанием омега-3 ПНЖК (сардины, анчоусы, сельдь, скумбрия, палтус и др.) может способствовать значительному снижению риска развития сосудистых осложнений. Следует принимать во внимание степень экологической чистоты морепродуктов: многие сорта рыбы с длинным жизненным циклом накапливают ртуть, кадмий и другие токсичные элементы.



Рис. 5. Механизмы воздействия омега-3 ПНЖК на профилактику тромбозов

В работе J.N. Din и соавт. рацион 14 добровольцев в течение 4 недель был дополнен употреблением жирных сортов рыбы в количестве 500 г/нед. В контрольной группе (n = 14) жирная рыба была полностью исключена из диеты. Регулярный прием рыбы привел к увеличению содержания омега-3 ПНЖК в плазме крови ($14 \pm 3\%$, в контрольной группе – $6 \pm 1\%$, $p < 0,001$). В группе употреблявших рыбу уровни тромбоцитарных-моноцитарных агрегантов снизились на 35% ($p < 0,01$). Важно отметить, что эта положительная динамика полностью исчезла после исключения рыбы из рациона [67], что еще раз подчеркивает важность регулярного приема омега-3 ПНЖК для профилактики тромботических состояний.

Повышенные уровни гомоцистеина, фактора VIII и фактора фон Виллебранда в плазме крови являются факторами риска тромбозов и в значительной мере зависят от адекватности пищевого рациона. В проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) 14 962 взрослых среднего возраста наблюдались в течение 12 лет. За этот срок было зарегистрировано 196 случаев венозной тромбозии. Потребление рыбы 1 раз в неделю и более было связано с 30–45%-ным снижением риска тромбозии, в то время как потребление красного жареного мяса соответствовало 2-кратному повышению риска данного осложнения [68].

Группа из 42 пациентов с сочетанной гиперлипидемией (уровень триглицеридов 2,0–15,0 ммоль/л, холестерин $> 5,3$ ммоль/л) получали лечение аторвастатином в дозировке 10 мг/сут в течение 10 недель. В течение последних 5 недель пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой группе дополнительно назначали омега-3 ПНЖК по 1680 мг/сут, во второй – плацебо (кукурузное масло). Дополнение терапии препаратом омега-3 ПНЖК вызвало дальнейшее снижение концентрации фактора FVIIa и также значительно снижало уровни и активность фактора FVII [69].

Омега-3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут повышает эффективность приема аспирина по 75 мг/сут и клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг, затем по 75 мг/сут, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,029$) [70], в том числе преодолевает аспириновую резистентность. В когортном исследовании 485 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца все участники принимали низкие дозы аспирина (от 75 до 162 мг/сут) в течение 1 недели. Пациенты были обследованы на аспириновую резистентность с использованием анализа VerifyNow Aspirin (Accumetrics, Сан-Диего, Калифорния) и тестов на агрегацию тромбоцитов. Аспириновая резистентность была установлена по двум из трех критериев:

- 1) балл по шкале VerifyNow более 550;
- 2) агрегация тромбоцитов, вызванная 0,5 мг/мл АРК $\geq 20\%$;

акушерство

В 2 капсулах препарата Омегамама содержится 300 мг омега-3 ПНЖК, что соответствует рекомендованной суточной потребности. Омега-3 ПНЖК в препарате Омегамама представлены преимущественно ДГК (ДГК:ЭПК = 7:1), что оптимально и для матери, и для развивающегося плода.

3) агрегация тромбоцитов, вызванная 10 мкмоль/л аденозиндифосфата (АДФ) $\geq 70\%$.

У 30 пациентов (6,2%) была выявлена аспириновая резистентность; эти больные были рандомизированы на получение либо низких доз аспирина и омега-3 ПНЖК (4 г/сут), либо аспирина в дозе 325 мг/сут. Через 1 месяц в обеих группах наблюдалось значительное сокращение пациентов с резистентностью к аспирину. В обеих группах также снизились уровни тромбоксана В2 в плазме (на 57% – в группе принимавших омега-3 ПНЖК, на 40% – в группе принимавших аспирин) [71]. В итальянском исследовании с участием женщин с антифосфолипидным синдромом было показано, что эффективность приема омега-3 ПНЖК была сравнима с эффективностью приема малых доз аспирина: роды в срок наступили у 80% женщин, принимавших аспирин, и у 74% женщин, принимавших омега-3 ПНЖК [72].

Традиционная «осторожность» по отношению к новым лекарственным препаратам в акушерско-гинекологической практике часто переносится на нутрицевтические препараты на основе витаминов, микроэлементов, омега-3 ПНЖК. Так, эффективность препаратов на основе омега-3 ПНЖК в кардиологии и терапии исследуется уже более 30 лет и имеет уровень доказательности класса А, а в акушерстве эти

препараты только начинают внедряться. По данным опроса в 15 областях России в 2009 г., коррекцию теми или иными препаратами с омега-3 ПНЖК получали менее 1% беременных. При этом стандартизированные по ДГК и ЭПК препараты омега-3 ПНЖК, имеющие доказательную базу эффективного применения, используются еще реже.

На фармацевтическом рынке под маркой омега-3 ПНЖК активно продвигаются препараты рыбьего жира с недостаточной степенью очистки, с тяжелым рыбьим запахом, провоцирующим у беременных тошноту, не имеющие доказательной базы и даже официального разрешения к применению в период беременности [73]. У беременных, особенно склонных к тошноте, для компенсации дефицита омега-3 ПНЖК необходимо применять препараты омега-3 ПНЖК с достаточной степенью очистки не только от тяжелых металлов (ртуть, кадмий), но и от запаха рыбы (Омегамама, Фемибион II, Мультиабс Омега 3 ПНЖК, Наталбен Супра).

Европейский сертификат качества для применения у беременных имеет субстанция “Rorufa 30 n-3” (DSM, Швейцария) и производимые на основании этой субстанции препараты Омегамама, Мультиабс Омега-3 1000 мг, Фемибион и т.д. Например, в 2 капсулах препарата Омегамама содержится 300 мг омега-3 ПНЖК, что соответствует рекомендованной суточной потребности. Омега-3 ПНЖК в препарате Омегамама представлены преимущественно ДГК (ДГК:ЭПК = 7:1), что оптимально и для матери, и для развивающегося плода [73]. ДГК- и ЭПК-субстанции защищены от окисления посредством добавления альфа-, бета- и гамма-токоферолов, аскорбил-пальмитата и лимонной кислоты. Субстанция готовится на основе экстракта жира из анчоусов и сардин. Эти виды рыб имеют короткий жизненный цикл и практически не накапли-

вают токсичных металлов (ртуть, кадмий и т.д.).

Заключение

Во время беременности зачастую возникают проблемы, связанные со здоровьем будущей матери. Например, тромбофилия, не имеющая клинических симптомов до беременности, может проявиться уже в течение первого триместра. Тромбофилия повышает риск тромбозов глубоких вен, сердечно-сосудистых осложнений и является одной из причин невынашивания беременности. Именно поэтому возникающие при беременности тромбоэмболические и гиперкоагуляционные состояния требуют особого внимания акушера-гинеколога и терапевта. Надо помнить о том, что система «мать – плацента – плод» крайне чувствительна к фармакологическим воздействиям, и избегать полипрагмазии, используя нутрициологические резервы: витамины, микроэлементы и особые микронутриенты, такие как омега-3 ПНЖК. Применение стандартизированных форм омега-3 ПНЖК особенно актуально при недостатке их употребления с пищей. Проанализированные в настоящей статье молекулярные механизмы воздействия омега-3 ПНЖК на систему гемостаза указывают на дезагрегантное, антикоагулянтное, противовоспалительное, антиатеросклеротическое, сосудорасширяющее и другие положительные воздействия этого микронутриента. Данные доказательной медицины подтверждают целесообразность использования стандартизированных форм омега-3 ПНЖК в составе комплексной терапии (в частности, с аспирином) для профилактики самопроизвольного прерывания беременности. После родоразрешения пациентки с тромбофилией должны регулярно наблюдаться терапевтом, так как они входят в группу риска по раннему развитию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. ♥

9
МЕСЯЦЕВ

УНИКАЛЬНАЯ ЛИНИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ

ОМЕГАМАМА «9 МЕСЯЦЕВ» - ДЛЯ БУДУЩЕГО ГЕНИЯ

Прием Омегамама во время беременности обеспечивает:

- полноценное развитие головного мозга плода
- более высокую остроту зрения и уровень интеллектуального развития у детей, чьи мамы принимали ОМЕГАМАМУ (Омега - 3 ПНЖК) во время беременности и грудного вскармливания
- снижает риск послеродовой депрессии, способствует быстрому восстановлению после родов

Омегамама «9 месяцев»:

- единственный в России препарат, разрешенный для применения во время беременности
- субстанция препарата произведена в Швейцарии и имеет высокую степень очистки, отсутствие рыбного запаха
- произведена из жира анчоусов, имеющих короткий жизненный цикл (не накапливают токсичные металлы)

Рекомендуемый прием:

по 1 капсуле 2 раза в день в течение беременности и в период грудного вскармливания.



ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА «9 МЕСЯЦЕВ» - специальная безопасная дозировка, рекомендуемая ВОЗ для приема во время беременности

Прием 400-800 мкг фолиевой кислоты является обязательным во время беременности и обеспечивает профилактику:

- гипотрофии, врожденных пороков развития плода (дефекты нервной трубки - неправильное развитие головного и спинного мозга)
- анемии беременных
- преждевременных родов

Фолиевая кислота «9 месяцев»:

- имеет эффективную и безопасную дозировку 400 мкг
- содержит высокоочищенную фармацевтическую субстанцию
- имеет специальный сертификат качества, необходимый для применения во время беременности в России и странах Евросоюза

Рекомендуемый прием:

по 1 таблетке за 3 месяца до планируемой беременности, и в течение первого триместра беременности.



Современный взгляд на проблему трубно-перитонеального бесплодия

Д.м.н., проф. А.Л. УНАНЯН, Ю.М. КОССОВИЧ

В статье рассматриваются причины формирования и методы лечения трубно-перитонеального бесплодия. Консервативное лечение предусматривает проведение антибактериальной, иммуномодулирующей, антифиброзирующей терапии и физиотерапии. Авторами отмечается роль препарата Лонгидаза® 3000 МЕ, применение которого способствует быстрому и эффективному уменьшению выраженности спаечного процесса, обусловленного хроническим воспалением. При проведении оперативного вмешательства по возможности рекомендуется использовать лапароскопические методы.

Трубно-перитонеальный фактор является в настоящее время ведущей причиной женского бесплодия, составляя, по данным разных авторов, от 20 до 72% [1–3]. Несмотря на достижения современной медицины, трубно-перитонеальное бесплодие до сих пор остается одним из тяжелейших патологических состояний с учетом трудности его диагностики и лечения, а также возможности восстановления репродуктивной функции. Основными причинами формирования трубно-перитонеального бесплодия являются:

- перенесенные ранее воспалительные заболевания органов малого таза специфической и неспецифической природы, из которых наибольшее значение имеют хламидийная, гонококковая, микоплазменная и трихомонадная инфекции [4, 5];
- различные внутриматочные манипуляции (искусственное прерывание беременности, раздельное диагностическое выскабливание эндометрия и эндометрикса, гистероскопия с удалением полипов эндометрия или субмукозных миоматозных узлов и др.);

- послеродовые и постабортные осложнения травматического и воспалительного генеза;
- перенесенные ранее оперативные вмешательства на органах малого таза (резекция яичника, консервативная миомэктомия, тубэктомия, перевязка маточных труб) и брюшной полости, особенно выполненные по экстренным показаниям из традиционного лапаротомного доступа и осложнившиеся развитием перитонита (например, аппендэктомия) [6–8].

Повреждение брюшной полости во время хирургического вмешательства и последующее развитие асептического воспаления приводят к отложению фибрина в зоне операционной раны с локальной активацией фибринолиза и протеолиза, что в конечном итоге способствует рассасыванию первичных фибриновых отложений без формирования спаек. При развитии послеоперационной инфекции воспалительно-дистрофический процесс затягивается, что не дает рассасываться фибриновым образованиям и способству-



ет избыточной локальной продукции коллагена с формированием мощных соединительнотканых сращений – спаек. Выраженность спаечного процесса в малом тазу прямо зависит от степени распространения спаек в брюшной полости, которая в основном определяется объемом и типом проведенного хирургического вмешательства. В связи с этим с целью профилактики развития спаечного процесса в брюшной полости следует стремиться к минимизации операционного вмешательства, отдавая предпочтение лапароскопическому способу (особенно при проведении плановых оперативных вмешательств на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста).

Лечение трубно-перитонеального бесплодия включает консервативные и оперативные методы, применяемые последовательно или в сочетании друг с другом. Консервативное лечение трубно-перитонеального бесплодия предусматривает проведение противовоспалительной антибактериальной, иммуномодулирующей, антифиброзирующей терапии и физиотерапии. При обнаружении инфекций, передающихся половым путем, и/или морфологически верифицированном диагнозе хронического эндометрита терапия должна быть комплексной, этиопатогенетической и направленной на полную элиминацию выявленных возбудителей. Иммуномодулирующая терапия является неперменной составляющей частью лечения трубно-перитонеального бесплодия, поскольку хронические воспалительные процессы органов малого таза всегда сопровождаются иммунологическими нарушениями, что требует обязательной коррекции.

Физиотерапевтические методы при трубно-перитонеальном бесплодии могут включать:

- лекарственный электрофорез с применением солей йода, магния и кальция, ферментных препаратов и биогенных стимуляторов (ежедневно, всего 10–15 процедур);

- ультрафонофорез с использованием в качестве контактных сред препаратов лидазы, гиалуронидазы, ихтиола, масляных растворов витамина Е и йодида калия, индометациновой, гепариновой и троксевазиновой мази (ежедневно, всего 15 процедур), причем в зависимости от преимущественной локализации спаечного процесса в малом тазу существует возможность воздействовать вагинальным электродом через задний или боковые своды влагалища;

- электростимуляция матки и придатков с использованием вагинального электрода, вводимого в задний свод влагалища, и плоского электрода площадью не менее 150 см², располагаемого на крестце (10–12 процедур, начиная с 5–7-го дня менструального цикла, ежедневно по 5–6 минут с частотой импульсов 12,5 Гц);

- КВЧ-терапия с целью улучшения гемодинамики в сосудистом бассейне малого таза через месяц после хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия, начиная с 5–7-го дня менструального цикла (3 раза в день с 2-часовыми перерывами, всего 30 процедур);

- гинекологические орошения с применением различных минеральных вод при температуре 37–38 °С в течение 10–15 минут (через день, всего 12 процедур);

- гинекологический массаж (ежедневно, всего 20–40 процедур);

- грязевые аппликации на «триггерную» зону или грязевые влагалищные тампоны при температуре 38–42 °С в течение 30–40 минут (через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й день, всего 10–15 процедур);

- абдоминально-влагалищный вибромассаж с целью повышения проницаемости клеточных мембран и усиления тканевого обмена, что способствует улучшению кровотока, лимфооттока и трофики тканей при одновременной профилактике возникновения спаечного процесса

Лонгидаза® – это конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем – азоксимера бромидом, лишенный вследствие этого антигенных свойств, а также аллергизирующего, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного эффектов, характерных для гиалуронидазы.

и разрыве ранее образовавшихся спаек (ежедневно, всего 10–12 процедур).

Одним из вариантов антифиброзирующей терапии является общее и местное применение различных лекарственных препаратов с рассасывающим эффектом – биостимуляторов, ферментов и глюкокортикостероидов (гидрокортизон) в виде тампонов, а также гидротубации. К сожалению, клинический опыт применения гидротубации в качестве метода местного лечения трубно-перитонеального бесплодия продемонстрировал недостаточную эффективность и высокую частоту возникновения различных осложнений. Среди них чаще всего наблюдается обострение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза с нарушением функциональной способности клеток эндосальпинкса и развитием гидросальпинкса, что значительно снижает перистальтическую активность маточных труб и нарушает транспорт по ним гамет.

Применение протеолитических ферментов в условиях хронического воспаления при трубно-перитонеальном бесплодии направлено на облегчение проникновения антибактериальных препаратов в ткани и активации их действия в очаге воспаления, а также подавление патологического роста соединительной ткани [9, 10]. Механизм их действия связан с влиянием на вторичные внутриматочные соединительноткан-

Лонгидаза® регулирует синтез медиаторов воспаления, что определяет умеренное противовоспалительное действие препарата, а также способность вызывать обратное развитие сформировавшейся патологической соединительной ткани (фиброза, спаек, склеротических образований).

ные изменения, формирующиеся вследствие длительной персистенции инфекционного агента с последующей активацией процессов фиброобразования и нарушением кровоснабжения ткани.

Наиболее универсальным общепризнанным средством воздействия на соединительную ткань является фермент гиалуронидаза, а его оптимальной лекарственной формой – препарат Лонгидаза®. Лонгидаза® – это конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем – азоксимера бромидом, лишенный вследствие этого антигенных свойств, а также алергизирующего, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного эффектов, характерных для гиалуронидазы [11]. Препарат Лонгидаза® регулирует (повышает или снижает, в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли альфа), что определяет его умеренное противовоспалительное действие. Описанные свойства обуславливают высокий терапевтический эффект препарата, его способность не только тормозить развитие продуктивной фазы воспаления, но и вызывать обратное развитие сформировавшейся патологической соединительной ткани (фиброза, спаек, склеротических образований). Это позволяет применять Лонгидазу во время и после хирургического лечения с целью профилактики грубого рубцевания и спаечного процесса. Лонгидаза® 3000 МЕ для инъекций рекомендуется для

внутримышечного, подкожного (вблизи места поражения или под рубцово-измененные ткани) применения курсом от 5 до 15 введений (в зависимости от тяжести заболевания) с интервалом между ними 3–5 дней. Суппозитории Лонгидаза® 3000 МЕ рекомендуются для вагинального и ректального применения курсом до 10 введений, с интервалом в 2 дня. Дальнейшая схема введения корректируется в зависимости от тяжести, стадии и длительности заболевания. Побочных эффектов на фоне применения препарата по указанным схемам и в указанных дозах отмечено не было.

Одновременно с терапией трубно-перитонеального бесплодия проводят лечение выявленной сопутствующей гинекологической патологии – миомы матки, эндометриоза, поликистозных яичников – согласно установленным нормативам. При неэффективности консервативного лечения в течение года или подозрении на наличие непроходимости маточных труб как причины трубно-перитонеального бесплодия показано хирургическое лечение. На сегодняшний день методом выбора является лапароскопия с возможностью выполнения адгезиолиза и реконструктивных микрохирургических операций [6, 12].

Пациенткам с III стадией распространения спаечного процесса и/или пролиферативными процессами репродуктивной системы (миома матки, опухоли яичников, эндометриоз, гиперплазия эндометрия) с целью нормализации менструально-овариальной функции, дополнительно нарушенной хроническим воспалительным процессом, рекомендуют применение низкодозированных монофазных комбинированных оральных контрацептивов в течение 3–6 месяцев после операции. Если при последующей проверке выясняется, что проходимость маточных труб восстановлена, женщинам разрешается половая жизнь без предохранения под контролем ультразвукового мониторинга фолликулогенеза в течение 6–12 месяцев

[4]. В отсутствие самостоятельного наступления беременности в течение 6 месяцев регулярной половой жизни прибегают к стимуляции овуляции и/или внутриматочной инсеминации общей продолжительностью до полугода. При неэффективности эндохирургических и дополняющих их вспомогательных методов лечения трубно-перитонеального бесплодия в течение года или при отсутствии установленной перспективности выполнения любых реконструктивно-пластических операций (в случае отсутствия маточных труб или при их глубоких анатомических изменениях, особенно в истмическом и интерстициальном отделах) показано проведение экстракорпорального оплодотворения [13]. Следовательно, общая продолжительность лечения трубно-перитонеального бесплодия с применением консервативных и хирургических методов не должна превышать 2 лет, после чего, при сохраняющейся инфертильности, пациенток рекомендуют направлять на экстракорпоральное оплодотворение [14]. В послеоперационном периоде вне зависимости от тяжести спаечного процесса необходимо проводить курс антифиброзирующей терапии препаратом Лонгидаза®, который способствует быстрому и эффективному удалению спаек, обусловленных хроническим воспалением.

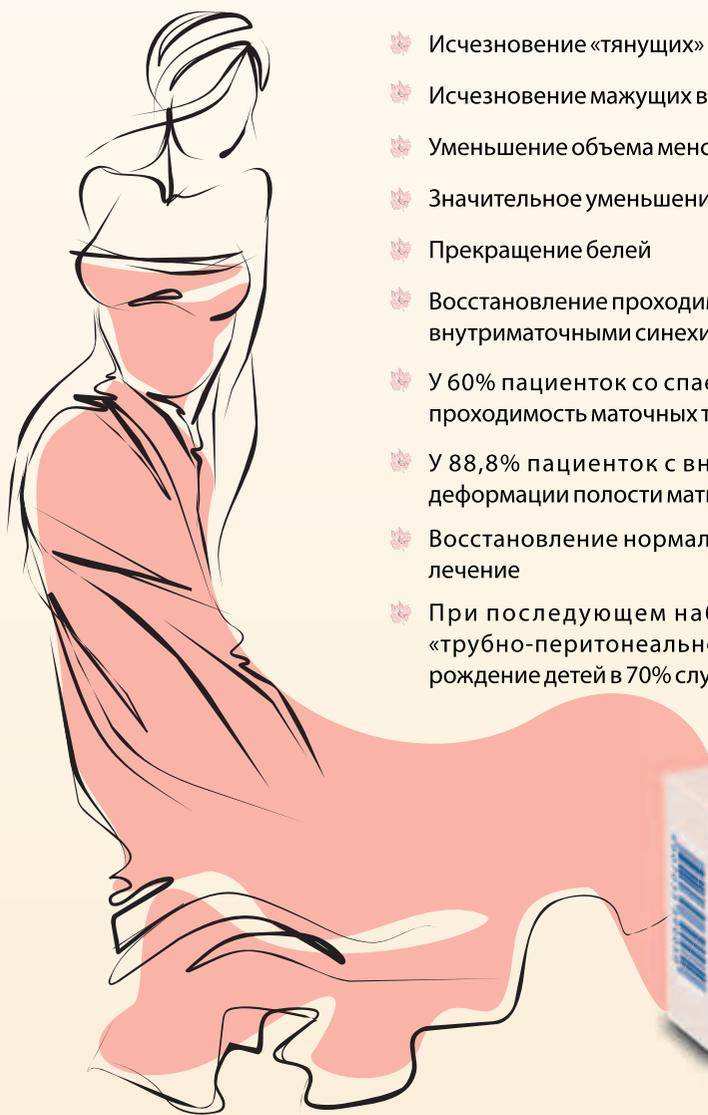
Таким образом, трубно-перитонеальное бесплодие требует ранней диагностики и поэтапной продолжительной реабилитации после перенесенного оперативного лечения. Одним из наиболее эффективных способов сохранения репродуктивной функции является профилактика развития трубно-перитонеального бесплодия, заключающаяся в предупреждении и своевременном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза, рациональном ведении родов и послеродового периода, проведении реабилитационных мероприятий в ближайшие сроки после перенесенных гинекологических операций. ☞

Лонгидаза®



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

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



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



Слабость мышц тазового дна: всех ли нужно оперировать?

Возможности использования пессариев в качестве альтернативы хирургическому лечению обсуждались в рамках секционного заседания, организованного при поддержке компании «Пенткрофт Фарма». Ведущие эксперты акушеры-гинекологи высказали мнение о том, что стрессовое недержание мочи, пролапс тазовых органов, угроза преждевременных родов – вот далеко не полный список показаний, при которых применение пессариев эффективно.

Открывая работу секции, ее председатель, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор В.Е. РАДЗИНСКИЙ подчеркнул, что проблема пролапса тазовых органов и тесно связанная с ней проблема недержания мочи являются не только медицинскими, но и социальными. Только в нашей стране от этих расстройств страдают миллионы женщин, однако государственные программы по реабилитации пока не созданы. Более того, зияние половой щели после первых родов де факто стало нормой для многих пациенток и даже для

самых врачей, несмотря на то что зияние половой щели – это первый шаг к пролапсу и инфекционным воспалительным заболеваниям.

Возможности, сроки и целесообразность применения тех или иных хирургических операций для лечения пролапса тазовых органов до сих пор остаются предметом обсуждения. Однако уже сегодня у врачей-гинекологов есть возможность помочь пациенткам, находящимся в ожидании операции или отказавшимся от нее, при помощи консервативных методик, например, установки пессариев.



Акушерские пессарии dr. Arabin в профилактике невынашивания беременности у женщин группы риска

В своем выступлении заведующая консультативно-диагностическим отделением Московского областного перинатального центра, д.м.н. М.В. ЦАРЕГОРОДЦЕВА подняла один из наиболее острых вопросов современного акушерст-

ва – проблему невынашивания беременности (НБ). По данным статистики, в России «теряется» каждая 5-я желанная беременность, количество же случаев самопроизвольного прерывания беременности на сроке до 28 недель только в Московской облас-

ти составляет 9,5–12 тыс. в год. Преждевременные роды случаются у 2,8–3,3% всех беременных, причем за последние 5 лет частота преждевременных родов выросла в 1,2 раза, а распространенность НБ – в 2,2 раза.

Невынашивание беременности тесно связано с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН). Вне зависимости от причин, вызвавших развитие ИЦН, паци-

«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

ентка, у которой было выявлено данное состояние, нуждается в лечении, направленном на уменьшение вероятности преждевременного раскрытия шейки матки и разрыва плодных оболочек. Для этих целей в течение длительного времени использовалась технология цервикального серкляжа – наложения швов на шейку матки. Данный метод (хотя и применяется достаточно широко) обладает рядом недостатков, поскольку само по себе хирургическое вмешательство неоднозначно сказывается на физическом и психологическом состоянии беременной. Как отметила М.В. Царегородцева, хорошо зарекомендовавшей себя альтернативой серкляжу является использование акушерского pessaria. Он поддерживает шейку матки, сохраняя цервикальный канал закрытым и предохраняя тем самым плодные оболочки от преждевременного разрыва.

На сегодняшний день одним из ведущих производителей силиконовых pessaries является компания «Др. Арабин» (дистрибьютер в России – компания «Пенткрофт Фарма»), выпускающая, в частности, перфорированные и неперфорированные акушерские pessaries. На примере продукции данной компании (pessaries типа А и ASQ) М.В. Царегородцева ознакомила присутствующих с внешним видом современных pessaries и при помощи иллюстраций и снимков, полученных в ходе УЗИ, продемонстрировала тех-

нику моделирования объема pessaria и правильного наложения приспособления на шейку матки. М.В. Царегородцева подчеркнула, что перфорированные pessaries (тип ASQ) особенно удобны для применения в акушерстве, поскольку пациентками акушеров, как правило, являются молодые женщины с большим количеством влагалищного секрета. Имеющиеся в корпусе pessaries ASQ отверстия не препятствуют оттоку влагалищного отделяемого, что позволяет использовать их в течение продолжительного времени без каких-либо неудобств для пациентки.

В настоящее время существует обширный список показаний для использования акушерского pessaria:

- профилактика ИЦН функционального и органического генеза, в том числе для профилактики несостоятельности шва при хирургической коррекции;
- многоплодная беременность;
- отягощенный акушерский анамнез (выкидыши в поздних сроках, преждевременные роды, привычное невынашивание беременности);
- беременность, наступившая после ЭКО;
- генитальный инфантилизм;
- угроза невынашивания настоящей беременности в сочетании с прогрессирующими изменениями шейки матки;
- угроза прерывания настоящей беременности в связи с физическим трудом;



Д.м.н.
М.В. Царегородцева

- измененные психо-адаптационные реакции в отношении завершения беременности.

Противопоказаний к применению pessaria значительно меньше:

- кровянистые выделения из половых путей во 2-м и 3-м триместрах беременности;
- воспалительные заболевания влагалища, шейки матки, наружных половых органов (для их исключения необходима предварительная санация и бактериологический контроль);
- выраженные степени ИЦН (пролабирование плодного пузыря).

Pessary может использоваться до срока в 37 недель, преждевременное его удаление производится при вагинальном кровотечении, риске преждевременных родов, повышении тонуса матки на фоне токолиза и при наличии жалоб пациентки на выраженный дискомфорт. В подтверждение слов об эффективности использования акушерских pessaries М.В. Царегородцева привела данные 2 исследований (международного и российского), посвященных данной проблеме. В первой работе (многоцентровом исследовании, проведенном в клиниках и университетах Берлина, Барселоны и др.) приняла участие 385 женщин, рандомизированных в 2 группы¹. В одной группе всем пациенткам был введен pessary, во второй приме-

В профилактике невынашивания беременности хорошей альтернативой цервикальному серкляжу является использование влагалищного pessaria, который поддерживает шейку матки, сохраняя цервикальный канал закрытым и предохраняя тем самым плодные оболочки от преждевременного разрыва.

¹ Goya M., Pratcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial // Lancet. 2012. Vol. 379. № 9828. P. 1800–1806.



Таблица 1. Данные многоцентрового исследования, посвященного эффективности использования акушерских пессариев

Оцениваемые показатели	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Спонтанные роды до 28 недель	4 (2%)	16 (8%)
Спонтанные роды до 34 недель	12 (6%)	51 (27%)
Спонтанные роды до 37 недель	41 (22%)	113 (59%)
Гестационный возраст	37,7 недель	34,9 недель
Хорионамнионит	5 (3%)	6 (3%)
Токолитическая терапия	64 (34%)	101 (53%)
Новорожденные менее 1500 г	9 (55%)	26 (26%)
Новорожденные менее 2500 г	17 (9%)	56 (29%)
Респираторный дистресс	5 (3%)	23 (12%)
Сепсис	3 (2%)	12 (6%)

нялась медикаментозная терапия. Эффективность использования пессария оценивалась по многим критериям (табл. 1). Разница между контрольной и экспериментальной группами оказалась существенной: у пациенток, не использовавших пессарий, преждевременные роды наступили в 27% случаев, а среди тех, кому он был установлен, – лишь в 6%. Кроме того, в контрольной группе чаще возникала необходимость в кортикостероидной и токолитической терапии. Российское исследование

прошло на базе Московского областного перинатального центра. В работу были включены 37 беременных с различными осложнениями: привычным невынашиванием, бесплодием различного генеза и дихориальными двойнями. В качестве предиктора преждевременных родов и основания для использования пессария было взято укорочение шейки матки до 25 мм и менее, а также V-образное изменение шейки матки на фоне расширения внутреннего зева на 5 мм и более. Данное состо-

яние было обнаружено у 13 (35%) пациенток. Оставшимся 14 (65%) беременным пессарий был поставлен с профилактической целью, поскольку у них присутствовали факторы риска (неоднократное прерывание беременности на позднем сроке, многоплодная беременность, преждевременные роды в анамнезе, беременность, наступившая в результате ЭКО), а вероятность наступления преждевременных родов оценивалась как высокая. Применение акушерского пессария позволило пролонгировать беременность до предполагаемого срока родов у 36 пациенток из 37. Все беременные были родоразрешены через естественные родовые пути. Случаев хорионамнионита зарегистрировано не было, состояние новорожденных оценивалось в 7–8 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте жизни и 8–9 – на 5-й. Завершая свое выступление, М.В. Царегородцева назвала пессарий «отличным средством для пролонгирования беременности», однако напомнила, что подход к лечению невынашивания должен быть комплексным, а основным критерием эффективности лечения данного состояния является рождение жизнеспособного здорового ребенка при сохранении здоровья матери.



К.м.н.
Л.Р. Токтар

По данным доцента кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинато-

Камень преткновения: лечение пролапса тазовых органов

логии РУДН, к.м.н. Л.Р. ТОКТАР, проблема пролапса тазовых органов (ПТО) не теряет своей актуальности в связи с растущей распространенностью и неуклонно увеличивающимся удельным весом в структуре гинекологической заболеваемости: от 11,5% в 1976 г. до 38,9% в 2006–2012 гг. Это обуславливает разнообразие применяемых оперативных и консервативных методик лечения ПТО. Появление нового вида хирургического вмешательства, как правило, широко обсуждается в профессиональном сообществе,

разработанные методики достаточно быстро внедряются в клиническую практику и становятся рутинными. Однако многолетнее наблюдение за пациентками, перенесшими любую из существующих операций для избавления от пролапса, зачастую свидетельствовало о том, что их эффективность оставляет желать лучшего.

Остро стоит и проблема оценки эффективности проведенного хирургического вмешательства. В то время как современные технологии все же позволяют в той

«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

Влагалищные пессарии – вариант паллиативной терапии пролапса тазовых органов – могут с успехом применяться в ряде клинических ситуаций, их использование позволяет сократить объем операции за счет одновременного применения хирургических и трансплантационных методик, что особенно значимо при ведении соматически отягощенных больных.

или иной мере избавиться от пролапса, то есть решить проблему анатомических дефектов, ни одна из методик не может полноценно восстановить функцию тазового дна. Жалобы на дискомфорт в области промежности, нарушения мочеиспускания, сексуальные нарушения, боли внизу живота и др. в отдаленном послеоперационном периоде, по словам Л.Р. Токтар, минимизируют успех операции. Таким образом, врач должен оценить факторы риска как реци-

дива, так и функциональной неэффективности предполагаемой операции.

В некоторых ситуациях альтернативой хирургическому вмешательству может стать консервативное лечение: тренинг тазового дна и ношение пессариев. Упражнения для тренировки мышц тазового дна могут быть рекомендованы только пациенткам с полноценным тазовым дном. При наличии даже небольшой травмы мышц и фасций тазового

дна любой его тренинг (упражнения Кегеля, Юнусова и пр.) не только бессмыслен, но и опасен вследствие влияния интенсивного сокращения мышц на усугубление травматизации, а значит, провоцирование более быстрого развития несостоятельности тазового дна и пролапса тазовых органов. Влагалищные пессарии – лишь вариант паллиативной терапии ПТО, не влияющей на патологические процессы в мышцах. Тем не менее пессарии могут с успехом применяться в ряде клинических ситуаций, например, при необходимости отсрочить операцию или при категорическом отказе пациентки от хирургического вмешательства. «Кроме того, использование пессариев позволяет сократить объем операции за счет одновременного применения хирургических и трансплантационных методик, что особенно значимо при ведении соматически отягощенных больных», – заключила Л.Р. Токтар.

Пессарии – ренессанс в гинекологии

По мнению акушера-гинеколога к.м.н. Н.Е. ЧЕРНОЙ, актуальность применения пессариев в настоящее время не вызывает сомнений, поскольку по мере увеличения средней продолжительности жизни растет заболеваемость ПТО. Согласно данным исследований зарубежных авторов, ПТО встречается у женщин от 30 до 35 лет в 10% случаев, в возрастной группе от 35 до 45 лет – в 40%, а при достижении 50-летнего возраста симптомы пролапса выявляются у каждой второй. Все эти женщины испытывают связанные с ПТО проблемы: недержание мочи, затруднение опорожнения кишечника, боли внизу живота, ощущение инородного тела во влагалище. Недержание мочи привязывает этих пациенток к дому, лишает их возможности путешествовать и заниматься спортом, ограни-

чивает сексуальную жизнь, что в целом снижает качество жизни. Прежде чем начинать лечение больной с ПТО, следует определить степень пролапса. Сделать это можно либо при помощи старой, широко распространенной классификации по Baden – Walker, либо с использованием современной высокоинформативной шкалы POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification system – система количественной оценки пролапса тазовых органов). Хирургическое лечение – эффективный метод решения данной проблемы, но надо помнить, что операция может быть недоступна определенным слоям населения, а также существует категория женщин, категорически отказывающихся оперироваться. Именно поэтому применение пессариев является основным методом лечения в данной группе пациенток. В гинекологии пессарии



К.м.н.
Н.Е. Черная

применяются не только в случаях, когда хирургическое лечение необходимо отсрочить или по каким-либо причинам оно невозможно, но и для диагностики перед оперативным вмешательством, а также для диагностики стрессового недержания мочи. Абсолютных противопоказаний к применению пессариев не существует; относительными являются вагиниты, непереносимость эстриола, слабо-



Таблица 2. Распространенные типы пессариев, их наименования и показания к применению

Тип пессария	Механизм воздействия	Показания
Кольцо	Поддерживающий	Цистоцеле, небольшое опущение матки
«Пончик»	Поддерживающий / заполняющий внутреннее пространство	Все виды пролапсов, кроме последующих серьезных дефектов
С леватором	Поддерживающий	Цистоцеле, небольшое опущение матки
Чашеобразный	Поддерживающий	Хорошо подходит для сильного пролапса
Полоска	Поддерживающий	Цистоцеле, незначительный пролапс
Куб	Заполняющий внутреннее пространство, самофиксирующийся	Все виды пролапсов
Надувной	Заполняющий внутреннее пространство	Все виды пролапсов

умие и пролапс IV степени. Многие из этих противопоказаний являются управляемыми, например, вагинит перед установкой пессария можно пролечить.

Сегодня в арсенале гинеколога имеется множество пессариев различной формы и назначения. Вот лишь некоторые из них: кольцо, чашечный, кубический, уретральный и чашечно-уретральный, а также пессарий грибовидный и расширитель влагалища (табл. 2). Гинекологические пессарии обладают двумя основными механизмами действия – поддерживающим и заполняющим внутреннее пространство. Главная задача врача – совместно с пациенткой подобрать пессарий оптимальной формы. Эффективность использования правильно подобранного пессария составляет от 46 до 94%. Не менее важно и оп-

ределение оптимального размера пессария, для чего в первую очередь применяются адаптационные кольца. Они предназначены также для подбора кубических пессариев (табл. 3).

Н.Е. Черная предложила следующую тактику подбора пессариев: во время осмотра врач определяет приблизительный диаметр влагалища и берет 3 адаптационных кольца по размеру. Кольца по очереди устанавливаются во влагалище пациентки, после чего ей предлагается совершить ряд движений: походить, присесть, наклониться, а также натужиться. Сравнив свои ощущения, женщина определяет

ся, с каким пессарием ей наиболее комфортно (оптимальным считается наименьший размер кольца, не выпадающий из влагалища и позволяющий достичь терапевтического эффекта).

После подбора размера и формы пессария врач должен обучить пациентку технике самостоятельного введения и извлечения. Так как пессарии производства компании «Др. Арабин» изготавливаются из эластичного силикона, проблем с введением (оно может производиться как стоя, так и лежа), как правило, не возникает. Для того чтобы облегчить процесс извлечения пессария, можно привязать к нему нейлоновую нитку, которая остается снаружи.

Все пессарии, кроме кубических, могут использоваться в течение нескольких дней. Максимальная продолжительность ношения пессария составляет 21 день, но, конечно, лучше ограничиться меньшими сроками. Гинекологические пессарии можно не стерилизовать, а промыть после извлечения проточной водой с мылом и положить в контейнер или пакет.

В завершение своего выступления Н.Е. Черная подчеркнула, что пессарий – это «эффективный, надежный и доступный способ повысить качество жизни миллионов женщин».

Заключение

Таким образом, в ситуациях, когда хирургическое лечение невозможно, применение пессариев является практически единственным способом паллиативного лечения у женщин при пролапсе гениталий. При лечении ИЦН применение пессариев является альтернативой наложению серкляжных швов, при этом их использование имеет ряд преимуществ. Так, эту процедуру можно выполнять в амбулаторных условиях, что сокращает

нагрузку на отделения патологии беременных при роддомах и может быть более эффективным, чем серкляж. Разнообразие форм и размеров пессариев дает возможность строго индивидуально подобрать необходимый вид для каждой пациентки.

Пессарии доступны по цене и практически не имеют противопоказаний, что позволяет рекомендовать данные приспособления многим пациенткам с ИЦН и практически всем – с пролапсом тазовых органов. ♥

Таблица 3. Подбор кубического пессария на основании теста с использованием пессария-кольца

Адаптационное кольцо (пессарий-кольцо)	Кубический пессарий
50 мм	размер 0 (25 мм)
55–60 мм	размер 1 (29 мм)
60–70 мм	размер 2 (32 мм)
70–75 мм	размер 3 (37 мм)
80–85 мм	размер 4 (41 мм)
> 90 мм	размер 5 (45 мм)

ПЕССАРИИ 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.

СДЕЛАНО В ГЕРМАНИИ

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

www.dr-arabin.ru

 **Dr.Arabin GmbH&Co.KG**
Alfred-Herrhausen-Str.44 D - 58455 Witte
СДЕЛАНО В ГЕРМАНИИ
www.repro21.ru

Эволюция контрацепции: новый гормональный контрацептив (NOMAS/E2) – впервые в России

Ведущие отечественные и зарубежные специалисты обсудили последние достижения в области комбинированной гормональной оральной контрацепции в рамках симпозиума, организованного компанией «МСД Фармасьютикалс». Были подробно рассмотрены предпосылки к созданию нового комбинированного орального контрацептива Зоэли – единственного препарата, содержащего максимально приближенные к эндогенным гормонам компоненты (17β-эстрадиол и номегэстрола ацетат). Были приведены данные клинических исследований, подтверждающие эффективность и безопасность применения Зоэли у широкого круга пациенток.



Академик
Г.Т. Сухих

Открывая симпозиум, академик РАМН Г.Т. СУХИХ (директор ФГБУ «Научный центр акушерства, ги-

Инновации в контрацепции

некологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России) обратил внимание участников на социальную значимость вопросов контрацепции. Ежегодно около 16 млн детей рождается у женщин в возрасте 15–19 лет; большинство из этих беременностей – нежеланный¹. Всего же в мире, по данным на 2010 г., доля нежелательных беременностей превышает 40%. Около половины незапланированных беременностей заканчивается абортom. Кроме того, надо помнить об осложненных исходах нежелательных

беременностей. Американское исследование, включавшее более 87 тыс. женщин из 18 штатов, родивших в 1996–1999 гг., показало, что нежелательные беременности ассоциированы с более высоким риском преждевременных родов². Подобные осложнения приводят к серьезным социально-экономическим последствиям, поскольку требуют больших денежных затрат на лечение, выхаживание недоношенных детей и т.п. «Таким образом, – подчеркнул академик Г.Т. Сухих, – планирование беременности, гормональная контрацепция и пролонги-

¹ Singh S., Sedgh G., Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes // Stud. Fam. Plann. 2010. Vol. 41. № 4. P. 241–250.

² Mohllajee A.P., Curtis K.M., Morrow B., Marchbanks P.A. Pregnancy intention and its relationship to birth and maternal outcomes // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 109. № 3. P. 678–686.



Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

Гинекология

рованные методы контрацепции остаются неотъемлемой частью охраны репродуктивного здоровья женщин». Только запланированная беременность приводит к появлению желанного ребенка в семье, готовой и способной предоставить все условия для его благополучного развития. В этой связи необходимо понимать, что грамотно подобранная контрацепция способствует демографическому росту, улучшению показателей состояния здоровья детей и молодого поколения страны, распространению здорового образа жизни.

К сожалению, по данным статистики, в нашей стране гормональные контрацептивы (ГК) применяют лишь чуть более 13% женщин репродуктивного возраста. Между тем давно известно, что контрацептивы помимо противозачаточного действия обладают рядом дополнительных положительных эффектов. Так, ГК снижают риск развития рака яичников и эндометрия, доброкачественных новообразований молочных желез, воспалительных заболеваний органов малого таза, функциональных кист яичников, железодефицитной анемии. К возможным положительным эффектам ГК также можно отнести

снижение риска остеопороза, эндометриоза, миомы матки, ревматоидного артрита, рака толстой и прямой кишки. Однако следует помнить о возможных побочных эффектах применения ГК, например, о риске развития тромбозов, инсульта, инфаркта миокарда и, возможно, некоторых видов рака. Именно стремление нивелировать эти негативные воздействия определило основные современные тенденции развития гормональной контрацепции, включая уменьшение дозы активных компонентов, создание новых высокоселективных прогестагенов, внедрение натуральных эстрогенов, разработку новых режимов дозирования и другие меры, направленные на обеспечение надежности, безопасности и хорошей переносимости ГК.

Академик Г.Т. Сухих напомнил участникам симпозиума историю развития гормональной контрацепции, которая включает несколько этапов. Первые разработки гормональных контрацептивов начались в 1960-е гг., тогда же впервые оральные контрацептивы были рекомендованы к применению для лечения дисфункции яичников. В 1970-х гг. были разработаны первые контрацептивы для

кормящих женщин. В 1980-х гг. появились двух- и трехфазные контрацептивы. В эти же годы Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) обнародовало данные о дополнительном не контрацептивном действии ГК, в том числе о снижении частоты развития рака яичников и эндометрия на фоне приема КОК. 1990-е гг. ознаменовались появлением низкодозированных ГК. В 2000-е гг. были разработаны новые прогестагены, предложены пролонгированные режимы и новые методы введения гормональных препаратов (вагинальные кольца, трансдермальные пластыри, подкожные имплантаты). Достижением текущего десятилетия стало использование компонентов, максимально приближенных к эндогенным гормонам, а также разработка новых формул, методов и режимов контрацепции. По мнению академика Г.Т. Сухих, на сегодняшний день инновационный шаг в развитии контрацепции знаменуют собой оральные контрацептивы с максимально приближенными к эндогенным компонентами, такие как препарат Зоэли, содержащий 17-β-эстрадиол и номегэстрола ацетат.

Гормональная контрацепция: Зоэли – новый шаг вперед

О достижениях контрацепции продолжила говорить д.м.н., профессор В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ (ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России). Так, использование гормональной контрацепции позволило не только значительно снизить число аборт во всем мире, но и достичь значительных успехов в профилактике и лечении заболеваний репродуктивной системы. С момента создания первого орального контрацептива

в 1960 г. гормональная контрацепция развивалась в трех основных направлениях: повышение эффективности, безопасности и приемлемости. Снижение дозы эстрогенного компонента, разработка новых высокоселективных прогестагенов позволили уменьшить риск развития побочных реакций. Появление новых методов введения ГК (имплантаты, пластыри, внутриматочные гормоносодержащие системы, влагалищное кольцо), а также оптимизация режимов их введения повысили комфортность использования ГК и их эффективность.



Профессор
В.Н. Прилепская

Однако задача улучшения состава ГК по-прежнему актуальна. Исторически изменения состава препаратов были в первую оче-

редь направлены на снижение содержания эстрогенов. Это связано с тем, что применение синтетического эстрогена (местранола, этинилэстрадиола) всегда ассоциировалось с возможными нарушениями системы гемостаза и цереброваскулярными осложнениями, а также определяло основные противопоказания к применению ГК. Снижение содержания этинилэстрадиола позволило уменьшить возможные осложнения и эстрогензависимые побочные эффекты. С 1960 г. доза эстрогена в ГК снизилась почти в 10 раз; самое низкое содержание эстрогенов достигнуто в препарате НоваРинг. За счет снижения дозы гормона эстрогензависимые побочные реакции удалось ослабить, но все-таки не исключить полностью. Это определило необходимость синтеза веществ, идентичных или максимально приближенных по составу к эндогенным гормонам. Были получены идентичные эндогенному эстрогену гормоны: 17β-эстрадиол, который входит в препарат Зоэли, и эстрадиола валерат.

Этинилэстрадиол обладает более высокой биодоступностью и биологической активностью по сравнению с эстрадиолом. Однако эстрадиол оказывает меньшее влияние на систему гемостаза, функцию печени, глобулин, связывающий половые

стероиды, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и, следовательно, на сердечно-сосудистую систему. 17β-эстрадиол в Зоэли биологически идентичен эндогенному эстрогену, который вырабатывается в яичниках: он метаболизируется в организме так же, как и эстрадиол, оказывает минимальное влияние на гемостаз, функцию печени и состояние сердечно-сосудистой системы.

Значительных успехов удалось достичь и в синтезе прогестагенов. Номегэстрола ацетат (NOMAC), также очень близкий к эндогенному прогестагену яичников, обладает выраженной антигонадотропной активностью и высокой селективностью (оказывает направленное воздействие на рецепторы прогестерона). Период полувыведения NOMAC составляет около 46 часов. Он не имеет эстрогенной, глюкокортикоидной или минералокортикоидной активности и, следовательно, не вызывает соответствующих побочных эффектов, обладает легким антиандрогенным действием.

Таким образом, оба гормональных компонента, входящих в состав Зоэли (1,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг номегэстрола ацетата), максимально приближены к натуральным гормонам, вырабатываемым в организме женщины.

Среди достоинств препарата профессор В.Н. Прилепская отметила также, что Зоэли имеет монофазный режим дозирования, хорошо себя зарекомендовавший: 24 активных таблетки и 4 таблетки плацебо. В клинической практике отмечена высокая контрацептивная эффективность Зоэли – более 99% (индекс Перля 0,38). Следует отметить более короткое и менее интенсивное кровотечение отмены по сравнению с другими ГК, а также отсутствие влияния Зоэли на показатели артериального давления, углеводный обмен, систему гемостаза.

Ввиду отсутствия эпидемиологических данных по препаратам, содержащим эстрогены, идентичные натуральным, противопоказания к применению Зоэли пока остаются такими же, как и для других комбинированных ГК. Проведение клинических исследований по изучению препаратов, содержащих натуральные эстрогены, вероятно, позволит в будущем сократить список противопоказаний.

В заключение профессор В.Н. Прилепская подчеркнула, что расширение возможностей и увеличение объема использования контрацепции наряду с дальнейшим ее совершенствованием – один из реальных путей к снижению числа абортотворений и их осложнений, а также сохранению репродуктивного здоровья женщины.



Профессор
А.Л. Тихомиров

Оптимальная комбинация эстрогенного и гестагенного компонентов – в чем уникальность и клиническая значимость?

Как отметил д.м.н., профессор А.Л. ТИХОМИРОВ (кафедра акушерства и гинекологии МГМСУ им. А.Н. Евдокимова), эффективная контрацепция – это не только средство профилактики и лечения целого ряда гинекологических заболеваний, но и один из факторов социального благополучия женщины. Проблема нежелательного зачатия

носит глобальный характер: по данным ВОЗ, в мире в среднем только 59% беременностей запланированы; остальные заканчиваются либо рождением нежеланного ребенка, либо выкидышем, а большинство – искусственным абортотворением. В РФ ежегодно официально регистрируется 30 абортотворений на 1000 женщин; по этому показателю наша страна занима-



Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

ет второе место в Европе после Румынии. Несмотря на то что комбинированные ГК – один из самых надежных методов предохранения от нежелательной беременности, только 9% женщин в нашей стране считают себя достаточно информированными в области гормональной контрацепции.

Высокий процент отказа от гормональной терапии (до 25%), возможно, был связан со значительными побочными явлениями, развивавшимися при приеме ГК предыдущих поколений (вздутие живота, нагрубание молочных желез, тошнота, рвота, появление раздражительности, снижение либидо и т.п.). Современные гормональные контрацептивы вызывают гораздо меньше нежелательных эффектов, а кроме того, обладают и непротивопоказательными профилактическими и лечебными свойствами.

Более подробно профессор А.Л. Тихомиров остановился на новом ГК – Зоэли, в состав которого входят 17β -эстрадиол и номегэстрола ацетат. Получаемый из растительного источника, 17β -эстрадиол после приема внутрь быстро трансформируется в неактивные эстрон и эстрон-сульфат, связывается с белками, и его концентрация в плазме крови становится крайне низкой. При этом не повышается уровень кардиолипидов, триглицеридов и карбогидратов. Помимо регуляции менструального цикла, дополнительный контрацептивный эффект 17β -эстрадиола обусловлен снижением выработки фолликулостимулирующего гормона и подавлением фолликулогенеза. Второй компонент Зоэли – номегэстрола ацетат – структурно отличается от других прогестагенов. Его период полувыведения – 46 часов, активность сопоставима с натуральным прогестероном. Номегэстрола ацетат обладает высокой селективностью – мощным анти-

Зоэли характеризуется высокой эффективностью, простым режимом дозирования, хорошей переносимостью, на фоне его приема сокращаются длительность и количество менструальных кровотечений. Зоэли можно назначать всем женщинам, не имеющим противопоказаний к приему гормональной контрацепции.

гонадотропным действием при отсутствии глюкокортикоидной, минералокортикостероидной, эстрогенной и андрогенной активности. Номегэстрола ацетат эффективно подавляет овуляцию и, в качестве вторичного эффекта, повышает вязкость цервикальной слизи, снижая ее проницаемость для сперматозоидов.

Профессор А.Л. Тихомиров напомнил о результатах трех важнейших исследований, доказавших воздействие некоторых прогестагенов на развитие рака молочной железы: The Oxford study (1996), The women contraceptive and reproductive experiences study (2002) и The Pennsylvania study (2006). Интересно сравнение номегэстрола ацетата с теми прогестагенами, действие которых было исследовано ранее (например, медроксипрогестерона ацетат или норэтистерон, использовавшийся в некоторых неэкспериментальных исследованиях). Результаты исследований показали, что женщины, в организме которых присутствуют клетки рака молочной железы с повышенной активностью PGRMC1 (мембранный компонент прогестеронового рецептора), в большей степени подвержены развитию онкологического заболевания в случае приема ГК, включающих эстрогены в сочетании с некоторыми видами синтетических прогестагенов. Напротив, номегэстрола ацетат

не оказывает пролиферативного воздействия на эти клетки и в большей степени соответствует натуральному прогестерону, чем другие гестагены, используемые в составе комбинированных ГК или для заместительной гормональной терапии.

Среди преимуществ препарата Зоэли можно также отметить режим дозирования препарата – 24/4. Исследования показали, что такая схема приема позволяет более выражено подавлять функцию яичников и более эффективно осуществлять контрацепцию за счет более короткого безгормонального интервала. Контрацептивная эффективность Зоэли очень высока и составляет более 99%, что связано с несколькими факторами: подавлением овуляции, воздействием на уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, фолликулогенеза и вязкость цервикальной слизи. При этом восстановление фертильности после отмены Зоэли в абсолютном большинстве случаев происходит уже через 21–28 дней после приема последней таблетки.

У женщин, принимающих Зоэли, кровотечения отмены становятся более короткими и менее обильными, что подтвердило открытое рандомизированное исследование (n = 2126, период наблюдения – 13 менструальных циклов). На фоне приема Зоэли у некоторых женщин вообще могут отсутствовать 1 и более

гинекология

кровотечений отмены в год³. Это может служить дополнительным положительным эффектом препарата: по данным различных исследований, только 30% современных молодых женщин предпочитают иметь ежемесячные кровотечения; 27% желали бы иметь менструации каждые 3, 6 или 12 месяцев, а 40% вообще не хотят иметь менструаций⁴. Это обусловлено уменьшением клинических проявлений, связанных с менструациями: кровопотерей, ухудшением личной гигиены, сексуальными ограничениями, снижением качества жизни. На фоне приема препарата происходит снижение симптомов

дисменореи. Так, отмечено значительное уменьшение выраженности менструальной боли по сравнению с группой сравнения после 1, 3, 6 и 13 циклов. Особенно следует подчеркнуть, что при использовании Зоэли в 3500 наблюдениях не было зарегистрировано ни одного случая тромбоза. Наоборот, уровни протромбина и D-димера снижались, а уровень антитромбина повышался. Значительно в меньшей степени, по сравнению с препаратами, содержащими левоноргестрел и этинилэстрадиол, изменялись уровни таких факторов коагуляции, как резистентность к активированному про-

теину С, ингибитор активатора плазминогена.

Таким образом, комбинированный препарат Зоэли характеризуется высокой эффективностью, простым режимом дозирования, хорошей переносимостью, а также сокращает длительность и количество менструальных кровотечений. В заключение профессор А.Л. Тихомиров отметил, что препарат Зоэли можно назначать всем женщинам, нуждающимся в контрацепции и не имеющим противопоказаний к приему ГК. Причем для пациенток это может быть как первый опыт применения ГК, так и переход с других методов контрацепции.



Профессор
Кристиан
Эгартер

По мнению профессора Кристиана ЭГАРТЕРА (руководитель отделения гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины Медицинского университета, г. Вена), препарат Зоэли, предложенный компанией «МСД Фармасьютикалс», – это действительно инновационное средство, подтвердившее многочисленными исследованиями свою эффективность и безопасность. Исследования проводились по всему миру: в США, Канаде, Австралии, странах Латинской Америки, Европы

Зоэли – международный опыт применения: взгляд эксперта

и Азии. В данных исследованиях принимали участие свыше 3400 женщин на протяжении соответственно свыше 42 000 циклов³. Препаратом сравнения служил ГК, содержащий этинилэстрадиол и дроспиренон, в режиме приема 21/7. Кроме сравнения эффективности и безопасности препаратов изучались такие показатели, как влияние препаратов на гемостаз, липидный и углеводный метаболизм. Что касается эффективности, то индекс Перля составил 0,38 для Зоэли и 0,81 для препарата сравнения. При этом в группе, принимавшей Зоэли, допускался пропуск приема двух таблеток между 8-м и 17-м днями цикла, в то время как в группе, принимавшей ГК с дроспиреноном, без страховочной контрацепции можно было пропустить не более одного приема таблетки между 8-м и 14-м днями цикла. По интенсивности кровотечения отмены показатели обеих групп были сравнимы, но в группе Зоэли к концу первого года приема кровотечения

отмены отсутствовали примерно у 30% пациенток. Длительность кровотечения отмены составляла в группе Зоэли в среднем 4 дня против 5 в группе препарата сравнения. Как известно, препараты, содержащие дроспиренон, применяются в комплексной терапии акне. Однако снижение проявлений этой угревой сыпи наблюдалось также и в группе Зоэли, хотя и не столь выраженное, как в группе дроспиренона. Среди пациенток, у которых было акне до начала приема Зоэли, примерно в 50% случаев отмечено уменьшение выраженности или исчезновение высыпаний.

Проблема возможного увеличения массы тела – одна из наиболее актуальных для женщин, которые начинают принимать ГК. Исследования показали, у женщин в возрасте 18–35 лет, не применяющих гормональные контрацептивы, увеличение массы тела составляет 0,6–0,8 кг за 6–9 месяцев⁵, что сопоставимо с изменениями массы тела при приеме Зоэли.

³ Mansour D., Verhoeven C., Sommer W. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2011. Vol. 16. № 6. P. 430–443.

⁴ Wiergratz I., Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives // Drugs. 2004. Vol. 64. № 21. P. 2447–2462.



Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

Исследование изменений метаболизма жиров и углеводов, а также гемостаза на фоне приема Зоэли были проведены в Финляндии (121 женщина, 6 циклов)⁵. В качестве препарата сравнения использовался ГК, содержащий левоноргестрел и этинилэстрадиол. Исследование продемонстрировало, что препарат не оказывал достоверного влияния на уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности, уровень глюкозы и инсулина менялся незначительно. На фоне приема Зоэли наблюдалось достоверное повышение уровня антитромбина, в то время как при приеме ГК с левоноргестрелом – его достоверное снижение. Положительное влияние оказывал прием Зоэли и на уровень С-реактивного белка. Можно надеяться, что такие результаты свидетельствуют об уменьшении или устранении риска тромбозов и тромбоэмболий на фоне терапии Зоэли. Профессор К. Эгартер отметил, что в настоящее время проводятся более масштабные исследования, которые позволят сделать окончательные выводы.

Нельзя не упомянуть о применении эстрадиола для предотвращения развития и прогрессирования постменопаузального остеопороза. В двухгодичном исследовании изменений плотности костей на фоне приема Зоэли и КОК (левоноргестрел/этинилэстрадиол) не было выявлено статистически достоверных различий между сравниваемыми группами по показателям минеральной плотности костной ткани.

Обобщая приведенные данные, профессор К. Эгартер отметил, что Зоэли – это гормональный контрацептив нового поколения, имеющий очень высокие показатели эффективности и при этом обладающий рядом преимуществ

Зоэли – это комбинированный гормональный контрацептив нового поколения, имеющий очень высокие показатели эффективности и при этом обладающий рядом преимуществ по сравнению с другими ГК. Так, Зоэли не снижает минеральную плотность костной ткани, не влияет на функцию надпочечников и щитовидной железы.

по сравнению с другими ГК. Низкий индекс Перля обеспечен мощной супрессией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, подавлением овуляции. Высокая эффективность препарата может быть обусловлена более длительным периодом полувыведения действующих веществ и схемой приема 24/4, с продленным периодом приема активных таблеток. Следует отметить, что овуляция восстанавливается через 3–4 недели после окончания приема препарата. К достоинствам Зоэли относится также уменьшение длительности кровотечений и мажущих выделений. Зоэли – в большей степени метаболически нейтральный препарат, он не снижает минеральную плотность костной ткани, не влияет на функцию надпочечников и щитовидной железы.

Профессор К. Эгартер подчеркнул, что Зоэли можно рекомендовать всем женщинам, не имеющим противопоказаний к гормональной контрацепции. Зоэли подходит как тем, кто только начинает контрацепцию, так и тем, кто уже принимает контрацептивы, но хочет поменять препарат или возобновляет прием ГК после перерыва. При выборе ГК следует учитывать и личные предпочтения женщины в отношении различных форм контрацептивов. Если ежедневный прием таблеток женщине не подходит, то ей можно рекомендовать ГК в виде, например, вагинального кольца или трансдермального пластыря. Если женщину устраивает постоянный ежедневный прием таблеток, то именно Зоэли может стать для нее оптимальным вариантом гормональной контрацепции.

Заключение

В заключительной дискуссии участники симпозиума отмечали, что прогресс, наблюдающийся в производстве ГК, открывает новые широкие возможности как в предохранении от нежелательной беременности, так и в профилактике и терапии многих серьезных заболеваний. Препарат Зоэли –

одно из передовых инновационных решений в этой области. Достигнутое снижение побочных эффектов и рисков наряду с исключительно высокой эффективностью позволяет специалистам в области женского здоровья и репродукции рекомендовать этот препарат самым разным группам пациенток. ☺

⁵ Coney P., Washenik K., Langley R.G.B. et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials // *Contraception*. 2001. Vol. 63. № 6. P. 297–302.

⁶ Ågren U.M., Anttila M., Mäenpää-Liukko K. et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel and ethinylestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism // *Eur. J. Contracept Reprod. Health Care*. 2011. Vol. 16. № 6. P. 444–457.

Современные подходы к назначению гормональной контрацепции. Взгляд российских и зарубежных экспертов. Достижения и перспективы

В программе Всероссийского научного форума «Мать и дитя» – 2012 особое место было отведено репродуктивному здоровью женщины и вопросам контрацепции. Так, в ходе симпозиума, организованного при поддержке компании «МСД Фармасьютикалс», обсуждались проблемы выбора типа (комбинированные или прогестагенные) и формы (таблетки, пластырь или влагалищное кольцо) гормональных контрацептивов. В работе симпозиума приняли участие ведущие специалисты, занимающиеся вопросами контрацепции и лечения заболеваний женской репродуктивной системы в нашей стране и за рубежом.



Профессор
Н.М. Подзолкова

Как отметила заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздравсоцразвития России, д.м.н., профессор Н.М. ПОДЗОЛКОВА, гормональные препараты являются на сегодняшний день одной из основных групп лекарственных средств, используемых гинекологами в по-

Гормональная контрацепция: взвешенный выбор

вседневной работе. Назначаются они не только для предупреждения нежелательной беременности, но и с целью получения дополнительных неконтрацептивных эффектов. За последние годы гормональные контрацептивы претерпели существенные изменения, которые коснулись не только состава, но и способов введения действующих веществ в организм. Так, на смену этинилэстрадиолу пришел 17β -эстрадиол, а к традиционным таблеткам добавились более удобные формы для парентерального применения (пластырь, влагалищное кольцо). Тем не менее, подбирая гормональный контрацептив для конкретной пациентки, гинекологи по-прежнему сталкиваются с рядом сложностей. По мнению профессора Н.М. Подзолковой, оптимальным

будет считаться такой препарат, который выбран одновременно с учетом пожеланий пациентки и данных доказательной медицины. Последнее особенно важно в настоящее время, когда практикующему врачу иногда сложно уследить за появляющимися новыми препаратами и терапевтическими подходами. В таких случаях опираться исключительно на собственный клинический опыт неверно. Напротив, обращаясь к данным, полученным в ходе крупных исследований, врач фактически перенимает опыт тысяч своих коллег, что существенно повышает качество оказания медицинской помощи. Так, например, анализ сотен крупных исследований, посвященных одной тематике, проводится в каждом обзоре Cochrane.



Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

В качестве примера использования данных доказательной медицины профессор Н.М. Подзолкова привела результаты метаанализа 15 рандомизированных контролируемых исследований, которые были проведены с целью определения эффективности и безопасности таких форм гормональных контрацептивов, как накожный пластырь и влагалищное кольцо (препарат НоваРинг – 15 мкг этинилэстрадиола, 120 мкг этоноргестрела в сутки)¹. Во всех этих работах в качестве контрольного метода контрацепции использовались комбинированные оральные контрацептивы (КОК), в сравниваемых группах применялись либо пластыри (5 исследований), либо вагинальные кольца (10 исследований). Формы контрацептивов сравнивались по следующим показателям: эффективность, безопасность, контроль менструального цикла и приемлемость. Полученные в ходе анализа данные продемонстрировали не только эффективность контрацепции, но и эффективность влагалищного кольца для контроля менструального цикла. Эффективность кольца в отношении регуляции цикла сравнима с аналогичным показателем КОК, а иногда даже превосходит его. Одним из ключевых преимуществ влагалищного кольца является удобство применения: пациентке не нужно ежедневно принимать таблетку, что делает использование кольца более удобным методом контрацепции и существенно повышает приверженность пациенток.

Приверженность пациенток к применению гормональных контрацептивов также можно повысить при помощи консультирования, обсудив заранее различные опасения пациентки, например, каких побочных явлений теоретически можно ожидать при приеме контрацептивов, а какие страхи

не имеют под собой основания. Так, более чем 50% женщин боятся поправиться, принимая комбинированные гормональные контрацептивы. На самом деле последние исследования показали, что у женщин в возрасте 18–35 лет, не применяющих гормональные контрацептивы, увеличение массы тела составляет 0,6–0,8 кг за 6–9 месяцев², что сопоставимо с изменениями массы тела при приеме гормональной контрацепции.

Что касается других нежелательных явлений, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (рис. 1), в реальности они встречаются примерно в 2 раза реже ожидаемого. В случае применения парентеральных способов введения гормональных препаратов взаимодействие в ЖКТ – минимально.

В последнее время также активно исследуется вопрос применения оральные контрацептивов и вагинального кольца НоваРинг в пролонгированном режиме, без прерыва на менструальноподобные кровотечения. Пролонгированный режим может быть предпочтительнее при таких заболеваниях, как железодефицитная анемия, эндометриоз, миома матки, синдром поликистозных яичников и др., поскольку позволяет уменьшить

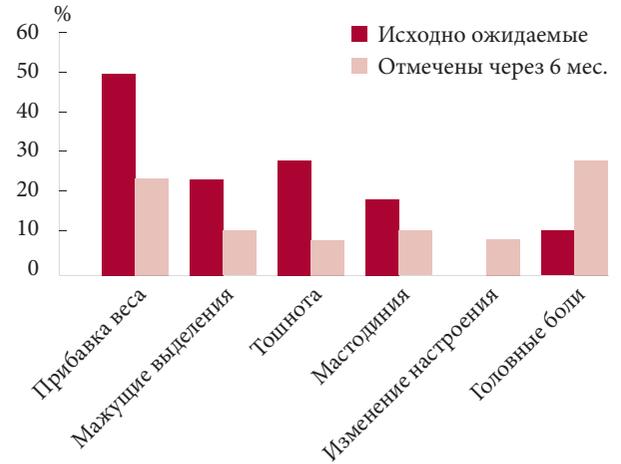


Рис. 1. Побочные эффекты на фоне гормональных контрацептивов: исходно ожидаемые против констатируемых*

* Адаптировано по: Подзолкова Н.М. Гормональная контрацепция: вопросы безопасности и переносимости // www.medi.ru/DOC/262705.htm

кровопотерю, избавиться от неприятных проявлений предменструального синдрома, а также снизить интенсивность болезненных ощущений. В некоторых случаях пролонгированные схемы могут применяться у пациенток во время прменопаузы. Во многих работах, посвященных пролонгированному методу использования гормональных препаратов, использовалось гормональное кольцо НоваРинг, причем максимальная продолжи-

Таблица 1. Оценка удовлетворенности женщин пролонгированными режимами использования влагалищного кольца*

Показатель	Режимы использования влагалищного кольца			
	21/7	42/7	84/7	357/7
Удовлетворены применением кольца, %	89,8	91,8	77,5	76,6
Удовлетворены графиком кровотечений при использовании кольца, %	82,7	88,7	69,6	53,5
Случаи внеплановых кровотечений, %	16,3	43,3	73	91,9
Внеплановые кровотечения были проблемой, %	37,5	40,5	60	49,4
Внеплановые кровотечения улучшались со временем, %	62,5	69	56,9	44,3

* Адаптировано по: Miller L., Verhoeven C.H., Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: a randomized trial // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 106. № 3. P. 473–482.

¹ Lopez L.M., Grimes D.A., Gallo M.F., Schulz K.F. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception // Cochrane Database Syst Rev. 2008. Vol. 23. № 1. CD003552.

² Coney P., Washenik K., Langley R.G.B. et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials // Contraception. 2001. Vol. 63. № 6. P. 297–302.

тельность его применения составила 357 дней. Впрочем, в реальной клинической практике чаще используются более короткие схемы, предполагающие регулярные перемены на менструальноподобные кровотечения.

Сами пациентки, согласно данным одного крупного наблюдательного исследования, скорее удовлетворены результатами долговременного

(на протяжении более чем 28 дней) применения влагалищного кольца (табл. 1). Наибольшая удовлетворенность отмечалась при использовании двух колец подряд.

Подводя итог своего выступления, профессор Н.М. Подзолкова подчеркнула, что помощь в подборе оптимального средства контрацепции является одной из ключевых задач, стоящих перед любым практикую-

щим гинекологом. Естественно, для разных категорий пациенток оптимальными окажутся разные препараты и схемы применения, но в условиях современного темпа жизни для многих женщин пролонгированное применение контрацепции, например влагалищного кольца НоваРинг, может стать одним из наиболее удобных и надежных методов контрацепции.



Профессор
М.А. Геворкян

Возможности профилактики функциональных кист яичников. Теория и практика

на сегодняшний день не существует диагностических методик, позволяющих однозначно дифференцировать функциональные кисты от истинных в более чем 70% случаев. Даже УЗИ-контролируемая аспирация не всегда может однозначно определить природу кисты. Чтобы определить, насколько часто назначаемое оперативное вмешательство является оправданным, М. Doret и соавт. провели небольшое исследование⁴. Оно показало, что в 12 наблюдениях из 34 кисты были не истинные, как предполагалось, а значит, и показаний к их оперативному удалению в действительности не было. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод о том, что ежегодная оценка оперативной активности может существенно улучшить показатель частоты удаления функциональных кист, снизив его до 30% и менее.

Следует понимать, что повышение качества дифференциальной диагностики истинных и функциональных кист приведет к увеличению диагностики количества последних. Что же является причиной развития функциональных кист в репродуктивном возрасте? Это психические и физические стрессы, смена климата (в том числе во время отпуска), спаечные

процессы, наружный генитальный эндометриоз, а также наличие в анамнезе хирургических вмешательств в области малого таза, в том числе гистерэктомии, односторонней аднексэктомии, резекции яичников по поводу доброкачественных опухолей и т.д. Функциональные кисты являются одним из клинических признаков снижения овариального резерва. Несколько иначе выглядит этиопатогенез функциональных кист в перименопаузальном возрасте, когда основной причиной нарушения являются естественные инволютивные процессы (рис. 2).

Говоря о лечении функциональных кист, профессор М.А. Геворкян подчеркнула, что в каждом конкретном случае терапевтическая тактика определяется с учетом ряда факторов. Возраст больной, клинические проявления, метаболические нарушения, сопутствующие заболевания и наличие противопоказаний – все это, разумеется, должно приниматься во внимание.

Функциональные кисты желтого тела, как правило, диагностируются на 14–15-й день цикла. В ряде случаев дополнительным средством, способствующим их регрессу, могут стать гормональные контрацептивы, в частности те, в состав

В последние годы наблюдается рост числа пациенток с функциональными кистами яичников. Определив у больной наличие кисты, врач может воспользоваться одной из трех существующих на сегодня тактик ведения пациенток с данным новообразованием:

- наблюдение в течение 2–3 месяцев (30% функциональных кист разрешаются самостоятельно)³;
- применение комбинированных гормональных контрацептивов (увеличивает скорость исчезновения функциональных кист на 15–30%)⁴;
- оперативное вмешательство после 2–3 месяцев наблюдения⁵.

По мнению профессора кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ» Минздравсоцразвития России, д.м.н. М.А. ГЕВОРКЯН,

³ Cochrane Update. Oral contraceptives for functional ovarian cysts // *Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 114. № 3. P. 679–680.

⁴ Doret M., Raudrant D. Functional ovarian cysts and the need to remove them // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001. Vol. 100. № 1. P. 1–4.

⁵ Grimes D.A., Jones L.B., Lopez L.M., Schulz K.F. Oral contraceptives for functional ovarian cysts // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 9. CD006134.



Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

которых входит этинилэстрадиол и дезогестрел. Лечение проводится в несколько этапов: сначала дезогестрелсодержащий КОК назначается на 15 дней по 1–2 таблетки в сутки – это делается для подавления секреции ЛГ и появления эффекта гормонального кюветажа. Затем тот же дезогестрелсодержащий КОК следует принимать с 5-го дня цикла в течение 3–6 месяцев в пролонгированном (при наличии больших кист) или циклическом режиме. После окончания курса терапии показана профилактика рецидивов, то есть прием ГК.

От назначения пациенткам с кистами антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов лучше воздержаться: такое лечение является не только дорогостоящим, но и рискованным. Пациенткам также может быть показан ряд негормональных препаратов (антибактериальных, нестероидных противовоспалительных, антиоксидантов и детоксикантов), дополнительно можно назначить седативные средства. Метаболические нарушения, если они имеются у пациентки, должны быть скорректированы медикаментозными

и немедикаментозными методами. Иначе выглядит процесс лечения функциональных кист у пациенток пре- и перименопаузального возраста. При выявлении у первой группы женщин персистирующих фолликулов или фолликулярных кист возможно назначение КОК или норэтистерона в непрерывном режиме до полного регресса кисты, а затем можно перейти на микродозированный КГК, например, НоваРинг в циклическом режиме. В перименопаузальном возрасте возможно применение норэтистерона на первом этапе и микродозированных КГК в пролонгированном режиме на втором этапе терапии (рис. 3). При наличии противопоказаний к эстрогенам пациентке можно назначить прогестинный препарат, например, Чарозетту (75 мкг дезогестрела). Завершая выступление, профессор М.А. Геворкян поделилась с аудиторией собственными клиническим опытом, подчеркнув, что многие ее пациентки как репродуктивного, так и пре- и перименопаузального возраста, ведущие активный образ жизни, выбирают НоваРинг для контрацепции.



ГГЯ – ось «гипоталамус – гипофиз – яичники»; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Рис. 2. Формирование функциональных кист

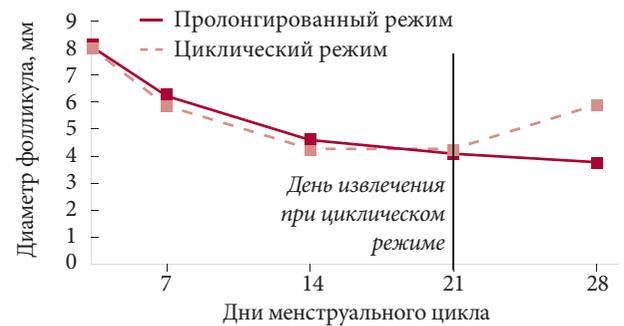


Рис. 3. Динамика изменений диаметра фолликулов на фоне циклического и пролонгированного использования НоваРинг*

* Адаптировано по: Геворкян М.А., Манухина Е.И., Студеная Л.Б. Контрацептивные и лечебные эффекты влагалищного гормонального кольца при использовании в различных режимах // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. № 6. С. 31–35.

Контрацепция у женщин высокого риска. Международные рекомендации

Руководитель отделения гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины Медицинского университета г. Вена, профессор К. ЭГАРТЕР представил российским гинекологам и эндокринологам основные положения международных рекомендаций по контрацепции. Профессор К. Эгартер отметил связь между правильностью использования гормонального контрацептива и его надежностью. Таблетки, пластырь, влагалищное кольцо – все эти методы предотвращения нежелательной беременности достаточно надежны, но лишь в том случае, если женщина сама ответственно подходит к вопро-

сам контрацепции и применяет выбранное средство без пропусков и в соответствии с инструкцией. Существуют и другие, негормональные методы контрацепции, однако их эффективность существенно ниже.

Подбор контрацептива должен осуществляться не только на основе пожеланий самой женщины, но и с учетом критериев приемлемости методов контрацепции ВОЗ, согласно которым существуют 4 различные категории, позволяющие принять взвешенное решение при назначении того или иного метода контрацепции каждой конкретной женщине (табл. 2). Например, пациентки с артериаль-



Профессор К. Эгартер

ной гипертонией могут иметь 3-ю или 4-ю категорию, а с наличием избыточной массы тела – 2-ю или 3-ю. Однозначно противопоказаны гормональные препараты женщинам с тромбозом или инфарктом миокарда в анамнезе, а также пациенткам с выраженным цир-

Таблица 2. Категории приемлемости методов контрацепции (по ВОЗ)*

Категория	С учетом клинических данных	При недостатке клинических данных
1	Состояние, при котором нет ограничений к применению того или иного метода контрацепции. Метод можно использовать при любых обстоятельствах	ДА Метод можно использовать
2	Состояние, при котором преимущества метода в целом превосходят теоретически обоснованный или доказанный риск. В большинстве случаев метод можно использовать	
3	Состояние, при котором теоретический или доказанный риск в целом превосходит преимущества метода. Как правило, метод не рекомендуют, если существуют другие, более приемлемые и доступные способы контрацепции	НЕТ Метод не следует использовать
4	Состояние, которое представляет неприемлемо высокий риск для здоровья при использовании данного метода контрацепции. Метод не рекомендуют к применению	

* Адаптировано по: Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th ed. World Health Organization, 2009.

розом печени; не рекомендованы они и пациенткам, страдающим мигренями, курящим женщинам старше 35 лет, пациенткам, страдающим сахарным диабетом и диабетической нефропатией, а также большим раком молочной железы. Некоторые из этих противопоказаний встречаются часто, в то время как другие, например, инфаркт миокарда в репродуктивном возрасте, – очень редко. Доказано также, что применение гормональных контрацептивов практически не увеличивает риск развития инфаркта миокарда, если только речь не идет о курящих женщинах старшего возраста, страдающих артериальной гипертонией. Таким пациенткам лучше назначать не комбинированные препараты, а прогестиновые контрацептивы. То же относится и ко всем курящим женщинам в возрасте 35 лет и старше. Пациенткам с избыточной массой тела также показаны скорее прогестиновые препараты, ввиду частого сочетания ожирения и других сопутствующих заболеваний. Профессор К. Эгартер акцентировал внимание слушателей на такой серьезной проблеме, как увеличение вероятности развития тромбоза глубоких вен голени и легочной тромбоэмболии. Факторы риска этих серьезных патологических состояний хорошо известны – в пер-

вую очередь, это тромбогенные мутации и хирургические вмешательства, требующие длительной иммобилизации, анамнестические данные. Наличие любого фактора риска тромбоза является противопоказанием для назначения комбинированных контрацептивов, в то время как прогестиновые препараты могут назначаться таким пациенткам без ограничений. Если же по каким-либо причинам па-

циентка из группы риска все-таки решила принимать комбинированные препараты, необходимо выбирать такое средство, количество этинилэстрадиола в котором будет минимальным. Таким образом, при наличии противопоказаний к назначению эстрогенсодержащих контрацептивов, но при необходимости обеспечения надежной контрацепции женщины могут быть назначены прогестиновые контрацептивы, например, содержащие 75 мкг дезогестрела (Чарозетта). Современные прогестиновые контрацептивы так же эффективны, как и КОК (эффективность более 99%), для них справедливо правило пропущенной таблетки 12 часов, и они, так же как и КОК, обладают рядом дополнительных преимуществ. К. Эгартер подчеркнул важность консультирования и индивидуального выбора контрацепции в каждом конкретном случае и призвал гинекологов быть внимательными к выбору ГК, ведь часто они забывают о том, что есть женщины из групп риска, которым показано назначение именно контрацепции без эстрогенов.

Заключение

Современные гормональные препараты обеспечивают эффективную контрацепцию, гораздо реже приводят к развитию нежелательных эффектов и обладают рядом дополнительных положительных свойств, например, препятствуют развитию функциональных кист и способствуют регрессу уже образовавшихся, способствуют снижению выраженности предменструального синдрома, уменьшают ежемесячную кровопотерю и улучшают качество жизни пациенток в целом. Кроме того, в последние годы на смену традиционным таблетированным формам контрацептивов пришли новые, такие как накожный пластырь, влагалищное кольцо, подкожный имплантат. Особую популярность при-

обрело влагалищное кольцо ввиду минимальной дозировки гормонов и удобства применения, поскольку его использование избавляет женщину от необходимости постоянно помнить о следующем приеме препарата, а также делает контрацептивный эффект независимым от пищевых отравлений и прочих состояний, при которых нарушается всасывание из ЖКТ. НоваРинг обеспечивает надежную контрацепцию, его применение сопровождается меньшим количеством нежелательных явлений, а также позволяет более эффективно контролировать менструальный цикл. Таким образом, НоваРинг можно рекомендовать женщинам на протяжении всего репродуктивного периода: от менархе до менопаузы. ♡

НОВАРИНГ®

Попробовав однажды —
полюбит навсегда

НоваРинг® для Врача:

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

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

НоваРинг® для Вашей пациентки:

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



НоваРинг®

Состав и действие: НоваРинг® ежедневно выделяет 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоноргестрела. **Показания:** контрацепция. **Противопоказания:** тромбоз в настоящее время и в анамнезе, тяжелые заболевания печени, опухоли печени, мигрень, сопровождающаяся неврологической симптоматикой, гормонозависимые злокачественные опухоли, аллергия к любому из компонентов НоваРинга, беременность, период лактации, влагалищное кровотечение неясной этиологии, диабет с сосудистыми осложнениями. **Побочные эффекты:** в редких случаях возможны такие побочные эффекты, как тошнота, изменения массы тела, набухание молочных желез, изменения настроения. Эти явления могут появиться в первые месяцы приема и обычно проходят сами собой. **Режим применения:** одно кольцо рассчитано на один цикл. В течение трех недель НоваРинг® находится во влагалище, затем он удаляется и делается 7-дневный перерыв. После 7-дневного перерыва вводится следующее кольцо. **Как начать применение:** если женщина не пользовалась гормональной контрацепцией, она должна ввести НоваРинг® с 1 по 5 день менструации. При этом в течение первых 7 дней первого цикла применения НоваРинга необходимо использовать презерватив. В следующих циклах нет необходимости в дополнительной контрацепции.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Литература

1. Schafer JE, Osborne LM, Davis AR, Westhoff C. Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception*, 2006; 73:488-492.
2. Прилельская В.Н. и соавт. Эффективность и приемлемость применения контрацептивного кольца НоваРинг® в клинической практике. *Акушерство и гинекология*, №6, 2006, стр. 54-57.
3. Ahrendt H-J et al. Efficacy, acceptability of the combined contraceptive ring, NuvaRing® compared with an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception*, 2006; 74:451-457.
4. Milsom I et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Human Reproduction* 2006; 21(9):2304-2311.
5. Lete I, et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. *Contraception*, 2008; 77: 276-282.
6. Bjarnadottir et al. Comparison of cycle control with the contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinylestradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:389-395/
7. Novak A, de la Loge C, Abetz L, van der Meulen EA The combined contraceptive vaginal ring NuvaRing: an international study of user acceptability. *Contraception* 2003; 67: 187-194

НОВАРИНГ® 
15 мкг этинилэстрадиола/
120 мкг этоноргестрела в сутки



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

Фолаты: мифы и реальность

Современная нутритивная поддержка беременности – это одна из важнейших проблем акушерства, поскольку адекватная обеспеченность микронутриентами во время беременности позволяет предупредить пороки развития у плода и является залогом рождения здорового ребенка. Вопросы обеспеченности беременных женщин незаменимым нутриентом – фолиевой кислотой – в связи с ее ролью в профилактике акушерских осложнений, предупреждении врожденных пороков развития у детей и анемии у матери обсуждались на сателлитном симпозиуме компании «Д-р Редди`s Лабораторис Лтд.», прошедшем в рамках XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя».



К.м.н.
Е.Г. Кобаидзе

Общеизвестно, что питание беременной женщины не только определяет ее здоровье, но и значительно влияет на течение беременности, рост плода и будущее здоровье новорожденного. К.м.н. Е.Г. КОБАИДЗЕ (Пермь) напомнила участникам симпозиума, что с недостатком основных пищевых веществ и энергии связано рождение маловесных детей, а дефицит ряда незаменимых микронутриентов может привести к формированию врожденных пороков развития (ВПР) плода.

Различные формы фолатов и их влияние на здоровье матери и плода

Полноценность питания достигается за счет достаточного по калорийности рациона, сбалансированного по составу биологически значимых элементов, необходимых организму человека для обеспечения нормальной жизнедеятельности. Во время беременности и лактации потребность женщины в макро- и микронутриентах значительно возрастает, в связи с чем в мире широко обсуждается вопрос о целесообразности назначения беременным и кормящим женщинам витаминно-минеральных комплексов. Некоторые авторы придерживаются мнения, что для удовлетворения потребности организма достаточно включать в дневной рацион овощи, фрукты, зелень и продукты животного происхождения (яйца, молоко, рыба, мясо). Однако уже не вызывает сомнения, что потребление продуктов быстрого приготовления, а также замороженных или выращенных путем

применения генной инженерии продуктов значительно ухудшает качество и сбалансированность питания.

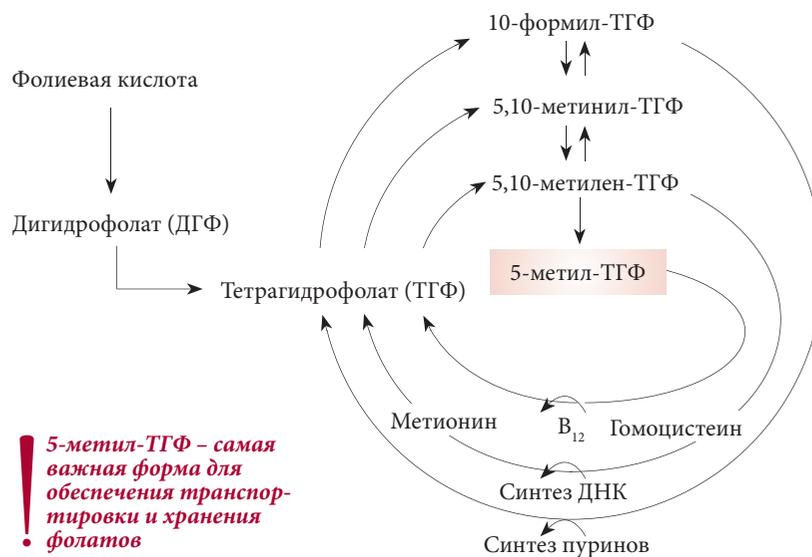
Для решения вопроса о целесообразности изменения рациона питания беременной и назначения ей витаминно-минеральных комплексов многие авторы рекомендуют провести ряд тестов. Прежде всего, при сборе анамнеза следует тщательно изучить примерный рацион питания женщины, для чего беременной рекомендуется вести дневник питания в течение как минимум 7 дней. Обязательно необходимо уточнить наличие или отсутствие косвенных признаков авитаминоза (утомляемость, сухость кожи и слизистых, кровоточивость десен, ломкость ногтей и др.). Кроме того, следует исключить заболевания желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, которые могут способствовать развитию или быть следствием недостаточности микро-

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

нутриентов (сахарный диабет, патология щитовидной железы, дефицит йода, хронический гастрит, синдром раздраженной толстой кишки и др.).

Е.Г. Кобаидзе поделилась результатами собственного исследования рациона питания беременных женщин. После анализа дневников питания, которые женщины (n = 43) вели в течение 7 дней, оказалось, что 2/3 их рациона составляют картофельные, макаронные, хлебобулочные изделия, оставшуюся треть – мясные продукты (из них 70% полуфабрикаты), морепродукты – в основном замороженная рыба, кроме того, 80% только в жареном виде. Что касается потребления свежих овощей и фруктов, то чаще всего женщины ели яблоки (50%), 30% рациона составляли морковь, помидоры и огурцы, а зеленый салат, петрушка, зеленый лук в совокупности – меньше 10%. При этом подавляющее большинство женщин оценивали свое питание как разнообразное и достаточное, объективное исследование же продемонстрировало ограниченность потребляемых продуктов питания и недостаточность поступления необходимых микронутриентов.

Следует помнить также, что даже достаточное питание не всегда может обеспечить поступление в организм необходимого количества некоторых нутриентов. В качестве примера Е.Г. Кобаидзе привела фолиевую кислоту. Наибольшее количество фолиевой кислоты содержат такие продукты, как печень, дрожжи, листовые овощи (шпинат, петрушка, салат-латук, перо лука и др.). Однако необходимый уровень фолатов может обеспечить потребление 800 г свежего салата, 500 г свежей петрушки или 500 г вареной печени в день, что маловероятно в реальной клинической практике. Таким образом, очевидно, что в большинстве случаев не обойтись без обязательного приема витаминно-минеральных комплексов.



5-метил-ТТФ – самая важная форма для обеспечения транспортировки и хранения фолатов

Рис. 1. Процесс метаболизма фолатов

Метафолин обладает значительно лучшей биологической эффективностью, чем фолиевая кислота. Путем частичной замены фолиевой кислоты метафолином можно достичь оптимального содержания фолатов в организме женщины не только в период беременности, но и в период кормления грудью.

Между тем значение фолиевой кислоты для организма трудно переоценить. Основная функция этого жизненно важного витамина – синтез ДНК и клеточная репликация. Фолаты участвуют в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, эссенциальных фосфолипидов, нейротрансмиттеров. При этом следует учесть, что биологической активностью обладают лишь тетрагидрофолат и его производные, а фолиевая кислота сама по себе не является биологически активным соединением. Только после процесса метаболизма фолиевая кислота реализует свое основное биологическое действие – трансформируется в биологически активную форму 5-метилтетрагидрофолат (рис. 1).

При недостаточной активности фермента процесс трансформации фолиевой кислоты нарушается, что приводит к увеличению в крови концентрации гомоцистеина и снижению концентрации 5-метилтетрагидрофолата. Избыточный уровень гомоцистеина, в свою очередь, приводит к развитию эндотелиопатии, гиперкоагуляции, тромбозу и развитию тяжелых акушерских осложнений, таких как самопроизвольный аборт, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты.

В процессе метаболизма фолатов важную роль играет полиморфизм генов, поскольку в организме каждой второй женщины из-за ограниченной активности ферментов фолиевая кислота

акушерство

не может полностью превратиться в биологически активную форму – 5-метилтетрагидрофолат. Так, полиморфизм гена C677T приводит к термоллабильности метилентетрагидрофолатредуктазы. У гомозиготных генотипов активность фермента снижается на 70%, что приводит к значительной гипергомоцистеинемии. Как показали популяционные исследования, гомозиготный тип (ТТ) встречается примерно в 9% случаев, гетерозиготный (СТ) – в 34%, а так называемый дикий тип (СС) – в 57%. В последние годы получены многочисленные доказательства того, что среди женщин с осложненной беременностью значительно чаще встречаются гомозиготные (ТТ) и даже гетерозиготные (СТ) генотипы.

Таким образом, в некоторых случаях недостаточно и неэффективно просто потреблять фолиевую кислоту. В связи с этим с целью коррекции фолатного статуса во время беременности оптимальным является прием биологически активной формы фолатов в виде 5-метилтетрагидрофолата (метафолин). Е.Г. Кобаидзе процитировала профессора К. Пьетржика, который утверждает, что «метафолин обладает значительно лучшей биологической эффективностью, чем фолиевая кислота. Оптимального содержания фолата в организме женщины не только в период беременности, но и в период кормления грудью можно достичь при помощи частичной замены фолиевой кислоты этим соединением». Из всех представленных витамин-

но-минеральных комплексов для женщин, применяющихся в период прегравидарной подготовки и беременности, метафолин содержится только в Фемибионе I Наталкер (предназначенном для женщин, планирующих беременность и беременных на сроке до 13 недель). Кроме метафолина, в состав Фемибиона I Наталкер входят витамины С, РР, Е, В₁, В₂, В₅, В₆, В₁₂, биотин, йод – все необходимые женщине в этот период жизни нутриенты. В заключение Е.Г. Кобаидзе еще раз подчеркнула, что акушеры-гинекологи, рекомендуя женщинам прием витаминных минеральных комплексов, не только обеспечивают ее необходимыми для здоровья нутриентами, но и предотвращают нарушения здоровья ее будущего ребенка.



Профессор
О.А. Громова

Необходимость приема фолиевой кислоты в адекватных дозах подчеркнула д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Ивановской государственной медицинской академии О.А. ГРОМОВА. По данным крупных исследований, включающих десятки тысяч человек, большинство взрослых людей потребляют меньше фолатов, чем это установлено нормами. Беременным и кормящим женщинам рекомендуется 400–800 мкг фолатов в сутки, а всем остальным – 400 мкг/сут, верхний предел физиологической

Избыточные дозы фолиевой кислоты. Чего больше – вреда или пользы?

потребности – 1000 мкг. Степень всасывания и утилизации фолатов и фолиевой кислоты зависит от характера пищи, способа ее приготовления и состояния желудочно-кишечного тракта. Нарушать усвоение фолиевой кислоты могут лекарственные препараты: противовоспалительные средства, антиметаболиты фолиевой кислоты, гипогликемические, диуретические и сульфаниламидные препараты. К дефициту фолиевой кислоты приводят также заболевания печени, поскольку печень является одним из основных депо фолатов.

Однако можно ли компенсировать дефицит фолатов и фолиевой кислоты только за счет питания? Как уже говорила к.м.н. Е.Г. Кобаидзе, чтобы обеспечить поступление ежедневной дозы фолатов в организм, надо, например, съесть 500 г вареной печени. Во-первых, это маловероятно, а во-вторых, чревато получением избыточного количества витамина А, потребление которого жестко регламентировано при беременности. Со-

держание ретинола в 100 г печени составляет от 5000 до 17 000 мкг, что в 1,7–5,7 раза выше рекомендуемой суточной нормы потребления. Таким образом, уровень ретинола в крови будет значительно выше у женщин, потреблявших паштет из печени, нежели у женщин, принимавших витамин А в составе витаминно-минеральных комплексов. Следовательно, гипервитаминоз более вероятен при следовании безграмотным советам, таким как «ешьте больше печени», чем при употреблении специально разработанных витаминно-минеральных комплексов. Профессор О.А. Громова затронула еще одну важную проблему – дозировки фолиевой кислоты. Фолиевая кислота не является эндогенным фолатом и в дозах, превышающих рекомендованные нормы, приводит к развитию функционального дефицита фолатов. После перорального приема фолиевой кислоты происходит ее абсорбция в тонком кишечнике и в течение 2–3 часов уровни фолие-

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

вой кислоты достигают максимума в плазме крови. С током крови привнесенная фолиевая кислота поступает практически во все органы и ткани и взаимодействует с фолат-транспортёрами (или так называемыми фолат-рецепторами) – белками, связанными с полисахаридами мембраны и переносящими фолаты внутрь клетки. Фолат-транспортёры имеют более высокое сродство к экзогенной фолиевой кислоте, чем к основным формам фолатов крови (тетрагидрофолатам). Следовательно, избыток экзогенной фолиевой кислоты в плазме крови ингибирует транспорт эндогенных фолатов, более востребованных для нужд организма. В результате на фоне избыточного приема фолиевой кислоты возникает функциональный недостаток эндогенных фолатов, которые не могут реализовать свои эффекты, так как метаболические маршруты оккупированы избытком введенной в составе препаратов фолиевой кислоты. Таким образом, сбалансированное дозирование фолиевой кислоты фундаментально обосновано (рис. 2). Эффективность и безопасность использования синтетической фолиевой кислоты доказаны для доз 400–1000 мг/сут. Именно при поступлении такой дозы фолатов риск дефектов нервной трубки снижается на 40–70%, уменьшается также вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна, синдромом Ангельмана, синдромом хрупкой Х хромосомы. Однако женщинам, например, с высоким риском рождения ребенка с дефектом нервной трубки многие гинекологи по-прежнему рекомендуют прием фолатов в дозе 4000–6000 мкг/сут. Столь высокая дозировка синтетической фолиевой кислоты необоснованна. Более того, данные клинических испытаний препаратов фолиевой кислоты указали на повышение риска развития онкологических заболеваний при передозировке фолиевой кислоты. Другие негативные эффекты избыточно-



Рис. 2. Результаты недостаточного и избыточного поступления фолатов в организм

Более высокая биодоступность метафолина, входящего в состав витаминного минерального комплекса Фемибион I Наталкер, позволяет снизить риск рождения плода с пороками развития у более широкого круга пациенток, по сравнению с теми, кто принимает монопрепараты фолиевой кислоты.

го потребления синтетической фолиевой кислоты – это увеличение риска развития ожирения у детей, родившихся от матерей с высокими уровнями фолатов плазмы во время беременности, понижение антионкологического иммунитета (активности НК-лимфоцитов) в постменопаузальный период и др. Таким образом, поголовное назначение высоких доз фолиевой кислоты клинически не подтверждено и не оправдано. Кроме необходимости соблюдения адекватной дозы следует обратить внимание на то, в каком виде она должна вводиться в организм. Профессор Э.И. Цейтель, научный директор Фонда общественного контроля наследственных заболеваний, проводил сравнение эффективности поливитаминных комплексов, содержащих фолиевую кислоту, и монотерапии фолиевой кислотой. Риск дефектов нервной трубки снизился на 92% при приеме поливитаминов и лишь на 32% – при приеме монопрепаратов фолиевой кислоты. Установлено снижение распространенности пороков развития сер-

дечно-сосудистой системы как после использования поливитаминов, так и после использования высоких доз фолиевой кислоты, однако профилактическая эффективность поливитаминов была выше. Снижение распространенности пороков развития мочевыводящих путей, врожденного пилоростеноза и пороков развития конечностей было отмечено только после использования поливитаминов как в исследованиях Э.И. Цейтеля, так и в других наблюдательных исследованиях. Таким образом, беременным следует рекомендовать прием поливитаминных и минеральных комплексов, сбалансированных по составу и содержащих обоснованные дозы таких важных элементов, как фолиевая кислота. К таким препаратам относится и Фемибион I Наталкер. Более высокая биодоступность метафолина, входящего в состав Фемибиона, позволяет снизить риск рождения плода с пороками развития у более широкого круга пациенток, по сравнению с теми, кто принимает монопрепараты фолиевой кислоты.

акушерство



К.м.н. Н.И. Кохно

Согласно данным Национального американского центра по врожденным дефектам развития, ежегодно в мире рождается от 10 до 20 млн детей с врожденными аномалиями. К.м.н. Н.И. КОХНО (зав. кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей НМХЦ им. Н.И. Пирогова) подчеркнула, что рождение ребенка с врожденным пороком развития является серьезной социально-экономической проблемой. Это связано с тем, что ВПР вносит значимый вклад в структуру причин младенческой смертности, детской заболеваемости и инвалидности. Значительных экономических затрат требует высококвалифицированная медико-социальная помощь детям с ВПР. Кроме того, следует учитывать морально-психологические аспекты воздействия факта рождения ребенка с ВПР на благополучие семьи и общества в целом. Выявить ВПР в первом триместре беременности позволяют ультразвуковые методы исследования.

Роль фолатов в профилактике и лечении врожденных пороков развития у детей

При обнаружении ВПР, не совместимых с жизнью, рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям. ВПР, которые можно корректировать в неонатальном периоде, не являются показанием для прерывания беременности. Однако есть пороки, которые не просто отражаются на качестве жизни, а приводят к глубокой инвалидизации детей, такие как дефекты нервной трубки.

В структуре этиологических причин дефектов нервной трубки значительную роль играет гипергомоцистеинемия – повышенная концентрация гомоцистеина (сериосодержащая аминокислота) в крови. Гомоцистеин свободно проникает через плацентарный барьер и оказывает тератогенное и фетотоксическое действие. Взаимодействуя с NMDA-рецепторами на мембране лимфоцитов, гомоцистеин увеличивает уровень кальция и свободных радикалов в клетке, что в конечном итоге приводит к росту выработки продукции лимфоцитами интерферона-гамма и фактора некроза опухоли альфа. Таким образом, гомоцистеин и продукты его обмена могут оказывать систематическую стимуляцию клеток иммунной системы, тем самым истощая ее и являясь серьезным фактором риска развития целого ряда заболеваний. Так, повышенный уровень гомоцистеина может стать причиной нарушения микроциркуляции, микротромбообразования, эн-

дотелиоза, невынашивания беременности, гестоза. Исследования показали, что высокий уровень содержания гомоцистеина в крови увеличивает риск преждевременных родов (ранее 32 недель) почти в 2 раза.

Гомоцистеин не является структурным элементом белков, а потому не поступает в организм с пищей, единственный источник гомоцистеина в организме человека – это метаболическое превращение метионина, одной из восьми незаменимых аминокислот. Ключевую роль в синтезе метионина из гомоцистеина играет фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза, который восстанавливает 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, несущего на себе метильную группу, необходимую для реметилирования гомоцистеина. Кофакторами ферментов, участвующих в этих процессах, выступают витамины, прежде всего пиридоксин (витамин В₆), цианкобаламин (витамин В₁₂), и фолиевая кислота. Именно поэтому повышенный уровень гомоцистеина может быть связан с дефицитом фолиевой кислоты, витаминов В₆, В₁₂, а также генетическими дефектами ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина. Результатом недостаточного поступления фолатов в организм женщины во время беременности могут быть не только ВПР (сердечно-сосудистой, нервной систем, конечностей, органов зрения) плода, но и рождение детей с маленьким весом (гипотрофия), тромбоцитопения, преждевременные роды, невынашивание беременности, преждевременная отслойка плаценты.

Среди причин выкидыша недостаточное потребление фолатов называется в 19% случаев для женщин с однократным выкидышем и в 30% случаев для женщин с повторяющимися выкидышами

Метафолин обладает оптимальной биодоступностью, является биологическим эквивалентом для снижения уровня гомоцистеина и обуславливает значительно более высокий уровень содержания фолатов в эритроцитах крови.

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

на начальных сроках беременности.

Защитная концентрация фолатов в эритроцитах составляет 906 нмоль/л (400 нг/мл). При такой концентрации риск развития дефектов нервной трубки минимален. Для достижения защитной концентрации требуется около 20 недель, поскольку уровень фолатов в организме нарастает медленно. Это обуславливает необходимость приема фолиевой кислоты и до зачатия. Дополнительный прием фолиевой кислоты до зачатия снижает частоту преждевременных родов на 20–28-й неделе беременности на 70%, начало терапии только после зачатия уменьшает риск данного осложнения всего на 50%. Кроме того, дополнительный прием фолиевой кислоты уменьшает частоту рождения маловесных детей на 57% и 39% соответственно. Риск развития врожденного порока сердца уменьшается примерно на 26%, дефекта сердечной перегородки – на 40%. Прием фолиевой кислоты/фолатов до начала и в период беременности может также предупредить возникновение других ВПР (мозга,

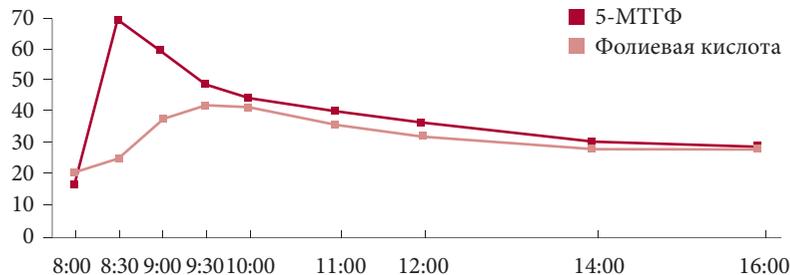


Рис. 3. Уровень концентрации фолатов в плазме крови после разового приема фолиевой кислоты: 400 мг фолиевой кислоты или 5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ)

сердца, конечностей, губ, нёба, органов брюшной полости).

Очень важно, чтобы фолиевая кислота поступала в организм в усваиваемой форме – в форме 5-метилтетрагидрофолата (метафолина) (рис. 3). В этом случае организм непосредственно получает большое количество биологически активной формы вещества, причем оптимальный эффект достигается также в случае полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы. Метафолин обладает оптимальной биодоступностью, является биологическим эквивалентом для снижения уровня гомоцистеина и обуславливает значительно бо-

лее высокий уровень содержания фолатов в эритроцитах крови.

Как уже говорилось, единственный витаминно-минеральный комплекс, который содержит метафолин, – это Фемибион I Наталкер. Он изготовлен без красителей и консервантов, капсулы из крахмала не содержат желатин, лактозу, глютен. Немаловажно, что капсулы легко проглатываются и их можно запивать прохладным молоком. Кроме того, Фемибион I Наталкер хорошо переносится. «Прием Фемибиона позволит не допустить развития серьезных патологий – врожденных пороков развития у детей», – подчеркнула Н.И. Кохно.

Роль фолатов в профилактике и лечении анемии

Как отметил д.м.н., профессор С.В. ПАВЛОВИЧ (кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), анемия является одним из наиболее частых осложнений беременности. Об анемии могут свидетельствовать следующие симптомы: бледность кожи и слизистых, головокружение, шум в ушах, головная боль, повышенная утомляемость, лабильность настроения, апатия, снижение работоспособности и ослабление способности к концентрации и др. Анемия характеризуется снижением уровня гемоглобина в крови (менее 120 г/л у женщин), уменьшением количества эритроцитов

(менее $4,6 \times 10^{12}$ /мкл у женщин), появлением их патологических форм, а также изменением витаминного баланса, снижением в организме количества микроэлементов и ферментов. В зависимости от уровня гемоглобина определяют тяжесть течения анемии: легкая (110–90 г/л), средняя (89–70 г/л), тяжелая (менее 70 г/л). При оптимальном уровне гемоглобина – 120 г/л – достигается максимальный уровень благоприятных исходов беременности. При уровне гемоглобина 100–110 г/л риск развития преждевременных родов повышается на 20%, 90–100 г/л – на 60%. Чаще всего у беременных встречается железодефицитная анемия, которая характеризуется



Профессор С.В. Павлович

нарушением синтеза гемоглобина из-за развивающегося вследствие различных физиологических и патологических процессов дефицита железа. При дефиците железа у беременных повышается риск осложнений в родах, а при отсутствии своевременной и адек-

Фемибион Наталкер – это новое поколение витаминов для беременных и кормящих женщин. В состав Фемибион I Наталкер, наряду с необходимыми витаминами, входит легкоусвояемая форма фолиевой кислоты – метафолин. Фемибион II Наталкер содержит докозагексаеновую кислоту и витамин E.

ватной терапии может возникнуть дефицит железа и у плода. Наличие железодефицитной анемии может привести к внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода, чаще выявляются признаки внутриутробного инфицирования. У младенцев, родившихся от матерей с анемией, в период новорожденности наблюдается большая потеря массы тела и более медленное ее восстановление, чаще отмечаются гнойно-септические заболевания. Имеются данные о снижении уровня психомоторного развития у детей с анемией первых лет жизни, наблюдаются изменения метаболизма клеточных структур, нарушения синтеза гемоглобина, снижение уровня иммуноглобулинов, комплемента, абсолютного и относительного числа В- и Т-лимфоцитов. Дефицит фолиевой кислоты во время беременности нередко приводит к фолиеводефицитной анемии, что проявляется снижением уровня фолата в сыворотке крови (норма – 6–20 нг/мл) и в эритроцитах (норма – 160–640 нг/мл). Действие фолиевой кислоты тесно связано с действием витамина В₁₂, который играет важную роль в процессах метаболизма, участвует в белковом, жировом и углеводном обмене. Витамин В₁₂ является кофактором фермента гомоцистеинметилтрансферазы, участвующей в превращении гомоцистеина в метионин. Метионин важен для синтеза фосфолипидов и миелиновой оболочки нейронов, поэтому дефицит витамина В₁₂ сопровождается неврологической симптоматикой (психические расстройства,

полиневриты, фуникулярный миелоз – поражение спинного мозга). Накопление гомоцистеина из-за дефицита витамина В₁₂ или фолиевой кислоты является фактором риска развития атеросклеротических изменений. Гипергомоцистеинемия ассоциирована также с нарушениями микроциркуляции, риском тромбообразования, эндотелиальной дисфункции. Доказана взаимосвязь гипергомоцистеинемии с привычным невынашиванием, преэклампсией, хроническим дистрессом плода. При дефиците фолиевой кислоты заместительная терапия назначается в дозе 1–5 мг/сут до нормализации показателей крови. Указанная доза эффективна даже при наличии синдрома мальабсорбции. В дальнейшем прием фолиевой кислоты в дозе до 1 мг/сут должен продолжаться до окончания лактации. Лечение мегалобластной анемии, связанной с дефици-

том витамина В₁₂, производят цианокобаламином внутримышечно по 200–500 мкг/сут в течение недели, затем через день; курс лечения продолжается 4–5 недель. Другой режим лечения предусматривает назначение препарата внутримышечно в дозе 1000 мкг/сут на протяжении 2 недель, затем один раз в неделю до нормализации гематологических показателей, после чего один раз в месяц пожизненно. Для профилактики фолиеводефицитной анемии можно рекомендовать прием специализированных витаминно-минеральных комплексов. Профессор С.В. Павлович отметил, что Фемибион Наталкер – это новое поколение витаминов для беременных и кормящих женщин. Активные компоненты распределены между 2 лекарственными формами. Фемибион I Наталкер содержит, наряду с витаминами С, РР, Е, В₁, В₂, В₅, В₆, В₁₂, легкоусвояемую форму фолиевой кислоты (200 мкг метафолина). Фемибион II Наталкер содержит также докозагексаеновую кислоту и витамин E. В настоящее время существуют результаты исследования, которые доказывают, что прием подобных витаминно-минеральных комплексов до зачатия, в период беременности обеспечивает профилактику ВПР плода и способствует рождению здорового ребенка.

Заключение

Клинические исследования показывают, что у женщин, готовящихся к материнству, а также беременных женщин часто обнаруживается дефицит необходимых нутриентов. Это обуславливает необходимость коррекции рациона питания женщины и назначения ей витаминно-минеральных комплексов, таких как Фемибион I Наталкер и Фемибион II Наталкер, разработанных для приема с момента планирования беременности до 13-й недели геста-

ции и с 13-й недели беременности до конца периода лактации. Фемибион I Наталкер содержит, наряду с витаминами С, РР, Е, В₁, В₂, В₅, В₆, В₁₂, легкоусвояемую форму фолиевой кислоты (200 мкг метафолина). Метафолин позволяет обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем, снизить риск недонашенной беременности, предупредить развитие серьезных ВПР плода и способствовать рождению здорового ребенка. ☺

акушерство



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Химиотерапия и антибиотики
- Акушерство и гинекология
- Фтизиатрия
- Клиническая фармакология
- Стоматология
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (неврология и нейрогенетика)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Гастроэнтерология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Взгляд гинеколога на клинические рекомендации по ведению женщин с ИППП

На сателлитном симпозиуме в рамках XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя» д.м.н., профессором И.А. АПОЛИХИНОЙ (НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова) были проанализированы разработанные Экспертным советом Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и урогенитальными инфекциями». Рекомендации содержат информацию о современных методах клинико-диагностического обследования и лечения больных, а также особенностях ведения особых групп пациентов (например, беременные).

1

Актуальность

- Ежегодно в мире регистрируется 448 млн случаев ИППП среди взрослых людей 15–49 лет
- ИППП оказывают непосредственное влияние на показатели репродуктивного здоровья населения
- ИППП являются предотвратимой причиной бесплодия у женщин
- Наличие ИППП в 10 раз повышает риск заражения ВИЧ

Источник: [1].

2

Хламидиоз – одно из самых распространенных ИППП

- Ежегодно в мире хламидиозом заболевают 100 млн человек, а число инфицированных достигает 1 млрд
- В России заболеваемость хламидийной инфекцией в 2011 г. составила 66,3 на 100 тыс. населения
- Наибольшая инфицированность наблюдается среди населения в возрасте 17–25 лет
- Число асимптомных случаев инфекций, вызываемых *Chlamydia trachomatis*, у молодых мужчин и женщин достигает от 5 до 20%
- *Chlamydia trachomatis* – причина 50% негонококковых уретритов у мужчин
- Хламидийный цервицит – причина воспалительных заболеваний органов малого таза у 15–40% женщин
- Дети, рожденные от матерей с хламидиозом, инфицированы в 60–70% случаев: у 50% из них развивается конъюнктивит, у 10–20% – пневмония

Источник: [1], [2].

3

Диагностика хламидиоза

- *Chlamydia trachomatis* – это внутриклеточный паразит, поэтому мазок (слизь и выделения) для диагностики не информативен, необходимо брать соскоб!
- Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) обладает 100%-ной чувствительностью и специфичностью
- Посев на хламидии (культуральный метод) чувствителен на 70–90% (не предназначен для рутинной диагностики)
- Прямая иммунофлюоресценция (ПИФ), иммуноферментный анализ (ИФА) крови, реакция ИФ и экспресс-тесты не достоверны!
- Обследование половых партнеров показано не ранее 60 дней после последнего полового контакта

Источник: [1], [2], [3. С. 95].

4

Лечение хламидиоза

- Макролиды
Джозамицин 500 мг 3 р/сут – 7 дней
Азитромицин 1,0 г – однократно
- Тетрациклины
Доксициклина моногидрат 0,1 мг 2 р/сут – 7 дней
- Фторхинолоны
Офлоксацин 400 мг 2 р/сут – 7 дней
Левифлоксацин 500 мг 1 р/сут – 7 дней

! **Энзимо- и иммунотерапия не показаны, поскольку нет данных о целесообразности и эффективности их применения в комплексном лечении хламидиоза**

Источник: [1], [2], [3. С. 96–97], [4].

XIII Всероссийский научный форум «Мать и дитя»

5 Лечение хламидиоза во время беременности

- Макролиды
Джозамицин по 500 мг 3 р/сут – 7 дней

! *Лечение показано на любом сроке беременности. Запрещены к использованию доксициклина моногидрат и фторхинолоны*

Источник: [3. С. 97].

9 Диагностика уреа- и микоплазмоза

- Материал для диагностики – соскоб
- Метод ПЦР
- Посев на уреа- и микоплазмы (культуральный метод) с определением чувствительности к антибиотикам (эффektivность 70–90%)
- Микроскопическое исследование мазка отделяемого половых органов для исключения сопутствующих ИППП

Источник: [3. С. 76].

6 Контроль излеченности хламидиоза

- ПЦР-диагностика – через 1 мес.
- Культуральное исследование или методы амплификации РНК (NASBA) – через 14 дней

! *При отрицательных результатах дальнейшее наблюдение НЕ требуется*

Источник: [3. С. 97].

10 Микроскопические критерии воспаления в уретре и шейке матки

- Уретрит: ≥ 10 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения в отделяемом из уретры*
- Цервицит: ≥ 10 палочко-ядерных лейкоцитов в поле зрения в отделяемом из цервикального канала*

* при просмотре > 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа $\times 1000$

Источник: [3. С. 76].

7 Уреаплазмоз и микоплазмоз

- Не относятся к ИППП
- Выявляются у 70% сексуально активных женщин
- Выявляются у 50% женщин, страдающих бесплодием
- Выявляются у 5–20% клинически здоровых лиц
- *Mycoplasma hominis* и *U. urealyticum* при иммунодефиците, беременности могут индуцировать воспалительный процесс
- *U. urealyticum* – потенциальный возбудитель неспецифических негонококковых уретритов и воспалительных заболеваний органов малого таза

! *Уреаплазмоз – это воспалительный процесс в мочеполовых органах, когда при лабораторном обследовании обнаружена *U. urealyticum* и не выявлен другой патогенный микроорганизм, способный вызвать данное воспаление*

Источник: [1], [3. С. 74].

11 Показания для лечения уреа- и микоплазмоза

- Отсутствие других возбудителей при наличии клинической картины воспаления
- При отсутствии клинической картины – лечение обязательно для доноров спермы, а также при бесплодии и невынашивании беременности
- Половые партнеры подлежат лечению при наличии симптоматики и лабораторном обнаружении

! *При *M. hominis* u/или *Ureaplasma spp.* $\leq 10^4$ КОЕ/мл и отсутствии клинических и лабораторных признаков воспаления лечение не проводят*

Источник: [3. С. 77].

8 Показания для диагностики уреа- и микоплазмозов

- Клинико-лабораторные признаки воспаления при отсутствии других возбудителей
- Обязательное обследование, даже при отсутствии клинических проявлений, доноров спермы, при бесплодии, при невынашивании беременности и перинатальных потерях в анамнезе

! *Беременные не подлежат рутинному обследованию (только при наличии жалоб, клинической картины и если в ходе лабораторных исследований не выявлены другие возбудители)*

Источник: [3. С. 76].

12 Лечение уреа- и микоплазмоза

- Макролиды
Джозамицин 500 мг 3 р/сут – 10 дней (в том числе для беременных)
Доксициклина моногидрат 100 мг 2 р/сут – 10 дней
- Фторхинолоны
Офлоксацин 400 мг 2 р/сут – 7 дней
Левифлоксацин 500 мг 1 р/сут – 7 дней
- Необходима коррекция биоценоза влагалища (Экофемин, Лактагель и др.)

Источник: [3. С. 77].

Контроль излеченности уреа- и микоплазмоза

- Микроскопическое исследование отделяемого влагалища
- Культуральное исследование или NASBA – через 14 дней
- ПЦР – через 1 мес.

Источник: [3. С. 78].

14

Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*

- В 19,8% случаев причина уретритов у женщин и мужчин
- Обнаруживается у 7–10% женщин с цервицитами и ВЗОМТ
- У 50% женщин отмечается бессимптомное течение заболевания
- Осложненное течение инфекционного процесса:
 - сальпингоофорит (боли внизу живота схваткообразного характера, слизисто-гнойные выделения из половых путей)
 - эндометрит (тянущие боли внизу живота, межменструальные кровянистые выделения из половых путей)

Источник: [3. С. 69].

15

Лечение во время беременности

- Джозамицин 500 мг перорально 3 р/сут – 10 дней

Лечение беременных осуществляется на любом сроке беременности, при выборе антибактериального препарата следует учитывать влияние на плод, необходимо наблюдение акушера-гинеколога

Источник: [3. С. 73].

16

Контроль излеченности от *M. genitalium*

- NASBA – через 14 дней после окончания лечения
- ПЦР, ПЦР в реальном времени – не ранее 1 мес. после лечения

Источник: [3. С. 73].

17

Бактериальный вагиноз

- Первое место среди заболеваний влагалища
- Выявляется преимущественно у женщин репродуктивного возраста
- Является фактором риска развития осложненной беременности и ВЗОМТ после оперативных вмешательств и инвазивных диагностических процедур

Источник: [3. С. 15].

18

Диагностика бактериального вагиноза

- Микроскопическое исследование отделяемого влагалища наиболее информативно
- Культуральное исследование – для оценки видового и количественного состава (ОБМ $\geq 10^9$ КОЕ/мл), ассоциаций с *M. hominis* и *Ureaplasma* spp.
- Молекулярно-биологические методы исследования (ПЦР и NASBA)

Источник: [3. С. 16–17].

19

Лечение бактериального вагиноза

- Местная терапия
 - Клиндамицин крем 2% 5,0 г в аппликаторе 1 р/сут – 7 дней
 - Клиндамицин овули 100 мг 1 р/сут – 3 дня
 - Метронидазол гель 0,75% 5,0 г 1 р/сут – 5 дней
- Системная терапия
 - Метронидазол 500 мг 2 р/сут – 7 дней или 2,0 г – однократно
 - Орнидазол 500 мг 2 р/сут – 5 дней
 - Клиндамицин 300 мг 2 р/сут – 7 дней

Источник: [3. С. 18].

20

Урогенитальный кандидоз

- Наиболее часто наблюдается у женщин репродуктивного возраста
- 70–75% женщин имеют в течение жизни хотя бы один эпизод кандидозного вульвовагинита, при этом в 5–10% случаев заболевание становится рецидивирующим

Источник: [3. С. 79].

21

Лечить ли полового партнера?

- Если имеется клиника (кандидозный баланопостит, уретрит)
- Если в ходе обследования обнаружена *Candida* spp.

Частота рецидивов вульвовагинального кандидоза у женщин не зависит от проведенного профилактического лечения половых партнеров

Источник: [3. С. 79].

22

Лечение рецидивирующего урогенитального кандидоза

Поддерживающая терапия в течение 6 мес.:

- Натамицин суппозитории 100 мг 1 р/нед
- Клотримазол 500 мг вагинальная таблетка 1 р/нед
- Флуконазол 150 мг перорально 1 р/нед

Источник: [3. С. 82–83].

23

Лечение беременных

- Натамицин суппозитории 100 мг 1 р/сут – 3–6 дней (с 1-го триместра беременности)
- Клотримазол табл. 100 мг 1 р/сут – 7 дней или 1% крем 5 г 1 р/сут – 7 дней (со 2-го триместра)

Источник: [3. С. 83–84].

¹ Инфекции, передаваемые половым путем / ВОЗ. Информационный бюллетень № 110. 2011. Август // www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/ru.

² Workowski K.A., Berman S.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 // MMWR Recomm. Rep. 2010. Vol. 17. № 59 (RR-12). P. 1–110.

³ РОДВК. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и урогенитальными инфекциями. М.: ИД «Деловой экспресс», 2012. 112 с.

⁴ Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A. et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // Int. J. STD AIDS. 2010. Vol. 21. № 11. P. 729–37.

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только **НОВИНКИ** ~

~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки ~

~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям ~

~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!



Литература

Т.А. ОБОСКАЛОВА, И.Н. КОНОНОВА, Е.С. ВОРОШИЛИНА, М.Л. ТАГИНЦЕВА Особенности современного течения инфекционных процессов половых путей у женщин и пути их коррекции

1. Байрамова Г.Р., Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Оценка эффективности и безопасности применения препарата «Клиндацин» в терапии больных с бактериальным вагинозом // Гинекология. 2006. Т. 8. № 5–6. С. 14–16.
2. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии: пер. с англ. / под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 352 с.
3. Побединский Н.М., Аксенова О.А., Аксенова М.Г., Молочков В.А. Клинико-бактериологическое обоснование комплексного лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. 2006. № 6. С. 24–27.
4. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Пути повышения эффективности терапии микст-инфекций гениталий у женщин репродуктивного возраста // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 6. С. 77–80.
5. Абашиова Е.И., Боровик Н.В., Мартикайнен З.М. и др. Эффективность клиндамицина фосфата при лечении бактериального вагиноза у больных сахарным диабетом 1-го типа // Акушерство и гинекология. 2006. № 6. С. 46–49.
6. Савичева А.М. Этиологическая диагностика и терапия репродуктивно значимых инфекций // Трудный пациент. 2007. Т. 5. № 1. С. 21–28.
7. Тихомиров А.Л. Современные особенности бактериального вагиноза – так ли все просто? // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2011. № 2. С. 70–72.
8. Гомберг М.А. Современные подходы к диагностике и выбору препарата для лечения бактериального вагиноза // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2011. № 2. С. 74–76.

Е.В. УВАРОВА, З.К. БАТЫРОВА Междисциплинарные вопросы тактики ведения пациенток со сращением малых половых губ в практике педиатров и гинекологов

1. Лапченко М.Л. Гинекологические заболевания у девочек и девушек: опыт диагностики и лечения. М.: Триада-Фарм, 2004. С. 146–148.
2. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Сурков А.Г. Атопический дерматит // Лечащий врач. 2006. № 4. С. 72–78.
3. Velder M.H., Mikkelsen D.B., Bygum A. Labial agglutination in a prepubertal girl: effect of topical oestrogen // Acta Derm. Venereol. 2009. Vol. 89. № 2. P. 198–199.
4. Ridley's the vulva / Ed. by S. Neill, F. Lewis. 3rd ed. Wiley-Blackwell, 2009. P. 66.
5. Kumetz L.M., Quint E.H., Fisseha S., Smith Y.R. Estrogen treatment success in recurrent and persistent labial agglutination // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2006. Vol. 19. № 6. P. 381–384.
6. Nurzia M.J., Eickhorst K.M., Ankem M.K., Barone J.G. The surgical treatment of labial adhesions in pre-pubertal girls // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2003. Vol. 16. № 1. P. 21–23.

7. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. М.: Литтерра, 2009. 384 с.
8. Fischer G.O. Vulval disease in pre-pubertal girls // Australas J. Dermatol. 2001. Vol. 42. № 4. P. 225–234.
9. Mayoglou L., Dulabon L., Martin-Alguacil N. et al. Success of treatment modalities for labial fusion: a retrospective evaluation of topical and surgical treatments // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2009. Vol. 22. № 4. P. 247–250.
10. Papagianni M., Stanhope R. Labial adhesions in a girl with isolated premature thelarche: the importance of estrogenization // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2003. Vol. 16. № 1. P. 31–32.
11. Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J. et al. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2009. Vol. 22. № 1. P. 11–18.
12. Myers J.B., Sorensen C.M., Wisner B.P. et al. Betamethasone cream for the treatment of prepubertal labial adhesions // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2006. Vol. 19. № 6. P. 407–411.
13. Богданова Е.А. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек // Гинекология. 1999. Т. 1. № 3. С. 86–89.
14. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2000. 574 с.
15. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш. Неспецифические вагиниты у детей и подростков: детские детские проблемы // Consilium Provisorum. 2003. Т. 3. № 5.
16. Mills S.E. Histology for Pathologists. Lippincott Williams & Wilkins, 2006. 1280 p.

В.В. ВЕТРОВ, З.М. АХМЕДЖАНОВА, Т.А. ДУДНИЧЕНКО, М.С. АЙРАПЕТЯН Экстракорпоральная фармакотерапия антибиотиками у родильниц с проявлениями гнойно-септических осложнений

1. Савельева Г.М., Курцер М.А., Шалина Р.И. Материнская смертность и пути ее снижения // Акушерство и гинекология. 2009. № 3. С. 11–15.
2. Горин В.С., Серов В.Н., Бирюкова Л.А., Степанов В.В. Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита // Российский вестник акушерства и гинекологии. 2009. № 1. С. 21–28.
3. Черных С.В., Джоджуа Т.В., Кнуров И.Ю. Экстракорпоральная детоксикация и антибиотикотерапия в комплексном лечении гнойно-септических осложнений у беременных и родильниц // Информационный архив. 2008. Т. 12. № 2–3. С. 18–20.
4. Яковлева Н.В., Власов С.В. Эффективность экстракорпоральной иммунофармакотерапии в лечении женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Материалы V Российского научного форума «Мать и дитя». М., 2003. С. 505–506.
5. Марченко А.В., Карпушина И.А. Некоторые механизмы лечебного действия направленного транспорта антибиотиков // Тезисы 16-й научно-практической конференции «Методы гематифереза и квантовая терапия в клинической медицине». М., 2008. С. 73–74.
6. Bellomo R., Honoré P.M., Matson J. et al. Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis // Int. J. Artif. Organs. 2005. Vol. 28. № 5. P. 450–458.



**Е.Л. БОЙКО, А.И. МАЛЫШКИНА, Т.П. ВАСИЛЬЕВА,
А.В. КОВАЛЕВА**

**Вагиферон в терапии бактериального вагиноза
и бактериально-вирусной микст-инфекции
у небеременных женщин**

1. Лукина Н.С. Значение определения инфекционного и цитокинового статуса у женщин в прогнозе развития осложнений беременности и перинатальной патологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 27 с.
2. Колесников И.К. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 28 с.
3. Малышкина А.И. Состояние репродуктивного и соматического здоровья в супружеских парах при перинатальной гибели ребенка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 22 с.
4. Серов В.Н., Баранов И.И. Лечение урогенитальных инфекций у женщин в современных условиях // РМЖ. 2004. Т. 12. № 8. С. 52–53.
5. Мельников В.А., Стулова С.В., Ермолаева Е.В. Проблемы репродуктивного здоровья супружеских пар в современных условиях // Фундаментальные исследования. 2011. № 10. С. 118–121.
6. Бегова С.В. К вопросу о роли генитальной инфекции при рецидивирующей угрозе прерывания беременности у многорожавших женщин // Проблемы репродукции (специальный выпуск). VI Международный конгресс по репродуктивной медицине. 2012. С. 57–58.
7. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: пер. с нем. М., 2003. 424 с.
8. Савичева А.М. Особенности микробиологической диагностики репродуктивно значимых инфекций // Акушерство и гинекология. 2010. № 4. С. 11–16.
9. Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И., Алиев Р.Т. Использование макролидов в терапии дизурических расстройств, протекающих на фоне урогенитальных инфекций, у женщин репродуктивного возраста // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11. С. 77–81.
10. Check J.H. Luteal Phase Support in assisted reproductive technology treatment: focus on Endometrin(R) (progesterone) vaginal insert // Ther. Clin. Risk Manag. 2009. Vol. 5. № 4. P. 403–407.
11. Montville C.P., Khabbaz M., Aubuchon M. et al. Luteal support with intravaginal progesterone increases clinical pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome using letrozole for ovulation induction // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94. № 2. P. 678–683.
12. Mui Lam P., Chun Cheung M., Ping Cheung L. et al. Effects of early luteal-phase vaginal progesterone supplementation on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer // Gynecol. Endocrinol. 2008. Vol. 24. № 12. P. 674–680.
13. Lan V.T., Tuan P.H., Canh L.T. et al. Progesterone supplementation during cryopreserved embryo transfer cycles: efficacy and convenience of two vaginal formulations // Reprod. Biomed. Online. 2008. Vol. 17. № 3. P. 318–323.
14. Livadas S., Boutzios G., Economou F. et al. The effect of oral micronized progesterone on hormonal and metabolic parameters in anovulatory patients with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. 2009. Vol. 2010. Vol. 94. № 1. P. 242–246.
15. Pelinescu-Onciul D. Subchorionic hemorrhage treatment with dydrogesterone // Gynecol. Endocrinol. 2007. Vol. 23. Suppl. 1. P. 77–81.
16. Karag'ozova Zh., Chernev T., Atanasova D. et al. Hormonal treatment of recurrent spontaneous abortions // Akush. Ginekol. (Sofia). 2007. Vol. 46. № 3. P. 3–7.
17. Cetingoz E., Cam C., Sakalli M. et al. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial // Arch. Gynecol. Obstet. 2011. Vol. 283. № 3. P. 423–429.
18. Campagnoli C., Ambroggio S., Lotano M.R., Peris C. et al. Progestogen use in women approaching the menopause and breast cancer risk // Maturitas. 2009. Vol. 62. № 4. P. 338–342.
19. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study // Circulation. 2007. Vol. 115. № 7. P. 840–845.
20. Gonne J., Esfandyari T., Camilleri M. et al. Effect of female sex hormone supplementation and withdrawal on gastrointestinal and colonic transit in postmenopausal women // Neurogastroenterol. Motil. 2006. Vol. 18. № 10. P. 911–918.
21. Caufriez A. Hormonal replacement therapy (HRT) in postmenopause: a reappraisal // Ann. Endocrinol. (Paris). 2007. Vol. 68. № 4. P. 241–250.
22. Goletiani N.V., Keith D.R., Gorsky S.J. Progesterone: review of safety for clinical studies // Exp. Clin. Psychopharmacol. 2007. Vol. 15. № 5. P. 427–444.
23. Wang C.W., Horng S.G., Chen C.K. et al. Ovulation induction with tamoxifen and alternate-day gonadotrophin in patients with thin endometrium // Reprod. Biomed. Online. 2008. Vol. 17. № 1. P. 20–26.
24. Ceyhan S.T., Basaran M., Kemal Duru N. et al. Use of luteal estrogen supplementation in normal responder patients treated with fixed multidose GnRH antagonist: a prospective randomized controlled study // Fertil. Steril. 2008. Vol. 89. № 6. P. 1827–1830.
25. Fatemi H.M. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? // Reprod. Biomed. Online. 2009. Vol. 19. Suppl. 4. P. 4331.
26. Fatemi H.M., Bourgain C., Donoso P. et al. Effect of oral administration of dydrogesterone versus vaginal administration of natural micronized progesterone on the secretory transformation

**Микронизированный прогестерон: опыт применения
препарата врачами-гинекологами из Индии**

1. Friedler S., Raziell A., Schachter M. et al. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration // Hum. Reprod. 1999. Vol. 14. № 8. P. 1944–1948.
2. Marinov B., Petkova S., Dukovski A. et al. Utrogestan and high risk pregnancy // Akush. Ginekol. (Sofia). 2004. Vol. 43. № 5. P. 22–24.
3. Smitz J., Devroey P., Faguer B. et al. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement // Hum. Reprod. 1992. Vol. 7. № 2. P. 168–175.
4. Geber S., Moreira A.C., de Paula S.O., Sampaio M. Comparison between two forms of vaginally administered progesterone for luteal phase support in assisted reproduction cycles // Reprod. Biomed. Online. 2007. Vol. 14. № 2. P. 155–158.



Литература

- of endometrium and luteal endocrine profile in patients with premature ovarian failure: a proof of concept // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 5. P. 1260–1263.
22. *Choavaratana R., Manoch D.* Efficacy of oral micronized progesterone when applied via vaginal route // *J. Med. Assoc. Thai.* 2004. Vol. 87. № 5. P. 455–458.
23. *Blake E.J., Norris P.M., Dorfman S.F. et al.* Single and multidose pharmacokinetic study of a vaginal micronized progesterone insert (Endometrin) compared with vaginal gel in healthy reproductive-aged female subjects // *Fertil Steril.* 2010. Vol. 94. № 4. P. 1296–1301.
24. *Sotiriadis A., Papatheodorou S., Makrydimas G.* Threatened miscarriage: evaluation and management // *BMJ.* 2004. Vol. 329. № 7458. P. 152–155.
25. *Schüssler P., Kluge M., Yassouridis A. et al.* Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women // *Psychoneuroendocrinology.* 2008. Vol. 33. № 8. P. 1124–1131.
26. *Czajkowski K., Sienko J., Mogilinski M. et al.* Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 87. № 3. P. 613–618.
10. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Егорова Е.Ю., Рудаков К.В.* Систематический анализ молекулярных механизмов воздействия омега-3 на аритмию // *Кардиология.* 2011. № 5. С. 37–49.
11. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report / NCEP III // *Circulation.* 2002. Vol. 106. № 25. P. 3143–3421.
12. *Sarwar N., Danesh J., Eiriksdottir G. et al.* Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies // *Circulation.* 2007. Vol. 115. № 4. P. 450–458.
13. *Goodnight S.H. Jr., Harris W.S., Connor W.E.* The effects of dietary omega 3 fatty acids on platelet composition and function in man: a prospective, controlled study // *Blood.* 1981. Vol. 58. № 5. P. 880–885.
14. *Torreon C., Jung U.J., Deckelbaum R.J.* n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: actions and molecular mechanisms // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007. Vol. 77. № 5–6. P. 319–326.
15. *Torshin I.Yu.* Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY: Nova, 2009. 366 p.

**О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, Н.В. КЕРИМКУЛОВА,
Е.В. МОЗГОВАЯ, О.А. ЛИМАНОВА**

**О возможности использования стандартизированных форм
омега-3 ПНЖК в терапии и профилактике тромбофилий.
Биоинформационный анализ данных молекулярной
физиологии и доказательной медицины**

1. *Тетрашвили Н.К., Громова О.А., Серов В.Н.* Использование цитрата магния позволяет осуществить профилактику преждевременных родов у беременных с высоким риском невынашивания // *РМЖ. Акушерство и гинекология.* 2012. № 3. С. 846–851.
2. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Грачева О.Н.* Крупномасштабные клинические исследования омега-3 ПНЖК: об эффективности, доказательности и перспективах // *Сердце.* 2011. № 5. С. 263–272.
3. *Gates S., Brocklehurst P., Davis L.J. et al.* Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. № 2. CD001689.
4. *Di Micco P., D'uva M., Strina I. et al.* Recurrent pregnancy loss and thrombophilia // *Clin. Lab.* 2007. Vol. 53. № 5–6. P. 309–314.
5. *Baek K.H., Lee E.J., Kim Y.S.* Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms // *Trends Mol. Med.* 2007. Vol. 13. № 7. P. 310–317.
6. *Rodger M.A., Paidas M.* Do thrombophilias cause placenta-mediated pregnancy complications? // *Semin. Thromb. Hemost.* 2007. Vol. 33. № 6. P. 597–603.
7. *Gupta S., Agarwal A., Banerjee J., Alvarez J.G.* The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2007. Vol. 62. № 5. P. 335–347.
8. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Рудаков К.В.* Резольвины и нейтропротектины: систематический анализ нейтропротективных производных омега-3 ПНЖК // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011. № 11.
9. *Ueshima H., Stamler J., Elliott P. et al.* Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure: INTERMAP study // *Hypertension.* 2007. Vol. 50. № 2. P. 313–319.
16. *Гусев Е.И., Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В.* Систематический анализ мирового опыта изучения неврологических эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 1. Омега-3 ПНЖК и когнитивный потенциал // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011. № 12.
17. *Журавлев Ю.И.* Об алгебраическом подходе к решению задач распознавания или классификации // *Проблемы кибернетики.* 1978. Вып. 33. С. 5–68.
18. *Рудаков К.В.* Универсальные и локальные ограничения в проблеме коррекции эвристических алгоритмов // *Кибернетика.* 1987. № 2. С. 30–35.
19. *Рудаков К.В., Торшин И.Ю.* Вопросы разрешимости задачи распознавания вторичной структуры белка // *Информатика и ее применение.* 2010. Т. 4. № 2. С. 25–35.
20. *Рудаков К.В.* О проблемах классификации значений признаков в задачах распознавания // *Международная конференция «Интеллектуализация обработки информации» (ИОИ-8).* Кипр, г. Пафос, 17–23 октября 2010 г. Сб. докл. М.: МАКС Пресс, 2010. С. 81–82.
21. *O'Connell S.M., Impeduglia T., Hessler K. et al.* Autologous platelet-rich fibrin matrix as cell therapy in the healing of chronic lower-extremity ulcers // *Wound Repair. Regen.* 2008. Vol. 16. № 6. P. 749–756.
22. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю.* Интеллектуальные способности: омега-3 ПНЖК и когнитивное развитие детей // *Практическая медицина.* 2011. Т. 11. № 5. С. 16–21.
23. *Barden A., Mas E., Henry P. et al.* The effects of oxidation products of arachidonic acid and n3 fatty acids on vascular and platelet function // *Free Radic. Res.* 2011. Vol. 45. № 4. P. 469–476.
24. *Nieuwenhuys C.M., Feijge M.A., Offermans R.F. et al.* Modulation of rat platelet activation by vessel wall-derived prostaglandin and platelet-derived thromboxane: effects of dietary fish oil on thromboxane-prostaglandin balance // *Atherosclerosis.* 2001. Vol. 154. № 2. P. 355–366.
25. *Kaminski W.E., Jendraschak E., Kiefl R., von Schacky C.* Dietary omega-3 fatty acids lower levels of platelet-derived growth factor mRNA in human mononuclear cells // *Blood.* 1993. Vol. 81. № 7. P. 1871–1879.



Литература

26. Ramaprasad T.R., Baskaran V., Krishnakantha T.P., Lokesh B.R. Modulation of antioxidant enzyme activities, platelet aggregation and serum prostaglandins in rats fed spray-dried milk containing n-3 fatty acid // *Mol. Cell. Biochem.* 2005. Vol. 277. № 1–2. P. 19–26.
27. Akiba S., Murata T., Kitatani K., Sato T. Involvement of lipoxygenase pathway in docosapentaenoic acid-induced inhibition of platelet aggregation // *Biol. Pharm. Bull.* 2000. Vol. 23. № 11. P. 1293–1297.
28. Chen P., Vericel E., Lagarde M., Guichardant M. Poxyttrins, a class of oxygenated products from polyunsaturated fatty acids, potently inhibit blood platelet aggregation // *FASEB J.* 2011. Vol. 25. № 1. P. 382–388.
29. Guillot N., Caillet E., Laville M. et al. Increasing intakes of the long-chain omega-3 docosahexaenoic acid: effects on platelet functions and redox status in healthy men // *FASEB J.* 2009. Vol. 23. № 9. P. 2909–2916.
30. Massey R.U. Reflections from the Dean's office // *Conn. Med.* 1976. Vol. 40. № 3. P. 212.
31. Prisco D., Filippini M., Francalanci I. et al. Effect of n-3 fatty acid ethyl ester supplementation on fatty acid composition of the single platelet phospholipids and on platelet functions // *Metabolism.* 1995. Vol. 44. № 5. P. 562–569.
32. Tremoli E., Maderna P., Marangoni F. et al. Prolonged inhibition of platelet aggregation after n-3 fatty acid ethyl ester ingestion by healthy volunteers // *Am. J. Clin. Nutr.* 1995. Vol. 61. № 3. P. 607–613.
33. Umemura K., Toshima Y., Asai F., Nakashima M. Effect of dietary docosahexaenoic Acid supplementation on platelet function: studies in the rat femoral artery thrombosis model // *Platelets.* 1994. Vol. 5. № 4. P. 214–218.
34. Vanschoonbeek K., Wouters K., van der Meijden P.E. et al. Anticoagulant effect of dietary fish oil in hyperlipidemia: a study of hepatic gene expression in APOE2 knock-in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. № 11. P. 2023–2029.
35. Yang Y.B., Li P., Liu M.L. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on hemorheology and coagulation in atherosclerotic rats // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010. Vol. 90. № 28. P. 2004–2007.
36. Mori Y., Nobukata H., Harada T. et al. Long-term administration of highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester improves blood coagulation abnormalities and dysfunction of vascular endothelial cells in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats // *Endocr. J.* 2003. Vol. 50. № 5. P. 603–611.
37. Nobukata H., Ishikawa T., Obata M., Shibutani Y. Long-term administration of highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester prevents diabetes and abnormalities of blood coagulation in male WBN/Kob rats // *Metabolism.* 2000. Vol. 49. № 7. P. 912–919.
38. Vanschoonbeek K., Feijge M.A., Paquay M. et al. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level and thrombin generation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. № 9. P. 1734–1740.
39. Nieuwenhuys C.M., Feijge M.A., Vermeer C. et al. Vitamin K-dependent and vitamin K-independent hypocoagulant effects of dietary fish oil in rats // *Thromb. Res.* 2001. Vol. 104. № 2. P. 137–147.
40. Del Turco S., Basta G., Lazzarini G. et al. Effect of the administration of n-3 polyunsaturated fatty acids on circulating levels of microparticles in patients with a previous myocardial infarction // *Haematologica.* 2008. Vol. 93. № 6. P. 892–899.
41. Mor G. Inflammation and pregnancy: the role of toll-like receptors in trophoblast-immune interaction // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008. Vol. 1127. P. 121–128.
42. Romero R., Gotsch F., Pineles B., Kusanovic J.P. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury // *Nutr. Rev.* 2007. Vol. 65. № 12. Pt. 2. P. S194–S202.
43. Schwab J.M., Chiang N., Arita M., Serhan C.N. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes // *Nature.* 2007. Vol. 447. № 7146. P. 869–874.
44. Dona M., Fredman G., Schwab J.M. et al. Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets // *Blood.* 2008. Vol. 112. № 3. P. 848–855.
45. Von Schacky C., Angerer P., Kothny W. et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 130. № 7. P. 554–562.
46. Sampath H., Ntambi J.M. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism // *Annu Rev. Nutr.* 2005. Vol. 25. P. 317–340.
47. Worgall T.S., Sturley S.L., Seo T. et al. Polyunsaturated fatty acids decrease expression of promoters with sterol regulatory elements by decreasing levels of mature sterol regulatory element-binding protein // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273. № 40. P. 25537–25540.
48. Hashimoto M., Hossain S., Shido O. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid withstands dietary cholesterol-induced decreases in platelet membrane fluidity // *Mol. Cell. Biochem.* 2006. Vol. 293. № 1–2. P. 1–8.
49. Nomura S., Kanazawa S., Fukuhara S. Effects of eicosapentaenoic acid on platelet activation markers and cell adhesion molecules in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes Complications.* 2003. Vol. 17. № 3. P. 153–159.
50. Wada M., DeLong C.J., Hong Y.H. et al. Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with arachidonic acid-derived versus eicosapentaenoic acid-derived substrates and products // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. № 31. P. 22254–22256.
51. Serhan C.N., Chiang N., van Dyke T.E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 8. № 5. P. 349–361.
52. Mori T.A., Watts G.F., Burke V. et al. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men // *Circulation.* 2000. Vol. 102. № 11. P. 1264–1269.
53. Lorenz R., Spengler U., Fischer S. et al. Platelet function, thromboxane formation and blood pressure control during supplementation of the Western diet with cod liver oil // *Circulation.* 1983. Vol. 67. № 3. P. 504–511.
54. Mori T.A. Omega-3 fatty acids and blood pressure // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2010. Vol. 56. № 1. P. 83–92.
55. Goodfellow J., Bellamy M.F., Ramsey M.W. et al. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35. № 2. P. 265–270.
56. De Berrazueta J.R., Gómez de Berrazueta J.M., Amado Señaris J.A. et al. A diet enriched with mackerel (*Scomber scombrus*)-derived products improves the endothelial function in a senior population (Prevencion de las Enfermedades Cardiovasculares: Estudio Santona: PECES project) // *Eur. J. Clin. Invest.* 2009. Vol. 39. № 3. P. 165–173.



Литература

57. Anderson J.S., Nettleton J.A., Herrington D.M. et al. Relation of omega-3 fatty acid and dietary fish intake with brachial artery flow-mediated vasodilation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 92. № 5. P. 1204–1213.
58. Lawson D.L., Mehta J.L., Saldeen K. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids augment endothelium-dependent vasorelaxation by enhanced release of EDRF and vasodilator prostaglandins // *Eicosanoids*. 1991. Vol. 4. № 4. P. 217–223.
59. Eid H.M., Arnesen H., Hjerkin E.M. et al. Effect of diet and omega-3 fatty acid intervention on asymmetric dimethylarginine // *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2006. Vol. 3. P. 4.
60. Грачева О.Н., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани во время беременности. М.: Миклош, 2012. 156 с.
61. Yaqoob P., Calder P.C. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation in the arterial wall // *Eur. J. Med. Res.* 2003. Vol. 8. № 8. P. 337–354.
62. Kruger M.C., Coetzee M., Haag M., Weiler H. Long-chain polyunsaturated fatty acids: selected mechanisms of action on bone // *Prog. Lipid. Res.* 2010. Vol. 49. № 4. P. 438–449.
63. Hogstrom M., Nordstrom P., Nordstrom A. n-3 Fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. № 3. P. 803–807.
64. Weiler H., Fitzpatrick-Wong S., Schellenberg J. et al. Maternal and cord blood long-chain polyunsaturated fatty acids are predictive of bone mass at birth in healthy term-born infants // *Pediatr. Res.* 2005. Vol. 58. № 6. P. 1254–1258.
65. Kanmaz T., Karakayali H., Sakallioglu A.E. et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine protects against wound contraction in experimental skin burn injury // *J. Invest. Surg.* 2004. Vol. 17. № 1. P. 15–22.
66. Larson M.K., Shearer G.C., Ashmore J.H. et al. Omega-3 fatty acids modulate collagen signaling in human platelets // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011. Vol. 84. № 3–4. P. 93–98.
67. Din J.N., Harding S.A., Valerio C.J. et al. Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man // *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 197. № 1. P. 290–296.
68. Steffen L.M., Folsom A.R., Cushman M. et al. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology // *Circulation*. 2007. Vol. 115. № 2. P. 188–195.
69. Nordoy A., Svensson B., Hansen J.B. Atorvastatin and omega-3 fatty acids protect against activation of the coagulation system in patients with combined hyperlipemia // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. № 4. P. 690–697.
70. Gajos G., Rostoff P., Undas A., Piwowarska W. Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. № 16. P. 1671–1678.
71. Lev E.I., Solodky A., Harel N. et al. Treatment of aspirin-resistant patients with omega-3 fatty acids versus aspirin dose escalation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. № 2. P. 114–121.
72. Carta G., Iovenitti P., Falciglia K. Recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies: prophylactic treatment with low-dose aspirin and fish oil derivatives // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 32. № 1. P. 49–51.
73. Громова О.А., Баранов А.А., Кошелева Н.Г. и др. Роли различных форм омега-3 ПНЖК в акушерстве и неонатологии: публикация в рамках реализации Национального проекта «Здоровье». М., 2009. 64 с.

А.Л. УНАНЯН, Ю.М. КОССОВИЧ

Современный взгляд на проблему трубно-перитонеального бесплодия

1. Айрян Э.К. Частота трубно-перитонеального бесплодия у женщин, перенесших перитонит в детском возрасте: сб. тезисов медицинской интернет-конференции. 2012. Т. 2. № 2. С. 148.
2. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1088 с.
3. Гаспаров А.С., Волков Н.И., Гатаулина Р.Г., Меликян А.Г. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин // *Проблемы репродукции*. 1999. № 2. С. 43–45.
4. Гойгова М.С. Роль ранней комплексной реабилитации женщин с трубно-перитонеальным бесплодием после реконструктивно-пластических операций в восстановлении репродуктивной функции: дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2009. 166 с.
5. Клинышкова Т.В. Трубно-перитонеальное бесплодие на фоне восходящей хламидийной инфекции // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007. № 2. С. 35–37.
6. Маргуани Ф.А. Роль эндоскопической хирургии в диагностике и лечении различных форм женского бесплодия // *Проблемы репродукции*. 2003. Т. 9. № 1. С. 61–64.
7. Теплова С.Н., Медведев Б.И., Узлова Т.В. Этиология и характер системных нарушений иммунитета при трубно-перитонеальном бесплодии // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2001. № 4. С. 93–95.
8. Узлова Т.В., Теплова С.Н., Медведев Б.И. Нарушения иммунологической реактивности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2004. № 4. С. 82–83.
9. Корсаков В.С., Забелкина О.А., Исакова А.А. и др. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО // *Проблемы репродукции*. 2005. № 2. С. 39–42.
10. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин Ю.К., Богош П.Г. Современные подходы к терапии ограниченной склеродермии // *Иммунология*. 2006. № 2. С. 126–128.
11. Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В. Возможности применения препарата Лонгидаза в комплексной терапии патологических изменений эндометрия // *Русский медицинский журнал*. 2008. № 19. С. 1248–1251.
12. Литвак О.Г. Прогнозирование исхода лапароскопической коррекции трубно-перитонеального бесплодия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 21 с.
13. Dechaud H., Anahory T., Aligier N. et al. Salpingectomy for repeated embryo nonimplantation after in vitro fertilization in patients with severe tubal factor infertility // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2000. Vol. 17. № 4. P. 200–206.
14. Овсянникова Т.В., Корнеева И.Е. Бесплодный брак // *Акушерство и гинекология*. 1998. № 1. С. 32–36.

Менорасе

Безопасная альтернатива гормонам при менопаузе

Сбалансированный комплекс из 22 важных компонентов, удовлетворяющих специфическим требованиям женского метаболизма и физиологии во время и после менопаузы и необходимых для естественного синтеза организмом гаммалинолевой кислоты - предшественника простагландина Е, участвующего в регуляции гормонального баланса и ослабляющего симптомы менопаузы.

Регулярный прием всего 1 капсулы в день позволяет женщине существенно снизить проявления неприятных и нежелательных симптомов этого периода, не подвергая свое здоровье риску появления побочных эффектов и осложнений, присущих гормонотерапии (избыточный вес, онкозаболевания, усиленный рост волос на лице и пр.).

Оптимально подобранная формула препарата:

- уменьшает приливы и ночные поты;
- снижает приступы сердцебиения;
- повышает жизненный тонус;
- защищает от утомляемости и стрессов;
- уменьшает беспокойство, депрессию и раздражительность;
- улучшает абсорбцию кальция и помогает предотвратить остеопороз;
- поддерживает здоровый сон;
- сохраняет вагинальную секрецию для активной сексуальной жизни.

Эффективность МЕНОПЕЙС была доказана клиническими испытаниями в Центре по изучению климактерического синдрома МОНИИАГ.



Продано в Великобритании, Vitabiotics Ltd., 1 Apsley Way, London, NW2 7HF, United Kingdom.
www.vitabiotics.com. Представительство в России: ООО "ВИТАБИОТИКС", 115201,
Москва, Каширский проезд 21/10. Тел./факс: +7(495)988-3927. www.vitabiotics.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.


VITABIOTICS
WHERE NATURE MEETS SCIENCE

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

DR. REDDY'S

femibion®

Забота о женском здоровье

NATALCARE

**Уникальный
Метафолин-содержащий комплекс**

с момента планирования беременности
до 12-й недели



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

с 13-й недели беременности
до конца периода лактации



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

*Материнская любовь начинается
задолго до рождения ребенка*

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

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

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