

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в акушерстве и гинекологии

№ 3
май 2008

Комбинированная терапия остеопороза

Первичная профилактика рака шейки матки

Клиника невынашивания беременности

Тема номера:

**ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ
ГОРМОНОТЕРАПИЯ**





2008

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения и
социального развития Российской
Федерации
Федеральное агентство по развитию
высокотехнологичной медицинской
помощи
ФГУ Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
Росмедтехнологий
Российское общество
акушеров-гинекологов
ЗАО «МЕДИ Экспо»



ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ

МАТЬ И ДИТЯ

30 сентября - 2 октября

МОСКВА, Центр международной торговли

10-я Международная медицинская
специализированная выставка

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА



Тел.: (495) 938-9211
Факс: (495) 938-2458

e-mail: expo@mediexpo.ru
<http://www.mediexpo.ru>



МЕДИ Экспо



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



Здравоохранение сегодня: государственная политика, экономика, менеджмент в области гинекологии, репродуктивного здоровья женщин и матерей России.

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

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

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

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

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

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

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

– **Медицинское страхование** в данной сфере.

Основные рубрики журнала

Здравоохранение сегодня

Фармакоэкономика

Эффективная фармакотерапия

Доказательная медицина

Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей

Наука

Компании и их продукция

Социальная ответственность бизнеса

Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ

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

Со второго полугодия 2006 года – включение в подписные каталоги. Подписка на почте во всех субъектах РФ через подписные агентства: «Роспечать», «Пресса России», Объединенный каталог, альтернативные и региональные агентства.

Специализированное распространение:

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

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

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

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



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

Редакция журнала:

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

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

научный редактор **Е. Приходько**
(e-mail: prihodko.04@mail.ru)

арт-директор **Д. Иллин**
дизайнер **Г. Шингарев**

выпускающий редактор **А. Смолякова**

ответственный секретарь **Е. Березняк**
(e-mail: editor@webmed.ru)

корректор **И. Суровцева**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**

менеджер по рекламе **З. Аникина**

менеджер по организации конференций **А. Зайцева**

Редакционный совет:

Башмакова Н.В. (Екатеринбург)

Гаспаров А.И. (Москва)

Гриндич А.Л. (Московская область)

Мальцева Л.И. (Казань)

Мурашко Л.Е. (Москва)

Орлов В.И. (Ростов-на-Дону)

Пестрикова Т.Ю. (Хабаровск)

Подзолкова Н.М. (Москва)

Прилепская В.Н. (Москва)

Радзинский В. Е. (Москва)

Савельева Г. М. (Москва)

Сметник В.П. (Москва)

Тамазян Г.В. (Московская область)

Тихомиров А. Л. (Москва)

контактная информация:

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр.3, офис 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 17 000 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

№ 106-7705Л от 08.09.2005 г.

Май 2008

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости	4
здравоохранение сегодня	
Акушерско-гинекологическая помощь в Нижегородской области	6
тема номера: заместительная гормонотерапия	
Л.А. Марченко, Л.Б. Бутарева, Г.И. Табеева Повышение комплаентности и безопасности заместительной гормонотерапии у больных с преждевременной недостаточностью яичников	10
невывашивание беременности	
В.М. Сидельникова Неполноценная лютеиновая фаза в клинике невынашивания беременности	16
онкогинекология	
В.Н. Коновалова Перспективы химиопрофилактики рака молочной железы	22
лекции для врачей	
В.И. Кисина Клинико-лабораторная диагностика и лечение урогенитальных инфекций с позиции доказательной медицины	28
В.Н. Прилепская, О.В. Быковская Вагиниты и экзоцервициты – звенья одной цепи	34
клинические исследования	
Р.А. Ханферян, О.В. Боровиков, И.О. Боровиков, В.А. Закиева, М.Р. Щербань Клинико-иммунологическая эффективность лечения рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза с системным и местным применением Генферона	38
форум (конференции, выставки, семинары)	
Международная научно-практическая конференция «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее»	50
Первичная профилактика рака шейки матки	52
Актуальные проблемы генитальных инфекций	56
Инфекции мочевых путей: алгоритмы диагностики и лечения	60
Репродуктивное здоровье семьи – фактор демографического благополучия	66
Новость года: комбинированная терапия остеопороза	70

Неправильное питание может вызвать выкидыш

Несбалансированное питание будущей матери до и во время беременности негативно влияет на плод, увеличивая вероятность выкидыша или рождения большого ребенка. К такому заключению пришли ученые из университета Соусэмптона (Великобритания). Как показали проведенные ими исследования, в которых приняли участие более 380 беременных женщин на разных сроках беременности, именно от особенностей питания зависит такой важный для плода показатель, как интенсивность кровообращения в плаценте. У женщин, которые получают недостаточно сбалансированное питание или просто

едят слишком мало, плацентарный кровоток снижается в несколько раз. В результате плод становится беззащитен против даже кратковременных приступов гипоксии, характерных для последних недель беременности. Кроме того, ребенок, рожденный такой женщиной, с высокой степенью вероятности будет предрасположен к таким заболеваниям, как сахарный диабет и атеросклероз. «Современные женщины делают все, чтобы остаться худыми и стройными, – говорит руководитель исследования, доктор Кейт Годфри. – И, к сожалению, иногда тем самым они вредят и себе, и своим будущим детям».

Источник: www.medicus.ru

Прием фолиевой кислоты уменьшает риск отслойки плаценты

Прием фолиевой кислоты и других витаминных добавок до или во время беременности, возможно, уменьшает риск отслойки плаценты, сообщают норвежские исследователи. Доктор Роу М. Нильсен (University of Bergen) и коллеги изучили данные по более чем 280000 родам, зарегистрированных в Норвегии. Всего было зарегистрировано 1070 случаев отслойки плаценты. По сравнению с группой пациенток, не применявших фолиевую кислоту, женщины, ее принимавшие, имели откорректированное отношение шансов для отслойки плаценты 0,81. Самый большой эффект был замечен у пациенток, которые использовали и фолиевую кислоту, и поливитамины (откорректированное отношение шансов 0,68). Доктор Нильсен отметил, что если полученный эффект будет доказан в интервенционных исследованиях, «это расширит существующие рекомендации об адекватном потреблении фолиевой кислоты до и на ранних сроках беременности для предотвращения формирования дефектов нервной трубки».

Источник: www.solvay-pharma.ru

Системная красная волчанка и беременность

Системная красная волчанка (СКВ) – болезнь, поражающая, прежде всего, женщин репродуктивного возраста. Частота спонтанных прерываний беременности, преэклампсий у женщин с СКВ так же часты, как и повышенный риск преждевременных родов и перинатальных потерь. Возникновение спонтанного прерывания беременности тесно связано с присутствием антифосфолипидных антител. Болезнь не является противопоказанием к беременности, но лучше ее планировать после шестимесячного периода ремиссии. Женщинам с СКВ рекомендованы регулярные визиты к акушеру и ревматологу для своевременного распознавания возможных осложнений и назначения мер коррекции. Недавние исследования показывают положительные результаты в случае профилактического лечения неонатальной СКВ. Пренатальный уход рекомендовано проводить в институте, где акушеры подготовлены и знакомы с осложнениями СКВ, где есть возможность консультаций ревматолога и возможность вынашивания детей с малым весом.

Источник: www.medline.ru

Антикоагулянты в терапии невынашивания беременности

Ученые из Центра репродуктивной иммунологии и генетики (Сан-Франциско, США) провели исследование, целью которого являлось определение влияния терапии антикоагулянтами, внутривенными иммуноглобулинами, а также ингибитором фактора некроза опухоли на уровень рождения живых детей у женщин с привычным невынашиванием беременности. Ретроспективно были оценены истории болезни 75 пациенток, имевших в анамнезе привычное невынашивание беременности. Популяция была разделена на 3 группы: I группа – 21 пациентка, пролеченная антикоагулянтами, II группа – 37 пациенток, пролеченных антикоагулянтами совместно с в/в введением иммуноглобулина, III группа – 17 пациенток, лечение которых осуществля-

лось антикоагулянтами с в/в введением иммуноглобулина и использованием ингибиторов фактора некроза опухоли. Показатель рождения живых детей составил 19% – в I группе; 54% – во II группе; 71% – в III группе. В уровнях рождения живых детей в группах II и III не было получено статистически значимых различий. Данные свидетельствуют о том, что назначение иммуноглобулина женщинам с привычным невынашиванием беременности или иммуноглобулина с ингибитором фактора некроза опухоли в дополнение к терапии антикоагулянтами улучшает показатели рождения живых детей по сравнению с монотерапией антикоагулянтами.

Источник: www.solvay-pharma.ru

Повторная беременность не влияет на сосуды

Исследователи из Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Medical College of Cornell University, New York, USA, провели работу по изучению гипотезы о том, что беременность связана с ремоделированием сосудов, приводящим к повышению их эластичности, что может наблюдаться и при последующих беременностях. В исследовании приняли участие 41 женщина, имевшая в анамнезе несколько родов. Сравнивались показатели среднего артериального давления в данную и предыдущую беременности. В результате не было обнаружено до-

стоверных различий в показателях среднего артериального давления, кроме как в третьем триместре беременности. Таким образом, исследователи приходят к выводу, что их данные не подтверждают гипотезу о сосудистом ремоделировании при беременности, приводящим к повышению эластичности сосудов, что может наблюдаться и при последующих беременностях. Данные этой гипотезы могли быть обусловлены демографическими различиями популяции и предварительным отбором в исследование.

Источник: www.solvay-pharma.ru

Гормональная контрацепция и инсульт

Фrancine Grodstein (ScD, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts) и коллеги оценили риск возникновения инсульта, связанный с приемом гормональной терапии у 121700 женщин в возрасте от 30 до 55 лет на момент включения в исследование. По сравнению с женщинами, которые никогда не использовали гормоны, те, кто в момент исследования применял гормональную терапию, имели повышенный риск развития инсульта (39% при приеме эстрогенов и 27% при приеме эстрогенов совместно с прогестинами). Результаты исследования показали, что гормональная терапия связана с повышением риска возникновения инсульта, независимо от режима приема гормональной терапии или времени начала ее использования. Исходя из данных исследования, ученые предполагают, что риск инсульта может быть минимизирован более низкими дозами и более коротким курсом приема гормональной терапии.

Источник: www.solvay-pharma.ru

Предиктор менопаузы

Исследователь Джером Ван Диссельдорп (University Medical Center Utrecht, Netherlands) считает, что антимюллеровский гормон (АМГ) может быть более точным предиктором наступления менопаузы, нежели хронологический возраст женщины. Ван Диссельдорп и коллеги создали модель, основанную на уровнях АМГ у фертильных женщин. Следующий шаг должен показать, достигают ли женщины менопаузы в соответствии с моделью. «Пока что, похоже, что АМГ чувствителен для определения возраста наступления менопаузы с точностью один или два года», — говорит доктор Диссельдорп. Уровни АМГ в крови отражают число фолликулов в яичниках женщины. Эти фолликулы способны к репродукции, обеспечивая ежемесячную овуляцию. Низкие уровни АМГ в крови связаны с малым количеством фолликулов в яичниках. АМГ может оказаться еще более полезным маркером фертильности, чем широко используемый фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), потому что в отличие от ФСГ уровни АМГ не меняются в зависимости от менструального цикла.

Источник: www.solvay-pharma.ru

Холин снижает риск развития рака

Ученые из университета Северной Каролины выявили большое количество холина в яйцах. Именно это питательное вещество служит профилактическим средством для снижения риска развития рака молочной железы. Специалисты университета привлекли к участию в эксперименте 3 тыс. женщин, которые включали в свой ежедневный рацион яйца. По результатам проведенного исследования были сделаны выводы о том, что содержание в большом количестве холина в организме значительно сокращается риск развития рака молочной железы. Оптимальным количеством этого вещества считается 450 мг и выше. Также была отмечена важность присутствия холина в организме беременных и кормящих женщин, поскольку он оказывает влияние на формирование плода и предотвращает развитие врожденных дефектов. По этой причине ученые рекомендуют всем женщинам, в качестве профилактики, включать в свой ежедневный рацион не менее двух-трех яиц.

Источник: medline.ru

Факторы апоптоза и беременность

В Турции провели исследование, цель которого состояла в сравнении уровней экспрессии плацентой маркеров апоптоза в первом триместре беременности у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности и с искусственно прерванной беременностью. Уровни экспрессии плацентой Fas и Fas ligand (маркеров апоптоза) в первом триместре беременности сравнивались в группе женщин с самопроизвольным прерыванием беременности и группе пациенток с искусственным прерыванием нормально протекающей беременности. В результате проточный цитометрический анализ показал, что плацентарная экспрессия FasL была значительно ниже в случаях аномальных беременностей. Тем не менее такого различия не наблюдалось в экспрессии Fas. Ученые пришли к заключению, что FasL плаценты может быть вовлечен в процессы поддержания беременности иммунной системой, гарантируя, таким образом, сохранность и развитие плаценты. Дисрегуляция процессов апоптоза может играть важную роль в механизмах прерывания беременности.

Источник: www.solvay-pharma.ru

Акушерско-гинекологическая помощь



А.В. Семенычев,
главный акушер-гинеколог Минздрава Нижегородской области

Об особенностях структуры акушерско-гинекологической службы Нижегородской области с региональным корреспондентом Никитиной Еленой беседуют главный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Нижегородской области Антон Викторович Семенычев и начальник отдела детства и родовспоможения Министерства здравоохранения Нижегородской области Татьяна Анатольевна Боровкова.

Антон Викторович, как представлена акушерско-гинекологическая помощь на территории Нижегородской области?

Структура акушерско-гинекологической помощи в Нижегородской области сформировалась достаточно давно. На амбулаторно-поликлиническом этапе она представлена фельдшерско-акушерскими пунктами, их в Нижегородской области 935, 97 акушерско-гинекологическими кабинетами, 4 самостоятельными женскими консультациями, 22 консультациями в составе родильных домов многопрофильных больниц и областным Центром планирования семьи и репродукции. Стационарная помощь оказывается в 8 родильных домах и 48 акушерских отделениях ЦРБ. На базе пяти крупных акушерских стационаров (отделений) функционируют межрайонные перинатальные центры, куда направляются

женщины средней степени риска. Областной перинатальный центр в настоящее время как самостоятельное лечебное учреждение в регионе отсутствует. Но ведутся проектные работы по строительству областного перинатального центра, с которым мы связываем очень большие надежды. Создание специализированного лечебного учреждения для оказания высокотехнологичной помощи женщинам и новорожденным позволит снизить материнскую и перинатальную смертность в регионе, позволит выхаживать глубоко недоношенных детей.

В Нижегородской области проживает 879632 женщин фертильного возраста, это 26,7% от всего населения области. Из них 52% сосредоточено в крупных городах – Нижнем Новгороде (41%), Дзержинске (7,4%), Арзамасе (4,2%). Поэтому запланировано строительство областного перинатального центра на 250 коек в Нижнем Новгороде и межрайонного центра в Дзержинске на 150 коек.

Медицинская помощь женщинам в период беременности, родов и послеродовом периоде реализуется на принципах этапности оказания медицинской помощи. В крупных районных центрах беременные наблюдаются в женских консультациях. При любой степени перинатального риска направляются в муниципальные родильные дома. При необходимости реанимационных мероприятий переводятся в реанимационные отделения городских больниц. В сельской местности ситуация другая. На доврачебном этапе – это фельдшерско-акушерские пункты. Врачебная помощь оказывается в акушерских отделениях ЦРБ. При наличии отклонений в состоянии

здоровья женщины она направляется в межрайонный перинатальный центр, а в случае высокой степени риска по приказу Министерства здравоохранения Нижегородской области – на плановое родоразрешение в областной перинатальный центр, функции которого выполняет крупный родильный дом на 200 коек в составе многопрофильной больницы.

Одна из главных задач, решаемых сейчас на правительственном уровне РФ, – это повышение рождаемости. Как в связи с этим меняется демографическая ситуация в нашем регионе?

Согласно статистическим данным, Нижегородская область характеризуется отрицательным приростом населения. В Приволжском федеральном округе этот показатель составляет 6,1, в Нижегородской области – 8,5. Рождаемость в 2007 году на 1000 человек населения составила 9,9, смертность – 18,3. За год количество женщин фертильного возраста уменьшилось на 1203 человек.

По сравнению с прошлым годом количество родов возросло на 2177. Этому послужила и реализация национального проекта «Здоровье» и то, что на территории области реализуется областная целевая программа «Совершенствование службы родовспоможения в Нижегородской области». Целью этой программы является создание достойных условий для рождения ребенка, обеспечение лечебных учреждений необходимым современным оборудованием.

Имеет ли регион особенности в структуре онкогинекологических заболеваний?

Специфики в структуре онкоги-

в Нижегородской области

некологических заболеваний в нашем регионе не отмечается. Как и в целом по России, в области высок процент заболеваний раком шейки матки, у нас таких больных около 4500 человек. К сожалению, довольно часто подобные заболевания выявляются на III-IV стадиях. Лечение III стадии является самым затратным при низкой степени его эффективности. Для преодоления этой ситуации необходимо возобновление диспансеризации населения. И, конечно, лечение должно проводиться в специализированных учреждениях, занимающихся именно онкогинекологией, а не в гинекологических отделениях многопрофильных больниц. В настоящее время есть современные методы профилактики онкогинекологических заболеваний. Поскольку в генезе рака шейки матки большую роль играет вирус папилломы человека, в Московской области начали вакцинировать девочек 13-14 лет. Это дорогостоящее мероприятие. Вакцинация одной девочки стоит около 9000 рублей.

Антон Викторович, одно время в западных странах было популярно оперативное родоразрешение. Как обстоит ситуация в России? Каково соотношение кесаревых сечений и естественных родов?

В настоящее время процент оперативного родоразрешения в России и, в частности, в Нижегородской области неуклонно растет. В среднем по области в 2007 году он составил 17,3% к количеству родов, т.е. каждая шестая женщина не может родить самостоятельно. Данный показатель в лечебных учреждениях области различен. Понятно, что в перинатальных центрах он будет выше, чем в акушерских отделениях ЦРБ, так как в перинатальных центрах концентрируются беременные с различной патологией.

Когда были расширены показания к проведению кесарева сечения, были надежды, что это снизит родовой травматизм у новорожденных, уменьшит перинатальную смертность. До определенного момента

так оно и было. Корреляция между этими цифрами есть, но не абсолютная. В ряде районов Нижегородской области отмечается достаточно высокий процент родоразрешения путем кесарева сечения и низкие показатели перинатальной смертности. Это говорит о грамотных действиях врачей по определению показаний к оперативному родоразрешению. Но есть и районы, где высок процент кесаревых сечений на фоне высокой перинатальной смертности. Подобные ситуации требуют дополнительного анализа. Вообще, современное акушерство имеет яркую перинатальную направленность. В отличие от классического акушерства, где в приоритете было только сохранение здоровья роженицы, сейчас есть сочетанные показания для родоразрешения в интересах ребенка. Наиболее высокий процент (более 80%) кесаревых сечений у женщин с беременностью, наступившей после процедуры ЭКО. Это связано со многими факторами. Во-первых, беременность вследствие ЭКО зачастую является многоплодной. Во-вторых, у женщин, забеременевших подобным образом, есть сопутствующие заболевания, не позволяющие им рожать самостоятельно. Сейчас метод ЭКО совершенствуется, специалисты вспомогательных репродуктивных технологий постепенно отходят от практики пересаживания нескольких эмбрионов, стараясь пересаживать один-два эмбриона. Сейчас есть возможность проводить редукцию эмбриона, но тут мы сталкиваемся с рядом этических проблем. Эта манипуляция сродни аборт, не все женщины готовы пойти на это.

Антон Викторович, репродуктивная система человека с течением времени претерпевает какие-либо изменения?

Если сравнить репродуктивные показатели поколения 60-х и 80-х годов прошлого века, то ситуация выглядит следующим образом. Менархе в 15-17 лет у девушек поколения 60-х годов и – в 11-13 лет

у девушек 80-х, половой дебют – в 17-19 лет и 16 лет соответственно. Первая беременность поколения 60-х годов приходится на 19-20 лет, а у поколения 80-х – на 29-30 лет. Отсрочился период наступления менопаузы. Раньше он приходился на 40-45 лет, сейчас средний возраст наступления менопаузы составляет 50 лет. Это на самом деле имеет свои отрицательные стороны, поскольку возрастает риск развития гормонозависимых опухолей, чаще возникают гиперпластические процессы в эндометрии.

Антон Викторович, как меняется ситуация с искусственным прерыванием беременности?

Согласно статистическим данным, число абортов снижается. Но на самом деле не все так оптимистично. Максимальное количество женщин репродуктивного возраста сконцентрировано в крупных городах, где сегодня имеется большое количество частных медицинских центров, не предоставляющих данные в государственные органы статистики. Общее количество зарегистрированных абортов в Нижегородской области по данным статистики в 2007 г. составило 24562. В 2001 году их было 39 тысяч. В пересчете на 100 женщин фертильного возраста это 27,9 в 2007 и 44,8 – в 2001 году. По желанию пациентки беременность может быть прервана в сроке до 12 недель. После 12 недель и до 22 недель беременность прерывается по социальным показаниям. До 2003 года был довольно большой перечень социальных показаний. Например, если женщина не состоит в браке. В 90% случаев беременность прерывалась по этой причине. Сейчас в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 11.08.03 № 485 оставлено 4 показания. Целью этого ограничения было повышение рождаемости в стране. Об этом говорят и статистические данные. В 2001 году процент абортов по социальным показаниям составлял 3,6, а в 2007 году – 0,06. Что касается абортов по медицинским показаниям, то этот показатель довольно стабилен. Наша



задача – своевременно выявить заболевания, при которых беременность угрожает здоровью и жизни женщины. Смертность от экстрагенитальной патологии в структуре материнской смертности составляет около 17%. Это те ситуации, когда своевременно не была прервана беременность по медицинским показаниям или женщина сама отказалась от прерывания беременности. В Нижегородской области в 2007 году зарегистрировано три подобных случая.

Процент криминальных абортс снижается. Если в 2001 году он составлял 0,1 относительно общего числа абортс, то в 2007 году этот показатель составил 0,07. Криминальные абортс характерны для социопатических групп населения. Очень настораживает сохраняющийся высокий уровень абортс среди подростков. В возрасте до 14 лет в 2007 году в регионе зарегистрировано 18 абортс, причем в одном случае это был повторный аборт. В возрастной категории от 15 до 19 лет зарегистрировано 2209 абортс, из них 581 аборт – в возрастной группе 15-17 лет. Первая беременность закончилась абортс в 2583 случаях.

Как известно, для нормального функционирования репродуктивной системы в дальнейшем первая беременность должна закончиться родами. Понятно, что жизненные ситуации могут быть самыми разными, но врачи акушеры-гинекологи всегда стараются убедить женщину сохранить беременность.

Известно, что процент абортс среди подростков достаточно высок. Проводятся ли какие-то мероприятия по профилактике этого явления?

В Нижегородской области с конца 90-х годов прошлого века организована служба детской и подростковой гинекологии. Детские гинекологи ведут консультативно-диагностический прием на базе 14 межрайонных центров и в 9 лечебных учреждениях Нижнего Новгорода. Проводится работа по выявлению и лечению гинекологической патологии – эндокринно-гинекологических и воспалительных заболеваний, а также профилактическая работа по контрацепции в подростко-

вом возрасте. В 2004 году на базе детской городской больницы № 42 Н. Новгорода был организован городской центр детской и подростковой гинекологии, где оказывается профилактическая, санитарно-просветительская и медико-психологическая помощь подросткам в амбулаторных условиях. Совместно с учреждениями образования силами врачей проводятся лектории и круглые столы для подростков в организованных коллективах, работают телефоны доверия.

Антон Викторович, как в Нижегородской области решается проблема бесплодия?

По данным мировой статистики, в популяции населения 18-20% пар – бесплодны. Соотношение мужского и женского бесплодия составляет 40 и 60% соответственно. Кабинеты по бесплодию организованы в крупных женских консультациях. Кроме того, вопросами планирования семьи, и в частности, лечением бесплодия занимается Областной центр планирования семьи и репродукции. Процедура ЭКО на территории Нижегородской области проводится пока только в частных медицинских центрах. За счет средств федерального бюджета мы направляем женщин в Москву, в НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии для проведения процедуры ЭКО. Но в перспективе проведение ЭКО в Нижегородской области планируется на базе будущего областного перинатального центра.

Сейчас большой упор делается на выявление врожденных пороков развития. Все беременные, ставшие на учет, обязаны пройти обследование у генетика. Какие службы занимаются этими вопросами в Нижегородской области?

В соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при беременности всем женщинам проводится трехкратное ультразвуковое исследование с целью выявления врожденной патологии плода по месту наблюдения женщины. Ультразвуковой скрининг, проводимый на разных сроках беременности, позволяет выявить определенную патологию. С 2007 года внедрен биохимический скрининг

групп риска беременных, позволяющий более точно диагностировать врожденную патологию у плода. С этой целью в рамках областной программы были закуплены препараты для проведения биохимического скрининга.

Медико-генетическое консультирование беременных проводится на базе медико-генетического центра. Если диагностируется некорректируемая врожденная патология плода, как, например, анэнцефалия, то беременность своевременно прерывается. Учитывая, что врожденная патология составляет примерно четверть перинатальной смертности, то медико-генетическое консультирование позволяет снизить данный показатель.

Антон Викторович, достаточно ли в нашей области акушеров-гинекологов?

В Нижегородской области имеется кадровый дефицит, характерный для многих регионов России. Обеспеченность акушерами-гинекологами в Нижегородской области на 20% ниже, чем в целом в Российской Федерации, и составляет по данным 2007 года 4,1 на 10000 женского населения (в РФ – 5,2). При этом в Н. Новгороде этот показатель равен 5,5, а в районах области – 2,8. Но наибольшая потребность учреждений родовспоможения во врачах-неонатологах, анестезиологах-реаниматологах. Данную проблему невозможно решить без участия органов местного самоуправления. В настоящее время в Нижегородской области действует областная целевая программа по поддержке молодых специалистов в сельской местности. В рамках этой программы выпускникам институтов, в том числе медицинской академии, приобретается или строится жилье, приобретается автомашина, осуществляются дополнительные выплаты к заработной плате. Это позволяет привлечь молодых специалистов для работы на селе. В рамках областной программы «Совершенствование службы родовспоможения в Нижегородской области» в течение периода 2007-2009 года проводится обучение специалистов службы родовспоможения, в том числе в клинической ординатуре за счет средств областного бюджета.



Т.А. Боровкова, начальник отдела детства и родовспоможения Минздрава Нижегородской области

Татьяна Анатольевна, каким образом в Нижегородской области решается задача оказания медицинской помощи новорожденным?

В Нижегородской области разработан план мероприятий по поэтапному переходу на современные технологии медицинской помощи новорожденным, в том числе выхаживания недоношенных и маловесных детей в соответствии с критериями регистрации рождений, рекомендованными ВОЗ. На территории области реализуется областная целевая программа «Совершенствование службы родовспоможения в Нижегородской области». В рамках данной программы предусмотрено внедрение трехуровневой организации неотложной помощи новорожденным и недоношенным детям. В результате реализации данного направления этапность оказания помощи родовспоможения в Нижегородской области выглядит следующим образом. При необходимости интенсивной терапии областной и межрайонные перинатальные центры оказывают медицинскую помощь новорожденным детям на месте, новорожденные из ЦРБ и родильных домов переводятся в Нижегородскую детскую областную клиническую больницу или детские больницы городов. В настоящее время на территории области развернуто 236 коек патологии новорожденных. 132 из них сосредоточены в Н. Новгороде. К 2009 году планируется

развертывание дополнительных коек патологии новорожденных на базе межрайонных перинатальных центров. Это позволит обеспечить оказание медицинской помощи новорожденным, которые не нуждаются в специализированной медицинской помощи на местах, а также выхаживать недоношенных детей на втором этапе выхаживания. С этой целью во все межрайонные перинатальные центры в рамках Программы поставлено современное медицинское оборудование, в том числе инкубаторы для выхаживания недоношенных детей. В настоящее время Нижегородская область переходит на выхаживание недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, т.е. менее 1000 г. В настоящее время опыт выхаживания таких детей имеется. Все дети с низкой массой тела переводятся в ГУЗ «Нижегородская областная детская клиническая больница» и получают весь комплекс лечения, в том числе и хирургического, на базе данного учреждения. Кроме этого, в рамках областной Программы закупается курсорф с целью профилактики и лечения синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей. Это позволяет значительно снизить уровень смертности среди недоношенных детей. Максимально решить проблему выхаживания недоношенных детей, в том числе с экстремально низкой массой тела, позволит введение в эксплуатацию Областного перина-

тального центра. В настоящее время он пока существует только на функциональной основе на базе многопрофильной больницы. В этот центр направляются женщины с высокой степенью перинатального риска. В рамках Программы планируется строительство нового областного перинатального центра на 250 коек. В его структуре заложены отделения патологии новорожденных, отделения недоношенных детей. Примерный срок ввода в эксплуатацию – 2011 год. В 2008 году ведутся проектные работы, финансирование осуществляется за счет средств областного бюджета.

Недоношенные дети, каков процент благополучного исхода?

Данные мировой статистики свидетельствуют о том, что чем глубже недоношенность, тем выше процент смертности. Несмотря на то что у нас уже накоплен некоторый опыт по выхаживанию недоношенных детей, тем не менее существует очень большой риск развития в последующем грубых нарушений со стороны различных органов и систем и инвалидизации ребенка. Это, прежде всего ретинопатия недоношенных, грубые поражения ЦНС, врожденные пороки развития и т. д. Но медицина развивается, есть современные методы лечения патологии недоношенных детей. В настоящее время высокотехнологичные виды медицинской помощи оказываются, как правило, на базе федеральных клиник за счет средств федерального бюджета по квотам региона.

Татьяна Анатольевна, как вы оцениваете состояние здоровья новорожденных по сравнению с прошлыми десятилетиями?

Во многом состояние ребенка определяется состоянием здоровья матери. Сейчас большинство беременных женщин, около 84%, имеют ту или иную экстрагенитальную патологию, что не лучшим образом сказывается на течении беременности и состоянии здоровья плода. С другой стороны, мы располагаем в настоящее время более точными диагностическими методами. Это позволяет диагностировать различные заболевания у новорожденных на ранних этапах. Поэтому на показатель здоровья новорожденных влияет и этот фактор. 

Л.А. МАРЧЕНКО,
Л.Б. БУТАРЕВА,
Г.И. ТАБЕЕВА

Повышение комплаентности и безопасности заместительной гормональной терапии у больных с преждевременной недостаточностью яичников

Менопауза, датируемая по последнему маточному кровотечению, в среднем наступает в 50,7 лет (1). Этот возраст остается неизменным в течение последних столетий в отличие от возраста менархе, который снизился в первой половине XX века. Возраст менопаузы у каждой конкретной женщины определяется генетическими факторами (1, 2) и факторами окружающей среды (2, 3).

С конца 60-х годов прошлого века под термином преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) подразумевается нефизиологическое прекращение менструаций у женщин в возрасте до 40 лет (4). Частота встречаемости данной патологии колеблется от 1 до 3% в женской популяции, составляя 4-18% в структуре вторичных аменорей (1, 4, 5).

Представленность у женщин ПНЯ для каждой декады до возраста 40 лет снижается в среднем в 10 раз. Так, у тридцатилетних женщин с нормальным кариотипом ее частота составляет 1:1000, у 20-летних – 1:10 000 и у девочек с дисгенезией гонад и первичной аменореей –

1:100 000. Однако формирование ПНЯ варьирует в зависимости от этнической принадлежности: у женщин азиатского происхождения риск ее развития ниже, у афроамериканок он выше в сравнении с женщинами белой расы (6).

Установлено, что с момента рождения и до 50 лет число примордиальных фолликулов у женщин постепенно снижается с 1-2 млн до 10 тыс. за счет процесса атрезии на стадии малых антральных фолликулов. Время прекращения функционирования яичников может зависеть как от величины яичникового пула, так и от скорости атрезии. Время наступления менопаузы у женщин – наследственный признак. Количество родов и факторы внешней среды, такие как питание, социально-экономический статус, также оказывают влияние на возраст наступления менопаузы. Вредные привычки, в особенности курение, могут приблизить ее наступление.

Согласно современным воззрениям, преждевременная недостаточность яичников может развиваться вследствие снижения фолликулярного пула, нарушения фолликулогенеза или ускорения процесса апоптоза и атрезии фолликулов.

Точная природа преждевременной недостаточности яичников неясна. Это состояние описывается как «многофакторный синдром», в развитии которого могут принимать участие генетические, аутоиммунные, инфекционно-токсические, психогенные факторы внешней среды, а также дефекты в структурах гонадотропинов (7, 8).

Клинические проявления ПНЯ варьируют в широких пределах. У большинства пациенток заболевание начинается с нарушений менструального цикла в основном по типу олиго-спаноаменореи, которые достаточно быстро переходят в стойкую аменорею. В прошлом у этой категории больных на фоне нормально развитых вторичных половых признаков с менархе отмечался регулярный ритм менструаций, и до дебюта заболевания у них была сохранена генеративная функция.

Дефицит половых гормонов в возрасте до 40 лет способствует формированию не только целой гаммы вазомоторных и эмоционально вегетативных проявлений, но также является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и снижения минеральной плотности костной ткани. В связи с тем, что все представленные выше метаболические нарушения сохраняются, по крайней мере, на протяжении 7-10 лет, предшествующих возрасту физиологической менопаузы, пациенток с ПНЯ следует выделять в особую группу риска, требующую постоянного диспансерного наблюдения и обязатель-

Бесспорным преимуществом обладает Утрожестан за счет возможной формы влагалищного применения, что гарантирует быструю абсорбцию препарата, первичное прохождение лекарственного средства через матку и эндометрий, сниженную концентрацию в общем кровотоке, отсутствие общего системного воздействия.

ного назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Чем раньше наступает менопауза, тем она вызывает более выраженный стресс. В случаях, когда дочери достигают менопаузы одновременно или раньше своих матерей, индуцирует в их сознании чувство несправедливости и смущения. Исследования показывают, что стресс, обусловленный осознанием своего отличия от сверстниц – это важнейший психологический фактор, преобладающий над всеми остальными психологическими и социальными проблемами менопаузы, которые не зависят от семейного положения, образования и количества детей.

Оценка гормонального статуса пациенток с ПНЯ свидетельствует о достоверном повышении содержания ФСГ и ЛГ до уровня более 40 МЕ/л и снижении содержания эстрадиола менее 80 пмоль/л, что значительно ниже показателей, характерных для ранней фолликулярной фазы у женщин с регулярным менструальным циклом. Согласно данным Г.В. Тагиевой, у больных с ПНЯ на фоне закономерных для данной патологии соотношений ФСГ, ЛГ и эстрадиола отмечено андрогендефицитное состояние (снижение уровня тестостерона до $0,8 \pm 0,1$ пмоль/л) (9).

Несмотря на то, что ПНЯ это необратимое состояние, у некоторых женщин могут наблюдаться периоды рецидивов и ремиссии, обозначаемые как «флюктуации функций яичников», в связи с чем по данным Conway 2007 частота наступления беременности при ПНЯ в его клинике составляет 1-5% (1).

Таким образом, под термином «преждевременная недостаточность яичников» (ПНЯ) или «преждевременное выключение функции яичников» (ПВФЯ) подразумевают симптомокомплекс, формирующийся у женщин в возрасте моложе 40 лет и включающий в себя вторичную аменорею, признаки выраженного эстрогендефицита и вторичного бесплодия на фоне в среднем десятикратного повышения уровней гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) (7, 11, 12,13).

В работе Н.В. Александровой (14), оценивающей овариальный резерв у больных с ПНЯ, было показано, что для этой категории пациенток также характерно снижение ниже чувствительности метода концентрации антимюллерова гормона, а также уменьшение в 1,7 и 7,5 раз содержания ингибинов А и В соответственно. Между показателями ФСГ и ингибина В установлена отрицательная ($R = -0,4$), а между уровнями эстрадиола и ингибина А – положительная ($R = 0,31$) корреляционная зависимость. Наряду с гипострогией у больных с ПНЯ формируется стойкое андрогендефицитное состояние, что проявляется снижением МПТК по данным ДЭРА в 73,3% случаев, при этом остеопороз диагностируется в 20,0%, остеопения в – 53,3%. Вовлечение в патологический процесс наравне с яичниками надпочечников (относительное снижение уровня дегидроэпиандростерона сульфата до $4,74 \pm 0,4$ нмоль/л) и щитовидной железы (у 25,6% пациенток уровень ТТГ – $7,4 \pm 1,1$ мМЕ/л) указывает на развитие при ПНЯ полигланулярного синдрома. При синдроме полигланулярной недостаточности (СПН) обнаруживаются сочетания первичного поражения нескольких периферических эндокринных желез. Наиболее частыми вариантами СПН являются аутоиммунный полигланулярный синдром (АПС), в основе которого, лежат аутоиммунные процессы, т.е. срыв толерантности по отношению к собственным тканям, белкам, ферментам, приводящие, как правило, к развитию недостаточности эндокринных желез.

Согласно современным представлениям, ПНЯ следует относить к органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям. К наиболее распространенным сочетаниям ПНЯ и аутоиммунной патологии относятся поражения желез внутренней секреции, а также различные заболевания неэндокринного генеза; среди них следует особо выделить болезнь Аддисона, аутоиммунный тиреоидит, гипопаратиреоз, сахарный диабет, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, ви-

тиги, миастению, пернициозную анемию, гломерулонефрит (15).

Известно, что снижение секреции андрогенов надпочечников у больных с ПНЯ является еще одним непосредственным доказательством справедливости нашего суждения об аутоиммунном генезе ПНЯ, т.к. при любом аутопроцессе в конечном итоге развивается сочетанная недостаточность эндокринных желез. Со временем этот процесс охватывает не только яичник, но и надпочечник.

Обнаружена антиальдостероновая активность Утрожестана, проявляющаяся в увеличении диуреза и экскреции натрия с мочой, отмечена способность Утрожестана осуществлять контроль за уровнем андрогенов, которая проявляется в умеренном антиандрогенном действии. Несомненно, положительным свойством Утрожестана является отсутствие влияния на систему свертывания крови и массу тела.

В патогенез почти 30% случаев ПНЯ вовлечены аутоиммунные механизмы (1, 16). Согласно результатам ранее проведенного в нашем Центре исследования (14), «большими» диагностическими критериями, подтверждающими аутоиммунный генез преждевременной недостаточности яичников, следует считать сочетание первичного гипогонадизма (уровень ФСГ ≥ 40 МЕ/л, эстрадиола ≤ 80 пмоль/л), уменьшение объема яичника – до 2 см³ и менее, присутствие аутоантител к антигенам яичников в диагностически значимых титрах. Диагноз аутоиммунной формы ПНЯ носит вероятностный характер, при отсутствии одной из этих составляющих. Согласно работе Г.В. Тагиевой (9), аутоиммунные антиовариальные антитела у женщин с ПНЯ были выявлены в 25,5% случаев, таким образом, в 74,5% случаев истинную причину развития ПНЯ автору выявить не удалось. На основании анализа последних крупных обзоров литературы, опубликованных в



2007 году, Goswani D., Conway G.S., (1) подчеркивают, что в большинстве случаев причины развития ПНЯ остаются неизвестными или крайне спорными.

В настоящее время для профилактики и лечения патологических состояний, обусловленных снижением эстрогенной насыщенности организма, используются следующие виды натуральных эстрогенов: конъюгированный эстроген (per os) в дозе 0,625 мг/сутки, эстрадиола валерат – 2 мг/сутки, 17β-эстрадиол – 2 мг/сутки в виде пероральных препаратов или парентеральных форм. Обладая системным влиянием, вышеперечисленные препараты демонстрирует высокую эффективность в коррекции ранних, средне-временных и поздних обменных нарушений, обусловленных эстрогенным дефицитом (17).

Для профилактики остеопороза и сердечно-сосудистой патологии ЗГТ в любом возрасте должна проводиться не менее 5 лет в непрерывном режиме (18).

Проводя заместительную гормональную терапию, следует не забывать об основных принципах ее назначения с учетом того, что наши пациентки находятся в репродуктивном периоде. Необходимо использование натуральных эстрогенов в минимально возможных дозировках, в то же время обеспечивающих поддержание их концентрации в плазме крови на уровне ранней фолликулярной фазы менструального цикла. В основном избирается циклический режим назначения (сочетание эстрогена и гестагена), при этом надо стремиться обеспе-

чить физиологическое соотношение эстрогенов (эстрадиол/эстрон) в плазме крови, характерного для данного возрастного периода жизни и не забывать об индивидуальном подборе препаратов для минимизации побочных эффектов ЗГТ (29).

В отличие от естественной менопаузы режим проведения ЗГТ при ПНЯ имеет некоторые особенности. Согласно точке зрения Beral V. (20), у женщин репродуктивного возраста снижается общий риск развития рака молочной железы, в связи с чем срок 5 лет непрерывного назначения ЗГТ может быть пролонгирован во времени, по крайней мере, до возраста естественной менопаузы. При этом, безусловно, необходимо соблюдать все принципы и рекомендации, направленные на безопасное использование половых гормонов.

Следует помнить, что пожилой возраст женщины, особенно старше 60 лет, является одним из основных факторов риска развития рака молочной железы, когда приоритетными становятся локальные механизмы, не зависящие от уровней циркулирующих гормонов (21). К факторам риска развития рака молочной железы относятся многие события репродуктивного и гинекологического анамнеза женщины, анализ которых позволяет рассчитать риск развития рака молочной железы, согласно индексу Gail (22).

Согласно точке зрения Fouinier и соавторов (2005), риск развития рака молочной железы зависит не только от режима использования ЗГТ, но и типа гестагена в составе

комбинированной терапии: так на фоне синтетических гестагенов риск рака молочной железы составил 1,4, а на фоне микронизированного прогестерона – 0,9 (23).

В последние годы актуальной проблемой является изучение возможных механизмов влияния ЗГТ на локальном уровне в молочной железе. Установлена зависимость между активностью метаболитов эстрогенов, их уровнями и развитием опухолей в эстрогензависимых тканях, к которым относятся молочные железы (24). Полагают, что наибольшее клиническое значение имеют 2- и 16-α гидроксиметаболиты, при этом соотношение их уровней является биомаркером риска развития опухолей в молочной железе.

Основываясь на теории Bradlow (25) и результатах, полученных в работе В.Н. Коноваловой (26), комбинация трансдермальных эстрогенов и микронизированного прогестерона (Утрожестан) не повышает риск развития рака молочной железы в связи с тем, что в такой комбинации препараты не вмешиваются в метаболизм эстрогенов в организме женщины.

Пациенткам с преобладанием процессов 16α-гидроксилирования предпочтительнее назначать трансдермальные препараты (Эстрожель). При наличии интактной матки в качестве гестагена лучше добавлять микронизированный прогестерон (Утрожестан) (перорально или вагинально). В случае резкого повышения уровня 16α-гидроксиэстронов и снижения показателей соотношения 2/16α менее 1 на фоне ЗГТ, персистенции высокой маммографической плотности и нагрубании молочных желез целесообразен переход на трансдермальную ЗГТ в виде монотерапии эстрогенами или комбинации с микронизированным прогестероном.

Согласно точке зрения некоторых ученых (27, 28), пациенткам с ПНЯ требуется более высокие дозы гормонов, поскольку в отличие от естественной менопаузы, при которой наблюдается постепенное растян-

Гестагены могут ослаблять или усиливать некоторые эффекты эстрадиола, например, в отношении сердечно-сосудистой и костной системы, а также обладают собственными биологическими эффектами, в частности, психотропным действием. Побочные эффекты и переносимость препарата для ЗГТ также в значительной степени определяются гестагенным компонентом. Однако для того, чтобы избежать многих побочных эффектов, присущих синтетическим прогестинам, было предложено комбинировать Эстрожель с Утрожестаном, содержащим природный микронизированный прогестерон.



Утрожестан®

100 мг, 200 мг
натуральный прогестерон для
перорального и вагинального применения

- ✓ Полностью идентичен эндогенному прогестерону
- ✓ Является физиологическим антагонистом альдостерона, выводит избыточное количество жидкости и Na^+
- ✓ Регулирует уровень андрогенов
- ✓ При приеме внутрь оказывает успокаивающий эффект
- ✓ Идеальная комбинация с эстрогенами при гормонозаместительной терапии



 **BESINS**
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

Представительство в России

«Безен Хелскеа Рус»

127557, Россия, Москва, Б. Тишинский пер., д. 38

Тел.: (495) 772-76-71, 772-76-73

Регистрационный номер: № ЛС - 000186 от 22.04.2005

генного образования женских половых гормонов и в значительном проценте случаев формируется относительная гиперандрогения, при ПНЯ этот процесс ускорен во времени и у 55,7% больных, согласно полученных нами данных, отмечается гипоандрогенное состояние, уровень тестостерона – $0,8 \pm 0,1$ нмоль/л.

Согласно точке зрения L. Giotto и соавторов (29), которые с 1992 по 2002 г. наблюдали 72 женщины с ПНЯ, получавших 10 лет ЗГТ, необходимо дифференцировать подходы к назначению длительной гормонотерапии с учетом противопоказаний и возрастных критериев. Так пациентам до 35 лет при отсутствии генетических тромбофилий, эпизодов венозной тромбозной или ишемической кардиомиопатии, а также сопутствующей аутоиммунной патологии (ревматоидный артрит) следует рекомендовать парентеральный прием препаратов. Через 10 лет их следует переводить на трансдермальные формы препаратов. В возрасте после 38 лет и при наличии факторов риска целесообразно начинать гормонотерапию сразу с трансдермальных форм. Назначение СЭРМ-терапии с их точки зрения не целесообразно, т.к. при ПНЯ мы имеем дело с молодым контингентом женщин, нуждающимся в восполнении дефицита половых гормонов натуральными эстрогенами в связи с множественными проявлениями симптомов выключения функции яичников с превалированием вегето-сосудистых явлений.

При пероральном применении эстрогенов наблюдается отрицательное их влияние на печеночные факторы коагуляции, что отрицательно сказывается на свертывающей системе крови и повышает риск тромбозных осложнений. Кроме того, пероральный прием эстрогенов приводит к увеличению триглицеридов, способствуя повышению артериального давления. В связи с вышеизложенным, заслуживают особого внимания гормональные препараты, применяемые парентерально, которые практически лишены недостатков оральных лекарственных средств, используемых для ЗГТ. Препарат Эстрожель является гидроалкогольным гелем, содержащим натуральный 17β -эстрадиол. Эстрожель выпускается в тубах со шпателем-дозатором и во флаконах с дозирующим устройством. Одна доза Эстрожеля, выпускаемого в тубах, содержит 1,5 мг 17β -эстрадиола. Чрезкожная аппликация 17β -эстрадиола – основного эндогенного эстрогена, одного из стероидов, который хорошо проникает через кожу. При этом обеспечиваются физиологически стабильные концентрации E_2 и E_1 в плазме крови уже с 3 суток и держится на постоянном уровне, которые имеются у женщины в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла. Наименьшие колебания уровня E_2 наблюдаются в случае использования Эстрожеля в дозе 2,5 г.

Суточная доза составляет 2,5 г. Выбор места аппликации не влия-

ет на биодоступность (30) Аппликацию 2,5 г Эстрожеля рекомендуется проводить на таких удобных и легкодоступных участках, как руки, плечи и предплечья. Гель наносится на обширные участки кожи обеих рук (плечи и предплечья от запястий до лопаток), при этом площадь нанесения препарата должна быть приравнена к площади двух ладоней.

С целью профилактики гиперпластических процессов эндометрия женщинам с ПНЯ терапию эстрогенами необходимо сочетать с гестагенами предпочтительно в циклическом режиме. При подборе наиболее подходящего режима ЗГТ крайне важно учитывать степень индивидуальной чувствительности к гестагенам. В связи с тем, что при ПНЯ предполагается долговременная программа ЗГТ – выбор гестагенного компонента представляет наиболее трудную задачу.

Обязательное включение гестагенного компонента в состав препаратов для ЗГТ у женщин с интактной маткой обусловлено его защитным влиянием на эндометрий путем уменьшения количества эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, подавления митоза, секреторной и децидуальной трансформации эндометрия. Прогестерон и синтетические прогестины стимулируют синтез белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (ИФР), способствуют связыванию ИФР-1, что ведет к подавлению пролиферативного и митотического влияния эстрогенов на эндометрий.

Гестагены могут ослаблять или усиливать некоторые эффекты эстрадиола, например, в отношении сердечно-сосудистой и костной системы, а также обладают собственными биологическими эффектами, в частности, психотропным действием. Побочные эффекты и переносимость препарата для ЗГТ также в значительной степени определяются гестагенным компонентом. Однако для того, чтобы избежать многих побочных эффектов, присущих синтетическим прогестинам, было предложено комбинировать Эстрожель с Утрожестаном,

Утрожестан – микронизированный прогестерон для перорального и вагинального применения (мягкие капсулы, содержащие 100 мг прогестерона в арахисовом масле). Препарат по химической структуре идентичен прогестерону, продуцируемому яичниками. Микронизированная форма обеспечивает оптимальную биодоступность прогестерона, которая зависит от размера частиц прогестерона в суспензии, характера масел, входящих в состав в качестве вспомогательных средств. Препарат высоко эффективен в целях предупреждения гиперплазии эндометрия, при этом фактически лишен негативных метаболических влияний, что выгодно отличает его от всех лекарственных средств синтетического ряда.

содержащим природный микронизированный прогестерон.

Утрожестан – микронизированный прогестерон для перорального и вагинального применения (мягкие капсулы, содержащие 100 мг прогестерона в арахисовом масле). Препарат по химической структуре идентичен прогестерону, продуцируемому яичниками. Микронизированная форма обеспечивает оптимальную биодоступность прогестерона, которая зависит от размера частиц прогестерона в суспензии, характера масел, входящих в состав в качестве вспомогательных средств. Препарат высоко эффективен в целях предупреждения гиперплазии эндометрия, при этом фактически лишен негативных метаболических влияний, что выгодно отличает его от всех лекарственных средств синтетического ряда.

При пероральном применении Утрожестана повышаются уровни метаболитов прогестерона в плазме крови, преимущественно прегнандиола, прегнанолон, прегнан-

диола, 20- α -дигидропрогестерона и 17-ОН прогестерона. При исследовании уровня прогестерона в эндометрии через 12 часов после приема препарата отмечено значительное его повышение. Обнаружена антиальдостероновая активность Утрожестана, проявляющаяся в увеличении диуреза и экскреции натрия с мочой, отмечена способность Утрожестана осуществлять контроль за уровнем андрогенов, которая проявляется в умеренном антиандрогенном действии. Несомненно, положительным свойством Утрожестана является отсутствие влияния на систему свертывания крови и массу тела.

Бесспорным преимуществом обладает Утрожестан за счет возможной формы влагалищного применения, что гарантирует быструю абсорбцию препарата, первичное прохождение лекарственного средства через матку и эндометрий, сниженную концентрацию в общем кровотоке, отсутствие общего системного воздействия.

При ПНЯ назначают комбинацию Эстрожель – Утрожестан в циклическом режиме. Начинать лечение следует с одной дозы Эстрожеля ежедневно – 2,5 г геля по дозатору, содержащей 1,5 мг 17 β -эстрадиола, с постепенным повышением дозы до 2 доз (3 мг 17 β -эстрадиола). Препарат наносят тонким слоем на чистую кожу живота, поясничной области, плеч и предплечий. Площадь нанесения не влияет на биодоступность Эстрожеля, если она не меньше площади двух ладоней. Обычно с 16-25 день менструального цикла добавляется Утрожестан по 1 капсуле 3 раза в день интравагинально, перорально или комбинированно.

Благодаря достижениям современной фармакологии, появление новых форм препаратов с различными режимами и путями введения способствует повышению комплаентности и безопасности заместительной гормонотерапии для столь редкой и сложной категории больных с преждевременной недостаточности яичников. 

Список литературы:

- Conway G.S., Goswami D. Premature ovarian failure. *Horm. Res.* 2007; 68: 196-202.
- Snieder H., MacGregor A. J., Spector T. D. (1998). Genes control the cessation of a woman's reproductive life: A twin study of hysterectomy and age at menopause. / *Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 1875-1880.
- McKinlay S.M.: The normal menopause transition: an overview. *Maturitas* 1996; 23: 137-145.
- Lamp T., Schultz-Lobmeyr I., Obruca A., Huber J.C. et al. Premature ovarian failure: etiology and prospects. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 292-302.
- Anasti, J.N. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998; 70: 1-15.
- Laborsky J.L., Meyer P., Sowers M.F., Gold E.W., Santoro N. Premature menopause in a multiethnic population study of the menopause transition. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 199-206.
- Conway G.S. Premature ovarian failure. *British Medical Bulletin* Vol. 56(3): 2000, 643-649.
- Fenichel P., Sosset C. et al. Premature ovarian failure: an autoimmune disease. // *Hum. Reprod.* 2000. P. 143-149.
- Тагиева Г.В. Роль аутоиммунного процесса в генезе преждевременного выключения функции яичников // *Дис. канд. мед. наук.* М – 2005.
- Wood K.J., Watkins W.J., Prendergast D., Shelling A. N. The genetic basis premature ovarian failure. *Australian and New Zealand of Obstetrics and Gynecology* 2006; 46: 242-244.
- Krauss C. M., Turcoy R. N., Atkins L., et al. Familial premature ovarian failure menopause due to an interstitial deletion of the long arm of the X-chromosome. // *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 317: 125-131.
- Santoro N., Mechanism of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol* 2003; 64: 87-92.
- Timmereck L.S., Reindollar R.H. Contemporary issues in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol. Clin. North. Am.* 2003; 30: 287-302.
- Александрова Н.В. Прогностическая значимость методов оценки овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников // *Дис. канд. мед. наук.* М – 2006.
- Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу. // *Проблемы эндокринологии.* 2001, т. 47, № 4.
- Conway G.S., Katlas G., Patel et al. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65: 337-41.
- Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию МИА, 2001. С. 345-346, 368.
- Н.К. Post-menopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten year follow-up from the Nurse's Health Study. // *New England J. of Medicine* – 1991. Vol. 325: 756-62.
- Корнеева И.Е. Клинические лекции. Аспекты заместительной гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста. 2004.
- Beral V. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52, 705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. // *Lancet*, 1991. Vol. 349: 1047-59.
- Сметник В.П. Медицина климактерия, монография, издательство «Литера», 2006г., 486 стр.
- National Cancer Institute (NCC) and National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), Gail index.
- Fouinier A. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort [text] / A. Fournier [et al.] // *Intl. J. Cancer.* 2005. Vol. 114 (3). P. 148-454.
- Киселев В.И. Ляшенко А.А. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы – М. 2005, 60с.
- Bradlow, H.L. Nutrient modulation of female hormone metabolism: Modifying breast cancer risk [text] / H.L. Bradlow. // *Functional Medicine Approach to Endocrine Disturbances of Aging.* – Vancouver, British Columbia: Institute of Functional Medicine Proceedings. – 2001.
- Коновалова В.Н. Взаимосвязь состояния молочных желез и гидроксиметаболизма эстрогенов у женщин в постменопаузе на фоне различных режимов заместительной гормонотерапии – Дисс. на соиск. уч. ст. к.м.н. М. 2008.
- Рубченко Т.Н., Краснопольский В.И., Лукашенко С.Ю. Метаболические нарушения у женщин с хирургической менопаузой и их коррекция с помощью ЗГТ. // *Проблемы репродукции.* 1999, т. 5, № 3, с. 59-63.
- Рябцева И.Т., Шаповалова К.А. Заместительная гормональная терапия при синдроме постовариоэктомии // *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.* 2000, № 2, с. 44-45.
- Giotto L., Murabella D., Farina M. Et al. Therapeutic strategies in Women affected by premature ovarian failure. 2004, p219.
- Simon J., Hodgen G.D., Archer D.F. Are the significant pharmacokinetic differences between patch and gel in cutaneous estrogen therapy? In: Genazzani A, Petraglia F, Volpe A. Recent research in gynecological endocrinology. Parthenon Publishing: Carnforth UK 1988; 2: 317-324.

В.М. СИДЕЛЬНИКОВА

д.м.н. профессор,
Научный центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии
им. В.И. Кулакова
Росмедтехнологий

Неполноценная лютеиновая фаза в клинике невынашивания беременности

Одной из причин невынашивания беременности является неполноценная лютеиновая фаза – неадекватная секреторная трансформация эндометрия, обычно связываемая со снижением функции желтого тела. В клинической практике этот диагноз ставится на основании тестов функциональной диагностики, изменения параметров преовуляторного фолликула, определения сниженного уровня прогестерона в середине II фазы цикла и данных биопсии эндометрия на 25-26 день цикла, свидетельствующих об отсутствии должной секреторной трансформации эндометрия в соответствии с днем цикла.

Однако, принимая во внимание механизм действия гормонов на ткани-мишени, не всегда можно связать неполноценную лютеиновую фазу с низким уровнем гормонов. Может быть нарушена экспрессия генов рецепторного аппарата эндометрия, а могут быть поражены рецепторы эндометрия. При этом, при нормальном уровне гормонов

в крови по тестам функциональной диагностики будет определять НЛФ. Кроме того, серия исследований по определению уровня прогестерона в крови у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе показала – диагностика НЛФ по уровню прогестерона несостоятельна, т.к. продукция прогестерона имеет пульсовый характер и колебания его уровня за 24 часа составляют от 2,3 до 40 нг/мл (4).

Термин «недостаточность лютеиновой фазы» используют при морфологической оценке эндометрия в постовуляторный период, чаще всего – на 25-26 день цикла. Найденные данные о несоответствии морфологических изменений дню цикла, позволяют поставить морфологический диагноз. Однако биопсия эндометрия, «прочитанная» пятью разными цитологами, показывает пять разных интерпретаций изменений в эндометрии, что ведет к различному толкованию результатов клиницистом и назначению, в связи с этим, разной терапии. Повторная оценка «слепым методом

тем же врачом своих предшествующих данных» дала только 25% тех же интерпретаций (8).

Полагают, что точно установить наличие НЛФ можно при исследовании эндометрия на 6-8-й день после овуляции – в так называемый период «окна имплантации». К этому времени в эндометрии происходят очень большие изменения по сравнению с другими днями цикла. Отсрочка появления «окна имплантации» может означать НЛФ.

По тестам функциональной диагностики у 85% женщин с привычной потерей беременности в анамнезе определяется НЛФ и у 70% из них верифицирован морфологическим исследованием хронический эндометрит. При этом в эндометрии определяется выраженный клеточный (достоверное увеличение моноцитов/макрофагов CD14+, больших гранулярных лимфоцитов CD56+, повышение общего числа Т-лимфоцитов) и медиаторный дисбаланс (повышение уровней провоспалительных цитокинов TNF α , TGF β , экспрессия маркеров пролиферации клеток Ki-67, усиление явления апоптоза). При хроническом эндометрите значительно меняется экспрессия стероидных рецепторов. Соотношение стероидных рецепторов ЭР//ПР в эпителии эндометрия составляет 0,97 при 1,42 в контроле, в клетках стромы – 0,41 по сравнению с контролем – 0,58 (Шуршалина А.В., 2007). Эти данные

Дюфастон® не обладает андрогенным и анаболическим эффектом, не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен, не вызывает изменений в системе гемостаза, не блокирует овуляцию, не вызывает феминизации плода мужского пола. В связи с выраженным иммуномодулирующим действием, Дюфастон® является препаратом выбора у пациенток с привычным невынашиванием беременности.

свидетельствуют о дисфункциональных нарушениях рецепции тканей при хроническом эндометрите. При развитии хронического эндометрита нарушается архитектура и ангиоархитектура эндометрия, развитие инфильтративных и склеротических процессов.

Интересные данные были получены при исследовании толщины эндометрия и показателей кровотока в сосудах матки у женщин с привычным невынашиванием I триместра (1). Было выявлено, что у половины женщин с НЛФ толщина эндометрия в дни «окна имплантации» находится в пределах нормы, но значительно нарушен кровоток, наблюдаются гемодинамические нарушения в виде повышения индекса резистентности в сосудистом русле матки, в уменьшении числа функционирующих сосудов миометрия и дефицитом кровоснабжения в субэндометриальной зоне.

Нередко изменения гемодинамики сопровождаются снижением толщины эндометрия в период «окна имплантации» и несоответствием его эхо-структуры секреторной фазе менструального цикла. Гипоплазия эндометрия при нормальных показателях кровотока в сосудах матки встречается намного реже в клинике невынашивания беременности, и чаще всего – при гормональных нарушениях: гипостроении на этапе выбора доминантного фолликула и неполноценного желтого тела, в том числе, если происходит овуляция.

Следует отметить, что в подготовке эндометрия к беременности огромную роль играет прогестерон. Под влиянием прогестерона иммунокомпетентные клетки (CD8+) продуцируют особый протеин – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF), который ингибирует освобождение арахидоновой кислоты, тем самым снижая синтез простагландинов и возможный

абортный эффект (6), обеспечивая состояние покоя матки. PIBF значительно увеличивает продукцию регуляторных цитокинов посредством активации Th-2 и снижает уровень провоспалительных цитокинов. Прогестерон усиливает продукцию протеинов (TJ6), которые вызывают апоптоз естественных киллерных клеток.

При НЛФ нехватка прогестерона гормонального генеза за счет снижения рецептивности эндометрия ведет к увеличению агрессивного клона клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины, которые оказывают прямое эмбриотоксическое действие, ограничивают инвазию трофобласта и активируют местно протромбиназу. В клинике эти процессы ведут к образованию ретрохориальных гематом, гипоплазии хориона и к потере беременности.

В настоящее время во многих исследованиях подчеркивается, что подход к терапии при НЛФ различного генеза эмпиричен. Принимая во внимание патогенез формирования НЛФ у женщин с привычной потерей беременности, наличие у большинства из них хронического эндометрита, особенностей гемодинамики, необходимо начинать подготовку к беременности с лечения хронического эндометрита, восстановления гемодинамики и рецептивности эндометрия.

На I этапе подготовки могут быть использованы: антибактериальная терапия, либо с учетом чувствительности микроорганизмов, либо – широкого спектра, противовирусная терапия и системная энзимотерапия, проводимые с 1-го дня цикла.

При хроническом эндометрите не всегда есть возможность определения этиологии. Поэтому необходимо использовать антибиотики широкого спектра, способные элиминировать большой спектр микроорганизмов, включая хламидии,

гонококки, условно-патогенные, грамотрицательные и грамположительные, анаэробы, трихомонады, уреоплазму, стрептококки группы В и др. Основу базовой терапии могут составлять комбинации макролидов и нитроимидазолов, защищенные пенициллины с макролидами, цефалоспорины III поколения, комбинации фторхинолонов и нитроимидазолов.

Дюфастон® получен из растительного сырья, как и натуральный прогестерон. Дополнительная обработка натурального прогестерона повысила биодоступность в 10 раз и доза прогестерона 100 мг эквивалентна дозе дидрогестерона 10 мг. Связывающая способность прогестерона к стероидным рецепторам составляет 50, а у Дюфастона она в 1,5 раза выше и составляет 75.

При наличии герпесвирусной инфекции с частыми рецидивами проводится лечение Ацикловиром, Фамвиром или Валацикловиром в длительном режиме. Одновременно на основании данных иммунного и интерферонового статуса проводится иммуномодулирующая терапия индукторами интерферона. Наиболее часто используются Галавит и Имунофан.

Для восстановления гемодинамики необходимо использовать вазоактивные препараты. Наиболее часто мы используем Курантил по 25 мг 3 раза в день со дня окончания менструации до 25-26-го дня цикла, можно использовать Тромбоасс 100 мг с 5-го до 21-го дня цикла. На II этапе проводится комплексная терапия по восстановлению гемодинамики и рецептивности эндометрия. Наряду с комплексами метаболической терапии вазоактивными препаратами особое место на этом этапе уделяется гормональной терапии. ➡

Одним из наиболее значимых гормональных препаратов для восстановления эндометрия является дидрогестерон (Дюфастон®). Именно с его применением в работах Szekeres-Barthoij (7) R. Raghupathy et al. (6) и M. El-Ziblen (4) была показана продукция прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и стала понятна иммуномодулирующая роль прогестерона в поддержании беременности.

Дюфастон® получен из растительного сырья, как и натуральный прогестерон. Дополнительная обработка натурального прогестерона повысила биодоступность в 10 раз и доза прогестерона 100 мг эквивалентна дозе дидрогестерона 10 мг. Связывающая способность прогестерона к стероидным рецепторам составляет 50, а у Дюфастона она в 1,5 раза выше и составляет 75. Кроме того, прогестерон имеет высокую связывающую способность к рецепторам глюкокортикоидов (10) и минералокортикоидов (100). Дюфастон® не связывается с этими рецепторами. При изучении биологической активности прогестерона и дидрогестерона (Дюфастона) было показано, что биологическая активность этих препаратов схожа, но дидрогестерон не имеет глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности (9). Возможно, с этим связаны его

большая биодоступность и более выраженный иммуномодулирующий эффект, который способствует более определенному ответу эндометрия у всех женщин с НЛФ. Кроме того, дидрогестерон хорошо всасывается, основной его метаболит – 20α-дидрокси-дидрогестерон обладает только прогестагенной активностью.

Дюфастон® не обладает андрогенным и анаболическим эффектом, не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен, не вызывает изменений в системе гемостаза, не блокирует овуляцию, не вызывает феминизации плода мужского пола. В связи с выраженным иммуномодулирующим действием, дидрогестерон является препаратом выбора у пациенток с привычным невынашиванием беременности.

При нормальной толщине эндометрия (10-14 мм) в период «окна имплантации» назначается метаболитическая терапия: Актовегин 2 т. 3 раза в день с 7-8-го дня цикла на 2 недели, и с 16-го по 26-й день цикла – Дюфастон® по 10 мг 2 раза в день.

При тонком эндометрии (менее 9 мм) назначается циклическая гормональная терапия, могут быть использованы несколько вариантов: Фемостон 2/10 с 1-го дня цикла и с 16-го дня добавляется 1 таблет-

ка (10 мг) Дюфастона. Можно использовать любой эстрадиол (Прогеново, Эстрофем, Дивигель) и во II фазу – Дюфастон®.

Циклическая гормональная терапия или только Дюфастон® во II фазу цикла проводится 2-3 цикла подряд. На последнем цикле оценивается состояние эндометрия (УЗИ и доплерометрия гемодинамики матки).

При нормализации этих параметров разрешается беременность.

Если состояние эндометрия не восстанавливается, то на III этапе проводится физиотерапия: электроимпульсная терапия, интерференцтерапия, магнитотерапия. На период последействия физиотерапии в течение 1-2 циклов повторно проводится циклическая гормональная терапия.

По данным доплерометрии физиотерапия способствует улучшению кровообращения за счет вазодилатации и дефибрирующего эффекта физических факторов и создает условия для успешной рецепции гормональных средств (2).

При недостаточной эффективности этого этапа лечения целесообразно провести стимуляцию овуляции для более полноценного получения фолликулогенеза, а значит и желтого тела.

При наступлении беременности продолжается терапия Дюфастоном в дозе 20 или 30 мг до 16-20 недель беременности. Для повышения рецептивности возможно применение небольших доз ХГ (750-1000 ЕД 1-2 раза в неделю). Наряду с гормональной терапией проводится профилактика плацентарной недостаточности – наиболее частого осложнения течения беременности у пациенток с НЛФ.

Проведенная тактика обследования и лечения применена у 220 женщин с привычной потерей беременности и НЛФ на этапе подготовки к беременности. У

При изучении биологической активности прогестерона и дидрогестерона (Дюфастона) было показано, что биологическая активность этих препаратов схожа, но дидрогестерон не имеет глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности. Возможно с этим связаны его более выраженный седативный эффект, большая биодоступность и более выраженный иммуномодулирующий эффект, который способствует более определенному ответу эндометрия у всех женщин с НЛФ. Кроме того, дидрогестерон хорошо всасывается, основной его метаболит – 20α-дидрокси-дидрогестерон не обладает андрогенной и прогестагенной активностью.



Дюфастон®

дидрогестерон



Аналог природного прогестерона



- Чистое прогестагенное действие
- Полностью лишен андрогенных и анаболических эффектов
- Показан во всех случаях недостаточности лютеиновой фазы
- Безопасен для матери и плода
- Создан для поддержания успешной беременности

www.zdoroviedevochki.ru
www.beremennost.info

На правах рекламы

При наступлении беременности продолжается терапия Дюфастоном в дозе 20 или 30 мг до 16-20 недель беременности. Для повышения рецептивности возможно применение небольших доз ХГ (750-1000 ЕД 1-2 раза в неделю). Наряду с гормональной терапией проводится профилактика плацентарной недостаточности – наиболее частого осложнения течения беременности у пациенток с НЛФ.

123 (56%) из них выявлены изменения гемодинамики матки при нормальной толщине эндометрия с явлениями хронического эндометрита и высоким уровнем в периферической крови клеток с маркерами CD56+16+. У половины из них были выявлены явления тромбофилии. Проведенное лечение хронического эндометрита, применение антиагрегантов и антикоагулянтов, применение Дюфастона в дозе 20 мг в сутки с 16-го по 25-й день цикла позволило подготовить эту группу к беременности. Беременность наступила у 90 женщин. Из них у 40 (44,4%) были явления угрозы прерывания в I триместре, с которыми удалось справиться и благополучно завершить беременность у 88 (97,7%) женщин.

У 26 (11,8%) пациенток на этапе подготовки к беременности выявлено истончение эндометрия (7-9 мм) и нормальные показатели кровотока в матке. В крови также были повышены активированные

клетки с маркерами CD56+16+. После проведения лечения хронического эндометрита была назначена циклическая гормональная терапия: Фемостон 2/10 и с 16-го дня дополнительно – 10 мг Дюфастона в течение двух циклов. Нормализация состояния эндометрия наблюдалась у 23 пациенток, и у 20 из них наступила беременность, которая протекала с угрозой прерывания – им проводилась терапия Дюфастоном, Актовегином, комплексами метаболической терапии. Всем пациенткам назначался Витрум Пренатал форте, т.к. он потенцирует уровень прогестерона (3). Беременность была завершена благополучно у 18 (90%) женщин.

У 77 (35%) пациенток на этапе подготовки к беременности на фоне хронического эндометрита выявлены тонкий эндометрий и нарушения гемодинамики матки. Обращает внимание, что у половины женщин с тонким эндометрием выявлены антитела к проге-

стерону. В связи с этим в качестве гестационного препарата выбора является дидрогестерон, формула которого представлена ретропрогестероном, который не вступает в взаимодействие с антипрогестероновыми антителами. Этой группе женщин было проведено лечение хронического эндометрита с применением циклической гормональной терапии, как и в предыдущей группе, и применение вазоактивных препаратов для улучшения гемодинамики матки. Проведенное лечение было эффективным у 52 женщин, у 25 пациенток удалось восстановить гемодинамику матки после физиотерапии (низкочастотная магнитотерапия и импульсная электротерапия). У 45 женщин наступила беременность, которая протекала с угрозой прерывания. Всем беременным назначались Дюфастон® в дозе 20-30 мг в сутки, спазмолитики, Актовегин, вазоактивные препараты (Курантил, аспирин). Беременность удалось сохранить у 40 пациенток (88,8%). По-видимому, этот вариант НЛФ, сопровождающийся хроническим эндометритом с наличием тонкого эндометрия и с нарушением гемодинамики матки является неблагоприятным в плане сохранения беременности, чем два предыдущих варианта и требует гораздо более тщательной и длительной подготовки, контроля и интенсивной терапии при беременности. 

Список литературы:

1. Белоусов Д.М. Предгравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков // Автореферат дис. к.м.н. 2007, 26 с.
2. Белоусов Д.М., Силантьева Е.С., Мартынов С.А., Кирыщенко П.А. и соавт. Ультразвуковой и доплерометрический мониторинг эффективности предгестационной подготовки эндометрия // АГ-инфо. 2006, № 2, с. 30-34.
3. Кошелева Н.Г., Плужникова Т.А., Арутюнян Н.А., Савченко О.Н. Лечение плацентарной недостаточности при угрозе прерывания беременности // Материалы научно-практической конференции «Невынашивание беременности и недоношенный ребенок», Петрозаводск, 2002, с. 60-61.
4. El-Zibdeh M.Y. Randomized clinical trial the efficacy of dydrogesteron, human chorionic Gonadotropin or no treatment in the reduction of spontaneous abortion // Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2. 2001.
5. Flicoric M., Butler J.P., Crowley W.F. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence for pulsative progesterone secretion // J. Clin. Invest. 1984. Vol. 73, 1638 p.
6. Raghupathy R., Makhseed M. Progesteron – receptor immunomodulation and anti-abortive effects // Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2-5. 2001.
7. Szekeres-Bartho J. Progesteron-mediated immunomodulation a ati-abortive effects/The role of the progesterone-induced blocking // Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2-5. 2001.
8. Scott R.T., Synder R.R. et al. The effect interobserver variation in dating endometrial history on the diagnosis of luteal phase defects // Fertil/ Steril. 1988. Vol. 50. 888 p.
9. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. Classification and pharmacology of progestins // Maturitas. – 2003. – Vol.46 (suppl. 1). – P. 53-87.



VII Всероссийский конгресс «ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»

25 - 27 ноября 2008 г.

Российская академия государственной службы при Президенте РФ,
г. Москва, проспект Вернадского, 84

Организаторы Конгресса:

- АНО «Здоровье работающего населения России»;
- Совет Федерации Федерального Собрания РФ;
- Министерство здравоохранения и социального развития РФ;
- Российская академия медицинских наук;
- ГУ НИИ медицины труда РАМН;
- Общероссийская общественная организация «Здоровье работающего населения России»;
- Ассоциация промышленников горно-металлургического комплекса России;
- Федерация независимых профсоюзов России;
- Международный центр телемедицины.

Основные научные направления Конгресса:

- Сохранение здоровья работающего населения как один из стратегических приоритетов программы социально-экономического развития Российской Федерации;
- Основные направления реформирования системы управления охраной труда в современных условиях;
- Реализация корпоративных программ управления профессиональными рисками: российский и зарубежный опыт;
- Проблемы демографического развития и репродуктивного здоровья работающих;
- Совершенствование нормативно-правовой базы в сфере технического регулирования и санитарного надзора;
- Человек и производственная среда: новые технологии и материалы, средства индивидуальной и коллективной защиты, промышленная экология;
- Современные подходы в сфере медицинской, социальной и профессиональной реабилитации работников;
- Перспективы совершенствования отраслевой инновационной политики в российском здравоохранении;
- Развитие страховых принципов формирования расходов по сохранению здоровья работающих. Солидарная ответственность работников, работодателей, государства;
- Современные модели усиления мотивации работающих к ведению здорового образа жизни.



Основные разделы выставки:

- Медицинская техника и оборудование;
- Фармакология;
- Дезинфекционные и санитарные средства;
- Средства индивидуальной и коллективной защиты;
- Детекторы, измерители, сигнализация на производстве;
- Эргономика и организация рабочего места;
- Инвентарь и средства для поддержания чистоты;
- Спецодежда, спецобувь;
- Автоматизированные установки сигнализации и пожаротушения, огнетушащие вещества и механизмы тушения, средства обеспечения работ в чрезвычайных ситуациях;
- Технологии и оборудование для охраны окружающей среды;
- Очистительные приборы промышленного и бытового назначения;
- Очистка атмосферного воздуха и воды;
- Спортивные товары: оборудование, тренажеры, инвентарь, одежда, аксессуары.
- Курортология, реабилитация;
- Лечебное, диетическое питание, экологически чистые продукты;
- Медицинская информатизация;
- Инновации в медицине;
- Нормативно-техническая и правовая документация по теме Конгресса;
- Специализированная литература по профилю Конгресса.

В.Н. КОНОВАЛОВА,

к.м.н.,

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

Перспективы химиопрофилактики рака молочной железы

Ежегодно накапливаются новые сведения о генах, ответственных за индукцию злокачественного процесса, факторах риска рака, в том числе приобретенных в течение жизни, ферментных системах, участвующих в нейтрализации канцерогенных агентов, а также продуктах, стимулирующих защитные и антиоксидантные процессы, которые помогают противостоять перерождению нормальных клеток.

Национальный институт рака в США в течение последних 25 лет оказывает поддержку проведению клинических исследований по профилактике рака, в которых изучаются натуральные и синтетические агенты. В исследованиях I фазы уточняются дозозависимая безопасность и токсичность препарата, в исследованиях II фазы – эффективность в небольшой популяции высокого риска для определенных опухолей или при наличии их биомаркеров, III фаза – это крупные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования на большой популяции. Целью этих исследований является предотвращение, остановка или обратное развитие процессов канцерогенеза или прогрессии предраковых клеток (11).

Тот факт, что частота рака возрастает параллельно с экономическим развитием, указывает на то, что в процессах канцерогенеза играют роль и факторы окружающей среды. Около 20 лет назад было сделано предположение, что факторы образа жизни, такие как курение и особенности питания, представляют до 70% риска рака (9). Далее была

доказана роль избыточной массы тела в смертности от рака – до 20% случаев смерти у женщин связано с ожирением (6). Отмечена обратная зависимость между потреблением определенных овощей и фруктов и риском рака, что стимулировало исследователей к поиску и уточнению защитных агентов. Также доложено об этнических различиях частоты некоторых злокачественных опухолей: частота рака молочной железы ниже у азиатских женщин в сравнении с белыми американками. Результаты миграционных исследований постулируют основную роль особенностей питания в этиологии рака: так, частота рака молочной железы у японок, переехавших на постоянное место жительства в США, возрастает до показателей коренного населения. На основании полученных новых данных и была разработана программа Института рака по поиску синтетических и натуральных биоактивных компонентов пищи, гормональных факторов и факторов образа жизни для снижения риска. Поскольку рак молочной железы у женщин и рак простаты у мужчин вместе составляют около трети всех случаев рака и восьмую часть общей смертности, то именно для профилактики этих заболеваний и ведется большинство превентивных исследований. Уже в конце прошлого века рак молочной железы занял лидирующую позицию среди всех злокачественных новообразований у женщин. В США заболеть раком молочной железы рискует одна из восьми женщин в течение своей жизни; в Европейском Союзе такому риску подвержена

одна из 12, в Японии – одна из 80 в возрасте до 95 лет. При этом до 95% новых случаев рака являются спорадическими. Наш обзор будет посвящен молочной железе. Иллюстрацией всего вышесказанного являются установленные факторы риска рака молочной железы (таблица 1). Здесь и генетические факторы, и гормональные, и особенности образа жизни.

Молочная железа является органом-мишенью для половых гормонов, а гормонозависимый рак молочной железы считается доминирующим над гормонально-независимым и наследственно обусловленным. Риск рака молочной железы в целом ассоциируется с воздействием эстрогенов и наличием эстрогеновых и прогестероновых рецепторов на раковых клетках. Так, долгое время считалось, что эстрогены индуцируют злокачественное перерождение клеток. Но позже было показано, что в молочной железе эстрадиол выступает в качестве промотора, усиливая рост уже существующих раковых клеток (23). Следующим этапом исследований стало выяснение факта, что эстрадиол и эстрон, 2 мощных эстрогена, составляют только 10-15% от всего количества эстрогеновых производных в клетке, а 85-90% – это метаболиты эстрогенов (21). Окисление до 2-, 4- или 16 α -гидроксипроизводных является одним из основных путей метаболизма эндогенных стероидов в молочной железе.

2-гидроксиэстрогены синтезируются при участии ферментов CYP1A1 и в меньшей – CYP3A в печени, в других тканях – CYP1A1,

в наибольшем количестве они содержатся в ткани молочной железы. В ответ на компоненты пищи и сигаретный дым синтезируется большое количество СYP1A1 в печеночных микросомах, это индуцибельный фермент. Уровень 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1) в моче снижается при ожирении и на фоне богатой жирами диеты, повышается на фоне умеренной физической активности, диеты, богатой белками и клетчаткой, а также при потреблении соевых продуктов, семян льна, омега-3 жирных кислот и овощей семейства крестоцветных, содержащих индол-3-карбинол. Курение повышает уровни 2-OHE1, однако, снижение эстрогеновых влияний способствует возрастанию частоты остеопороза, сердечно-сосудистых и других заболеваний, связанных с курением.

Влияние 2-гидроксиметаболитов на клеточную пролиферацию невелико. 2-OHE1 является слабым эстрогеном, в большей степени антиэстрогеном: связываясь с эстрогеновыми рецепторами, 2-OHE1 может оказывать блокирующее действие, что не дает более мощным производным эстрогенов воздействовать на клетку (4, 14).

2-гидроксиметаболиты являются сильными антиоксидантами, защищающими организм от перекисного окисления липидов и повреждения ДНК, что позволяет отнести их к «хорошим» противораковым эстрогенам. Они также индуцируют апоптоз в раковых клетках. Образующиеся в результате метилирования при участии катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) 2-метоксиэстрогены обладают физиологическими апоптотическими и

антиканцерогенными свойствами, в высоких дозах они применяются в терапии рака молочной и предстательной желез (16).

Свойства 4-гидроксиметаболитов в основном изучались в исследованиях *in vitro*. Было показано, что они являются агонистами эстрогенов, но их относительные концентрации низки, поэтому их влияние на риск рака меньше по сравнению с 2- и 16-гидроксипроизводными. Карциногенное действие 4-гидроксиэстрогена может объясняться влиянием их токсических хиноловых метаболитов, индукцией продукции свободных супероксидных радикалов и повреждением ДНК вследствие разрыва связей между молекулами и образования депуринизированных оснований, в меньшей степени – свойствами агонистов эстрогенов (7). Кроме этого, 4-гидроксипроизводные могут превращаться в метаболиты, которые взаимодействуют с ДНК и вызывают канцерогенные мутации (24).

16 α -гидроксиэстрон является мощным агонистом эстрогенов, предшественником эстриола у взрослых небеременных женщин. Он образуется при помощи фермента СYP3A в печени и клетках-мишенях. Ежедневное потребление 300 мл грейпфрутового сока снижает активность фермента на 40%, а богатая клетчаткой диета способствует снижению экскреции 16-OHE1.

Митогенность 16-OHE1 в 2 раза выше таковой эстрадиола, так как 16 α -OHE1 может ковалентно необратимо связываться с локусами эндоплазматического ретикулама наряду со связыванием с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что

обеспечивает стимуляцию на протяжении дней, а не часов, при этом эффект сохраняется до момента деградации связывающих белков. При сравнении способности метаболитов вызывать трансформацию клеток было показано, что под влиянием 16 α -OHE1 происходит незапланированный синтез ДНК, пролиферация и рост. В раковых клетках отмечена повышенная активность СYP3A. При долговременном изучении пролиферации в культуре эстроген-рецептор-позитивных раковых клеток была показана персистенция пролиферации под влиянием 16 α -OHE1. Подобное возрастание клеточной пролиферации и оказываемый генотоксичный эффект являются механизмами индукции развития рака под влиянием вирусов, канцерогенов и онкогенов, связанных с раком молочной железы (4, 14).

Было выдвинуто предположение, что женщины, у которых метаболизм эстрогенов проходит преимущественно по пути 16-гидроксилирования, более подвержены риску рака молочной железы. Концентрация 2- и 16-гидроксипроизводных в органах-мишенях определяется внутрипеченочной активностью ферментов цитохрома P450 СYP1A1 и СYP3A. Высокая активность СYP3A связана с возрастанием риска рака молочной железы в 2 раза у женщин репродуктивного возраста и в 6 раз у женщин в постменопаузе (3).

По данным исследований Bradlow и других специалистов, изучавших уровни 2- и 16 α -гидроксиметаболитов эстрогенов в моче у здоровых женщин и больных раком молочной железы, был сделан вывод, что соотношение 2/16 α



Таблица 1. Факторы риска рака молочной железы (1, 19)

Относительный риск		
более 4,0	2,1-4,0	менее 2,1
Возраст более 65 лет	Один родственник первой степени родства с раком молочной железы	Первые роды после 30 лет Менархе до 12 лет
Наследуемые мутации	Атипичная гиперплазия по данным биопсии молочной железы	Менопауза после 55 лет Бесплодие
Два и более родственников первой степени родства с ранним возникновением заболевания	Высокая доза радиационного облучения на грудную клетку	Отсутствие лактации Ожирение в постменопаузе
Плотные молочные железы в постменопаузе	Высокая плотность костей в постменопаузе	Предшествующий рак эндометрия, яичников или кишечника Ежедневное злоупотребление алкоголем

менее 2 можно рассматривать как своеобразный биомаркер риска рака молочной железы (показатель внутренней эстрогеновой активности). При этом преобладание пути 2-гидроксилирования в метаболизме эстрогенов снижает риск инвазивного рака молочной железы (4, 15, 17). Однако не всеми авторами поддерживается эта гипотеза.

В пользу теории Bradlow о защитном влиянии 2-гидроксиметаболитов и значимости определения соотношения 2/16 α свидетельствует тот факт, что прослеживаются этнические особенности уровней метаболитов эстрогенов в моче. По данным Falk, соотношение 2/16 α было ниже у западных женщин по сравнению с азиатками, у которых риск рака молочной железы в популяции в несколько раз ниже. При этом у женщин западной популяции в пременопаузе соотношение 2/16 α было на 20% ниже из-за низкого уровня 2-ОНЕ1, а в постменопаузе – на 23% ниже. По мнению этого автора, соотношение 2/16 α может служить маркером влияния образа жизни на метаболизм эстрогенов (10). По-видимому, необходимо изучение генетического полиморфизма ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов, что поможет в обследовании и лечении пациенток группы риска.

Тем не менее, многие исследователи разделяют точку зрения, что соотношение 2/16 и уровни основных эстрогенов в моче дают врачу возможность выявить пациентов с высоким риском развития рака молочной железы. Изменение образа жизни, умеренные физические нагрузки, снижение массы тела, прием антиоксидантов, отказ от курения, прием фолиевой кислоты и фитоэстрогенов повышают активность ферментов, ответственных за об-

разование «хороших» эстрогенов и, соответственно, предоставляют женщинам возможность снизить риск рака молочной железы нефармакологическими методами.

В последнее время внимание исследователей привлечено к вопросам диетической модуляции показателей соотношения метаболитов эстрогенов и, соответственно, риска рака молочной железы. Широкий спектр микронутриентов и гормонов обладает значительной противораковой активностью: дегидроэпиандростерон, индолы, изотиоцианаты и производные изофлавоноидов. Эти соединения вмешиваются в действие циклинов и инициируют процессы апоптоза, а также изменяют метаболизм эстрогенов в благоприятном направлении – преимущественном образовании 2-гидроксипроизводных. Как уже было сказано ранее, фермент, участвующий в их образовании, является индуцибельным (4, 14).

Применение индол-3-карбинола как противоопухолевого средства в отношении рака молочной железы было начато в 1995 году. Он содержится в овощах семейства крестоцветных (брокколи, цветная и белокочанная капуста, репа и горчица) и индуцирует активность CYP1A1, повышая концентрацию 2-гидроксипроизводных эстрогенов у женщин, и ингибирует образование канцерогенных хинонов и полухинонов. Тем самым снижается частота и риск рака молочной железы за счет гибели опухолевых клеток и профилактики их дальнейшего образования (4, 14). Помимо антиэстрогенового влияния, подавления пролиферации, инвазии и ангиогенеза в раковых клетках, индол-3-карбинол модулирует сигнальные пути, блокирует антиапоптотические пути в эпителиальных клетках

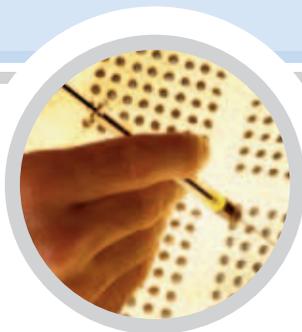
и стимулирует апоптоз (18). Также он блокирует клеточный цикл на стадии G1/S, вследствие чего он был отнесен к цитостатическим агентам (12). Отмечено антиоксидантное влияние индол-3-карбинола за счет стимуляции активности глутатион-S-трансферазы (11).

Следовательно, прием индол-3-карбинола в дозе 300-400 мг/сут. – многообещающий метод химиопрофилактики рака молочной железы. Так, в национальном популяционном случай-контроль-исследовании в Швеции было показано практически двукратное снижение относительного риска рака молочной железы у женщин с высоким потреблением овощей семейства крестоцветных (20). Доложено об успешном применении индол-3-карбинола в дозе 300-600 мг/сут. вместе с Тамоксифеном в схеме химиопрофилактики рака молочной железы (22).

В 2005 году в США была проведена I фаза исследований по применению индол-3-карбинола у женщин высокого риска рака молочной железы (наличие семейного анамнеза рака и индекс Gail более 1,67), некурящих и не принимавших комбинированные оральные контрацептивы или заместительную гормональную терапию. По данным этого исследования был сделан вывод, что прием 400 мг/сут. индол-3-карбинола способствует 4-кратному повышению активности фермента CYP 1A, что обеспечивает повышение уровня 2-гидроксиэстрогенов в среднем на 66%, обладающих проапоптотическим и антипролиферативным действием. При этом выявлены достоверные различия уровней 2-гидроксиметаболитов и соотношения 2/16 α при сравнении с исходными показателями и группой плацебо. Также было отмечено, что индол-3-карбинол стимулирует активацию антиоксидантных ферментных систем и обладает мембраностабилизирующим свойством. При увеличении дозы индол-3-карбинола его эффективность не возрастала. Модулирующего влияния на активность CYP3A, ответственного за образование 16 α -ОНЕ1, зарегистрировано не было. Препарат хорошо переносился, на фоне его приема не было зарегистрировано серьез-

Для молочной железы простой неинвазивный тест на соотношение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 в моче позволяет провести раннее выявление риска рака и обеспечить нетоксическую и допустимую по стоимости и эффективности диетическую модификацию этого риска путем повышения употребления овощей семейства крестоцветных или в виде приема препарата (Индинол, «Мирак Фарма»).

ESTRAMET™ 2/16α



РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭСТРОГЕНЗАВИСИМЫХ ТКАНЕЙ

**2-OHE1/16α-OHE1<2 –
БИОМАРКЕР РИСКА
РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ
ПРОЛИФЕРАЦИИ**



**ESTRAMET™ 2/16α: иммуноферментный набор
для количественного определения соотношения
2-гидроксиэстрон/16α-гидроксиэстрон (2-OHE1/16α-OHE1) –
метаболитов эстрогена в моче**

Телефон горячей линии 8 (495) 721 20 58

Закрытое акционерное общество
«МираксФарма»
121059 Москва, ул. Брянская, д. 5
Тел./факс: 8 (495) 721 20 58

www.mirax-pharma.ru
www.indinol.ru
E-mail: ph-m@mirax-pharma.ru



ных побочных эффектов. Также не было отмечено влияния на уровни эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, прогестерона, тиреотропного гормона и глобулина, связывающего половые стероиды: их исходные показатели и в конце исследования достоверно не различались (18).

В настоящее время продолжается изучение защитных свойств индол-3-карбинола. Так, было показано, что употребление от 3 до 5 блюд из овощей семейства крестоцветных в неделю позволяет снизить почти на 40% рак предстательной железы у мужчин (8). По данным эпидемиологических исследований, употребление большого количества крестоцветных способствует снижению частоты рака легких (13) и неходжкинской лимфомы (25), доложено о защитном влиянии на желудочно-кишечный тракт (5), появляются данные о регрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (3).

В России индол-3-карбинол выпускается под названием Индинол («МираксФарма», Россия), поэтому и нашим соотечественникам теперь доступна химиопрофилактика раковых заболеваний. В одной капсуле содержится 100 мг индол-3-карбинола, препарат назначается

по 2 капсулы 2 раза в день во время еды. Также в нашей стране стало возможным изучение уровней гидроксиметаболитов эстрогенов в моче с подсчетом их соотношения с использованием тест-системы Estramet 2/16α ELISA.

Таким образом, в последние 50 лет выявление факторов риска является одной из наиболее важных задач медицины для поддержания общественного здоровья. Клинические исследования остаются золотым стандартом подтверждения гипотез, основанных на эпидемиологических данных и результатах экспериментов, включая изучение роли биоактивных компонентов пищи для снижения риска рака. По-видимому, в будущем клинические исследования будут базироваться на междисциплинарных медицинских направлениях, объединяющих молекулярную биологию, генетику, клиническую онкологию, общественное здоровье, нанотехнологические, поведенческие и другие науки. Наиболее желаемой стратегией для снижения заболеваемости раком остается ранняя диагностика, для чего необходимо выявление «полезных биомаркеров» для предотвращения и лечения рака. Поскольку от момента возникнове-

ния злокачественных клеток до развития их в диагностируемую опухоль может пройти довольно длительный период времени, годы или десятилетия, становится особенно ценным предложение оценить риск развития рака с помощью объективного метода как можно раньше. Для молочной железы простой неинвазивный тест на соотношение 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в моче позволяет провести раннее выявление риска рака и обеспечить нетоксическую и допустимую по стоимости и эффективности диетическую модификацию этого риска путем повышения употребления овощей семейства крестоцветных или в виде приема препарата (Индинол, «МираксФарма»). Все вышесказанное в комплексе позволит повысить уровень общественного здоровья и повлиять на качество жизни. Требуются и дальнейшие исследования, особенно длительные – проспективные, желательно, с изучением полиморфизма генов ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов, в которых будет оценено снижение риска. Необходимо проведение крупных популяционных исследований для уточнения превентивной роли биоактивных компонентов пищи, таких как индол-3-карбинол. 

Список литературы:

1. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2003-2004. - <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2003BrFP-WSecured.pdf>.
2. Bell MC. et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN // *Gynecol Oncol.* - 2000. - Vol. 78. - P. 123-129.
3. Bland J. Nutritional endocrinology: the estrogen-testosterone-progesterone connection to hypothalamus, pituitary, adrenal, thyroid and endocrine pancreas function // *Breakthrough Approaches For Improving Adrenal and Thyroid Function.* - Gig Harbor: Metagenics, Inc. - 2002. - P. 131 - 132.
4. Bradlow H.L. et al. Effect of pesticides on the ratio of 16α/2-hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk // *Environ. Health Perspect.* - 1995. - Vol. 103 (7). - P. 147 - 150.
5. Bringnall M.S. et al. Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol // *Altern Med Rev.* - 2001. - Vol. 6(6). - P. 580-589.
6. Calle E.E. et al. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults // *N Engl J Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 1625-1638.
7. Chen Z.H. et al. 4-Hydroxyestradiol induces oxidative stress and apoptosis in human mammary epithelial cells: possible protection by NF-κappaB and ERK/MAPK // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* - 2005. - Vol. 208 (1). - P. 46 - 56.
8. Cohen J.H. et al. Fruit and vegetables intakes and prostate cancer risk // *J Natl Cancer Inst.* - 2000. - Vol. 92. - P. 61-68.
9. Doll R., Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today // *J Natl Cancer Inst.* - 1981. - Vol. 66. - P. 1191-1208.
10. Falk R.T. et al. Urinary estrogen metabolites and their ratio among Asian American women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* - 2005. - Vol. 14 (1). - P. 221 - 226.
11. Greenwald P. Clinical trials in Cancer prevention: current results and perspectives for the future // *J Nutr.* - 2004. - Vol. 134. - P. 3507-3512.
12. Jump S.M. et al. N-Alkoxy derivatization of indole-3-carbinol increases the efficacy of the G1 cell cycle arrest and of I3C-specific regulation of cell cycle gene transcription and activity in human breast cancer cells // *Biochem Pharmacol.* - 2008. - Vol. 75(3). - P. 713 - 724.
13. London S.J. et al. Isothiocyanates, glutathione-S-transferase M1 and T1 polymorphisms and lung cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China // *Lancet.* - 2000. - Vol. 356. - P. 724-729.
14. Lord R.S. Bongiovanni B., Bralley JA. Estrogen metabolism and diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites // *Alternative Medicine Review.* - 2002. - Vol. 7 (2). - P. 112 - 129.
15. Meilahn E.N. et al. Do urinary oestrogen metabolites predict breast cancer? Guernsey III cohort follow-up // *Br. J. Cancer.* - 1998. - Vol. 78. - P. 1250 - 1255.
16. Mueck A.O. Breast cancer: are estrogen metabolites carcinogenic? // *The VII th International Menopause Society Workshop, book of abstracts.* - 2007. - P. 6.
17. Muti P. et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16α/2-hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women // *Epidemiology.* - 2000. - Vol. 11. - P. 635 - 640.
18. Reed G.E. et al. A phase I study of indole-3-carbinol in women: tolerability and effects // *Cancer Epidemiol Biomarker Prev.* - 2005. - Vol. 14 (8). - P. 1953 - 1960.
19. Speroff L., Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 7th edition // 2005. - Lippincott Williams&Wilkins. - 1334 P.
20. Terry P. et al. Brassica vegetables and breast cancer risk // *JAMA.* - 2001. - Vol. 285. - P. 2975 - 2977.
21. Thijssen J.H.H. Local biosynthesis and metabolism of estrogens in human breast // *Maturitas.* - 2004. - Vol. 49. - P. 25-33.
22. Ueng Q. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor-α signaling in human tumor cells // *J. Nutr.* - 2000. - Vol. 130. - P. 2927 - 2931.
23. Yager J.D., Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 19 (354:3). - P. 270-282.
24. Yue W. et al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* - 2003. - Vol. 86 (3-5). - P. 77 - 86.
25. Zhang S.M. et al. Intakes of fruits, vegetables and related nutrients and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among women // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 2000. - Vol. 9. - P. 477-485.

ИНДИНОЛ®

Индол-3-карбинол



- *Блокирует все пути стимуляции патологической клеточной пролиферации¹*
- *Нормализует метаболизм эстрогенов²*
- *Является безопасным средством негормонального происхождения*

¹ Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. Ann. NY Acad. Sci., 1999, 889, 204-213

² Clemons M, Goss P. Estrogen and risk of breast cancer. N. Engl. J. Med., 2001, 344 (4), 276-285

Телефон горячей линии 8 (495) 721 20 58

**Закрытое акционерное общество
«МираксФарма»**

121059 Москва, ул. Брянская, д. 5
Тел/факс: 8 (495) 721 20 58

www.mirax-pharma.ru
www.indinol.ru

E-mail: ph-m@mirax-pharma.ru

В.И. КИСИНА
д.м.н., профессор
ММА им. И.М. Сеченова

Клинико-лабораторная диагностика и лечение урогенитальных инфекций с позиции доказательной медицины

В настоящее время урогенитальные инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), – наиболее распространенная группа инфекционных заболеваний во всем мире, представляющих значительную проблему для общественного здравоохранения. Проблема ИППП является междисциплинарной в связи с широким диапазоном и значительной вариабельностью клинических проявлений. На разных этапах развития воспалительного процесса и осложнений, обусловленных ИППП, больные могут наблюдаться у инфекциониста, дерматовенеролога, гинеколога, уролога, гастроэнтеролога, проктолога, офтальмолога, хирурга, семейного врача и других клиницистов.

В связи с этим большое значение приобретает выработка единого подхода различных специалистов по тактике диагностики, лечения и профилактики ИППП. Следует подчеркнуть, что в соответствии с Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (введена в России в 1995 г.) к ИППП относятся следующие инфекции (таблица 1).

Медицинская и социальная значимость ИППП определяется не только их широким распространением, но и влиянием на репродуктивную функцию человека. Ежегодно в мире выявляется около 100 млн больных хламидийной, 60 млн больных – гонококковой, 170 млн – трихомонадной инфекциями. В значительном числе наблюдений отмечается одновремен-

ное инфицирование несколькими ИППП: ассоциация *C.trachomatis* и *N.gonorrhoeae* обнаруживается у 30-50%, с *U.urealyticum* – у 30-70%, с *T.vaginalis* – у 20-30% больных (1).

В настоящее время хламидийной инфекции отводится важная роль в нарушении репродуктивной функции. Субъективно асимптомное течение воспалительного процесса характерно для 2/3 инфицированных *C.trachomatis* женщин и 1/3 – мужчин, что приводит к несвоевременной диагностике и лечению заболевания. Клиническая картина воспалительного процесса, обусловленного *C.trachomatis*, не имеет патогномичных симптомов и зависит от локализации поражения, длительности заболевания и характера осложнений.

У мужчин наиболее частой формой хламидийной инфекции является уретрит, при котором в 75% наблюдений отмечаются слизистые или слизисто-гнойные уретральные выделения, дизурия, болевой синдром. Эпидидимит как результат каналикулярного распространения *C.trachomatis* из задней уретры в придаток яичка выявляется у 1-3% мужчин с хламидийным уретритом. Последствиями перенесенного хламидийного эпидидимита являются двусторонняя окклюзия *vas deferens* и придатка яичка, а также распространение воспалительного процесса на яичко. Хламидийное поражение семенных пузырьков, бульбоуретральных желез и желез мочеиспускательного канала также не имеет специфических симптомов (2).

У женщин наиболее частое проявление хламидийной инфекции –

цервицит, при котором определяются слизистые и/или слизисто-гнойные цервикальные выделения, дизурия, диспареуния, постконтактные и/или межменструальные кровянистые выделения. В 20-30% наблюдений хламидийный цервицит протекает с незначительными клиническими проявлениями, что приводит к хронизации воспалительного процесса и развитию осложнений. Осложнениями хламидийной инфекции у женщин являются трубное бесплодие, ectopическая беременность, невынашивание беременности, инфицирование плода и новорожденного, хронические тазовые боли (3).

При восходящем каналикулярном распространении хламидийной инфекции развиваются воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ). Термином ВЗОМТ объединяют различные комбинации воспалительных процессов верхнего отдела женской репродуктивной системы: эндометрита, сальпингита, оофорита, тубо-овариального абсцесса и тазового перитонита. Наиболее часто при ВЗОМТ диагностируется сальпингит (4, 5).

Оценить точную частоту и распространенность, а также установить диагноз ВЗОМТ трудно в связи с частым отсутствием выраженных симптомов и разнообразием клинической картины данного синдрома. В США ВЗОМТ ежегодно являются причиной 2,5 млн амбулаторных приемов, 200 тыс. госпитализаций и 100 тыс. – хирургических вмешательств. Острые ВЗОМТ ежегодно регистрируются в США более чем у 1 млн женщин. В России ВЗОМТ составляют 60-65% амбулаторных и

до 30% госпитализированных гинекологических больных (6). В развивающихся странах ВЗОМТ обуславливают до 94% заболеваемости, связанной с ИППП (7).

ВЗОМТ имеют полимикробную этиологию, в структуре которой преобладают *Neisseria gonorrhoeae* (25-50%) и *Chlamydia trachomatis* (25-30%) (8). При ВЗОМТ также выделяются микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: *Pepioccocus*, *Pepiostreptococcus*, *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma hominis* и др. (8, 9).

Основные факторы, предрасполагающие к развитию ВЗОМТ, приведены в таблице 2.

Пациентки с ВЗОМТ в 6 раз чаще, чем в популяции, страдают эндометриозом и в 10 раз чаще – хроническим болевым синдромом. Частота эктопической беременности при ВЗОМТ в 10 раз превышает таковую у женщин в целом (11). Бесплодие после одного острого эпизода ВЗОМТ наблюдается примерно в 10% наблюдений (4). При каждом последующем эпизоде риск осложнений повышается. Так, хронические тазовые боли наблюдаются у 12% женщин, перенесших 1 эпизод заболевания, у 30% – перенесших 2 эпизода и у 67% – 3 и более эпизодов ВЗОМТ (5). Кроме того, повторные эпизоды ВЗОМТ ассоциируются с 4-6-кратным повышением риска необратимой обтурации маточных труб (12). Экономические затраты, связанные с ВЗОМТ, составляют в США 4,2 млрд. долл. в год (13).

Большое значение для профилактики ВЗОМТ имеют своевременное выявление и эффективное лечение

Таблица 1. Инфекции, передаваемые половым путем, в соответствии с МКБ-Х	
Возбудитель	Нозология
Бактериальные ИППП:	
<i>T.pallidum</i>	Сифилис
<i>N.gonorrhoeae</i>	Гонококковая инфекция
<i>C.trachomatis</i> (серотипы D-K)	Урогенитальная хламидийная инфекция
<i>C.trachomatis</i> (серотипы L ₁ , L ₂ , L ₃)	Венерическая (хламидийная) лимфогранулема
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Шанкرويد (мягкий шанкр)
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Паховая гранулема (донованоз)
Вирусные ИППП:	
Вирус простого герпеса (ВПГ)	Аногенитальная герпетическая инфекция
Вирус папилломы человека (ВПЧ)	Аногенитальные бородавки
ИППП, вызванные простейшими:	
<i>T.vaginalis</i>	Урогенитальный трихомониаз

гонококковой и хламидийной инфекций, при этом следует отметить, что отрицательные результаты цервикального скрининга не исключают возможность инфицирования *N.gonorrhoeae* и *C.trachomatis* верхних отделов репродуктивного тракта (5). С целью предотвращения отдаленных последствий ВЗОМТ терапию следует начинать как можно раньше (14, 15).

У новорожденных, инфицированных *C.trachomatis*, могут развиваться хламидийная офтальмия, вульвовагинит, уретрит, фарингит, евстахеит, проктит, которые не имеют патогномоничных симптомов.

Другой группой микроорганизмов, вызывающих в последние годы значительный интерес, являются представители семейства *Mycoplasmataceae*.

В нашей стране зачастую только по результатам выявления генитальных микоплазм с помощью ПЦР устанавливается диагноз «уреаплазмоз», «микоплазмоз», «уреа-микоплазмоз», несмотря на то что

такие заболевания отсутствуют в МКБ-Х. Данное обстоятельство также имеет важное правовое значение. Органы мочеполовой системы человека могут быть колонизированы шестью видами генитальных микоплазм (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *M.primatum*, *M.genitalium*, *M.spermatophilum* и *M.penetans*), 3 из которых вызывают наибольший интерес: *Ureaplasma urealyticum*, *M.genitalium*, *Mycoplasma hominis*.

U.UREALYTICUM

Первоначальное название *Ureaplasma urealyticum* – Т-микоплазмы. В 2002 году из рода *U.urealyticum* выделены два вида: *U.parvum* и *U.urealyticum*, что внесло неопределенность в трактовку результатов исследования. В настоящее время считается доказанным клиническое значение *U.urealyticum* (но не *U.parvum*) в развитии негонококкового уретрита (НГУ) у мужчин. Поскольку микроорганизмы рода *Ureaplasma urealyticum* также выделя-



Таблица 2. Факторы, способствующие развитию ВЗОМТ (10)

Факторы	Комментарии
Возраст	Риск наиболее высок в подростковом возрасте в связи с физиологическими особенностями строения организма
Сексуальное поведение	Частота выше у лиц с высокой сексуальной активностью и большим количеством половых партнеров, а также не пользующихся постоянно барьерными методами защиты (презерватив)
Лечебно-диагностические инвазивные манипуляции	Повышение риска
Внутриматочные контрацептивы	Более высокая частота ВЗОМТ отмечена у женщин с внутриматочными контрацептивами
Пероральные контрацептивы	Прогестины обладают протективным эффектом в отношении гонококковой инфекции
Наличие бактериального вагиноза	Отмечена высокая степень корреляции бактериального вагиноза и ВЗОМТ
Вагинальные спринцевания	Повышение риска
Социально-экономические факторы	Нищета, ограниченный доступ к медицинской помощи

ются из уретры здоровых мужчин, точное число больных с уретритом, ассоциированным с *Ureaplasma urealyticum*, неизвестно.

Выявление микроорганизмов рода *U.urealyticum* у здоровых женщин позволило значительно числу исследователей считать их комменсалами женской половой системы, способными при наличии определенных условий реализовать патогенные свойства, вызывая развитие цистита и/или вагинита. Подтверждением данной концепции являются результаты многочисленных исследований, свидетельствующих, что патогенность *U.urealyticum*, *M.homonos*, *G.vaginalis* и анаэробных бактерий связана с массивностью их диссеминации в очаге воспаления (16, 17).

MYCOPLASMA GENITALIUM

Данный вид микоплазм описан сравнительно недавно – в 1981 году. Ряд признаков *M.genitalium* идентичны таковым для патогенного вида микоплазм – *M.pneumonia*, что позволяет, наряду с наличием клинико-экспериментальных доказательств, отнести и *M.genitalium* к патогенным микроорганизмам (2).

Проведенными исследованиями установлено значение *M.genitalium* в развитии НГУ у мужчин, и имеются сообщения о связи *M.genitalium* со слизисто-гнойным цервицитом и эндометритом (18).

M.HOMONIS

Данный вид микоплазм впервые выделен из клинического материала большой вестибулярной железы большой вестибулитом. Роль *M.hominis* в развитии вестибулита (полиэтиологического заболевания) в настоящее время оценивается критически. На протяжении периода изучения *M.hominis* рассматривали в качестве возможного этиологического агента различных урологических заболеваний и клинических синдромов. К настоящему времени установлено, что *M.hominis* входит в состав вагинального микроценоза у 60% здоровых женщин. При развитии другого полиэтиологического синдрома – бактериального вагиноза, частота выделения и массивность диссеминации *M.hominis* возрастают (19).

Показано, что частота колонизации уретры мужчин с НГУ и здоровых лиц со сходным сексуальным анамнезом не имеет достоверных различий, т.е. клиническое значение *M.hominis* в развитии уретрита нельзя считать доказанным.

Таким образом, в настоящее время к патогенным видам микоплазм относится лишь *M.genitalium*. Другие виды микоплазм – *U.urealyticum*, *M.hominis* – являются условно-патогенными, способны к реализации патогенных свойств при наличии определенных условий и чаще в ассоциации с другими инфекционными агентами.

МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ С.TRACHOMATIS, U.UREALYTICUM, M.HOMINIS, M.GENITALIUM

В последние годы для лабораторной диагностики *C.trachomatis*, наряду с использованием культурального метода (КМ) и прямой иммунофлюоресценции (ПИФ), активно развиваются методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). Высокая чувствительность и специфичность МАНК позволяют обеспечить своевременную диагностику хламидийной инфекции в короткий период времени.

Получены убедительные данные о том, что при использовании неамплификационных методов (КМ, ПИФ) хламидийная инфекция не выявляется у 20-40% больных (20, 21). В клинических рекомендациях «Дерматовенерология 2007» (22) рекомендуется одновременное использование двух методов лабораторной диагностики хламидийной инфекции, одним из которых должен быть ПЦР, при этом не описывается алгоритм действий врача при получении противоречивых результатов исследования. Наряду с медицинскими аспектами, данная проблема является и правовой, так как именно лечащий врач несет полную ответственность за качество оказания медицинской помощи.

В связи с этим весьма перспективным является применение реакции транскрипционной амплификации – NASBA в реальном времени, основным достоинством которой является способность адекватно оценивать наличие жизнеспособ-

ных микроорганизмов (23).

К настоящему времени получены убедительные доказательства того, что при наличии дискондартных результатов лабораторного исследования (ПИФ и ПЦР) NASBA в реальном времени может использоваться как референс-тест (24). Более того, зарубежные исследователи утверждают, что МАНК может заменить культуральный метод и являться основной лабораторной технологией для идентификации *C.trachomatis* (25).

Для идентификации *M.genitalium* используются только методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК); *U.urealyticum*, *M.hominis* – культуральный метод с определением количества колониеобразующих единиц, ПЦР в реальном времени (позволяет провести видовую и количественную оценку).

Определение антибиотикоустойчивости генитальных микоплазм следует проводить только при наличии показаний и доказанной их этиологической значимости в развитии патологического процесса. Использование серологических и иммунофлюоресцентных методов для диагностики генитальных микоплазм ввиду их низкой информативности в настоящее время считается нецелесообразным.

Формулировка диагноза при выявлении генитальных микоплазм и наличии доказательств их этиологической значимости базируется на оценке результатов клинического и лабораторного обследования.

Алгоритм ведения пациентов с воспалительными урогенитальными заболеваниями можно представить следующим образом.

1. Оценка анамнестических данных, субъективных и объективных симптомов:

- у женщин: осмотр, пальпация, бимануальное гинекологическое обследование (по показаниям – УЗИ органов малого таза, кольпоскопическое исследование);
- у мужчин: осмотр, трансректальное пальцевое обследование (по показаниям – УЗИ простаты, органов мошонки).

2. Исключение ИППП:

- идентификация *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis* (микроскопический, культуральный методы);



КЛАЦИД® СР (кларитромицин)

регистрационный номер ПН№015763/01.

Лекарственная форма

таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой.

Фармакологические свойства

Кларитромицин является полусинтетическим антибиотиком группы макролидов и оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей чувствительных бактерий и подавляя синтез белка. Таблетки пролонгированного действия представляют собой однородную кристаллическую основу, при прохождении которой по желудочно-кишечному тракту обеспечивается длительное высвобождение действующего вещества. Кларитромицин высокоактивен против *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, Микробактерии: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC): *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium Intracellulare*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (группы C, F, G), *Viridans group streptococci*; *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*; *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*; *Bacteroides melaninogenicus*; *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*; *Campylobacter jejuni*.

Показания к применению:

инфекции нижних отделов дыхательных путей (такие, как бронхит, пневмония); инфекции верхних отделов дыхательных путей (такие, как фарингит, синусит); инфекции кожи и мягких тканей (такие, как фолликулит, рожистое воспаление).

Противопоказания:

повышенная чувствительность к препаратам группы макролидов; тяжелая почечная недостаточность – клиренс креатинина менее 30 мл/мин (таким пациентам назначают кларитромицин быстрого высвобождения, таблетки по 250 мг или 500 мг); одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид и терфенадин; порфирия; беременность; период лактации. С осторожностью применяется у пациентов с нарушениями функции печени и почек.

Способ применения и дозы:

взрослым назначают внутрь по одной таблетке кларитромицина пролонгированного действия 500 мг один раз в день во время еды. При более тяжелой инфекции дозу увеличивают до 1000 мг один раз в день. Таблетки кларитромицина пролонгированного действия нельзя разламывать или разжевывать, их необходимо проглатывать целиком.

Побочное действие:

редко – желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию и трепетание-мерцание желудочков, тошнота, боли в области живота, рвота, диарея, гастралгия, панкреатит, глоссит, стоматит, кандидоз ротовой полости, обесцвечивание языка и зубов, редко – псевдомембранозный энтероколит, обратимое обесцвечивание зубов, нарушения функции печени, увеличение концентрации печеночных ферментов, гепатит с желтухой или без нее, очень редко – случаи печеночной недостаточности и смертельного исхода в основном на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний и/или сопутствующей лекарственной терапии, переходящие головные боли, головокружения, тревожность, бессонница, кошмарные сновидения, звон в ушах, деперсонализация, галлюцинации, судороги, страх, редко – психоз, спутанность сознания, отдельные случаи временной потери слуха, изменения обоняния, вкусовых ощущений, крапивница, гиперемия кожи, кожный зуд, анафилаксия, синдром Стивенса-Джонсона, лейкопения, тромбоцитопения, увеличение содержания креатинина в крови, редко – гипогликемия (при одновременном приеме сахароснижающих препаратов), развитие устойчивости микроорганизмов.

Взаимодействие с другими

Лекарственными средствами:

при одновременном применении с кларитромицином возможны взаимодействия со следующими препаратами: теофиллин, карбамазепин, вальпроат, алпразолам, циклоспорин, дизопирамид, эрготалкалоиды, мидазолам, фенитоин, триазолам, ловастатин, симвастатин, варфарин, цизаприд, пимозид, дигоксин, хинидин, терфенадин, астемизол, зидовудин, цилостазол, метилпреднизолон, омепразол, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин. При одновременном приеме с ритонавиром отмечено замедление метаболизма кларитромицина.

Возможно развитие перекрестной резистентности с другими препаратами группы макролидов, а также линкомицином и клиндамицином. Информация для врачей, не для пациентов.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.



Таблица 3. Сравнительная активность антибиотиков *in vitro* (МИК 90, мкг/л) (28, 29, 30, 31, 32)

Штамм	Кларитромицин	Азитромицин	Джозамицин	Доксициклин	Рокситромицин
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0,007	0,125	0,015	0,06	0,03
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0,063	4	1	0,125	1

– идентификация *C.trachomatis* (методы МАНК);

– идентификация *M.genitalium* (методы МАНК).

3. Идентификация условно-патогенных микроорганизмов (включая *U.urealyticum* и *M.hominis*) с определением видового состава и оценкой количественного содержания (культуральный, методы МАНК):

– оценка микробиоценоза вагинального биотопа.

4. Анализ результатов клинкомикробиологического обследования и оценка риска предстоящих инвазивных лечебно-диагностических манипуляций, планирование беременности или планируемый исход беременности (роды, аборт).

5. Оценка анамнестических данных и результатов клинко-лабораторного обследования половых партнеров.

6. Установление диагноза основного и сопутствующих заболеваний (при наличии показаний – консультации специалистов).

7. Назначение лечения.

8. Уведомление, обследование (при необходимости – лечение) половых партнеров.

9. Последующее наблюдение.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Несвоевременная диагностика и неэффективное лечение являются основной причиной развития осложнений (ВЗОМТ, бесплодие, невынашивание беременности, инфицирование новорожденных и др.).

Для лечения урогенитальных заболеваний, обусловленных хламидийной инфекцией и/или генитальными микоплазмами (при доказанном этиологическом значении последних), применяются антибактериальные препараты преимущественно 3 фармакологических групп: макролиды, тетрациклины, фторхинолоны.

Наиболее высоким профилем безопасности отличаются макролиды, которые более 40 лет применяются в клинической практике. В на-

стоящее время известно более 20 макролидных антибиотиков, представляющих собой по химической структуре липофильную молекулу с характерным центральным лактонным кольцом, содержащим 12-16 атомов углерода.

Наиболее полно изучена группа 14-членных макролидов, к которым относится первый природный антибиотик – эритромицин, для которого установлены низкая стабильность в кислой среде; низкая биодоступность; недостаточно высокая тканевая концентрация; низкая комплаентность (частое дозирование); ограниченный спектр антибактериальной активности; низкий профиль безопасности (26).

В результате дальнейших исследований были синтезированы 14-членные макролиды с улучшенными фармакокинетическими и клиническими свойствами, одним из которых является кларитромицин (Клацид).

По мнению ряда исследователей, кларитромицин характеризуется высокой активностью в отношении широкого спектра грамположительных (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* и др.), грамотрицательных (*Neisseria spp.*, *Campylobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi* и др.), анаэробных (*Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.* и др.) и внутриклеточных (*C.trachomatis*, *C.pneumoniae*, *U.urealyticum*, *M.pneumonium* и др.) микроорганизмов (27).

Одной из фармакологических особенностей кларитромицина является способность к диффузии и накоплению внутри клеток макроорганизма в высокой концентрации, что определяет выраженную активность препарата в отношении *C.trachomatis* (в 8 раз превышает таковую у эритромицина) и *U.urealyticum* (наибольшая среди макролидов) (таблица 3).

Высокая клиническая эффективность макролидов обусловлена наличием антибактериального и про-

тивовоспалительного эффекта (33). Для кларитромицина установлена способность к взаимодействию с иммунной системой макроорганизма вследствие повышения фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов в большей степени по сравнению с эритромицином и джозамицином (27).

Изучение фармакокинетики кларитромицина в ткани предстательной железы после простатэктомии (прием препарата за сутки до операции в дозе 750 мг 3 раза в сутки) позволило установить, что концентрация препарата значительно превышала МПК для внутриклеточных возбудителей. По мнению исследователей, полученные результаты указывают на перспективность применения кларитромицина при простатите (34).

В нескольких рандомизированных сравнительных исследованиях изучена эффективность кларитромицина в терапии урогенитальных заболеваний, при этом наилучшие результаты получены при лечении хламидийного уретрита и цервицита. Весьма успешным являлось лечение уретрита, ассоциированного с *U.urealyticum* (35).

Опубликованы результаты многочисленных контролируемых исследований по применению кларитромицина в педиатрической практике. Так, установлен положительный эффект лечения бронхопальмональной дисплазии, связанной с колонизацией дыхательных путей *U.urealyticum* у детей до 3 лет. Авторы высказывают мнение о том, что своевременная, адекватная терапия указанной патологии может предупредить последующее развитие у детей бронхиальной астмы. Детям кларитромицин назначается по 7,5 мг/кг массы тела 2 раза в сутки в течение 5-10 дней (36).

В соответствии с Европейскими стандартами диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем (2003), кларитромицин включен в перечень эквивалентных схем лечения хламидийной инфек-

Таблица 4. Лечение взрослых, подростков, детей весом более 45 кг (37)

Рекомендуемые схемы	Альтернативные (эквивалентные) схемы
Азитромицин 1,0 г внутрь однократно	Эритромицин основание внутрь 500 мг 4 раза в сутки 7 дней
или	или
Доксициклин внутрь 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней	Кларитромицин внутрь 250 мг 2 раза в сутки 7 дней
	или
	Офлоксацин внутрь 200 мг 2 раза в сутки 7 дней
	или
	Рокситромицин внутрь 150 мг 2 раза в сутки 7 дней

ции взрослых, подростков и детей с весом более 45 кг (таблица 4).

Создание пролонгированного кларитромицина, содержащего в одной таблетке 500 мг, позволяет значительно повысить комплаентность лечения, так как суточная доза препарата назначается 1 раз в день при сохранении 7-дневного курса терапии. В результате проведенных исследований установлено, что ПФК (площадь под фармакокинетической кривой/концентрация-время) при приеме кларитромицина 250 или 500 мг 2 раза в сутки эквивалентна таковой

при однократном применении 500 или 1000 мг (38).

Таким образом, своевременная качественная диагностика и адекватная терапия воспалительных процессов, обусловленных *C.trachomatis* и/или *U.urealyticum*, позволяют предупредить развитие тяжелых осложнений и инфицирование новорожденных.

Современный подход к выбору антибактериальных препаратов для лечения урогенитальных заболеваний предполагает использование результатов исследований, базирующихся на принципах доказатель-

ной терапии. Одним из препаратов, обладающих доказательной базой в обсуждаемой проблеме, является кларитромицин (Кларид). Он назначается по 250 мг 2 раза в сутки, а в пролонгированной форме – 500 мг один раз в сутки в течение 7-14 дней, соответственно, при неосложненной и осложненной формах урогенитальных заболеваний, обусловленных чувствительными к препарату микроорганизмами. 

Список литературы:

- Кулаков В.И., Серов В.Н., Гаспаров А.С. Гинекология. М. Медицинское информационное агентство, 2005, 616 с.
- Молочков В.А., Иванов О.Л. Инфекции, передаваемые половым путем: клиника, диагностика, лечение. – М.: Медицина, 2006. – 632 с.
- Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. – М.: Изд-во Медиа Сфера, 2007. – 744с.
- Westrom L., Eschenbach D. Pelvic inflammatory disease. In: Holms K.K., Mardh P., Sparling P.F. et al. eds. Sexually Transmitted Diseases, 3rd edn. – New York, USA. McGraw Publishers, 1999. – Chap 58. – P. 783-810.
- Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines // MMWR. – 2002. – Vol. 51 (RR-6). – P. 48-52.
- Савельева Г.М., Антонова Л.В. Острые воспалительные заболевания внутренних половых органов женщин. – М., 1987. – 160 с.
- Donovan B. Sexually transmissible infections other than HIV // Lancet, 2004. – Vol.363. – P. 545-556.
- Гомберг М.А. Современное лечение неосложненной урогенитальной хламидийной инфекции // Клин. микробиол. и антимикробная терапия. – 2000. – № 2 (17).
- Eissa M.A.H., Cromwell P.F. Diagnosis and Management of Pelvic Inflammatory Disease in Adolescents // J.Pediatr.Health Care. – 2003. – Vol.17. – P. 145-147.
- Patel D.R. Management of pelvic inflammatory disease in adolescents // Indian J.Pediatr. – 2004. – Vol. 71. – P. 845-847.
- Buchan H., Vessey M., Goldacre M., Fairweather J. Morbidity following pelvic inflammatory disease // Br.J.Obstet.Gynaecol. – 1993. – Vol. 100. – P. 558-562.
- Hillis S.D., Owens L.M., Marchbanks P.A., Amsterdam L.F., MacKenzie W.R. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease // Am.J.Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 176. – P. 103-107.
- Pletcher J., Slap G. Pelvic inflammatory disease // Pediatr. Rev. – 1998. – Vol. 19. – P. 363-367.
- Beigi R.H., Wiesenfeld H.C. Pelvic inflammatory disease: new diagnostic criteria and treatment // Obstet.Gynecol.Clin. North.Am. – 2003. – Vol. 30. – P. 777-793.
- Ross J.D. Pelvic inflammatory disease: how should it be managed? // Curr.Opin.Infect. Dis. – 2003. – Vjo. 16. – P. 37-41.
- Naessens A. Les infections a Ureaplasma urealyticum // Microbiologic.Acta Urol. Belg. – 1993. – Vol. 61(1-2). – P. 153-156.
- Razin S., Yoye D., Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas // Microbiology and Molecular biology. – 1998. – P. 1094-1156.
- Taylor-Robinson D. Genital mycoplasmas // Curr.Opinion.Infect.Dis. – 1995. – Vol. 8. – P. 16-18.
- Анкирская А.С. Генитальные микоплазмы как фактор риска развития акушерской и перинатальной патологии // Вестн. АМН СССР. – 1991. – № 6. – С. 17-19.
- Халдин А.А. Современное состояние проблемы негонококковых уретритов и перспективы их развития // Росс. журн. кожных и вен. болезней. – 2004. – № 3. – С. 42-45.
- Stary A. Diagnosis of genital chlamydial infections in the era of amplification technologies. In: Proceedings of the society for Chlamydia resarch (Dea K.P. ed.). – Budapest: University of Szeged. – 2004. – P. 61-63.
- Клинические рекомендации «Дерматовенерология 2007» / Под ред. А.А. Кубановой. – М.: ДЭКС-Пресс, 2007. – 300 с.
- Воробьева Н.Е., Шипицина Е.В., Соколовский Е.В., Савичева А.М. Динамика выявления Chlamydia trachomatis в ходе лечения урогенитальной хламидийной инфекции доксициклином (Юнидокс Солютаб) // Трудный пациент. – 2006. № 5. – С. 31-34.
- Шипицина Е.В., Воробьева Н.Е., Савичева С.М. и др. Применение метода NASBA-Real time для диагностики урогенитальной хламидийной инфекции // Журн. акушерства и женских болезней. – 2005. – Т.44. – № 4. – С. 17-21.
- Chemesky M., Jang D., Chong S. et al. Impact of urine collection order on the ability of assays to identify C.trachomatis infection in men // Sex.Transm.Dis. – 2003. – Vol. 30. – P. 345-347.
- Яковлев В.П. и др., Markbem et al. Рокситромицин (рулид). Новый макролидный антибиотик // Rousel Uslaf. – Moscow, 1995. – 103 с.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. – Смоленск: Русич, 1998. – 304 с.
- Labro M.T., Morikawa K., Kudob E. // Europ. Bull. Drug. Res. – 1993. – Vol. 2 (Suppl.1). – P. 7-13.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Клиническая фармакология макролидов // РМЖ. – 1997. – Т. 5.
- Stein G.E. et al. A preliminary study of clarithromycin versus Doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis and mucopurulent cervicitis // Pharmacotherapy. – 1995. – Vol. 15 (6). – P. 729.
- Duffy Lynn B. et al. // J.of antimicrob. chemother. – 2000. – Vol.45(Suppl.S1). – P. 29-33.
- Попкова А.М., Верткин А.Л., Колобов С.В. Макролиды. – М., 2000.
- Kudoch E. Antinflammatory/immunomodulatory properties of roxithromycin: Chloamydia pneumoniae and respiratory disease. Abstracts from a special scintific workshop. – Berlin, Germany, 1997, September 21.
- Giannopoulos A., Koratranil G., Evangelos J. et al. Pharmacokinetics of clarithromycin in the prostate: implications for the treatment of abacterial prostatitis // J.Urol. – 2001. – Vol. 165. – P. 97-99.
- Stein G.E., Mumman N., Christensen S. Randomized trial of clarithromycin and doxycycline in the treatment of nongococcal urethritis/cervicitis. In 1st Intern.Confer. on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. – Santa Fe, 1992. – Abstr. – 257 p.
- M.Delollis R.D., Kundsins R.B., Poulin S. Could clarithromycin prevent asthma? In: The 3rd Intern.Confer.on the Macrolides, Azalides and Streptograminz. – Lisabon, 1996. – Abstr. – P. 2-19.
- Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем: Пер. с англ. / Под ред. В.П.Адаксевича. – М.: Мед.лит., 2003. – 272 с.
- Stamler D. Pharmacokinetics of a new once-daily formulation of clarithromycin. In: The 20th Intern.Congr. of Chemotherapy: Abstracts of symposium Innovations in Macrolide Therapy. – Sydney, 1997. – P. 5.

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
д.м.н., профессор,
М.Н. КОСТАВА
к.м.н.,
О.В. БЫКОВСКАЯ
к.м.н.

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

Вагиниты и экзоцервициты — звенья одной цепи

Вагиниты и цервициты в структуре гинекологических заболеваний доминируют, и проблема лечения этих заболеваний всегда актуальна, несмотря на то что постоянно разрабатываются новые методы диагностики и различные средства лечения. Воспаление — это реакция организма, выработанная в процессе филогенеза, она имеет защитно-приспособительный характер и направлена не только на уничтожение фактора, вызвавшего повреждение, но и на восстановление поврежденной ткани.

Причины возникновения воспалительных процессов во влагалище и на шейке матки можно разделить следующим образом. Экзогенные факторы: биологические: бактерии, вирусы, грибы, микроорганизмы и т.д.; химические: вещества, используемые с целью гигиены и контрацепции, не предназначенные для этого; физические — травма. Эндогенные факторы: гормональные, иммунные, нарушения обмена веществ.

Шейка матки и влагалище — это экологическая ниша, имеющая свой биоценоз. Видовой и количественный состав этого биоценоза регулируется иммунной и эндокринной системами. Экологическая толерантность — способность микроорганизмов одного биоценоза вынести колебания внешних факторов. Экологическая толерантность влагалищного биоценоза очень индивидуальна для каждой женщины. Она позволяет поддерживать нормоценоз в разные возрастные периоды жизни женщины в зависимости от

фазы цикла, от национальных особенностей половой гигиены и множества других факторов. Нарушения толерантности приводят к развитию бактериального вагиноза, неспецифических и специфических вагинитов и экзоцервицитов.

Нормальная микрофлора влагалища у здоровых женщин репродуктивного возраста во многом зависит от жизнедеятельности большого количества видов и численности бактерий, от их способности к адгезии на клетки вагинального эпителия и возможности конкуренции между собой за места обитания и продукты питания.

Видовой состав микрофлоры влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста:

Lactobacillus spp.; G.vaginalis.

Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии:

Lactobacillus spp.; Bifidobacterium spp.; Clostridium spp.; Propionibacterium spp.; Mobiluncus spp.; Peptostreptococcus spp.

Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии:

Bacteroides spp.; Prevotella spp.; Porphyromonas spp.; Fusobacterium spp.; Veillonella spp.

Факультативно-анаэробные грамположительные бактерии:

Corynebacterium spp.; Staphylococcus spp.; Streptococcus spp.; Enterobacteriaceae; M.hominis; U.urealyticum; M.fermentas.

Дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

При бактериальном вагинозе воспалительная реакция на слизистой влагалища и вульвы не наблюдается, но дисбиоз провоцирует снижение локального иммунитета, снижение

числа лактобактерий. Поэтому создаются благоприятные условия для развития специфической и неспецифической инфекции. Воспалительная реакция циклична, и ею руководят рождающиеся в альтерации медиаторные системы воспаления. Они определяют сопряжение альтерации, сосудистой реакции и фагоцитоза. Действие компонентов воспаления проявляется в непосредственном повреждении клеток инфекционным агентом и в опосредованном повреждении клеток путем выделения эндо-экзотоксинов.

Проявления воспалительной реакции во многом зависят от исходного состояния эпителия шейки матки.

Многослойный плоский эпителий выполняет защитную функцию, обеспечивая устойчивость к воздействию патогенных агентов. Важным показателем резистентности вагинального эпителия является количество гликогена, который обеспечивает питательный субстрат для нормальной микрофлоры. Гликоген способствует регенерации тканей, является важным углеводным компонентом организма, принимающим участие в выработке иммунных тел.

Количество гликогена в клетках вагинального эпителия колеблется у одной и той же женщины на протяжении жизни, а также в зависимости от фазы менструального цикла. Максимальное накопление гликогена приходится на момент овуляции.

Полноценное созревание многослойного плоского эпителия, который преимущественно покрывает экзоцервикс у женщин репродуктивного возраста, происходит под действием эстрогенов и сопровождается накоплением гликогена. Эстрогены

стимулируют образование слизистого секрета в цервикальном канале, воздействуя на цилиндрический, муцинпродуцирующий эпителий. Под действием прогестерона многослойный плоский эпителий подвергается десквамации и цитолизу с высвобождением гликогена. Лактобактерии расщепляют освобожденный гликоген до молочной кислоты, тем самым, обеспечивая нормальную pH (3,8-4,5) влагалищной среды. Защитные свойства лактобактерий обусловлены способностью продуцировать лизоцим, перекись водорода и эндобиотики. Основным механизмом, обеспечивающим колонизационную резистентность вагинального биотопа, является способность лактобактерий к кислотообразованию. Считается, что именно колебания pH влагалищной среды является пусковым механизмом процесса резервноклеточной метаплазии в цилиндрическом эпителии, который располагается на экзоцервиксе у девочек и женщин репродуктивного возраста. Этот процесс, являясь физиологическим, способствует образованию метаплазированного многослойного плоского эпителия на экзоцервиксе.

Преодоление экологической толерантности влагалищного биотопа, защитной функции многослойного плоского эпителия, локального иммунитета приводит к воспалению и разрыву вагинитов, экзоцервицитов и эндоцервицитов. Клинически наблюдается появление патологических выделений, отек тканей, сопровождающийся гиперемией и вульводинией. Возможно развитие дискомфорта при мочеиспускании и появлении контактных кровотечений.

При острых вагинитах и экзоцервицитах наблюдается гиперемия, отек бывает не всегда и чаще всего носит очаговый характер. Повреждение поверхностных слоев эпителия влагалища и шейки матки, которое чаще всего проявляется вымыванием гликогена из многослойного плоского эпителия, хорошо диагностируется на пробе Шиллера. Мы можем видеть неоднородную окраску эпителия раствором Люголя или появление «манной крупы». Если на экзоцервиксе имелись очаги эктопии цилиндрического эпителия, можно наблюдать выраженную гиперемию данных участков с отеком ворсинок цилиндрического эпителия и иногда даже их повреждение, что сопровождается контактным кровотечением. Организм активизирует иммунный ответ, и если своевременно проводится адекватное лечение с учетом выявленного повреждающего фактора, то процесс повреждения эпителия шейки матки полностью купируется. Деструктивного лечения острых экзоцервицитов не требуется.

Особая группа пациенток с экзоцервицитами – женщины в постменопаузальном периоде. У этой категории пациенток, кроме воспаления, обусловленного инфекционным компонентом, присутствует воспалительная реакция, обусловленная атрофическим процессом, как следствие естественной гипоэстрогении. В процессе лечения этот фактор необходимо учитывать для эффективной коррекции микрофлоры влагалища. На первом этапе проводится антибактериальная терапия, а затем назначается локально Овестин (лучше в виде крема) для поддержания функции многослойного плоского эпителия – его развития и созревания. Таким образом, нормальное развитие многослойного плоского эпителия, функционирование цилиндрического эпителия обеспечит нормоценоз влагалища, предотвратит развитие условий для повреждения слизистой влагалища и шейки матки.

Если патогенный раздражитель не подвергается уничтожению и иммунная система не справляется с нарастанием количества повреждающего агента, то воспаление приобретает хроническое течение. Риск развития хронического воспаления выше у женщин, часто меняющих половых партнеров и имеющих микст инфекции. Зачастую решающую роль играет несвоевременное обращение за врачебной помощью и самолечение. Появление большого числа гигиенических средств бытового назначения, антисептических средств безрецептурного отпуска во многом способствует самолечению, которое сопровождается дополнительным повреждением слизистой влагалища и подавлением собственного иммунитета. Хронический процесс характеризуется дистрофическими изменениями в многослойном плоском эпителии. Повреждение клеток

многослойного плоского эпителия приводит к некрозу, неконтролируемой гибели клеток. Происходит инфильтрация стромы лейкоцитами и лимфоцитами, развитие васкулитов, снижение выработки факторов локального и общего иммунитета, нарушение дифференциации клеток в процессе метаплазии. Хроническая рецидивирующая инфекция вызывает экспрессию онкобелков E₆ и E₇, играющих значительную роль в канцерогенезе шейки матки.

Повреждение многослойного плоского эпителия может быть настолько выраженным, что происходит образование истинных эрозий на слизистой влагалища и шейки матки.

Для адекватного лечения хронических экзоцервицитов и эндоцервицитов необходимо провести обследования – бактериоскопию, бактериологию, ПЦР для определения инфекций, передающихся половым путем, цитологию, кольпоскопию. Необходимо отметить, что при цитологическом исследовании состояния эпителия шейки матки может определяться цервикальная интраэпителиальная неоплазия CIN-I, что редко бывает отражением предракового поражения эпителия. Однако она требует контрольного исследования после курса медикаментозного лечения. В этих случаях, как правило, проводится биопсия шейки матки с последующим гистологическим исследованием биоптата. Повреждения ткани шейки матки при хроническом экзоцервиците и эндоцервиците, кроме антибактериальной терапии, проводимой с учетом выявленной микрофлоры, требуют деструктивного удаления поврежденной ткани. Широко используются деструктивные методы – криодеструкция, радиоволновая коагуляция, лазерная вапоризация. Эффективность лечения зависит от правильно поставленного диагноза, дифференцированно подобранного метода лечения, подготовки пациентки к деструкции патологического очага на шейке матки, профилактики осложнений в посткоагуляционном периоде. Осложнения возможны при неполном восстановлении микрофлоры влагалища, отсутствии коррекции гормонального фона (по показаниям), наличии внутреннего эндометриоза, обострении хронического воспаления в верхних отделах

многослойного плоского эпителия приводит к некрозу, неконтролируемой гибели клеток. Происходит инфильтрация стромы лейкоцитами и лимфоцитами, развитие васкулитов, снижение выработки факторов локального и общего иммунитета, нарушение дифференциации клеток в процессе метаплазии. Хроническая рецидивирующая инфекция вызывает экспрессию онкобелков E₆ и E₇, играющих значительную роль в канцерогенезе шейки матки.

Повреждение многослойного плоского эпителия может быть настолько выраженным, что происходит образование истинных эрозий на слизистой влагалища и шейки матки.

Для адекватного лечения хронических экзоцервицитов и эндоцервицитов необходимо провести обследования – бактериоскопию, бактериологию, ПЦР для определения инфекций, передающихся половым путем, цитологию, кольпоскопию. Необходимо отметить, что при цитологическом исследовании состояния эпителия шейки матки может определяться цервикальная интраэпителиальная неоплазия CIN-I, что редко бывает отражением предракового поражения эпителия. Однако она требует контрольного исследования после курса медикаментозного лечения. В этих случаях, как правило, проводится биопсия шейки матки с последующим гистологическим исследованием биоптата. Повреждения ткани шейки матки при хроническом экзоцервиците и эндоцервиците, кроме антибактериальной терапии, проводимой с учетом выявленной микрофлоры, требуют деструктивного удаления поврежденной ткани. Широко используются деструктивные методы – криодеструкция, радиоволновая коагуляция, лазерная вапоризация. Эффективность лечения зависит от правильно поставленного диагноза, дифференцированно подобранного метода лечения, подготовки пациентки к деструкции патологического очага на шейке матки, профилактики осложнений в посткоагуляционном периоде. Осложнения возможны при неполном восстановлении микрофлоры влагалища, отсутствии коррекции гормонального фона (по показаниям), наличии внутреннего эндометриоза, обострении хронического воспаления в верхних отделах



генитального тракта. Особую роль играет ослабление репаративных процессов, связанных со снижением локального иммунитета.

Основными принципами терапии цервицитов являются: комплексное поэтапное лечение, включающее на первом этапе противовоспалительную терапию с применением этиотропных, патогенетических и симптоматических средств. Обязательно должен обсуждаться вопрос о лечении полового партнера. Вторым этапом лечения является применение деструктивных методов лечения патологии шейки матки.

При длительном течении хронического цервицита, при наличии в анамнезе неудачных попыток лечения одним-двумя курсами антибактериальных препаратов целесообразно включение в состав комплексной терапии иммуномодулирующих препаратов.

Как известно, в настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлен широкий спектр препаратов иммуномодулирующего действия. Хотелось бы поподробнее остановиться на новом, но уже положительно зарекомендовавшем себя препарате Галавит (компания ЗАО «ЦСМ «МЕДИКОР»). Галавит относится к категории синтетических (химически чистых) лекарственных средств. Препарат представляет собой аминоксидирофталалазидон натрия. Клинические исследования по применению Галавита в гинекологической практике проходили в Научном Центре акушерства, гинекологии и перинатологии, Московском областном НИИ акушерства и гинекологии, ММА им. И.М. Сеченова, Российском государственном медицинском университете.

Существуют следующие лекарственные формы препарата ГАЛАВИТ:

- инъекционная – в одном флаконе содержится 100 мг кристаллического порошка белого или слегка желтоватого цвета для приготовления инъекционной формы;

- суппозитории ректальные – в одном суппозитории содержится 100 мг действующего вещества.

Галавит применяется при целом ряде инфекций, передающихся половым путем: хламидиоз, вирус простого герпеса, мико- и уреоплазмоз, кандидоз, цитомегаловирус, стрептококки, стафилококки.

Основными мишенями действия являются звенья иммунитета – клеточный (макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки – Т-хелперы, цитотоксические Т-клетки) и гуморальный (антитела, вырабатываемые плазматическими клетками, Ig M, Ig G, Ig A).

Основные механизмы действия Галавита осуществляются по следующим направлениям. Галавит регулирует активность макрофагов и синтез цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), повышает неспецифическую защиту организма за счет усиления фагоцитарной активности нейтрофилов, повышает уровень иммуноглобулинов при их недостаточности, регулирует пролиферативную активность субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперы, Т-киллеры), регулирует пролиферативную активность ЕК-клеток (NK), стимулирует синтез α - и γ -интерферонов, обладает антиоксидантным действием. Галавит является единственным иммуномодулирующим препаратом, обладающим противовоспалительным действием, которое осуществляется за счет подавления избыточного синтеза активированными макрофагами противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) и индукции синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10). В результате происходит снижение степени интоксикации, продолжительности и выраженности воспалительного процесса.

Схема применения Галавита.

- Острый период – 200 мг в сутки однократно в первые 2 дня, затем – по 100 мг с интервалом 72 ч. Курс лечения – 15-25 инъекций.

- Хронический процесс: по 100 мг

с интервалом 72 ч. Курс лечения – до 20 инъекций.

Препарат вводят внутримышечно. Перед введением препарат разводят в 2 мл воды для инъекций или 0,9% раствора хлорида натрия.

В научно-поликлиническом отделении НЦАГиП проводилось клиническое исследование по применению Галавита при хронических экзоцервицитах в составе комплексной терапии: как на этапе лечения выявленной инфекционной составляющей хронического воспаления, так и после деструкции патологического очага на шейке матки с целью активации процессов эпителизации.

Применение иммуномодулятора Галавит способствует повышению эффективности комплексной терапии, сокращению длительности заболевания и увеличению продолжительности ремиссии, снижению курсовых доз антибиотиков, позволяет добиться полной эпителизации шейки матки после деструкции в более короткие сроки. Очень важно отметить, что в ситуациях, когда воспаление на экзоцервиксе поддерживается наличием у пациентки вируса папилломы человека, применение иммуномодуляторов особо актуально.

Важно отметить «высокую коммуникативность» препарата Галавит. Он хорошо взаимодействует со всеми антимикробными препаратами, интерферонами и их индукторами, повышает функциональную активность клеток фагоцитарной системы. В частности, при цервицитах за счет иммуномодулирующего и противовоспалительного эффектов Галавита его применение наносит «двойной удар», в результате чего достигается высокий клинический эффект.

Таким образом, высокая эффективность и хорошая переносимость позволяют рекомендовать Галавит как иммуномодулятор в составе комплексной терапии для лечения хронических воспалительных процессов шейки матки. 

Список литературы:

1. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции (под ред. Проф. Прилепской В.Н.), 4-е издание Москва//МЕДпресс-информ, 2005 г. С. 390.
2. Практическая гинекология (под ред. академика РАМН Кулакова В.И., проф. Прилепской В.Н.), Москва//«МЕДпресс-информ», 2001г. С. 688.
3. Прилепская В.Н., Быковская В.Н. Возможности иммуномодулирующей терапии у пациенток с хроническим экзоцервицитом и папилломавирусной инфекцией/ Материалы Росс. Науч.-практ. конф. «Патология шейки матки и генитальные инфекции – от теории к практике», Москва, 26-30.03.07 г. С. 10.
4. Кротин П.Н., Павленко Е.О., Ландина О.Ю., Меркулова Л.В. Опыт лечения дисплазии шейки матки у женщин с HPV препаратом Галавит/Лечащий врач, № 8, 2003 г. С. 75-78.
5. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии (под ред. акад. РАМН, проф. Савельевой Г.М.)/ МИА Москва, 2006 г. С. 875.
6. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии/Под ред. Кулакова В.И., Прилепской В.Н., Радзинского В.Е./ М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006 г. – С. 1056.

ГАЛАВИТ®

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ



Влияет на клеточное и гуморальное звено иммунитета:

Регулирует синтез цитокинов макрофагами (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и др.) и лимфоцитами (ИЛ-2);

Регулирует пролиферативную функцию Т-лимфоцитов;

Регулирует пролиферативную и цитотоксическую активность естественных киллеров (NK – клеток);

Регулирует синтез антител (повышает уровень иммуноглобулинов класса G и его аффинитет);

Стимулирует синтез α - и γ - интерферонов;

Стимулирует бактерицидную активность нейтрофилов крови, усиливает фагоцитоз;

Облает антиоксидантным действием;

Регулирует репарацию тканей, уменьшает образование рубцов при заживлении;

Повышает неспецифическую защиту организма.



ЗАО "ЦСМ "Медикор"

121374, Москва, ул. Алексея Свиридова, дом 15, корпус 3

Тел.: (495) 786-87-54; 445-14-17; Факс: (495) 445-20-05

E-mail: medicor@galavit.su [http:// www.galavit.ru](http://www.galavit.ru)

Р.А. ХАНФЕРЯН,
О.В. БОРОВИКОВ,
И.О. БОРОВИКОВ,
В.А. ЗАКИЕВА,
М.Р. ЩЕРБАНЬ

кафедра клинической
иммунологии, аллергологии
и лабораторной диагностики
ФПК и ППС КГМУ, Краснодар

Клинико-иммунологическая эффективность лечения рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза с системным и местным применением Генферона

*Такие факторы, как широкая распространенность заболевания, видовое разнообразие грибов рода *Candida*, способность возбудителя индуцировать развитие хронических воспалительных процессов во влагалище, часто сопровождаемых нарушением микробиоценоза и присоединением патогенной микрофлоры, устойчивость вульвовагинального кандидоза (ВВК) к терапии, длительное течение и тенденция к рецидивированию с многообразием клинической симптоматики, нередко ассоциированные с нарушением психоэмоционального состояния женщины (3), делают проблему рецидивирующего вульвовагинального кандидоза весьма актуальной. Это заставляет многих исследователей в первую очередь обращать внимание на причины, приводящие к развитию кандидной инфекции и обуславливающие ее персистенцию (2, 8).*

По данным литературных источников, клиническая эффективность лечения вульвовагинальных кандидозов с применением современных местных и системных этиотропных препаратов с учетом чувствительности возбудителя составляет 65-85% (2, 6), а рецидивирующих ВВК – 30-55% (13). Включение в комплекс лечебных мероприятий при РВВК иммуноотропных препаратов позволило несколько повысить эффективность терапии, однако не решило проблемы полностью (4, 7). Это связано с отсутствием принципов иммунопатогенетически обоснованного назначения иммуномодулято-

ров, подбор которых проводился в основном эмпирически, а также с ограниченностью представлений о реакции системных и, в первую очередь, местных иммунных механизмов слизистых оболочек мочеполовой системы на эти воздействия.

Вместе с тем, учет возможностей отдельно взятых препаратов, способных осуществлять коррекцию на уровне субпопуляций клеток иммунной системы в зависимости от функциональных нарушений, и, что особенно важно, изучение этих нарушений с точки зрения их иммунопатогенеза могут не только пролить свет на патогенетические особенности кандидной инфекции урогенитального тракта, но и помочь найти дополнительные методы терапии данного заболевания. Эти методы должны быть направлены, с одной стороны, на достижение полной микробиологической санации организма от возбудителя, а с другой – на нормализацию процессов, лежащих в основе нарушений местного и, возможно, системного иммунитета.

В данном исследовании с целью модуляции функционирования иммунитета при лечении РВВК мы применили рекомбинантный ИФН-α2 в виде суппозиториев – препарат Генферон. Основанием для выбора данного иммуномодулятора стали, во-первых, комплексность его воздействия на различные звенья функционирования иммунной системы и, во-вторых, нарушения синтеза ИФН и дефекты моноцитарно-макрофагального звена, описанные

у женщин, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (15). ИФН, как и большинство известных цитокинов, наиболее эффективно действует короткодистантно. Поэтому для обеспечения концентрации, достаточной для эффективного воздействия на иммунокомпетентные клетки слизистой оболочки урогенитального тракта, и предотвращения возможных системных побочных эффектов препарат вводился сочетанно, т.е. системно (ректально) и местно (вагинально). Подобный вариант введения обусловлен особенностями всасывания ИФН-α2 из мест аппликации в составе свечей Генферон. Так, в исследованиях фармакокинетики установлено, что при изолированном вагинальном введении практически полностью отсутствуют системные эффекты интерферона, что, вероятно, свидетельствует о его низкой всасываемости при данном варианте введения.

Ожидаемые эффекты препарата (в первую очередь, интенсивная и достаточно длительная стимуляция макрофагального звена) обязательно должны быть опосредованы не только через ИФН-α, но и, в значительно большей степени, через другие индуцируемые им цитокины. Такими являются в первую очередь группа провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИФН-γ, ИФН-α и хемокины ИЛ-8. По причине особенностей всасывания при ректальном введении в составе препарата Генферон, интерферон-α в значительных количествах накапливается в лимфоузлах малого таза, являющихся

региональными для вульвовагинальной зоны. При этом под его воздействием происходит активация CD4⁺ Th1 и CD8⁺ Т-лимфоцитов, клеток макрофагального ряда и опосредованная индукция синтеза ИФН-γ, ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-12, ИЛ-18 и др., что приводит к запуску пара- и аутокринного цитокинового каскада, потенциально способствуя увеличению противогрибковой резистентности.

На основании данных положений нами был разработан новый метод комбинированной терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов у женщин, включающей этиологическое противогрибковое лечение препаратом итраконазол на фоне патогенетически обоснованного сочетанного системного (ректального) и топического (вагинального) применения суппозиторий Генферон.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилось определение клинико-иммунологической эффективности лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин, включающего системную противогрибковую терапию на фоне патогенетически обоснованного системного (ректального) и топического (вагинального) применения иммуноотропного препарата Генферон (ЗАО «Биокад», Россия), основным действующим компонентом которого является рекомбинантный интерферон альфа-2 (ИФН-α2).

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

Препарат Генферон имеет в своем составе рекомбинантный человеческий ИФН альфа-2 (250000, 500000 или 1000000 МЕ/суппозиторий) в комбинации с аминосульфоновой кислотой – таурином (0,01 г) и местным анестетиком анестезином (0,05 г), а также вспомогательные компоненты – полиэтиленоксид (0,125 г), декстран (0,002 г), хлорбутанол гидрат (0,005 г). Основную массу свечи составляет дифильная основа, главным компонентом которой является твёрдый жир.

Для того чтобы доказать ведущее значение иммунных механизмов в

формировании контроля над кандидной инфекцией, необходимо прежде всего иметь достоверную информацию об эпидемиологических особенностях дрейфа видов и штаммов *Candida spp.*, а также об их чувствительности к современным антимикотическим препаратам. В большинстве случаев лечение вульвовагинального кандидоза врачами первого звена базируется, в лучшем случае, на морфологической идентификации кандидоза с последующим назначением какого-либо противогрибкового препарата без определения чувствительности к нему выделенного штамма. Поэтому на первой, вводной, фазе данного исследования мы, хотя и в ограниченном объеме (150 образцов, полученных от женщин, страдающих РВБК), попытались решить эту задачу с использованием стандартизованных (согласно критериям NCCLS) методов идентификации видов *Candida spp.* (автоматизированная система «API 20 Аих», Bio Merieux, Франция) с определением их чувствительности к современным системным антимикотическим препаратам (набор «Fungitest», Sanofi Pasteur, Франция). Выбор именно системной противогрибковой терапии является обоснованным, т.к. при РВБК кроме собственно вагинальной колонизации грибами рода *Candida spp.* весьма вероятно наличие и экстрагенитальных очагов инфекции.

При этом нами было показано, что наиболее частым этиологическим агентом рецидивирующей формы вульвовагинального кандидоза в Краснодарском регионе является *Candida albicans* (самостоятельно и в ассоциациях в 91,5%), на втором месте *Candida glabrata* – 9,5%; *parapsilosis* u *Candida tropicalis* самостоятельно и в ассоциациях встречались соответственно в 3,8 и в 3,0%, т. е. последние два вида *Candida* имеют минорную этиологическую значимость. Подобное распределение видов *Candida spp.* среди больных РВБК соответствует

большинству данных как отечественных, так и зарубежных исследователей (2, 10).

При определении чувствительности возбудителя к антимикотическим препаратам (амфотерицин В, флуконазол, кетоконазол и итраконазол) показано, что наиболее чувствительной *Candida albicans* оказалась к амфотерицину В (кроме вида *Candida glabrata*, который не имеет терапевтического зна-

Сразу после окончания курса комплексной терапии с системным и местным применением Генферона соотношение ИФН-γ/ИЛ-10 увеличилось в 7,7 раза ($P < 0,001$), а соотношение ИФН-γ/ИЛ-4 увеличилось в 12 раз ($P < 0,001$). Данный факт объясняется тем, что введенный в составе Генферона экзогенный ИФН-α2 индуцировал выраженное усиление синтеза ИФН-γ, но при этом, хотя и в значительно меньшей степени, увеличился синтез и ИЛ-10, тогда как синтез ИЛ-4 хотя и незначительно, но даже уменьшился.

чения при вульвовагинальном кандидозе) и итраконазолу (99,4% штаммов). Лишь у одной пациентки был выделен штамм гриба, не чувствительный к данным препаратам. В сравнительно большом проценте случаев обнаруживались штаммы *Candida albicans*, устойчивые к кетоконазолу (66,1%) и флуконазолу (80,9%). *Candida glabrata* проявила себя наиболее устойчивой к современным системным антимикотикам, и здесь наибольшую чувствительность *in vitro* опять проявил итраконазол (94,7% штаммов), к флуконазолу и кетоконазолу данный вид *Candida* проявил низкую чувствительность – 68,4% и 63,2% соответственно. Следует отметить, что все выделенные штаммы *Candida tropicalis* u *Candida parapsilosis* также были чувствительны к итраконазолу.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что на современном этапе в регионе Красно-

дарского края грибы рода *Candida* были наиболее чувствительными к итраконазолу, который и был применен в настоящем исследовании для системной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

В период работы было обследовано 70 человек. Исследования проводились на базах Института аллергии и астмы, кафедр акушерства и гинекологии Кубанского государственного медицинского университета (КГМУ), кафедры алергологии, клинической иммунологии и лабораторной диагностики КГМУ, а также лабораторий клиник ООО «Три З» и «City Lab».

При этом было обследовано и пролечено 40 пациенток с рецидивирующей кандидной инфекцией урогенитального тракта, проявлявшейся в виде вульвовагинита. В контрольную (I) группу вошло 30 здоровых женщин (группа иммунологического контроля) аналогичного возраста, семейного и социального положения, проходивших в женских консультациях профилактические осмотры, обращавшихся по поводу планирования беременности, а также через 6 месяцев после излечения заболеваний, передающихся половым путем.

В основные II и III группы методом случайной выборки включались больные рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, у которых при предварительном исследовании не было выявлено заболеваний, передающихся половым путем, либо данные заболевания были излечены до начала противогрибковой терапии. Из исследования исключались женщины с эндокринной патологией, в том числе больные сахарным диабетом и нарушениями функции щитовидной железы, с расстройствами менструального цикла, а также с тяжелой соматической патологией.

Диагноз рецидивирующего вуль-

вовагинального кандидоза ставился на основании клинически и лабораторно подтвержденных 4 и более эпизодов заболевания в течение 1 года. Все обследуемые больные ранее получали системную (15 или 37%), местную (40 или 100%) или сочетанную (9 или 23%) антимикотическую терапию под контролем врача или самостоятельно.

При обследовании пациентов выяснялись жалобы, анамнез заболевания, половой анамнез. Проводился осмотр наружных половых органов, осмотр в зеркалах и бимануальное исследование внутренних женских половых органов, по показаниям УЗИ органов малого таза, кольпоскопия и проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование больных.

Эти данные явились основанием для введения в исследование количественной трехбалльной категорией шкалы (0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – средняя степень выраженности симптома, 2 балла – выраженная симптоматика) оценки жалоб и клинических симптомов заболевания. Хотя степень выраженности симптоматики является достаточно субъективным критерием, но при совместной оценке своих ощущений пациентом и динамическом наблюдении за данной симптоматикой специалистом, по нашему мнению, можно дать весьма объективную оценку динамики развития патологического процесса. Кроме того, суммарная балльная оценка симптомов вульвовагинального кандидоза позволяет более объективно судить об эффективности проводимой терапии.

В настоящее время в клинической практике широко применяются методы исследования различных популяций и субпопуляций лимфоидных клеток. Их принадлежность к той или иной группе определяется по наличию специфических антигенных детерминант, находящихся

на поверхности клетки. Идентификацию кластерной принадлежности лимфоцитов производили с помощью реакции прямой и непрямой иммунофлюоресценции с мечеными ФИТЦ мышинными моноклональными антителами фирмы Becton Dickinson (США) с регистрацией результатов на проточном цитофлуориметре Becton Dickinson FAX Scan (США). При этом определяли относительное количество клеток и рассчитывали их абсолютную концентрацию в крови. Кроме того, рассчитывали соотношение CD4+/CD8+, имеющее очень большое значение при диагностике функциональных нарушений иммунной системы.

Концентрацию иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgA, IgM) определяли в сыворотке крови нефелометрически на регистрирующем спектрофотометре Specord M 40 UV VIS (Carl Zeiss Jena) с использованием моноспецифических антител. Концентрацию IgE определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов Finbio (Финляндия) и регистрацией на комплексе приборов Anthos (США).

Фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов периферической крови определяли по модифицированному методу И.В. Нестеровой (1992). В качестве тест-объекта использовали музейный штамм золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus* 209P). Критерием умерщвления фагоцитированных микроорганизмов являлись их фрагментация и изменение тинкториальных свойств (появление эозинофилии) при окраске азур-эозином по методу Романовского-Гимзы в модификации Паппенгейма-Крюкова.

Потенциальную способность нейтрофильных лейкоцитов к реализации кислородзависимых механизмов бактерицидности (спонтанный и стимулированный НСТ-тест) определяли по методу И.В. Нестеровой (1992). В качестве стимулятора использовали взвесь отмытой бульонной культуры *Staphylococcus aureus* 209P. При этом регистрировали

В условиях терапии Генфероном наблюдалось повышение микробцидной активности нейтрофильных гранулоцитов, сопровождавшееся достоверным повышением относительного количества формазанпозитивных клеток в стимулированном НСТ-тесте.



генферон®

*№1 в комплексной терапии
урогенитальных инфекций*

- Уникальный состав:
- **Интерферон альфа-2**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие
 - **Таурин**
антиоксидантное,
репаративное действие
 - **Анестезин**
устранение боли,
зуда, чувства жжения



Дополнительную информацию о препарате
Вы можете получить по тел.:(495) 992 82 99

■ www.genferon.ru

 **Биокаг**
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

процент формазанпозитивных клеток с III и IV степенью активности по Karlow D., средний цитохимический индекс и коэффициент мобилизации (отношение процента формазанпозитивных клеток в стимулированном тесте к спонтанному).

Исследование цервика-вагинальной слизи производили методом, разработанным И.О. Боровиковым (1). Концентрацию цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови и цервика-вагинальной слизи определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов и по прилагаемым методикам (Caltag Laboratories, США). Регистрацию производили на комплексе приборов (шуттель, вошер, ридер) фирмы Anthos.

На основании установленной

нами чувствительности *Candida*, в качестве этиотропной терапии все пациенты получали итраконазол в дозе 200 мг 1 раз в сутки сразу после еды. Лечение обычно начиналось на 7-10-е сутки менструального цикла. На основании клинико-иммунологического обследования, для оценки эффективности современного традиционного и предлагаемого способа терапии, методом случайной выборки все больные рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (40 пациенток) были разделены на две равные группы с учетом основных параметров (длительность заболевания, количество рецидивов, проводимая ранее терапия). II группа – 20 пациенток, получавших современную традиционную системную этиотропную антимикотиче-

скую терапию (итраконазол в дозе 200 мг 1 раз в сутки сразу после еды в течение трех дней подряд). Именно такое количество больных РВВК было подвергнуто полному иммунологическому и клиническому обследованию. Однако в предварительных исследованиях только клиническому обследованию и лечению по той же программе было подвергнуто еще 110 женщин. Поэтому в результаты клинического обследования мы посчитали возможным включить и эти данные.

III (основная) группа – 20 пациенток, в комплексное лечение которых кроме этиотропной была включена иммуномодулирующая терапия препаратом ИФН- α 2 – Генферон. Комплексная терапия сочетала системное (ректально, в дозе 1000000 ЕД, 2 раза в сутки) и мест-

Таблица 1. Динамика клинической эффективности (баллов) у больных сравниваемых групп в процессе мониторинга (M \pm m;P) \dagger

Жалобы и симптомы	Баллы							
	II группа				III группа			
	До лечения	На 3 сутки после окончания приема антимикотика	Через 1 месяц после окончания терапии	Через 6 месяцев после окончания терапии	До лечения	На 3 сутки после окончания приема антимикотика	Через 1 месяц после окончания терапии	Через 6 месяцев после окончания терапии
Патологич. бели	1,26 \pm 0,13	*** 0,46 \pm 0,05	*** 0,29 \pm 0,05	*** 0,45 \pm 0,07	1,22 \pm 0,12	*** 0,35 \pm 0,06	*** 0,16 \pm 0,03 *	*** 0,11 \pm 0,03 **
Зуд	0,84 \pm 0,07	*** 0,19 \pm 0,04	*** 0,21 \pm 0,04	*** 0,38 \pm 0,06	0,87 \pm 0,07	*** 0,07 \pm 0,01 **	*** 0,10 \pm 0,02 *	*** 0,11 \pm 0,03 **
Жжение	0,44 \pm 0,04	*** 0,05 \pm 0,01	*** 0,13 \pm 0,02	** 0,22 \pm 0,02	0,49 \pm 0,06	*** 0,04 \pm 0,01	*** 0,08 \pm 0,02 *	** 0,07 \pm 0,01 **
Диспареуния	0,35 \pm 0,06	** 0,13 \pm 0,04	** 0,09 \pm 0,04	* 0,16 \pm 0,05	0,36 \pm 0,06	*** 0,05 \pm 0,01 *	*** 0,06 \pm 0,01	0,05 \pm 0,02
Дизурические расстройства	0,45 \pm 0,04	*** 0,17 \pm 0,02	*** 0,20 \pm 0,03	*** 0,22 \pm 0,03	0,48 \pm 0,05	*** 0,09 \pm 0,01 **	*** 0,08 \pm 0,01 ***	*** 0,11 \pm 0,02 **
Объективная симптоматика вульвовагинита	1,37 \pm 0,09	*** 0,29 \pm 0,03	*** 0,25 \pm 0,06	*** 0,39 \pm 0,06	1,37 \pm 0,09	*** 0,08 \pm 0,02 ***	*** 0,09 \pm 0,03 ***	*** 0,14 \pm 0,03
Трещины, язвы влагиалища и НПО	0,15 \pm 0,02	* 0,08 \pm 0,01	*** 0,02 \pm 0,01	** 0,06 \pm 0,01	0,13 \pm 0,02	*** 0,04 \pm 0,01 **	-	*** 0,01 \pm 0,01 **
Эктопия шейки матки	0,32 \pm 0,03	0,28 \pm 0,03	0,25 \pm 0,03	0,29 \pm 0,03	0,27 \pm 0,03	** 0,12 \pm 0,02 ***	*** 0,10 \pm 0,02 ***	* 0,15 \pm 0,03 *
Сумма баллов	5,18 \pm 0,40	*** 1,65 \pm 0,15	*** 1,44 \pm 0,11	*** 2,17 \pm 0,22	5,19 \pm 0,43	*** 0,84 \pm 0,09 ***	*** 0,67 \pm 0,06 ***	*** 0,75 \pm 0,07 ***

\dagger Примечание: знак «*» обозначает достоверность различий P<0,05; знак «**» достоверность различий P<0,01; знак «***» достоверность различий P<0,001; знак «-», поставленный над параметром – достоверность различий между данным параметром и исходными данными, соответственно, под параметром – между данными основной (III) группы и группы сравнения на данном сроке мониторинга.

ное (вагинально, 500000 ЕД, 1 раз в сутки после спринцевания на ночь) пятидневное введение препарата с началом антимикотической терапии на 2-е сутки от начала иммунотропной.

В результате микробиологического исследования показано, что через 1 месяц после курса терапии во II группе микробиологическая санация выявлена у 82,3% больных РВБК. У 17,7% по-прежнему выявлялись грибы рода *Candida*. Из них на больных, инфицированных только *Candida albicans*, приходилось 16,1%, у одной женщины была обнаружена *Candida glabrata* и у одной – ассоциация *Candida albicans* и *Candida glabrata* (0,8%). В III группе, получавшей такую же этиотропную терапию, что и группа II, но в сочетании с системным и топическим применением Генферона, микробиологическая санация на этом сроке мониторинга наступила в 95% случаев, у одной женщины была высеяна та же, что и в исходном состоянии, ассоциация *Candida albicans* и *Candida glabrata*.

Через 6 месяцев после окончания антимикотической терапии, когда эффект итраконазола уже полностью отсутствовал, обнаружено, что во II группе количество больных с выявленными возбудителями кандидозов возросло до 22,3% при прежнем распределении выделенных штаммов по видам грибов рода *Candida*, что, вероятнее всего, свидетельствует о рецидиве кандидоза. В III группе количество женщин, инфицированных грибами рода *Candida*, осталось прежним.

Наши исследования подтверждают данные, описанные ранее в отечественной и зарубежной литературе, что в высоком проценте случаев у пациенток, применявших различные системные и местные антимикотические препараты, даже при наличии видимого клинико-микробиологического излечения в первый месяц после окончания терапии, в следующие 5-6 месяцев отмечались 1 и более рецидивов заболевания с обнаружением того же штамма гриба, что и до лечения, даже при использовании высоко-

эффективных препаратов с подтвержденной чувствительностью к ним выделенных штаммов *Candida spp.* (5). Кроме того, показано, что после проведенного лечения итраконазолом, т. е. препаратом, к которому в условиях *in vitro* были чувствительны практически все выделенные штаммы *Candida spp.*, рецидивы обычно возникают в первые 6 месяцев, т. е. у части больных сохраняется скрытое кандидоносительство. Следует также отметить, что в III группе единственный случай неэффективной терапии был выявлен в исследовании, проведенном через 1 месяц после окончания лечения, т. е. имела место истинная резистентность к антимикотической терапии.

Динамика клинической эффективности у больных сравниваемых групп определялась по результатам интегральной балльной субъективно-объективной оценки клинической картины. При этом было показано (таблица 1), что на третьи сутки после окончания антимикотической терапии в обеих группах отмечено достоверное ($P < 0,05$ – $P < 0,001$) снижение практически всех оцениваемых клинических параметров, в особенности суммы баллов. Это свидетельствует о правильности выбора антимикотика, но, если во II группе, пациентки которой получали только этиотропную терапию, данный показатель снизился в 3,14 раза, то в III группе женщин, получавших предлагаемую комбинированную терапию, сумма балльной оценки снизилась в 6,18 раза.

То есть, даже не имея данных по эффективности антимикотической терапии, можно сделать заключение о более высокой, по данным субъективного и объективного анализа, клинической эффективности предлагаемого метода терапии, в особенности в отношении патологических процессов, сопровождающихся воспалением и повреждением ткани (вульвовагинит, трещины, язвы влагалища и наружных половых органов). В течение последующих 5 месяцев динамического наблюдения за состоянием

пациенток исследуемых групп выявлено значительное возрастание (до $2,17 \pm 0,22$ балла, т. е. в 1,5 раза) как объективных, так и субъективных клинических признаков ВБК у больных II группы. Увеличение интенсивности проявлений РВБК происходило преимущественно за счет увеличения количества субъективных жалоб на зуд и жжение в области половых органов (в 1,8 раза; $P < 0,05$) и количества патологических выделений (в 1,5 раза; $P < 0,05$). Объективная симптоматика кандидозного вульвовагинита увеличилась в этой группе за 5 месяцев наблюдения в 1,6 раза ($P < 0,05$). В основной группе на данном сроке мониторинга, т. е. в том периоде, когда уже полностью отсутствуют непосредственные иммунотропные эффекты препарата, количественная оценка симптоматики ВБК не только не увеличилась, но снизилась до $0,75 \pm 0,07$ баллов. Данный факт можно объяснить, с одной стороны, более эффективной микробиологической санацией на фоне сочетанного применения комплексной иммуномодулирующей и системной антимикотической терапии, с другой – достоверной тенденцией к нормализации параметров местного иммунитета с восстановлением естественного микробиоценоза влагалища и повышением противогрибковой резистентности, а также снижением интенсивности проявлений даже минимально выраженных воспалительных процессов.

Изучение реакции гемопоэтической системы на комплексную терапию с местным и системным применением суппозиторий Генферон выявило временное достоверное повышение абсолютной и относительной концентрации лимфоцитов сразу после проведения курса лечения, а также снижение концентрации эозинофилов, которая у больных РВБК несколько повышена. При этом если в группе больных, получавших только антимикотическую терапию, достоверной динамики концентрации эозинофилов вообще не наблюдалось, то в основной группе через месяц



Таблица 2. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоидных клеток крови больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в процессе мониторинга (M ± m; P)

Группы	Показатели	CD3+		CD4+		CD8+		CD4+/CD8+	CD19+		CD16+		CD25+		HLA – DR	
		%	n x 109/l	%	n x 109/l	%	n x 109/l		%	n x 109/l	%	n x 109/l	%	n x 109/l	%	n x 109/l
I (контрольная)		71,2±5,6	1,37±0,08	52,3±4,4	1,01±0,06	24,1±1,7	0,47±0,03	2,17±0,17	15,6±1,3	0,30±0,02	11,5±0,8	0,22±0,02	12,6±0,7	0,24±0,02	8,7±0,6	0,17±0,01
До начала терапии	II	61,2±5,3	1,06±0,07	42,3±3,3	0,73±0,05	25,7±1,9	0,44±0,03	1,64±0,11	19,3±1,6	0,33±0,03	13,0±1,2	0,22±0,02	10,6±0,6	0,18±0,02	12,1±1,1	0,22±0,02
	III	61,8±5,1	1,09±0,07	43,4±3,9	0,77±0,05	24,4±1,8	0,43±0,04	1,74±0,13	19,1±1,4	0,34±0,03	14,1±1,0	0,25±0,02	10,2±0,6	0,18±0,02	12,8±1,1	0,23±0,02
7-е сутки терапии	II	61,1±4,7	1,04±0,07	42,8±3,6	0,71±0,05	24,9±1,8	0,42±0,03	1,72±0,12	21,0±1,9	0,35±0,03	13,3±1,4	0,22±0,02	11,7±1,0	0,20±0,02	11,4±0,9	0,19±0,02
	III	75,8±5,2	1,96±0,15	57,1±3,9	1,48±0,08	22,6±2,0	0,59±0,04	2,52±0,21	17,2±0,13	0,44±0,04	27,6±2,9	0,71±0,05	30,1±2,5	0,78±0,04	21,4±1,6	0,81±0,06
1 месяц мониторинга	II	59,4±5,1	1,16±0,08	46,6±3,8	0,91±0,07	24,3±1,7	0,48±0,04	1,91±0,16	16,7±1,4	0,33±0,02	13,1±0,8	0,26±0,03	10,3±0,8	0,20±0,02	11,1±1,0	0,21±0,02
	III	67,9±5,5	1,14±0,07	49,9±4,2	0,84±0,07	22,9±1,7	0,38±0,03	2,17±0,18	14,1±1,1	0,24±0,02	14,2±0,9	0,24±0,02	17,5±1,7	0,29±0,03	9,1±0,7	0,15±0,01

зарегистрировано достоверное (P < 0,05) снижение данного параметра.

При анализе популяционного и субпопуляционного состава лимфоидных клеток у больных РВБК (таблица 2) выявлено снижение по сравнению со здоровыми волонтерами абсолютной и относительной концентрации CD3⁺ и CD4⁺ при снижении соотношения CD4⁺/CD8⁺. Следует все же отметить, что, несмотря на достоверность наблюдавшегося снижения, указанные параметры не выходили за пределы физиологических норм. При сочетании ректальном и вагинальном введении Генферона отмечалась временная (только в исследовании, проведенном на 2-е сутки после окончания иммуностропной терапии) активация лимфоидных клеток со значительным увеличением концентрации CD16⁺CD56⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺, CD3⁺ и CD4⁺ и повышением соотношения CD4⁺/CD8⁺. Описанную картину активации соответствующих популяций лимфоцитов можно расценивать как временную смену Th2-направленности реакций иммунной системы, выявленную у женщин с РВБК, на Th1. На первый взгляд, не совсем очевидна причина повышения концентрации клеток с фенотипом CD16⁺CD56⁺. При более тщательном анализе происхождения данного явления

проявляется, т.к., помимо своей основной функции – неспецифической элиминации корпускулярных структур, имеющих признаки генетически чужеродной информации, роль NK-клеток заключается также в регуляции клеточного иммунного ответа, в частности за счет секреции ИФН-γ, ФНО-α и ИЛ-2, влияющих на развитие Th1 реакций, которые могут усиливать фагоцитоз (12).

Следует также отметить, что, не принимая значительного участия в постоянной регуляции иммунного ответа, NK-клетки могут направлять его в Th1 русло уже на ранних стадиях инфекционного процесса.

Несмотря на микробиологическую санацию возбудителя, выявленную, как отмечалось ранее, у больных группы сравнения, какой-либо достоверной динамики характеристик лимфоидных клеток в процессе мониторинга выявлено не было. Следовательно, указанные изменения были индуцированы именно примененным иммуностропным препаратом.

Единственной, но чрезвычайно интересной находкой, характеризующей иммуноглобулиновый статус, явилось более чем трехкратное увеличение концентрации IgE у больных РВБК. При этом на фоне терапии Генфероном концентрация данного иммуноглобулина, имеющего 50%-ный клиренс порядка

4 суток, к седьмому дню снизилась на 30% и оставалась практически на данном уровне весь период наблюдения. В этом аспекте следует отметить указанную ранее тенденцию к эозинофилии, выявленную у женщин, страдающих РВБК, и ее аналогичную динамику в процессе терапии предлагаемым методом.

При анализе состояния фагоцитарной активности микрофагов в периферической крови женщин, больных РВБК (таблица 3), по большинству параметров выраженных различий по сравнению со здоровыми женщинами выявлено не было. Единственным исключением является АПП, отражающий потенциальную поглотительную активность всех лейкоцитов, содержащихся в одном объеме крови, и ИБ. Однако обнаруженное нами снижение АПП (P < 0,05) у больных РВБК до лечения зависело не от снижения поглотительной способности микрофагов, а от отмеченного ранее уменьшения их концентрации в периферической крови. Что касается бактерицидной активности микрофагов, то последняя, в особенности индекс бактерицидности, была до лечения достоверно снижена (P < 0,05 – P < 0,01).

Удобнее всего анализировать описанные отклонения в данном параметре фагоцитарной функции нейтрофильных лейкоцитов со-

вместно с анализом результатов теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), который коррелирует со степенью активации нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови. Его спонтанная активность является интегральным отражением активации нейтрофила под воздействием регуляторных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, Г-КСФ) и других цитокинов, а стимулированный тест коррелирует с мощностью опосредованного НАДФ-Н-оксидазой респираторного взрыва при фагоцитозе, т.е. с резервом кислородзависимого бактерицидного потенциала.

В условиях терапии Генфероном наблюдалось повышение микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов, сопровождавшееся достоверным повышением относительного количества формазан-положительных клеток в стимулированном НСТ-тесте. Таким образом, во-первых, направленность динамики бактерицидной активности макрофагов тесно коррелирует с направленностью динамики коэффициента мобилизации в стимулированном НСТ-тесте ($r = 0,62$; $p < 0,01$), а во-вторых, интенсивность спонтанного НСТ-теста положительно ($r = 0,57$; $p < 0,05$) коррелирует с концентрацией ИЛ-1 β в сыворотке периферической крови. При этом относительно высокие концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-8 обусловлены, вероятно, наличием у этих больных воспалительного процесса. Что касается низкого коэффициента мобилизации в стимулированном НСТ-тесте, сопровождающегося сниженной бактерицидной активностью нейтрофильных гранулоцитов, то данный феномен обусловлен, вероятно, дисбалансом регуляторных цитокинов.

Как следует из таблицы 4, в группе здоровых добровольцев сывороточная концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α , которые условно относят к провоспалительным цитокинам, была минимальной и в большинстве случаев находилась почти на пределе чувствительности метода. У больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом сы-

Таблица 3. Фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов периферической крови женщин, больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в процессе мониторинга (M \pm m; P)							
Показатели	ФАЛ (%)	ФЧ (n)	ФИ (n)	АПП $\times 10^3$ /л	% бактерицидности	ИБ	
Группы							
I (контрольная)	62,3 \pm 3,9	3,24 \pm 0,27	1,99 \pm 0,12	6,45 \pm 0,59	61,3 \pm 3,1	1,58 \pm 0,09	
До начала терапии	II	59,4 \pm 3,8	3,19 \pm 0,21	1,89 \pm 0,13	4,21 \pm 0,47	55,6 \pm 3,4	1,25 \pm 0,07
	III	58,7 \pm 4,1	3,21 \pm 0,24	1,88 \pm 0,12	4,28 \pm 0,49	56,9 \pm 3,6	1,32 \pm 0,07
7-е сутки терапии	II	57,3 \pm 4,2	3,29 \pm 0,29	1,88 \pm 0,16	5,04 \pm 0,43	56,1 \pm 3,3	1,28 \pm 0,08
	III	66,9 \pm 3,8	3,75 \pm 0,27	2,51 \pm 0,21	5,67 \pm 0,46	64,8 \pm 3,7	1,84 \pm 0,11
1 месяц мониторинга	II	57,7 \pm 4,1	3,15 \pm 0,25	1,81 \pm 0,14	4,46 \pm 0,33	56,2 \pm 3,5	1,28 \pm 0,09
	III	59,8 \pm 3,8	3,41 \pm 0,29	2,04 \pm 0,17	6,42 \pm 0,55*	62,2 \pm 4,2	1,65 \pm 0,09**

вороточная концентрация данных цитокинов также не отличалась от показателей здоровых добровольцев. В то же время у этой категории больных выявлено двукратное снижение концентрации ИФН- γ . Следует все же отметить, что данный факт не свидетельствует о грубом нарушении интерферогенеза у данной категории больных, т.к., во-первых, синтез данного цитокина индуцируется только в условиях антигенной стимуляции и, во-вторых, даже эти относительно низкие концентрации ИФН γ являются физиологическими и не выходят за рамки нормы, установленные большинством исследователей для здоровых женщин аналогичного возраста.

С нашей точки зрения, исследование антагонистических цитокинов при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе, отличающемся не всегда понятным иммунопатогенезом, в особенности в условиях воздействия высокоактивных иммуностропных агентов, каким является ИФН, представляется достаточно интересным и, возможно, информативным. Все ранее исследованные цитокины в той или иной степени обладают провоспалительными эффектами, тогда как ИЛ-4 и ИЛ-10 являются сильными ингибиторами активности макрофагов и Т-лимфоцитов и, следовательно, их можно отнести к цито-

кинам, обладающим противовоспалительными эффектами. Кроме того, ИЛ-4 является фактором роста для В-лимфоцитов и стимулирует их пролиферацию на раннем этапе дифференцировки, синтез антител, в особенности IgE. До начала лечения сывороточная концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 у женщин, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, несколько превышала значения данных показателей у здоровых волонтеров, но из-за высокого коэффициента вариации, достигающего 20-40%, эти различия не были достоверными.

Сразу после окончания курса иммуностропной терапии (7-е сутки лечения), то есть на фоне эффектов Генферона, концентрация ИЛ-1 β в основной группе повысилась по сравнению с исходной в 3,37 раза ($P < 0,01$), что в 2,72 раза превышает значения контроля ($P < 0,05$). Концентрация ИЛ-8 увеличилась, соответственно, в 5,08 и в 2,59 раза ($P < 0,001$; $P < 0,01$), и ИФН- γ соответственно, в 7,96 и в 3,73 раза ($P < 0,001$; $P < 0,01$). В отличие от указанных цитокинов, сразу после курса системного и местного введения Генферона достоверных изменений сывороточной концентрации ФНО- α не выявлено, хотя и отмечалось некоторое ее увеличение.

Касательно динамики сывороточных концентраций ИЛ-4 и ИЛ-10, на данном сроке исследования

Таблица 4. Концентрация цитокинов в сыворотке крови женщин, больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в процессе мониторинга (M±m; P)

Группы	Показатели	ИЛ-1β	ИЛ-8	ФНО-α	ИФН-γ	ИЛ-4	ИЛ-10
		пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл
Контрольная группа		24,3±5,7	15,3±3,9	11,2±3,1	11,1±2,1	11,4±2,8	8,3±2,6
До начала терапии	II	20,2±4,3	9,9±2,8	7,9±2	5,7±1,3	18,8±4,6	10,4±3,1
	III	19,6±4,6	7,8±2,7	9,8±2,3	5,6±1,5	17,9±5,5	11,6±4,0
7-е сутки терапии	II	19,5±4,2	8,2±2,1	10,1±2,9	5,9±1,6	17,7±5,7	11,8±3,9
	III	66,1±15,8 **	39,7±7,9 ***	17,7±4,6	41,4±8,5 ***	10,6±4,9	9,1±4,6
1 месяц мониторинга	II	22,7±5,1	8,0±2,1	11,3±7,1	6,9±1,9	15,9±3,5	12,5±3,7
	III	27,8±6,6	11,0±2,8	7,1±2,1	10,7±2,9	6,3±2,9	8,8±3,1

Таблица 5. Концентрация цитокинов в цервика-вагинальной слизи женщин, больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в процессе мониторинга (M±m; P)

Группы	Показатели	ИЛ-1β	ИЛ-8	ФНО-α	ИФН-γ	ИЛ-4	ИЛ-10
		пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл
Контрольная группа		1260±308	512±157	1840±370	240±92	194±63	184±61
До начала терапии	II	742±215	762±218	1940±510	220±56	302±91	218±59
	III	671±191	888±237	2103±502	238±66	327±88	227±66
7-е сутки терапии	II	802±270	541±114	1685±419	260±72	328±91	203±92
	III	16218±3102 **	1080±245	4887±935 **	8975±2331 ***	104±45	231±103
1 месяц мониторинга	II	844±215	406±101	1593±374	260±77	305±81	234±52
	III	2720±830 **	310±82	1333±308	320±86	210±51	196±62

она была минимальной с незначительным снижением по сравнению с исходными данными содержания ИЛ-4 (на 40%; $P > 0,05$) и ИЛ-10 (на 22%; $P > 0,05$). В исследовании, проведенном через 1 месяц мониторинга, в обеих группах не выявлено значимых различий в сывороточных концентрациях провоспалительных цитокинов как по сравнению с соответствующими параметрами контроля, так и с исходными данными. Чрезвычайно интересной находкой явилось почти трехкратное ($P < 0,05$) снижение концентрации ИЛ-4 в основной группе по сравнению с исходными значениями на этом сроке исследования, что привело к появлению

достоверных различий по этому параметру между данными женщин основной группы (III) и группы сравнения (II).

Большинство цитокинов, являясь регуляторными и эффекторными молекулами клеточного взаимодействия, оказывают свое влияние короткодистантно и достаточно быстро распадаются в системном кровотоке. Исходя из изложенного, наиболее репрезентативное суждение о вероятных механизмах иммунопатогенеза любого, в том числе и инфекционного, процесса можно составить, только исследуя цитокиновый спектр (про-, противовоспалительные и регуляторные цитокины) *in situ*. В нашем случае

это цервика-вагинальная слизь женщин, больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, в процессе терапии.

Концентрация основного макрофагального цитокина ИЛ-1β в цервика-вагинальной слизи женщин, больных РВВК (таблица 5) была в среднем на 80% ниже, чем у здоровых женщин, но эта разница из-за высокого коэффициента вариации не была достоверной ($P > 0,05$).

На 7-е сутки терапии в основной (III) группе больных концентрация данного цитокина увеличилась более чем в 24 раза ($P < 0,001$), превысив значения контроля более чем в 12,8 раза ($P < 0,001$). К месячному сроку мониторинга в основной группе концентрация ИЛ-1β снизилась более чем в 3,4 раза, несколько, хотя и не достоверно, превышая значения контроля, но находясь на достоверно более высоком уровне по сравнению с данными II группы. При этом следует отметить, что какой-либо достоверной динамики концентрации данного цитокина в цервика-вагинальной слизи в период лечения и последующего мониторинга, т.е. как при наличии, так и при отсутствии у большинства пациенток кандидозной инфекции в группе пациенток, получавших современную системную этиотропную терапию, не было выявлено.

В противоположность ИЛ-1β, концентрация ИЛ-8 у больных женщин до лечения имела тенденцию ($P > 0,05$) к повышению, но под воздействием иммуностропной терапии синтез данного хемокина увеличился всего лишь на 22%, выйдя на границы достоверных ($P < 0,05$) различий в сравнении с группой здоровых женщин. К месячному сроку мониторинга его концентрация снизилась в 2,86 раза по сравнению с исходной. Хотя в группе сравнения не было выявлено достоверной динамики уровня ИЛ-8, но, также как и в основной группе, после санации вульвовагинальной зоны от кандидной инфекции, отмечалась постоянная тенденция к снижению концентрации данного цитокина в слизи.

Динамика концентрации ФНО- α в цервико-вагинальной слизи в значительной степени напоминает описанную ранее для ИЛ-8. Единственным отличием является более значительное ($P < 0,01$) повышение концентрации данного монокина сразу после курса системной и местной терапии с использованием Генферона как по сравнению с контролем, так и с исходными значениями.

В зонах, контактирующих с внешней средой и, как следствие, постоянно контаминированных антигенами, к которым относится цервико-вагинальная зона, имеющая собственную локальную подсистему иммунитета, концентрация цитокинов в естественных жидкостях, в частности в цервико-вагинальной слизи, является значительно более высокой, чем в системном кровотоке. Так, если в периферической крови, по данным литературы и по результатам наших исследований, концентрация ИФН- γ в 60-80% случаев находится на границах чувствительности методов, то в цервико-вагинальной слизи данный цитокин выявлялся у 72% здоровых женщин и почти у 100% страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Вне периода проведения иммуноотропной терапии концентрация ИФН- γ у больных женщин практически не отличалась от параметров контроля. Введение в комбинированную терапию Генферона (III группа, 7-е сутки) индуцировало временную индукцию синтеза ИФН- γ с подъемом его концентрации в цервикальной слизи более чем в 37 раз по сравнению с исходной и более чем в 32 раза по сравнению с уровнем контроля ($P < 0,001$).

Концентрация ИЛ-4 в цервико-вагинальной слизи больных женщин почти в 2 раза превышала данный показатель группы здоровых добровольцев, но эти различия не являлись достоверными. На протяжении срока иммунологического мониторинга выраженной динамики как концентраций ИЛ-4, так и ИЛ-10 не отмечалось. Исключение



Рисунок 1. Соотношение концентраций про- и противовоспалительных цитокинов (в % по отношению к контролю) в цервико-вагинальной слизи женщин, больных РВБК, в процессе мониторинга

составило снижение концентрации ИЛ-4 более чем в 2 раза на 7-е сутки мониторинга в основной группе с появлением достоверных ($P < 0,05$) различий по сравнению со II группой.

При анализе изложенного материала создается впечатление, что у женщин, страдающих РВБК, по параметрам как системного, так и местного иммунитета явно формируется Th-2-девиация иммунной системы. Это подтверждается постоянно присутствующей легкой эозинофилией, повышенной концентрацией в сыворотке крови IgE и ИЛ-4, низкой концентрацией в цервико-вагинальной слизи ИФН- γ при повышенной концентрации ИЛ-4. Но, в большинстве случаев, выявленные отклонения не всегда были достоверными. Поэтому мы попытались в качестве дополнительного критерия иммунного ответа в процессе терапии ввести коэффициент соотношения концентрации в цервико-вагинальной слизи ИФН- γ (классического провоспалительного цитокина) к концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 (основных противовоспалительных и регуляторных цитокинов).

Соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 и ИФН- γ /ИЛ-10 у здоровых женщин является относительно низким, ввиду того что в отсутствие антигенной стимуляции синтез ИФН- γ практически отсутствует, тогда как фоновый синтез как ИЛ-10, так и ИЛ-4 сохраняется по причине разнообразия клеточных популяций, спонтанно синтезирующих эти цитокины. В отсутствие иммуноотропной терапии описанные соотношения у больных РВБК были еще более низкими, но достоверно не отличались от контроля. Сразу после окончания курса комплексной терапии с системным и местным применением Генферона соотношение ИФН- γ /ИЛ-10 увеличилось в 7,7 раза ($P < 0,001$), а соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 увеличилось в 12 раз ($P < 0,001$). Данный факт объясняется тем, что введенный в составе Генферона экзогенный ИФН- $\alpha 2$ индуцировал выраженное усиление синтеза ИФН- γ , но при этом, хотя и в значительно меньшей степени, увеличился синтез и ИЛ-10, тогда как синтез ИЛ-4 хотя и незначительно, но даже уменьшился.

Согласно современным данным, у большинства больных вульвоваги-



нальным кандидозом выявляются высокие уровни IgE в вагинальной жидкости (11) и отмечается повышенное содержание простагландина E2 (15), который оказывает угнетающее действие на опосредованную макрофагами пролиферацию лимфоцитов в ответ на антигены *Candida*, а также стимулирует размножение *Candida albicans* (9). Все вышеперечисленное позволило предположить, что при отсутствии существенных изменений со стороны лимфоцитов периферической крови в ткани влагалища развивается локализованный специфический иммунодефицит по отношению к антигенам *Candida*, который по цитокиновому статусу соответствует профилю Th2, с преобладанием эффектов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и зависимых от них реакций I типа гиперчувствительности. Поскольку, по мнению большинства исследователей, Th1 и Th2 реакции взаимно угнетают друг друга, становится ясной вероятная природа снижения в этих условиях резистентности цервика-вагинальной зоны к грибам рода *Candida*, а именно подавление протективных реакций Th1 профиля. Соотношением реакций Th1 и Th2 профилей объясняются и различные варианты течения кандидоза: манифестные формы вульвовагинального кандидоза с выраженной колонизацией обусловлены снижением Th1 реакций при повышении Th2, манифестные

формы с малой колонизацией – повышением Th2 при сохранном Th1 профиле, а неманифестные формы при выраженной колонизации – снижением реакций обоих типов.

Выводы

1. Разработан новый метод комплексного лечения рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов у женщин с применением системной противогрибковой терапии итраконазолом на основании наиболее частой чувствительности к данному антимикотику, в комплексе с патогенетически обоснованным сочетанным системным (ректальным, 2 раза в сутки в течение 5 дней) и топическим (вагинальным, 1 раз в сутки на ночь в течение 5 дней) введением суппозиторий Генферон.

2. Сочетанное системное (ректальное) и топическое (вагинальное) введение суппозиторий Генферон в указанных дозах больным рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом индуцирует временную фазную активацию параметров системного и, в основном, местного иммунитета с повышением микробицидной активности нейтрофильных лейкоцитов, нормализацией стимулированного НСТ-теста, увеличением количества CD4⁺CD16⁺CD56⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺ и соотношения CD4⁺/CD8⁺ в периферической крови, снижением концентрации IgE, резким повышением концентраций ИЛ-1β, ИЛ-8, ИФН-γ

и, в меньшей степени, ФНО-α, при минимальной реакции со стороны ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови и цервика-вагинальной слизи, что обуславливает активацию противогрибковых саногенетических механизмов, более полноценную элиминацию *Candida spp.* и, в среднем, в 2,5 раза (по критерию балльной оценки) более высокую клинико-микробиологическую эффективность предлагаемой терапии по сравнению с изолированным применением итраконазола.

3. Предлагаемое комплексное лечение больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом позволило снизить количество рецидивов (по микробиологическому контролю – более 10³ КОЕ): при месячном исследовании – в 6,32 раза (соответственно 2,8% против 17,7% в группе сравнения), при 6-месячном сроке мониторинга – в 7,96 раза (соответственно 2,8% против 22,3%), что свидетельствует о более полноценной санации очагов кандидной инфекции.

4. Клиническая эффективность предлагаемого метода комплексной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза по сравнению с изолированным системным лечением итраконазолом по суммарной балльной оценке является более высокой: в исследовании на 7-е сутки мониторинга – в 2,1 раза, на месячном сроке – соответственно в 2,4 раза, на 6-месячном – в 2,9 раза.



Список литературы:

- Боровиков И. О. Иммунологические аспекты патогенеза урогенитальных микоплазмозов у женщин и их комплексная терапия. // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Краснодар, 2000.
- Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р. Вульвовагинальный кандидоз – современные пути решения проблемы. // Трудный пациент – 2006 - № 9 (4), с. 33-37.
- Романовская Т. А., Сергеев Ю. В. Хронический вагинальный кандидоз: новые возможности терапии. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005, №1, с. 1-4.
- Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Караулов А. В., Маликов В. Е., Сергеев Ю. В., Жарикова Н. Е. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000, №2, с. 99-107.
- Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. – М.: Триада-Х, 2001.
- Beno D., Stever A., Mathews H. Growth inhibition of *Candida albicans* hyphae by CD8+ lymphocytes. // J Immunol., 2000, May 15, V. 154, № 10, p. 5273-5281.
- Geiger A., Foxman B., Sobel J. Chronic vulvovaginal candidiasis: characteristics of women with *Candida albicans*, *Candida glabrata* and no *Candida*. // Genitourin. Med., 2005, Oct 71, № 5, p. 304-307.
- Kalo A., Segal E. Interaction of *Candida albicans* with genital mucosa: effect of sex hormones on adherence of yeasts in vitro. // Can. J. Microbiol. – 2005. – V. 34, № 3, p. 224-228.
- Kalo-Klein A., Witkin S. Prostaglandin E2 enhanced and gamma interferon inhibits germ tube formation in *Candida albicans*. // Infect. Immunol., 2000. V., 58, p. 260-262.
- Nyirjesy P., Seeney S., Groby M., Jordan C., Buckley H. Chronic fungal vaginitis: the value of cultures. // Am. J. Obstetr. Gynecol. – 2005. № 173 (3 Pt. 1), p. 820-823.
- Reguels P., Garcia Fernandez J., Moragues M., Schneider J., Quindos G., Ponton J. Detection of anti-*Candida albicans* IgE antibodies in vaginal washes from patients with acute vulvovaginal candidiasis. // Gynecol. Obstetr. Invest. – 2004. – V, 37 № 2, p. 110-114.
- Scaringi L., Rosati E., Cornacchione P., Fettucciari K., Sabatini R., Biondi R., Mezzasoma L., Valiani M., D'Errico P., Marconi P. Local and systemic immune response to inactivated *Candida albicans* in mice. // Nat Immunol., 2005, Sep 14, № 5-6, p. 234-249.
- Sobel J., Kauffman C., McKinsey D. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. // Clin. Infect. Dis., 2000 Jan; V. 30, № 1, p. 19-24.
- Witkin S., Kalo-Klein A., Galland L., Teich M., Ledger W. Effect of *Candida albicans* plus histamine on prostaglandin E2 production by peripheral blood mononuclear cells from healthy women with recurrent candidal vaginitis. // J. Infect. Dis., 2001, V. 164, p. 396-399.
- Witkin S. Immunologic factors influencing susceptibility to recurrent candidal vaginitis. // Clin. Obstetr. Gynecol., 2001, V. 34, p. 662-668.

Уважаемые главные врачи, организаторы службы охраны материнства и детства, врачи акушеры-гинекологи!

Мы рады пригласить Вас и Ваших коллег в город Сочи на Выставку-семинар «Репродуктивное здоровье женщин», которая состоится 11–13 сентября в гостиничном комплексе «Жемчужина».

Мы предлагаем Вам интереснейшую научную программу, специально подготовленную не только для практикующих врачей, но и для организаторов здравоохранения. На нашей экспозиции Вы увидите новинки лучших производителей медицинской техники, инструментов, лекарственных средств. Мы провели большую подготовительную работу, результатом которой заслуженно гордимся.

Главное, что наша выставка и мероприятия семинара созданы удовлетворять Ваши интересы и представлять только то, что достойно внимания настоящих профессионалов. Именно поэтому Выставку-семинар «Репродуктивное здоровье женщин» мы называем мероприятием нового формата — формата, настроенного исключительно на интересы нашей аудитории. На Ваши интересы.

Для нашего мероприятия мы выбрали бархатный сезон — лучшую пору, время президентских встреч, респектабельной деловой атмосферы и ласкового моря в самом теплом городе нашей страны. Будем рады увидеть Вас в летней столице России.

В работе Семинара примут участие ведущие акушеры-гинекологи России и стран СНГ, руководители различных акушерско-гинекологических ассоциаций, организаторы акушерско-гинекологической службы, главные специалисты акушеры-гинекологи, практикующие врачи, руководители здравоохранения регионального и федерального уровня.

Научные направления семинара:

- Демографические проблемы РФ; задачи территориальных органов управления и учреждений здравоохранения по улучшению здоровья женщин.
 - Репродуктивное здоровье женщин и пути его улучшения с учётом региональных особенностей.
 - Проблемы материнской смертности и пути её снижения.
 - Организация акушерско-гинекологической помощи. Новые нормативно-правовые документы.
 - Актуальные вопросы патологии беременности.
 - Акушерская агрессия и пути её преодоления.
 - Аборт и его профилактика.
 - Актуальные вопросы маммологии.
 - Контрацепция и заместительная гормонотерапия.
 - Патология шейки матки.
 - Инфекции, передаваемые половым путём. Микробиоценоз и пути его коррекции.
 - Новое в акушерстве и гинекологии.
- Шоу-показ коллекций мира медицинской моды от европейских стилистов.

Генеральный спонсор Выставки-семинара



ГЕДЕОН РИХТЕР

Спонсор



Генеральный информационный спонсор



Официальные информационные спонсоры

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ



**Репродуктивное здоровье женщин
Выставка-семинар
Сочи — 2008, сентябрь**

Сочи, 11-13 сентября
Выставочный комплекс ГК «Жемчужина»
www.sochi.praesens.ru
sochi@praesens.ru
+7(495) 649-0415, +7(916) 740-5271

МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ



В.Н. Прилепская

С 31 марта по 3 апреля в Москве прошла Первая Международная научно-практическая конференция «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее». На конференции, организованной совместно с Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Росмедтехнологий, Министерством здравоохранения и социального развития РФ, Федеральным Агентством по высокотехнологичной помощи, Российским обществом акушеров-гинекологов, Российской ассоциацией по патологии шейки матки и кольпоскопии, Европейским обществом гинекологов-онкологов (ESGO) и Европейской ассоциацией по цервикальному раку (ECCA), был представлен весь спектр научных достижений – от программ скрининга цервикального рака в РФ до возможностей вакцинации против ВПЧ и, конечно же, новые, всегда интересные данные по преимуществам и недостаткам стандартных и альтернативных методов терапии заболеваний шейки матки. Ведущие специалисты России и пред-

ставители зарубежных стран собрались, чтобы обсудить эти и другие проблемы. В работе конгресса приняли участие более 1000 специалистов. В выставке участвовали 32 фармацевтические компании и 7 издательских домов.

На церемонии открытия с приветственным словом выступил директор НЦ АГиП им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий академик РАМН Г.Т. Сухих и начальник отдела акушерско-гинекологической помощи Департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства д.м.н., профессор О.С. Филиппов. Было зачитано приветственное письмо президента РФ В.В. Путина к делегатам конференции.



О.С. Филиппов

В конференции принимали участие руководители органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, представители различных служб, занимающихся проблемами профилактики рака шейки матки, научно-исследовательских институтов, кафедр акушерства и гинекологии медицинских вузов, врачи из всех регионов России и многих стран СНГ. Проведено 6 пленарных заседаний, 6 симпозиумов по актуальным вопросам акушерства и гинекологии и 2 мастер-класса по кольпоскопии. В

соответствии с программой было сделано 80 докладов.

На конференции обсуждалась наиболее актуальная проблема акушерства и гинекологии – профилактика рака шейки матки, в частности, были рассмотрены следующие вопросы:

- особенности репродуктивного здоровья населения России;
- актуальные проблемы генитальных инфекций (кандидоз, уреоплазмоз, микоплазмоз, хламидиоз, трихомоноз, папилломавирусная и герпесвирусная инфекции и др.) и прегравидарная подготовка женщин;
- вопросы акушерской тактики ведения женщин с вагинальными инфекциями и возможности их лечения;
- гинекологические заболевания, ассоциированные с ВПЧ;
- значение папилломавирусной инфекции в генезе рака и предрака шейки матки;
- теоретические и клинические аспекты патогенеза рака шейки матки;
- данные о новых программах скрининга цервикального рака в Европе и опыт использования скрининга в Российской Федерации;
- необходимость «реанимации» диспансеризации женского населения РФ с целью раннего выявления патологии шейки матки и профилактики рака шейки матки с применением новых технологий;



Vesna Kesic

«ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ»

31 марта – 3 апреля, 2008 г., Москва



- недостатки современной системы скрининга предрака и рака шейки матки в РФ;
- необходимость внедрения современных классификаций в клиническую практику (кольпоскопических, цитологических и гистологических);
- возможности вакцинации против ВПЧ, эффективность разработанных вакцин с обсуждением международного опыта;
- место иммунотерапии в лечении патологии шейки матки;
- диагностика и лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивного рака шейки матки, а также наблюдение таких женщин после лечения;
- возможности новых оптических технологий, ВПЧ-теста и молекулярных маркеров в диагностике рака шейки матки;
- преимущества и недостатки стандартных и альтернативных методов терапии заболеваний шейки матки, в том числе возможности флуоресцентной диагностики и фотодинамической, радиоволновой, лазерной, криохирургической терапии;
- возможности диагностики и лечения различной патологии вульвы.

Рекомендации участников Международной научно-практической конференции

1. Рассматривать диагностику, лечение и реабилитацию женщин с генитальными инфекциями и патологией шейки матки как важнейшее направление снижения заболеваемости и смертности женщин от рака шейки матки.
2. Совместно с представителями различных специальностей медицины, образования, с заинтересованными министерствами и ведомствами, органами исполнительной власти субъектов РФ способствовать внедрению профилактических мероприятий по

предупреждению развития патологии шейки матки.

3. Просить Минздравсоцразвития РФ: принять меры по созданию кабинетов патологии шейки матки, кольпоскопии и по обеспечению их современным оборудованием с целью



Г.Т. Сухих

повышения качества диагностики, лечения и реабилитации на основе последних научных достижений.

4. Считать приоритетной задачей организацию профилактических осмотров, скрининговых программ и проведение диспансеризации населения, разработку и внедрение новых проектов в области профилактики и ранней диагностики рака шейки матки с учетом современных научных достижений.
5. Российским обществом акушеров-гинекологов, совместно с ведущими учеными в области онкологии, иммунологии, рекомендовать усилить меры по профилактике рака шейки матки, разработке новой программы скрининга на основании последних достижений молекулярной биологии и клинко-эпидемиологических исследований.
6. Внедрять знания о вакцинации против рака шейки матки среди врачей и пациентов.
7. Шире привлекать профессиональные ассоциации и сообщества для разработки клинических рекомен-

даций, стандартов по оказанию медицинской помощи и профилактики предрака и рака шейки матки, разработать план подготовки кольпоскопистов, цитологов с целью улучшения диагностики той или иной патологии шейки матки.

8. Обратит внимание на подготовку и обучение врачей с учетом клинических рекомендаций, основанных на доказательной медицине, путем проведения семинаров, конгрессов, конференций, школ.
9. В связи с постоянным увеличением объема новой информации, полученной в результате научных исследований, и появлением на рынке некачественной медицинской литературы отметить возрастающую роль клинических рекомендаций, основанных на доказательной медицине. Подобные клинические рекомендации следует разрабатывать только высококомпетентным экспертам в тесном сотрудничестве с профессиональными ассоциациями и сообществами. 



ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА

31 марта 2008 г. в рамках Научно практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее» состоялся симпозиум «Первичная профилактика рака шейки матки: сегодня вы можете больше», посвященный первой профилактической вакцине вируса папилломы человека (ВПЧ) – Гардасил. Симпозиум проходил при поддержке компании «Мерк Шарп и Доум».

Учитывая широкий спектр тяжелых заболеваний, вызываемый ВПЧ, создание вакцины можно считать прорывом, дающим возможность профилактики рака шейки матки, остроконечных кондилом, рака влагалища и вульвы. Выступавшие на симпозиуме докладчики подчеркивали необходимость информирования населения и, в особенности, подростков и их родителей о профилактической иммунизации.



ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВПЧ



В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор,
Научный центр гинекологии и перинатологии

Вирус папилломы человека – ведущая причина рака шейки матки. Вирус весьма контагиозен, заболевание передается половым путем, хотя есть и другие пути передачи. Выделено свыше 100 серотипов вируса папилломы, при этом 30 из них типично инфицирует эпителии нижнего отдела генитального тракта как женщин, так и мужчин. ВПЧ ассоциируется с повышением риска развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий или дисплазий I, II, III степени. То есть связь онкогенных вирусов папил-

ломы человека с возникновением рака шейки матки и других органов генитального тракта неоспорима. ВПЧ чаще встречается у женщин и мужчин с иммуносупрессиями, перенесших тяжелые хронические заболевания, ранним началом половой жизни, с частой сменой половых партнеров. Существует более 100 различных типов вируса папилломы человека, но наиболее онкогенными, вызывающими заболевания очень часто, являются вирусы 16, 18, 31, 33, 45 типов. Прогрессирование цервикальной неоплазии также зависит от типа вируса. Если это 16, 18 тип, то прогрессирование диспластических процессов происходит достаточно быстро по сравнению с другими. Что касается генитальных кондилом, то количество случаев их выявления в последние годы значительно увеличилось. Лечение заболеваний шейки матки осуществляется радиоволновой терапией, диатермокоагуляцией, аргоноплазменной коагуляцией, фотодинамической терапией, лазерной деструкцией и т.д. Однако существующие методы лечения не решают проблему снижения заболеваемости раком шейки матки. Методом предупреждения заболевания, безусловно, является

вакцинация. Первой вакциной, которая была зарегистрирована и в России, и во всем мире, является Гардасил. Это квадριвалентная вакцина, эффективная против основных онкогенных типов вируса и против ВПЧ, которые вызывают генитальные кондиломы. Ее эффективность доказана в 100% случаев по отношению к цервикальной внутриэпителиальной неоплазии (CIN) I, II, III степени. Наблюдения за вакцинированными женщинами, охватывающие пять лет, доказывают ее очень высокую, стопроцентную, иммуногенность и перекрестную защиту против десяти типов ВПЧ. Вакцина эффективна для профилактики рака влагалища, предраковых изменений вульвы, влагалища, генитальных кондилом. Сейчас мы надеемся на то, что она будет внесена в календарь прививок у нас в стране, для того чтобы проводить вакцинацию населения. В первую очередь это должны быть девочки и мальчики от 9 до 17 лет, молодые женщины от 18 до 26 лет. Таким образом, создание вакцин против вируса папилломы человека открывает новые возможности профилактики заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека, и рака органов репродуктивной системы. 

ШЕЙКИ МАТКИ

В результате многолетних исследований в 2006 году была зарегистрирована первая в мире вакцина против вируса папилломы человека. Гардасил – это неживая, квадريفалентная рекомбинантная вакцина, предназначенная не для лечения ВПЧ-инфекции, вызываемой ее 6, 11, 16 и 18 типами, а для ее профилактики. Данные исследований показали, что наиболее распространенными онкогенными типами ВПЧ являются 16 и 18 типы. Кроме того, они ответственны за половину случаев CIN 2, а вместе с не онкогенными 6 и 11 типами – почти за половину всех легких дисплазий шейки матки, вульвы и влагалища. Таким образом, Гардасил нацелен на профилактику широкого спектра заболеваний. Клиническая программа

логического статуса. Материал для оценки ВПЧ-статуса забирали непосредственно перед получением женщиной первой дозы вакцины. Основным анализ эффективности был проведен в популяции женщин, негативных по отношению к вакцине типа ВПЧ – тех, кто остался неинфицированным в процессе вакцинации и получил все три дозы вакцины.

После двухлетнего наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая диспластических заболеваний шейки матки по сравнению с 41 случаем в группе плацебо.

По последним данным, вакцина по-прежнему эффективна в отношении заболеваний вульвы, влагалища, шейки матки. За все время появились два случая CIN3, ассоци-



Г.Н. Минкина, д.м.н., МГМСУ

ЗНАЧИМОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТИ КВАДРИВАЛЕНТНОЙ ВПЧ-ВАКЦИНЫ

исследования вакцины началась еще в 2003 году, и в настоящее время уже завершены вторая и третья фазы клинических исследований по оценке ее безопасности, мутагенности и эффективности у молодых женщин и подростков. В этой клинической программе приняли участие 33 тыс. молодых женщин в возрасте от 16 до 26 лет, принадлежащих к различным этническим группам, проживающих в разных странах, с неодинаковым экономическим статусом. Гардасил назначался этим женщинам независимо от исходного ВПЧ-статуса или серо-

ированных с ВПЧ 16 типа, хотя эти случаи представляются несколько сомнительными. Что касается эффективности вакцины – если рассматривать не только истинные предраковые заболевания, а все степени цервикальной внутриэпителиальной неоплазии (CIN), то, по последним данным трехлетнего наблюдения, имелось девять таких случаев: два случая CIN3 и остальные – CIN1, что соответствует 96% эффективности вакцины. Еще один вопрос, который волнует и иммунологов, и вакцинологов, и, конечно, клиницистов. Как долго защищает

Гардасил? В ответ на введение квадريفалентной вакцины генерируется сильный анти-ВПЧ иммунный ответ, сразу после завершения вакцинации. Затем титр антител снижается, причем быстрее, чем мы предполагали, но и тогда он остается более высоким, чем естественная инфекция. Это не связано со снижением эффективности вакцины. Иммунологи считают, что повторное вакцинирование вряд ли понадобится, поскольку вакцинированные пациентки продемонстрировали наличие иммунорезистентности: через пять лет группе вакцинированных ввели провокационную дозу антигена, титр антител резко увеличился в 11-40 раз. По данным клинических исследований, четырехвалентная вакцина обеспечивает перекрестную защиту против десяти дополнительных онкогенных вирусных типов, которые ответственны более чем за 20% случаев рака шейки матки. Она на треть снижает случаи возникновения CIN3 и аденокарциномы, связанные с этими дополнительными типами. Таким образом, молодые неинфицированные женщины получают дополнительные бонусы к основной высокой эффективности вакцины. 



ПЕРВЫЙ ГОД ПРИМЕНЕНИЯ КВАДРИВАЛЕНТНОЙ ВПЧ-ВАКЦИНЫ В РОССИИ



Л.С. Намазова, д.м.н., профессор,
Научный центр здоровья детей РАМН

Педиатры традиционно считают вакцинацию уникальной профилактической технологией. Поэтому, когда в конце 2006 года в стране была зарегистрирована первая вакцина против папилломавирусной инфекции (ПВИ), именно мы – педиатры, начали очень активное продвижение информации о возможностях защиты от этого грозного заболевания. Мы разработали и начали рассказывать нашим подросткам о соответствующих программах, позволяющих им получить правильную информацию и сориентировать своих родителей. Конечно, нас волнует факт резкого уменьшения детского населения в России. Но еще больше печалит нас то, что состояние здоровья детей также постоянно ухудшается. Обратите внимание, что именно в

молодом возрасте, от 15 до 40 лет, рак шейки матки занимает второе место после рака молочной железы в структуре смертности. Сегодня к концу окончания школы практически 92% детей употребляют те или иные алкогольные напитки. Обращаю ваше внимание, что половина детей в возрасте 10-11 лет также употребляли алкоголь. К 16 годам 63% мальчиков и 47% девочек уже имеют первый сексуальный опыт. Профилактика рака шейки матки включает, прежде всего, вакцинацию. И если мы хотим говорить о первичной профилактике, то речь должна идти о вакцинации подростков. В связи с тем, что риск заражения ВПЧ возрастает с началом половой жизни, вакцинация должна иметь место у подростков еще до первого сексуального опыта. К тому же, первые пять лет после начала половой жизни – это как раз тот срок, когда риск заражения ВПЧ максимально высок. Проведенное исследование у подростков 10-15 лет обоих полов выявило, что вакцина не просто прекрасно переносится, но и вызывает в два раза более высокий иммунный ответ по сравнению с молодыми женщинами. Основной вопрос, который должен сегодня волновать аудиторию – кто должен вакцинировать и какую категорию. С нашей точки зрения, основной упор надо делать на вакцинацию детей и подростков. И в этой свя-

зи представляется совершенно очевидным, что делать это должны педиатры. Мы неоднократно в своих выступлениях поднимали вопрос о том, чтобы современные страховые компании давали возможность иммунизации населения в рамках добровольного медицинского страхования.

И теперь несколько слов о том, как мы непосредственно в этом году проводили вакцинацию против ПВИ. Прежде всего, мы старались, как можно подробнее рассказать об этой проблеме педиатрам в наших регулярных изданиях, журналах, педиатрических справочниках. Мы занимались образованием родителей, самих подростков, педиатров.

Мы по-прежнему считаем, что только наша общая сплоченная работа может привести к высокой заинтересованности населения возможностью такой защиты. После чего убедить государство будет намного проще.

И еще раз хотелось бы обратиться к гинекологам. Мы понимаем, что, может быть, не нужно заново устраивать вакцинальные центры в гинекологических структурах. Мы вполне можем взять на себя этот раздел работы, но для этого люди должны направляться и знать, что есть вакцинальные центры, центры семейной вакцинации, где может быть легко осуществлена добровольная вакцинация против ПВИ. 



Представляем ГАРДАСИЛ®



Первая и единственная квадριвалентная вакцина, которая защищает от

- ▶ **РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **РАКА ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА**
- ▶ **ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **ГЕНИТАЛЬНЫХ КОНДИЛОМ,**

вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

ГАРДАСИЛ® – это вакцина, предназначенная для предотвращения рака шейки матки, рака вульвы и влагалища; предраковых или диспластических поражений шейки матки, вульвы, влагалища и генитальных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

Так же как и любая другая вакцинация, иммунизация вакциной ГАРДАСИЛ может защитить не всех вакцинированных.

Эта вакцина не предназначена для лечения существующих заболеваний: активного генитального кондиломатоза; рака шейки матки, вульвы или влагалища; интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы или влагалища.

**Настало время вакцинировать:
детей, подростков и молодых женщин от 9 до 26 лет.**

Перед назначением вакцины ГАРДАСИЛ, пожалуйста, прочтите полную Инструкцию по Применению.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ГАРДАСИЛ®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (6, 11, 16, 18 типов). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам ВПЧ – 6, 11, 16 и 18 – в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 36 месяцев во всех возрастных группах. **Вакцина ГАРДАСИЛ® обладает практически 100%-ной эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18 типами ВПЧ раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом.** НАЗНАЧЕНИЕ: вакцина ГАРДАСИЛ® показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения перечисляемых далее заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18: • рака шейки матки, вульвы и влагалища; • генитальных кондилом (*condiloma acuminata*); • предраковых диспластических состояний: • аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS); • цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 степени (CIN 1). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины ГАРДАСИЛ® введение последующей дозы вакцины противопоказано. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к введению вакцины. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: вакцина ГАРДАСИЛ® отнесена к категории «В». Воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. Вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить кормящим женщинам. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: вакцину ГАРДАСИЛ® вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или передне-латеральную область бедра. Не вводить внутривенно. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0.5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0–2–6 мес): первая доза – в назначенный день; вторая доза – через 2 мес после первой; третья доза – через 6 мес после первой. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В. Применение анальгетиков, противоспазматических препаратов, антибиотиков, витаминных препаратов, гормональных контрацептивов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: после введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные (покраснение, припухлость, болезненность, зуд) и общие (головная боль, кратковременное повышение температуры) реакции: по данным проведенных клинических исследований, их совокупная частота не превышает 0.1%. Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Место проведения вакцинации должно быть оборудовано средствами противошоковой терапии. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ: вакцина ГАРДАСИЛ® не предназначена для лечения заболеваний: рака шейки матки, вульвы или влагалища, CIN, VIN или VaIN или активного кондиломатоза. Препарат не защищает от заболеваний, вызванных ВПЧ иных типов и другой этиологии. Как и при введении любой инъекционной вакцины, всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. Вакцину ГАРДАСИЛ® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиваться кровотечение. Вакцинируемых следует предупредить о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, о необходимости сообщать врачу или медсестре о любых нежелательных реакциях, а также о том, что вакцинация не заменяет и не отменяет рутинных скрининговых осмотров. Для достижения эффективных результатов курс вакцинации должен быть завершен полностью, если для этого не имеется противопоказаний. ФОРМА ВЫПУСКА: 1 доза (0.5 мл) помещена во флакон (объемом 3 мл). УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре от +2 до +8 °С, в защищенном от света месте. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года.

ГАРДАСИЛ® является зарегистрированной торговой маркой

Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.



Авторские права © 2007 принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.
Все права защищены.

121059, Москва, пл. Европы, 2. Гостиница «Радиссон-Славянская», Южное крыло
Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276



ГАРДАСИЛ®
[Квадριвалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]

06-08-GRD-2007-RUCB-27 (20651207(1))-J

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕНИТАЛЬНЫХ

1 апреля 2008 г. в рамках Международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки» состоялся симпозиум «Актуальные проблемы генитальных инфекций» под председательством д.м.н., профессора В.Н. Прилепской. Симпозиум состоялся при поддержке компании «Нижфарм». Вопросы, поднимаемые в выступлениях докладчиков, были посвящены генитальным инфекциям, их влиянию на заболевания женской половой сферы, а также способам их терапии.



ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ИППП

азитромицин. Он хорошо накапливается внутри лимфоцитов, то есть тех клеток, где персистирует хламидия.

При проведении прегравидарной подготовки у женщин, перенесших ИППП, в алгоритме обследования на первом месте стоит комплексное и микробиологическое исследование пациентки и ее полового партнера. В качестве второго мероприятия следует проводить диагностику и коррекцию сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. У нас нет фиксированных данных роста числа инфекционных заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), но есть показатели роста гинекологической заболеваемости, и мы должны обратить внимание на ту условно-патогенную микрофлору, которая в настоящее время имеет подавляющее значение.

Мы все прекрасно знаем, насколько велика частота дисбиоза кишечника, хронических пиелонефритов, тонзиллитов у больных, перенесших ЗППП. И, конечно, в комплексе прегравидарной подготовки необходимо выявлять наличие или отсутствие аутоиммунных антител, т.к. впоследствии они потребуют коррекции или, во всяком случае, нашего внимания. Воспаление – это хронический стресс. Примерно у 60-75% женщин с хроническими воспалительными заболеваниями

существует так называемый ответный физиологический кортикостероидный генез. В связи с этим, при наличии хронического инфекционного процесса, типичные показатели интерферонового статуса постепенно снижаются, происходит истощение иммунокомпетентных клеток. Отмечу его способность подавления размножения внутриклеточных инфекционных возбудителей, стимуляции макрофагов, усиления фагоцитоза. В связи с этим хотелось бы обратить внимание на препарат Лавомакс, который целесообразно включать в комплекс антибактериальной терапии пациентов с воспалительным заболеванием органов малого таза. Но назначать его надо не перед самым наступлением беременности. То есть между периодами антибактериального и иммуномодуляторного лечения и самой беременностью должно пройти 2-3 менструальных цикла. Схема применения Лавомакса очень проста и удобна. Препарат хорошо переносится.

Итак, важнейшими принципами прегравидарной подготовки после ИППП являются: метаболическая терапия; терапия антибиотиками; коррекция гормонального баланса, согласно полученным результатам после гормонального исследования; иммуномодулирующая терапия и физиотерапия, о которой не следует забывать. 



И.Ю. Фофанова, д.м.н.,
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
Росмедтехнологий

Ведущая позиция в стандартной стартовой терапии при лечении заболеваний органов малого таза в амбулаторных условиях принадлежит цефалоспорином, которые необходимы, чтобы перекрыть тот спектр условных патогенов, недоучет которых происходит при стандартной терапии доксициклином, фторхинолонами и т.д. В качестве альтернативной схемы назначают фторхинолоны плюс метронидазол.

Как известно, после первого курса антибактериальной терапии элиминация возбудителя достигается в 65-75% случаев. В качестве второго курса, который возможен для продолжения терапии, если мы не достигли элиминации, возможно применение такого макролида, как

ИНФЕКЦИЙ

Хронический рецидивирующий кандидоз – это особая форма общего кандидоза, отличная по патогенезу, диагностике и подходу к лечению. Это заболевание часто встречается в нашей практике. Диагноз ставят в тех случаях, когда регистрируются 4 клинически выраженных эпизода данного заболевания в течение 1 года. В настоящее время увеличилось число случаев устойчивости заболевания к общепринятой стандартной терапии. И, как правило, именно эти случаи были обусловлены видом грибка, не являющимся *Candida*

точнее, ее фрагмент. Надо сказать, что белки токсического шока имеют рецепторы, которые расщепляют каталазу гриба и, по сути дела, высвобождают фагоциты. Но если иммунный ответ на белки токсического шока недостаточный, то мы теряем иммунный надзор, и в этом случае обычная для здоровых людей колонизация переходит в кандидо-инфицирование. Сегодня определенно известно, что иммунокомпетентность влагалищного эпителия абсолютно автономна и не связана с работой иммунной системы организма человека. То есть



А.К. Мирзабалаева,
д.м.н., профессор, Медицинская академия
последипломного образования, Санкт-Петербург

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАНДИДОЗА

albicans. Еще одной особенностью этого заболевания явилось возрастание частоты вульвовагинального кандидоза у женщин старшей возрастной группы. Значимыми факторами риска для хронического рецидивирующего генитального кандидоза являются: антибактериальные препараты, иммуносупрессивная терапия, различные формы эндокринных заболеваний, преимущественно это сахарный диабет и патология щитовидной железы. В настоящее время рассматривается влияние иммунных механизмов на рецидивирующее течение инфекции. Прежде всего, это врожденная иммунная система,

наши пациенты, страдающие рецидивирующим вагинальным кандидозом, являются иммунокомпетентными людьми в общем понимании этого термина.

Врожденные качества эпителиальных клеток уже обеспечивают их способность к экспрессии цитокинов – факторов апоптоза. Недавно появились работы, свидетельствующие о значимости еще одной структуры врожденной системы. Это толл-подобные рецепторы, локализующиеся на различных иммунокомпетентных клетках. Различные толл-подобные рецепторы активируют специфические сочетания цитокинов и ко-стимулирующих

факторов, что в конечном итоге определяет тип и эффективность развивающегося приобретенного иммунного ответа.

В медицинской академии последипломного образования Санкт-Петербурга было проведено сравнительное исследование. Под нашим наблюдением было 30 женщин с хроническим рецидивирующим уровагинальным кандидозом. Методика купирования рецидива – введение вагинальных свечей, содержащих Ливарол (кетоконазол) в течение 10 дней. Механизм действия Ливарола – угнетение биосинтеза эргостерола и изменение липидного состава мембраны грибов. Мы применяли кетоконазол в дозе 400 мг и получили хорошую эффективность как через 7, так и через 30 дней после лечения. Применение Ливарола в лечении кандидоза гениталий оказалось безопасным и эффективным. Но нам была нужна и противорецидивная терапия. Эффективность терапии заключалась в долгом лечении. Шесть месяцев мы лечили больных, постоянно за ними наблюдая. 25 женщин закончили всю программу, и мы получили достаточно высокую эффективность. Препарат Ливарол эффективен как при купировании рецидива, так и после рецидивного лечения, что дает возможность патогенетической терапии. 



ХРОНИЧЕСКИЕ ЦЕРВИЦИТЫ И ВНЕМАТОЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ



Л.И. Мальцева, д.м.н., профессор,
Казанская государственная медицинская академия

Если говорить о причинах внематочной беременности, то воспалительные процессы в маточных трубах являются основными факторами в развитии эктопической беременности. Но, как показали наши исследования, дело не только в маточных трубах – кроме этого имеются инфекционные поражения других органов генитального тракта: шейки матки, эндометрия, яичников. Целью нашей работы было выявление связи патологии шейки матки с внематочной беременностью. Мы провели бактериологическое обследование шейки матки у 177 женщин. Это были женщины, перенесшие трубный аборт, разрыв маточной трубы, добровольную хирургическую стерилизацию. Мы получили довольно интересные данные.

Во-первых, это – уреоплазменные инфекции. Во-вторых, у 31% этих женщин имелась герпетическая инфекция в цервикальном канале, у 18% – были обнаружены грибы *Candida*. Как оказалось, это не случайная находка, они обнаружались и в маточных трубах в последующем. И, наконец, у 5% женщин в цервикальном канале были обнаружены трихомонады. У женщин с разрывом трубы трихомониаз не

обнаружен. Грибы *Candida* представлены в том же процентном соотношении, хламидийная инфекция встречалась гораздо реже. Характер инфицирования маточных труб при трубном аборте и разрыве маточной трубы – хламидии, трихомонус, герпес – все, что обнаруживалось в шейке матки, обнаружилось и в маточных трубах. Итак, 24% – хламидии, 22% – уреоплазменная инфекция, 20% – вирус герпеса. Примерно те же цифры у больных, которые имеют разрыв трубы. В яичниках этих женщин мы тоже обнаруживали и хламидии, и уреоплазмы, и вирус герпеса, и грибы *Candida*. Исходя из изменений шейки матки, инфицированности маточных труб, мы предположили, что элиминация возбудителя может быть ведущей в реабилитации этих больных.

Препаратом первого выбора у нас стал сумамед, потому что он – единственный из группы азалидов, который можно вводить внутривенно. Мы начинали с сумамеда и вводили его 5 дней, поскольку уреоплазмоз и хламидийная инфекция составляют 60% всех поражений. Вторым препаратом был метронидазол. Третьим препаратом, который мы назначали на второй день, был валтрекс, и со второго же дня мы назначали флуконазол. Валтрекс назначался следующим образом: 5 дней по схеме лечения эпизода

острого процесса и 15 дней – по схеме супрессивной терапии. Флуконазол всегда назначают по схеме лечения хронического процесса, то есть не меньше 6 месяцев. Мы использовали и другие методы лечения, которые обычно применяются при реабилитации больных с внематочной беременностью, и, конечно, – препарат Лавомакс. Я хочу напомнить о том, что хронические воспалительные процессы относятся к категории интерферон дефицитных состояний. Поэтому этот препарат был включен в терапию, начиная со второго дня после операционного периода. Если после проведенной терапии мы не выявляли инфекцию – проводилось стандартное лечение заболевания в зависимости от ситуации. И, наконец, выполнялась отсроченная лапароскопия, которую мы делали через 3-4 месяца у больных с патогенной микрофлорой, и через 6 месяцев – у больных с кандидозной инфекцией. В результате проведенной терапии, прежде всего, мы получили отсутствие спаечного процесса в области придатков матки у 90% женщин. В 10% случаев выявлен незначительный спаечный процесс. Присутствие специфической микрофлоры в яичниках выявлено у 8 женщин.

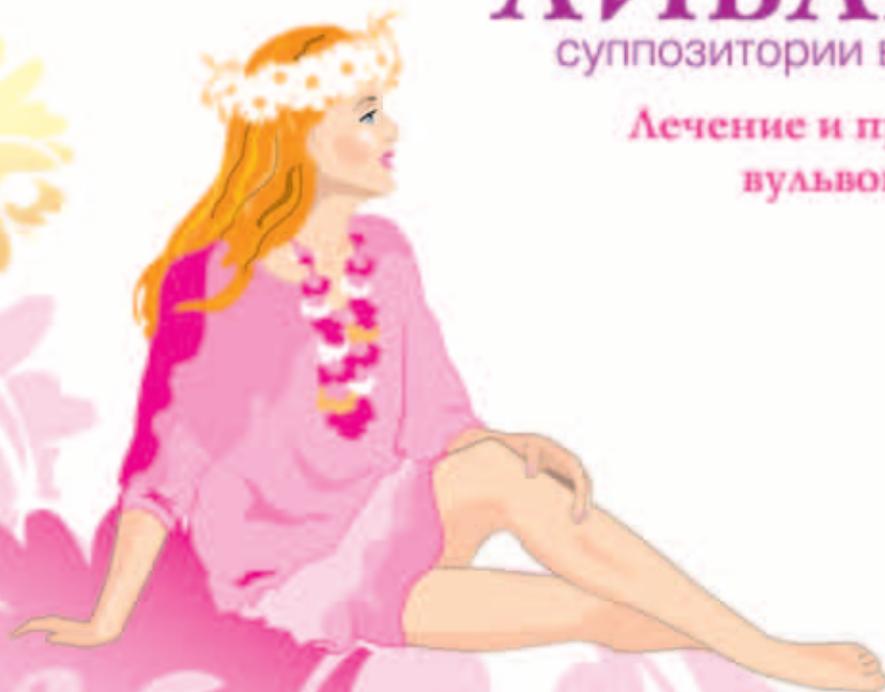
И, наконец, суммарная частота наступлений беременностей составила 76%.  



ЛИВАРОЛ®

суппозитории вагинальные

Лечение и профилактика
вульвовагинального
кандидоза



В гармонии с собой...

- Широкий спектр фунгицидного действия:
Candida albicans + non albicans
- Активность в отношении стафилококков
и стрептококков
- Отсутствие резистентных штаммов
возбудителей
- Сохранение нормальной микрофлоры
- Полезное действие основы:
интенсивное смягчение влагалища и уменьшение зудов, жжения,
быстрое купирование воспалительной симптоматики
- Хорошая переносимость и отсутствие
влияния на другие органы и системы



ИНЖФАРМ

www.zizhpharm.ru

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ:

XV РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



16 апреля 2008 г. в рамках XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» состоялся симпозиум «Инфекции мочевых путей в амбулаторной практике, алгоритмы диагностики и лечения», организованный компанией «Замбон». В работе симпозиума приняли участие более 500 терапевтов, гинекологов, педиатров и урологов из многих регионов России.



О.Б. Лоран,
чл.-корр. РАН и РАМН, профессор

Цель нашего симпозиума – информировать врачей о наиболее современных подходах к терапии неосложненной инфекции мочевых путей, используя данные международных исследований и европейских рекомендаций. Среди сонма различных болезней, обрушившихся на человечество в XXI веке, из года в год растет заболеваемость неосложненными инфекциями мочевых путей. Эти инфекции не щадят ни взрослых, ни детей, часто рецидивируют, осложняют течение беременности. Термин «неосложненные инфекции» порой порождает несправедливо легкомысленное отношение к их лечению как со стороны пациентов, так, к сожалению, и врачей.

Подобно банальному насморку, в лечении этой патологии используются народные средства, старые неэффективные препараты, в результате симптомы исчезают, а болезнь остается. Причина этой, на первый взгляд, парадоксальной ситуации заключается не в отсутствии информации, а в приверженности к

традиционным, устаревшим методам лечения.

Настоящий симпозиум содержит новую информацию о современных концепциях патогенеза, методах диагностики и алгоритмы лечения неосложненных инфекций нижних мочевых путей, приведены результаты многоцентровых исследований эффективности и безопасности фосфомицина трометамола при лечении цистита.

Согласно результатам международных и российских исследований, учитывая широкий спектр действия фосфомицина трометамола, низкую резистентность основных возбудителей инфекций нижних мочевых путей к нему, высокую комплаентность, хорошую переносимость, а также высокую биодоступность и возможность проникновения его внутрь биофильмов, препарат может быть рекомендован в качестве препарата выбора для лечения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей, включая цистит и бессимптомную бактериурию у беременных. 

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Международное исследование ARESK по изучению антибиотикорезистентности возбудителей острого неосложненного цистита было начато в 2003 году и закончено в июне 2006 года. Спонсором и инициатором исследования выступила фирма «Замбон» (Италия). В исследовании приняли участие 61 медицинский центр из 10 стран мира. Кафедра урологии Ростовского государственного медицинского университета была одним из российских участников исследования ARESK.

За это время было проанализировано около 4000 женщин.

Критерии включения женщин в исследование ARESK: возраст 18-65 лет при наличии неосложненной инфекции мочевых путей, которая определялась положительным результатом посева мочи ($\geq 10^4$ микробных тел в средней порции мочи).

В результате было установлено, что у 4000 женщин было выделено 3000 патогенов. В 76% случаев это была кишечная палочка – *E.coli*. Это три четверти пациентов. Значит, должно существовать лекарство

к ряду антибактериальных препаратов. Обращаю ваше внимание на показатель чувствительности *E.coli* в разных странах. К ампицилину: от 62% (Нидерланды) до 29% (Германия), в России – 34,2%; к нитрофурантоину: от 93,8% (Испания) до 98,4% (Австрия), в России – 95,9%; к фосфомицину: от 96,4% (Германия) до 100% (Польша, Австрия, Нидерланды), в России – 98,6%. Из этого можно сделать вывод, что если ампициллин, скажем, подходит для лечения голландских женщин, то он совершенно точно не подходит для лечения испанских женщин.

Необходимо помнить, что использование антибактериального препарата становится нецелесообразным в популяции, в которой более 10-20% штаммов микроорганизмов не чувствительных к тому или иному препарату. Всего 10-20% резистентности, и использование препаратов в популяции нецелесообразно. Поэтому мы должны выбирать препараты, которые дают максимальную чувствительность.

Итак, выводы исследования ARESK таковы: ампициллин, сульфаниламиды, не должны применяться для



М.И. Коган,
д.м.н., профессор, Ростовский государственный
медицинский университет, Ростов-на-Дону

МЕЖДУНАРОДНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ARESK

для лечения подавляющего большинства больных. Другие патогены, это, по сути, госпитальные штаммы: 3,6% – *S.saprophyticu*, 3,5% – *Klebsiella pneumonia*, 3,1% – *Proteus mirabilis*, 3,0% – *Enterococcus faecalis*. Грамотрицательные микроорганизмы преобладали во всех странах: в Венгрии – 70%, в Испании – почти 90%. В России – 84% патогенов были грамотрицательные и 15,8%, т.е. каждый шестой пациент, имел грамположительную флору. Исследование ARESK установило, что микробный спектр приблизительно одинаков при неосложненной инфекции нижних и верхних мочевых путей. В последние годы отмечается возрастающая распространенность уропатогенных штаммов *E.coli*, которые устойчивы

имперической терапии инфекций мочевых путей. Возрастающая резистентность *E.coli* к фторхинолонам вызывает серьезную озабоченность врачебного общества. Фосфомицин, мециллинам и нитрофурантоин сохраняют высокую эффективность и могут успешно применяться для имперической терапии неосложненных инфекций мочевых путей. Фосфомицин высокоэффективен в 98% случаев и безопасен у беременных, с острым циститом и при асимптоматической бактериурии. Адекватная антибиотикотерапия является краеугольным камнем успешного лечения острой неосложненной инфекции. Формирование резистентных штаммов к наиболее часто приме-

няемым антибиотикам заставляет изменить наше мнение о спектре лекарственных препаратов, применяемых для терапии острой неосложненной инфекции мочевых путей. Фосфомицин сегодня остается идеальным препаратом в лечении острой неосложненной инфекции. Он обеспечивает необходимый спектр антимикробной активности, минимальную резистентность, он безопасен и удобен в применении. Как показало исследование, которое недавно было закончено в Европе, и это исследование сегодня является краеугольным камнем в определении проведения антибактериальной терапии острой неосложненной инфекции мочевых путей. 

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НИМП

Применение антибиотиков является основным и обязательным компонентом терапии НИМП. Неадекватное применение антибиотиков приводит не только к неэффективности лечения, но и формированию и селекции резистентных штаммов возбудителей. Рациональный выбор антимикробных препаратов для терапии неосложненных НИМП невозможен без оценки резистентных штаммов в регионе в целом. Наши исследования совместно с НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской медицинской академии показали, что основным возбудителем амбулаторных ИМП в Москве у 300 пациентов является *E.coli* – 72,5% всех случаев ИМП. В Москве отмечается высокий уровень резистентности *E.coli* при НИМП к ко-тримоксазолу – 28,7% и

ампициллину – 39,1%, низкий уровень резистентности в отношении к амоксициллину/клавуланату – 6,25%, нитрофурантоину – 0%, фторхинолонам – 6,25%, цефуроксиму – 6,25%, цефотаксиму – 0%, фосфомицину – 0%.

Эти данные по Москве значительно не отличались от международного исследования по антибиотикорезистентности штаммов, возбудителей неосложненной мочевого инфекции – ARESC, в котором мы также приняли активное участие. Таким образом, по данным двух исследований для эмпирического лечения неосложненной ИМП в России рекомендуются фосфомицин, нитрофурантоин, фторхинолоны.

Согласно исследованиям, проведенным в России группой английских ученых, около 50% всех врачебных назначений в амбулаторной практике являются ошибочными. В 2004-2005 гг. мы провели совместно с организационно-методическим отделом по урологии Департамента здравоохранения г. Москвы фармакоэпидемиологическое исследование «Оценка эффективности лекарственной терапии инфекции мочевых путей (ИМП) и хронического бактериального простатита (ХБП)».

Целью исследования было получение объективных данных о применении лекарственных средств при лечении неосложненной инфекции мочевых путей и хронического бактериального простатита в различных поликлиниках г. Москвы и оценка адекватного использования данных лекарственных средств с позиций современной рациональной фармакотерапии. Исследования показали, что:

- неосложненные и осложненные формы ИМП встречаются одинаково часто – 37,6% и 38,8% соответственно;
- в Москве отмечается высокий уровень резистентности *E.coli*, вы-

деленной у пациентов с НИМП к ко-тримоксазолу – 28,7% и ампициллину – 39,1%;

- бактериологические исследования мочи, секрета простаты у этих пациентов проводятся всего в 16% случаев, в то время как 92% пациентов назначаются антимикробные препараты.

Препаратом выбора для лечения НИМП сегодня остается фосфомицин.

Длительность терапии. Большое значение имеет курс лечения. Потому что мы, либо не долечиваем, либо перелечиваем, и то, и другое – плохо. В настоящее время рекомендованы короткие курсы терапии неосложненной ИМП: монодозная терапия фосфомицином (Монуралом) – 3 г перорально, что имеет фармакоэкономические преимущества и приводит к снижению риска нежелательных побочных действий. Из-за массовости заболевания улучшение качества лечения НИМП влияет на здоровье населения и экономику здравоохранения. 



Т.С. Перепанова,
д.м.н., профессор, НИИ урологии, Москва



Когда мы говорим о неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей, то речь должна идти об остром цистите. У мужчин заболеваемость циститом крайне низка – это 6-8 случаев на 10 тыс. мужского населения.

У женщин в возрасте 20-40 лет частота заболевания составляет 25-35%. Около 30% женщин на протяжении своей жизни имеют хотя бы один случай острого неосложненного цистита.

Ведущим этиологическим агентом острого неосложненного цистита является кишечная палочка. Способность штаммов *E.coli* к адгезии к клеткам уротелия, а также их высокая пролиферативная активность в моче играют важнейшее значение в патогенезе острого неосложненного цистита. *E.coli* выявляется приблизительно в 80-95% наблюдений и *S.saprophyticus* в 5-19% случаев. Таким образом, характер микрофлоры, вызывающей острый неосложненный цистит, и спектр ее антибактериальной чувствительности в подавляющем большинстве случаев предсказуем, что по-

зволяет отказаться от посева мочи при обращении больной острым неосложненным циститом.

Для установления диагноза достаточно клинических симптомов и данных анализа мочи.

Всегда ли необходим общий анализ мочи? В большинстве случаев он необходим. Хотя при характерной клинической картине острого цистита можно обойтись без него, основываясь только на анамнезе и клинических симптомах. Нужно ли микробиологическое исследование мочи, посев мочи? Нет, в большинстве случаев острого неосложненного цистита оно не нужно. Возможны ли ошибки в диагностике острого цистита? Итак, жалобы, которые характерны для больных острым циститом: боли внизу живота, резь, жжение при мочеиспускании, частое мочеиспускание малыми порциями, мутная моча, субфебрильная температура тела. Но с такими жалобами у нас была больная с камнем в верхнем отделе правого мочеточника, больная с опухолью мочевого пузыря, пациентка с кистой влагалища. Ошиб-



А.З. Винаров,
д. м. н., профессор ММА им. И.М. Сеченова

ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ



ку в диагностике острого цистита совершить можно, но мы должны говорить о том, что эти ошибки очень редки. Частота таких ошибок составляет, по некоторым данным, менее 5%.

А возможно ли совершить ошибку в лечении острого неосложненного цистита? По данным Института антибиотиков г. Смоленска, частота этих ошибок составляет 47,5%. Когда мы говорим о лечении, то у подавляющего большинства больных лечение не основывается на результатах микробиологического исследования мочи. Речь идет об эмпирической терапии. Но в то же время мы с вами должны помнить о том, что возможности эмпирической терапии за последние годы стали более ограничены, все больше появляется резистентных штаммов в наиболее распространенном

антибиотике. Препараты любой группы не должны применяться, если уровень резистентности превышает 10-20% в популяции.

Когда мы лечим пациентку с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей, мы хотим избавиться от возбудителя и предотвратить рецидив инфекции.

Нет никакой необходимости при острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей лечить пациентку неделями или месяцами – вполне достаточно трех дней. Когда мы говорим о монодозной терапии, речь может идти только о фосфомицине трометамоле. Глупо назначить одну таблетку ципрофлоксацина или бисептола, это никому не поможет, а только создаст резистентные штаммы. Только фосфомицин подходит для монодозной терапии.

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Беременность является фактором риска развития как неосложненных (в 4-10% случаев), так и осложненных инфекций мочевых путей. Инфекции мочевых путей могут быть причиной ряда серьезных осложнений беременности и родов: анемия, гипертензия, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, рождение детей с низкой массой тела (< 2500 г), что в свою очередь приводит к повышению перинатальной смертности в 3 раза. Высокая распространенность инфекций мочевых путей у беременных объясняется следующими факторами: короткой широкой уретрой, близостью ее к естественным резервуарам инфекции (влагалище, анус), механическим сдавлением мочеточников маткой, снижением тонуса мочевых путей, глюкозурией, иммуносупрессией, изменением рН мочи и т.д. Чаще



Л.А. Синякова, д. м. н., профессор РМАПО

всего этиологическим фактором развития инфекций мочевых путей у беременных является кишечная палочка (рисунок 1).

Согласно методическим рекомендациям Европейской ассоциации урологов от 2001 г. выраженная бактериурия у взрослых: $\geq 10^3$ патогенных микроорганизмов/мл в средней порции мочи при остром неосложненном цистите у женщин. Клиническая симптоматика острого цистита у беременных проявляется дизурией, частыми императивными позывами к мочеиспусканию, болями над лоном. При проведении лабораторных исследований выявляется пиурия (10 и более лейкоцитов в 1 мкл центрифугированной мочи) и бактериурия: 10^2 КОЕ/мл для колиформных микроорганизмов и 10^5 КОЕ/мл для других уропатогенов. Особое внимание следует уделять диагностике часто рецидивирующих циститов, т.к. они могут протекать на фоне урогенитальных инфекций, и в таких случаях ни в посевах мочи, ни в клиническом анализе мочи изменений может быть не выявлено. Таким больным необходимо проводить обследование, направленное на исключение инфекций, передающихся половым путем: соскоб из уретры на ИППП методом ПЦР, ИФА, при необходимости применение серологических методов диагностики.

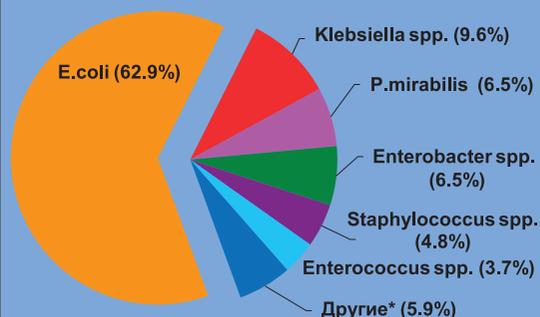
В выборе антимикробного пре-

парата (АМП) для лечения ИМП беременных кроме микробиологической активности, уровня резистентности, фармакокинетического профиля, доказанной эффективности препарата мы должны учитывать его **безопасность и переносимость**.

Рациональное и эффективное применение антимикробных препаратов во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

– необходимо использовать лекарственные средства (ЛС) только с установленной безопасностью при беременности, с известными путя-

Рисунок 1. Этиология инфекций мочевых путей у беременных (АРИМБ 2003)



* – P.aeruginosa – 2.2%, S. agalactiae – 2.2%, Candida spp. – 0.5% и др. – 1%

Рекомендации Европейской и Американской урологических ассоциации для лечения НИМП, 2007

- | | |
|-------------------|---|
| Взрослые | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Фторхинолоны ✓ Фосфомицина трометамол ✓ Нитрофурантоин ✓ Ко-тримоксазол |
| Дети | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингибиторзащищенные бета락тамы ✓ Цефалоспорины II-III поколения ✓ Фосфомицина трометамол |
| Беременные | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Аминопенициллины ✓ Цефалоспорины I-II-III- поколения ✓ Фосфомицина трометамол |



ми метаболизма (критерии FDA);
– при назначении препаратов следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо особенно тщательно подходить к назначению антимикробного препарата до 5 месяцев беременности;
– в процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.

Если нет объективной информации, подтверждающей безопасность применения лекарственного средства, включая антимикробные препараты, при беременности или грудном вскармливании назначать их данным категориям пациентов не следует.

Согласно Рекомендациям Европейской и Американской урологических ассоциаций 2007 г. для лечения неосложненных инфекций мочевых путей у беременных возможно применение следующих групп препаратов:

- аминопенициллины/BLI
- цефалоспорины 1-2-3 поколения
- фосфомицина трометамол

Лечение бессимптомной бактериурии на ранних сроках беременности позволяет снизить риск развития острого пиелонефрита на поздних сроках с 28% до уровня менее 3%. Учитывая, что беременность является фактором риска развития осложненных инфекций, применение коротких курсов анти-

микробной терапии для лечения бессимптомной бактериурии и острого цистита является неэффективным. Исключением является фосфомицина трометамол (Монурал) в стандартной дозировке 3 г однократно, т.к. в концентрациях, близких к среднему и максимальному уровню, Монурал приводит к гибели всех патогенов, вызывающих острый цистит в течение 5 часов, активность Монурала против *E.coli* превосходит активность норфлоксацина и ко-тримоксазола. Кроме того, концентрация препарата в моче в дозах, превышающих МПК, поддерживается в течение 24-80 часов.

Фосфомицин трометамол является идеальным препаратом первой линии в лечении острого цистита беременных. Он обладает необходимым спектром антимикробной активности, минимальной резистентностью первичных уропатогенов, резистентные клоны микробов повреждаются. Он преодолевает приобретенную резистентность к антибактериальным препаратам других групп, обладает бактерицидной активностью.

Таким образом, для лечения инфекций нижних мочевых путей и бессимптомной бактериурии у беременных показано применение монодозной терапии – фосфомицина трометамол в дозе 3 г; цефалоспоринов в течение 3 дней – цефуроксима аксетила 250-500 мг 2-3 р/сут, аминопенициллинов/BLI

Таблица 1. Категории риска применения различных антимикробных препаратов у беременных (одобрено FDA USA)

Пенициллины – В
Цефалоспорины – В
Фосфомицин – В
Нитрофурантоин – В
Макролиды – азитромицин – В, кларитромицин – С (запрещено), мидекамицин, рокситромицин – С (запрещено), джозамицин – В (применяется при хламидийной инфекции у беременных).
Фторхинолоны – С
Триметоприм – С, D первый триместр
Сульфаметоксазол – С, D последний триместр

Таблица 2. Антибактериальная терапия инфекций нижних отделов МП у беременных в России (Чилова Р.А., 2006 г.)

Фосфомицин	41,8%
Нитроксолин	8%
Нитрофураны	8,2% (фуразолидон – 6,4%)
Фторхинолоны	6,8%
Амоксициллин/клавуланат	6,4%
Цефалоспорины	5,2% (ЦС-I – 1,9%)
Аминогликозиды	4,6%
Аминопенициллины	4,1%
Сульфаниламиды, Тетрациклины, Нитроимидазолы и др.	< 3%

в течение 7-10 дней (амоксициллина клавуланата 375-625 мг 2-3 р/сут; нитрофуранов – нитрофурантоин 100 мг 4 р/сут – 7 дней **только II триместр**).

В России проведено исследование по применению различных препаратов для лечения неосложненных инфекций нижних мочевых путей у беременных, данные представлены в таблице 2. При этом **частота неправильных назначений составляла 48%!!!**

В настоящее время инфекционные заболевания мочеполовой системы у женщин отличаются полиэтиологичностью, стертой клинической картиной, высокой частотой микст-инфекции и склонностью к рецидивированию, что требует комплексного подхода к диагностике и лечению. Решению проблемы антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии могут способствовать: создание государственных стандартов и строгое их соблюдение; создание экспертного совета по пересмотру стандартов; осознание врачами принципов доказательной медицины. **ЭФ**



РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ СЕМЬИ –



16 апреля 2008 г. в рамках XV Всероссийского национального симпозиума «Человек и лекарство» состоялась конференция

«Репродуктивное здоровье семьи – фактор демографического благополучия».

Мероприятие прошло при поддержке компании «Гедеон Рихтер». Уникальность конференции в том, что она была интерактивной – при помощи современных средств коммуникации в ней участвовало около 2 тыс. врачей из многих регионов России. Участники конференции обсудили причины депопуляции населения России и подчеркнули необходимость социальных образовательных программ.



А.Л. Тихомиров,
д.м.н., профессор, МГМСУ

Искусственные аборты составляют 60% от всего количества несостоявшихся беременностей. Прием контрацептивов последнего поколения может существенно снизить количество абортов, но важно, чтобы этими препаратами пользовались. Современные контрацептивные препараты, отвечая всем требованиям прогрессивных женщин, помимо профилактики абортов, дают возможность временно погасить репродуктивный потенциал жен-

ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

ского организма между плановыми беременностями и не дают проявиться целому ряду гинекологических заболеваний. С тех пор, как начал меняться уровень социальной активности женщин, количество гинекологических заболеваний возрастает. Основными причинами являются инфекции. Исследования женщин, принимавших оральные контрацептивы, подтвердили их лечебный эффект. Убедительно доказано, что они являются надежным средством профилактики трех видов онкологических заболеваний, снижают вероятность операций по поводу апоплексии яичников, миомы матки, эндометриоза, воспалительных заболеваний органов малого таза. После аборта высок риск развития метаболического синдрома, предотвратить который можно при помощи монофазных низкодозированных контрацептивов, в частности – Регулона.

Его назначают сразу же после прерывания беременности, чтобы добиться супрессивного влияния на выработку гонадотропинов по крайней мере на 3 ближайших месяца, с дальнейшим переходом на микродозированные препараты, например на Новинет. При патогне-

neze послеродового и постабортного нейроэндокринного синдрома имеет место перевозбуждение гипоталамической области. И наиболее эффективным и доступным средством профилактики этого состояния являются микродозированные комбинированные препараты, в состав которых входят прогестагены III поколения. Лучшим из них можно считать Линдинет, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестагена. Благодаря улучшенным качествам компонентов, Линдинет не оказывает значимого влияния на метаболическую и иммунную системы, характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью, является средством профилактики послеродового нейроэндокринного синдрома.

Если говорить о профилактике в гинекологии в целом, то здесь можно выделить следующие задачи: добиться монотонности в репродуктивной системе, попытаться заменить прогестерон на аналог с менее выраженным пролиферативным эффектом, плюс – отсутствие абортов. Это можно обеспечить контрацепцией, начиная с раннего репродуктивного возраста.

ФАКТОР ДЕМОГРАФИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ

В 1991 году случилась катастрофа – тогда, впервые, начиная со времен Ивана Грозного, смертность в России превысила рождаемость. В настоящее время убыль населения продолжается, несмотря на 200 тыс. родов за прошлый год. Однако 40% из них составляют повторные и отсроченные роды. Показатель депопуляции в России составляет 5 на 1000 человек – в 7 раз больше, чем в Западной Европе. Ситуацию нечем компенсировать, поскольку у нас нет резерва для первых родов. Доля детей и подростков от всего населения Российской Федерации за 10 лет, начиная с 1997 г.,

10 лет удалось снизить перинатальную смертность, но чудес не бывает – дети, которые выжили, остались больными.

Потери от перинатальных заболеваний на протяжении последних лет составляют 60%, из 10 беременностей лишь 4 заканчиваются родами. С 1996 г. мы живем в ситуации эпидемии заболеваний, передаваемых половым путем. По мировым показателям из них – 80 млн случаев гонореи, 40 млн – хламидиоза, 30-40 млн – СПИДа. 40% курящих женщин приходится на девушек-подростков, 23% беременных женщин курят на протяжении всей беременности.



В.Е. Радзинский,
д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

снизилась на 2/3. И если вспомнить, что сейчас исполняется 17 лет выпускникам школ, рожденным в 1991 году, а родилось их тогда всего 1 млн 380 тыс., то становится понятен неблагоприятный прогноз рождаемости в ближайшее время. Сейчас на каждого выпускника средней школы приходится не меньше двух заболеваний, возросла гинекологическая заболеваемость, связанная с нарушением менструальной функции, растет заболеваемость молочной железы, имеет место алкоголизм, увеличился рост подросткового материнства. С 2006 г. возрастает количество ВИЧ-инфицированных беременных женщин. За последние

10 лет удалось снизить перинатальную смертность, но чудес не бывает – дети, которые выжили, остались больными. Потери от перинатальных заболеваний на протяжении последних лет составляют 60%, из 10 беременностей лишь 4 заканчиваются родами. С 1996 г. мы живем в ситуации эпидемии заболеваний, передаваемых половым путем. По мировым показателям из них – 80 млн случаев гонореи, 40 млн – хламидиоза, 30-40 млн – СПИДа. 40% курящих женщин приходится на девушек-подростков, 23% беременных женщин курят на протяжении всей беременности.

дуют им заниматься, – в этих странах самое большое количество подростковых аборт – 140 тыс. в год. А в Нидерландах их всего 10 тыс. в год. Это объясняется тем, что уже с 4 класса средней школы у них проводится программа здоровья репродуктивной системы – очень целомудренная и доступная пониманию школьников этого возраста. У нас есть 10 таких программ, но в школах их некому преподавать. Количество аборт у детей и подростков не имеет тенденции к снижению. Вот в чем трагедия непонимания и незнания элементарных факторов безопасного секса. При интервьюировании женщин, первый раз сделавших аборт, оказалось, что 70% из них собираются прерывать предполагаемую повторную беременность аборт. Это говорит о психологической неподготовленности женщин к сохранению здоровья цивилизованными методами. XI век обозначен ООН как век образовательный. И речь идет о проблемно ориентированном образовании. Есть проблема репродуктивного нездоровья. И эту проблему, применительно к конкретным пациентам должны решать врачи. 



РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИНЫ



П.А. Щеплев, д.м.н., профессор, президент
Профессиональной ассоциации андрологов России

Репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия. Но в самом понятии очень много противоречий, несмотря на то что этим занимается Всемирная организация здравоохранения. Итак, первая позиция в определении репродуктивного здоровья направлена на возможность безопасного прерывания нежелательной беременности. То есть, обсуждая и формулируя проблемы репродуктивного здоровья, на первое место мы фактически ставим вопрос предотвращения беременности. Уже в этом существует противоречие. Репродуктивное здоровье нужно оценивать по репродуктивным показателям. Существует некоторое смешение понятий репродуктивного и сексуального здоровья. До последнего времени считалось, что сексуальное здоровье – интегральная часть здоровья репродуктивного. Однако пандемическое распространение инфекций заставило пересмотреть эту концепцию. И причина не только в этом. В Монреальской декларации Всемирной ассоциации сексуального здоровья (2005 г.) пункт 8 декларирует необходимость добиваться признания сексуального удовольствия как компонента благополучия, поскольку сексуальное благополучие и удовлетворенность – интегральные компоненты сексуального здо-

ровья, и они требуют всеобщего признания и уважения.

Факты, касающиеся мужского здоровья. Мужчины, как известно, реже, чем женщины, посещают врачей. Причиной является уверенность в том, что это умаляет их мужественность. И это приводит к ужасающей ситуации – смертность мужчин почти в 5 раз превышает женскую по основным заболеваниям органов и систем. Мы говорим об этих проблемах, но у нас нет четкой дифференциации демографически значимых заболеваний. С моей точки зрения, это надо сделать первоочередной задачей, чтобы понять, какие заболевания влияют на репродукцию, и разработать меры по их лечению и профилактике.

Первый пример – это бесплодие, заболевание, влияющее на репродуктивную функцию. Фактор бесплодия напрямую составляет 20%, а если его сложить с сочетанным фактором бесплодия, то мы получим 50%. Проблема хронического простатита: 75 визитов на 1000 пациентов с очаговыми проблемами, из них – ¼ с хроническим простатитом. Заболевание сложно недооценивать в

контексте влияния на качество жизни мужчины и его фертильность. Весьма актуальна проблема онкоурологических заболеваний. На I месте стоит рак предстательной железы. Современные технологии и методы лечения позволяют эффективно и радикально лечить это заболевание. Хочу напомнить, что мужчина фертилен практически до старости. И наличие у него заболевания предстательной железы не означает, что он не имеет права реализовать свой репродуктивный потенциал. У мужчины, перенесшего радикальную простатэктомию, конечно, нет возможности реализовать репродуктивную функцию естественным способом. И вот тогда на первое место выходят вспомогательные репродуктивные технологии. Беспокоясь о репродуктивном здоровье мужского населения, хочу сказать, что нашими академическими институтами было опубликовано достаточно много работ, посвященных профилактике репродуктивных нарушений, но в них практически не указаны профилактические меры по охране здоровья мужского населения. 



РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ПОДРОСТКОВ

В нашей стране сохраняется отрицательный естественный прирост населения, причем он в 2,6 раза больше, чем необходимо для замещения поколения. Сокращается численность детей в возрасте от 0 до 18 лет: за 7 полных лет на 6,3 млн человек. Если посмотреть динамику численности девочек за последние 7 лет, то их убыль составила 2,9 миллиона.

Особенно низки эти показатели в группе от 0 до 14 лет. Среди выпускников школ не выявлено абсолютно здоровых учащихся: до 80% имеют ограничения в выборе профессии, 35% юношей имеют противопоказания к службе в армии по состоянию здоровья. Основными медицинскими проблемами в нашей стране являются: постарение населения, дефицитное воспроизводство – для среднестатистической российской семьи характерны одни, максимум – двое родов, высокая перинатальная младенческая смертность, заболевания и смертность детей и, конечно, рискованное поведение, нерациональное использование репродуктивного потенциала, в первую очередь подростками и молодежью, заболеваемость и смертность самого ценного трудоспособного населения, аборт, осложненные течения беременности и родов, бесплодие. Медико-социальные проблемы: размытая общественная позиция в отношении абортов – девушке проще сделать два аборта, чем принимать современные контрацептивы, несовершенство оказания специализированной медицинской помощи, непонимание необходимости несения ответственности за свое здоровье, низкая гигиеническая культура, резкий рост инфекционных и воспалительных гинекологических заболеваний, нарушения менструального цикла в возрасте 16-18 лет наблюдаются у 20-25% женщин. Они приводят к нарушению репродуктивной функции и бесплодию. Отсутствуют медико-консультативные услуги по вопросам правильного, здорового поведения. Наблюдается неэффективное использование противо-

зачаточных средств и полное отсутствие понимания обществом значения планирования семьи.

В связи с этим необходимо объяснять девушкам значимость контрацепции как метода предохранения от нежелательной беременности, а также, если произошел незапланированный контакт, – о методах аварийной контрацепции. Подростки должны знать о том, что у них есть возможность исправить свои ошибки при помощи препаратов экстренной контрацепции и контролировать свое собственное репродуктивное здоровье.

Для девушек, имеющих постоянные половые контакты, но не желающих в ближайшее время заводить детей, существует целая палитра комбинированных оральных средств постоянной контрацепции, содержащих малые дозы этинилэстрадиола и гестаген-компонентов. Они хороши тем, что при малой дозе гормонов обеспечивают все рецепторные ответы, а контрацептивная надежность у них такая же, как у высокодозных препаратов. Они отвечают запросам молодежи: полностью защищают от нежелательной беременности, не вызывают побочных эффектов. Они доступны, разброс



Е.В. Уварова, д.м.н., профессор,
Главный гинеколог Минздравсоцразвития РФ

их цен находится в пределах от 200 до 700 рублей.

И когда мы, врачи, внедрим в сознание молодежи информацию о существовании этих препаратов и о необходимости и безопасности их применения, тогда, возможно, аборт перестанет расцениваться ими как метод контрацепции. **СБ**



НОВОСТЬ ГОДА: КОМБИНИРОВАННАЯ

18 апреля 2008 года в рамках XV Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство» состоялся симпозиум компании «Мерк Шарп и Доум» «Новость года: комбинированная терапия остеопороза», в работе которого приняли участие более 500 эндокринологов, гинекологов, ревматологов, врачей общей практики из Москвы и других регионов России.



В России появился новый препарат для лечения остеопороза ФОСАВАНС®, который помогает защитить от переломов бедра и позвоночника, а также гарантирует прием еженедельной дозы витамина D. ФОСАВАНС® (алендронат/холекальциферол) – первый и единственный препарат, который содержит недельную дозу двух терапий – ФОСАМАКС® (алендронат, 70 мг) и витамин D (холекальциферол, 2800 МЕ) – в одной таблетке один раз в неделю.

Гиповитаминоз D – это широко распространенное явление у женщин с остеопорозом в постменопаузе, не зависящее от географического местонахождения пациентов. Последние эпидемиологические исследования, проводимые в Северной и Латинской Америке, Европе, на Ближнем Востоке и в странах Азиатско-тихоокеанского региона, показали, что больше половины женщин с остеопорозом в постменопаузе имели недостаточный уровень витамина D. Другое недавнее исследование показало, что у 97% пациентов, госпитализированных с нетравматическими переломами, в результате незначительных падений, имелся гиповитаминоз D. Витамин D играет важную роль в здоровье костей. Без витамина

D организм не в силах всасывать кальций, который жизненно необходим для нормального развития и поддержания силы и здоровья костей у людей с остеопорозом. ФОСАВАНС® представляет важное улучшение терапии для пациентов с остеопорозом, предоставляя доказанную силу ФОСАМАКСа в защите от переломов бедра и позвоночника, с гарантией получения недельной дозы витамина D. Многие пациенты знают, что кальций является очень важным, но они не осознают, что витамин D изначально необходим для абсорбции кальция и построения сильных и здоровых костей, а также для защиты от переломов. Хотя многие врачи постоянно рекомендуют витамин D как часть лечения остеопороза, пациенты не всегда прислушиваются к этим советам.

ФОСАВАНС® воплощает в себе преимущества ФОСАМАКСа и витамина D одновременно. Результаты исследования показали, что алендронат в ФОСАМАКСе и ФОСАВАНСе обладает одинаковой биодоступностью. ФОСАВАНС® построен на доказанной силе ФОСАМАКСа. ФОСАМАКС® продемонстрировал постоянное и существенное снижение переломов бедра и позвоночника в многочисленных исследованиях,

а также существенное повышение минеральной плотности кости и снижение скорости ремоделирования кости (процесс обновления костной ткани).

Длительная эффективность и профиль безопасности ФОСАМАКСа были продемонстрированы в эпохальном исследовании, проводимом после 10 лет терапии, – это самое длительное клиническое исследование различных видов лечения остеопороза. А также ФОСАМАКС® был назначен миллионам женщин с остеопорозом, с тех пор как он появился.

В клиническом исследовании, в котором принимали участие 717 пациентов, было доказано, что пациенты, принимавшие ФОСАВАНС®, имели более высокие уровни витамина D, нежели те, кто принимали только алендронат, всего лишь после 15 недель лечения ($p < 0,001$). Клиническое исследование выявило, что ФОСАВАНС® имеет более высокий уровень переносимости в отношении желудочно-кишечного тракта по сравнению с ФОСАМАКСом. ФОСАВАНС® назначается для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе для профилактики переломов, включая переломы бедра и позвоночника, он помогает восполнить недостаток витамина D. 

ТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз – это хроническое заболевание, которое ведет к потере костной ткани и предрасположенности к переломам. Остеопороз поражает практически 1/3 женщин в возрасте 60-70 лет и 2/3 женщин в возрасте 80 лет и старше, примерно 200 млн женщин во всем мире страдают остеопорозом. Многие мужчины пожилого возраста также поражены остеопорозом, причем остеопороз у мужчин протекает клинически тяжелее и прогноз значительно хуже.

Женщины могут потерять 1/3 костной ткани, накопленной в течение жизни, всего лишь за первые 5 лет после менопаузы. Потеря костной массы, возникающая после наступления менопаузы, может по-

По данным международных опросов, опубликованных IOF в 2002 году, менее 20% пациентов с остеопорозом своевременно начинают получать терапию. При этом приблизительно половину переломов шейки бедра и компрессионных переломов позвоночника можно было бы предотвратить в результате своевременного и адекватного лечения. 72% опрошенных женщин сообщили, что принимали бы превентивную терапию, если бы знали, что имеют высокий риск развития остеопороза.

В России также лишь каждый пятый пациент с уже диагностированным остеопорозом получает адекватную терапию. К сожалению, не все врачи убеждают пациентов в необхо-



Е.Г. Зоткин,
д.м.н., профессор, руководитель Санкт-Петербургского
городского центра профилактики остеопороза

ОСТЕОПОРОЗ: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ СОВРЕМЕННОМУ СПЕЦИАЛИСТУ

вышать у женщин риск развития остеопороза и связанных с ним переломов. Остеопоротические переломы могут стать причиной нетрудоспособности и потери способности передвигаться, все это может ограничить женщину и сделать ее зависимой от окружающих людей. Исследование также показало, что одна из пяти женщин, страдающих от переломов бедра, умирает в течение 1 года. По количеству осложнений остеопороз намного превосходит заболевания сердечно-сосудистой системы.

димости этой терапии. По опросам, которые мы проводили в нашем центре, стало ясно, что основную информацию о своем заболевании, способах профилактики и лечения пациенты хотят получать от своего лечащего врача, а не из каких-то других источников. Поэтому я вас призываю найти время для беседы с пациентом.

Наши опросы показывают, что примерно каждый пятый пациент соблюдает все рекомендации, которые ему были назначены.

Практикующие врачи должны

обследовать на остеопороз всех женщин в постменопаузе с имеющимися в анамнезе переломами и факторами риска, используя денситометрию

Практикующие врачи должны рекомендовать всем пациентам с факторами риска остеопороза или остеопенией адекватное потребление кальция (1200 мг в день, включая препараты) и витамина D (400-800 МЕ в день). Необходимо инициировать лечение остеопороза для снижения риска переломов при низких показателях минеральной плотности кости и наличии факторов риска. Женщинам старше 70 лет с множественными факторами риска переломов лечение назначают без проведения денситометрии. Согласно Клиническим рекомендациям для лечения остеопороза назначают бисфосфонаты, кальцитонины, ЗГТ (для профилактики), активные метаболиты витамина D.

Вывод на российский рынок препарата ФОСАВАНС представляет важное улучшение терапии для пациентов с остеопорозом. ФОСАВАНС содержит доказанную силу ФОСАМАКСа в защите от переломов бедра и спины, с гарантией получения недельной дозы витамина D. 



БИСФОСФОНАТЫ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ



О.М. Лесняк,

д.м.н., профессор
Вице-президент Российской ассоциации по остеопорозу

Бисфосфонаты с настоящее время являются «золотым стандартом» в лечении остеопороза.

Бисфосфонаты являются синтетическими аналогами пирофосфата и производными бисфосфоновой кислоты и в последние годы наиболее динамично развивающейся группой препаратов, влияющих на ремоделирование костной ткани. Они способны ингибировать костную резорбцию за счет снижения количества и активности остеокластов, их токсической деструкции и апоптоза. Одновременно бисфосфонаты угнетают процесс костеобразования, но данное действие менее выражено, чем подавление резорбции, и именно за счет этого сохраняется положительный костный баланс.

Препараты находят широкое применение для лечения постменопаузной, идиопатической, сенильной форм первичного остеопороза. Наибольшее число исследований, подтверждающих возможность предотвращения переломов, проведено с использованием алендроновой кислоты, которую применяют уже более 10 лет. По сравнению с плацебо прием препарата по 10 мг ежедневно сокращал частоту пере-

ломов тел позвонков на 48%. В другом, более масштабном по числу наблюдений исследовании показано, что риск переломов бедренной кости снижался на 56%.

Итак, в лечении остеопороза нашей целью является замедление скорости ремоделирования костной ткани до уровня пременопаузы.

И бисфосфонаты являются наиболее разработанными с научной точки зрения средствами для лечения постменопаузального остеопороза. Недавно было проведено первое большое исследование в отношении Фосаванса. Пациентки в постменопаузе, у которых были низкие показатели минеральной плотности кости в позвоночнике, были разделены на две группы. В течение одного года одна группа получала алендронат и кальций, а другая группа – плацебо и кальций. Оценивалась динамика минеральной плотности, и, как дополнительный критерий, подсчитывали количество переломов. Оказалось, что уже к третьему месяцу приема алендроната минеральная плотность костей значительно повысилась и постепенно нарастала в течение года, что существенно отличалось от группы плацебо.

Эти изменения касались не только минеральной плотности в позвоночнике, но, по сути дела, в каждом интересующем нас отделе скелета – позвоночник, шейка бедра, общее бедро.

Это реализовалось и в динамике переломов. К концу года лечения отмечено снижение риска переломов позвонков на 47%.

У исследователей и врачей было желание получить такой препарат, который был бы с меньшим количеством побочных эффектов. И Фосаванс стал первым из группы бисфосфонатов, который позволил увеличить интервал между приемом таблеток.

Было проведено исследование, где в течение года одной группе пациентов давали Фосаванс в дозировке 10 мг в день, а второй группе – Фосаванс один раз в неделю в дозе 70 мг. Оказалось, что в обеих

группах мы достигаем одинакового эффекта.

Проводя фармакоэкономический анализ, мы предполагали, что препарат 5-10 лет действует, а потом, наверное, пять лет остается его эффект. Этот оставшийся эффект доказан только для Фосаванса. Та же самая динамика произошла и с минеральной плотностью кости пациентов, которые продолжали принимать Фосаванс – она увеличилась за 10 лет на 13%, это существенное прибавление. А у пациентов, которые прекратили принимать препарат, минеральная плотность осталась на уровне пятого года приема препарата. За все эти 10 лет анализ побочных эффектов показал, что процент женщин, которые говорили бы о побочных действиях со стороны ЖКТ, по сути дела, одинаковый во всех группах.

Таким образом, терапия Фосавансом в течение 10 лет обеспечивает существенное повышение минеральной плотности кости, стабильное снижение первых потерь костной ткани. Прекращение терапии за пять лет ассоциируется только с частичной реализацией средства препарата, но не приводит к повышенным потерям костной ткани. 



Витамин D мы получаем, прежде всего, через кожу, при воздействии солнечного света. Тем не менее много других факторов влияет на количество витамина D, образуемого в коже, включая время года, географическую широту, время суток, облачность, загазованность, одежду, кожную пигментацию и применение солнцезащиты. И в дополнение, так как люди стареют, их кожа трансформирует солнечный свет в витамин D намного медленнее, а почки в свою очередь медленнее переводят витамин D в его активную форму.

Также витамин D поступает к нам из пищи, но тоже достаточно ограниченно, особенно у лиц старшего возраста, поскольку преимущественно он содержится в жирных сортах рыб, яйцах, животных продуктах, а старшее поколение, заботясь о снижении уровня липидов в

почках. Вследствие обеднения организма кальцием повышается уровень паратероидного гормона, а, как известно, высокий его уровень способствует повышению скорости резорбции кости и снижению ее минеральной плотности, что приводит к увеличению числа переломов.

Насколько распространен гиповитаминоз витамина D? 2/3 пожилых женщин страдают гиповитаминозом витамина D. Из них выраженный дефицит – у женщин в постменопаузе. Это очень серьезные данные.

В настоящее время большинством клинических исследований подтверждено, что адекватное потребление кальция и витамина D является составной частью профилактики и лечения остеопороза.

Итак, принимая во внимание, что стандартное питание (рацион)



Л.Я. Рожинская,
д.м.н., Председатель Московского отделения
Российской ассоциации по остеопорозу

ВИТАМИН D₃ – УДОБНЫЙ ПРИЕМ ЭФФЕКТИВНЕЕ!

крови, употребляет эти продукты в минимальном количестве. Кроме того, в России потребление рыбы и морепродуктов значительно ниже, чем в других странах. И естественно жители нашей страны с точки зрения привычек питания обеднены потреблением витамина D.

К чему же приводит дефицит витамина D? Прежде всего, снижается абсорбция кальция в кишечнике и

очень редко содержит в себе достаточное количество витамина D, очень важно убедить пациента правильно принимать необходимые препараты.

Период полужизни витамина D – более месяца, в отличие от активных метаболитов, у которых короткий период полужизни. Интервалы между приемом адекватных доз могут быть неделя и более.

Сегодня у нас появился препарат Фосаванс (алендронат/холекальциферол), который содержит недельную дозу двух терапий – ФОСАМАКС® (алендронат, 70 мг), и витамин D (холекальциферол, 2800 МЕ) – в одной таблетке один раз в неделю.

Таблетки, которые можно принимать раз в неделю, – это путь к повышению приверженности пациента к лечению и улучшению результатов терапии.

Итак, витамин D и кальций применяется для лечения остеопороза. Приверженность пациента к терапии, ежедневному приему кальция и витамина D – не высокая. Витамин D не поступает в достаточном количестве в наш организм, особенно в нашей стране из-за отсутствия продуктов, обогащенных кальцием и витамином D. Высокая распространенность гиповитаминоза витамина D характерна для всех стран, и особенно для средней полосы нашей страны. Согласно имеющимся рекомендациям, пациенты старше 65 лет, и пациенты с факторами риска плохого всасывания должны получать витамин D не менее 2800 МЕ в неделю, а может быть, мы придем к выводу, что и 5600 МЕ в неделю. 



ФОСАВАНС – ОПЫТ ЭКСПЕРТОВ РОССИИ



Н.В. Торопцова,

д.м.н., Ведущий научный сотрудник Федерального центра профилактики остеопороза МЗиСР РФ

В России частота распространения остеопороза среди женщин старше 50 лет составляет 30%, а среди мужчин этого возраста – 20%. Для того чтобы бороться с данным заболеванием, надо иметь в арсенале препараты, которые имеют доказанные эффекты на профилактику переломов. Не только переломов в позвонке, но и периферических переломов и, в частности, переломов шейки бедра. Сегодня такой препарат существует – это алендронат, общепризнанный «золотой стандарт» в лечении остеопороза. Кроме того, в нашей стране и во всем мире наблюдается дефицит витамина D. Поэтому пациенты старше 65 лет должны получать витамин D в дозе 2800 международных единиц в день.

Компанией «Мерк Шарп и Доум» предпринята попытка создания препарата, сочетающего в себе оригинальный алендронат (70 мг) и витамин D₃ в дозе 2800 МЕ в одной таблетке для приема один раз в неделю.

Для подтверждения эффективности комбинированного препарата было проведено исследование, в котором приняли участие 244 здоровых женщин и мужчин. Это очень важно, т.к. Фосаванс – это один из

немногих препаратов, который зарегистрирован для лечения остеопороза у мужчин.

Целью исследования стало сравнение эквивалентности алендроната в составе Фосаванса с алендронатом при монотерапии и, соответственно, сравнение биоэквивалентности витамина D₃ в составе Фосаванса с монотерапией витамином D₃ в дозе 2800 МЕ.

В первой части исследования пациентам давалась одна таблетка Фосаванса, а затем через 17 дней – одна таблетка алендроната 70 мг. Были сделаны пробы мочи для определения общей экскреции алендроната за два часа до и через 36 часов после назначения того или другого исследуемого препарата. Экскреция с мочой Фосаванса составила 197 микрограмм через 36 часов. Она фактически совпала и экскрецией при применении монотерапии алендронатом. Это среднее геометрическое отклонение составило 1,03. А для того, чтобы доказать, что препарат биоэквивалентен, этот показатель должен быть равен от 0,8 до 1,25. То есть данное исследование показало биоэквивалентность алендроната в составе Фосаванса алендронату при монотерапии.

Следующая часть исследования. У 30 здоровых мужчин и женщин измерялся уровень витамина D в крови за 24 часа и в течение последующих пяти дней после приема препарата. Затем через 12 дней

принималась одна таблетка витамина D₃ 2800 МЕ. Оказалось, что концентрация витамина D была практически одинакова как при монотерапии витамином D₃, так и Фосавансом.

Таким образом, мы можем констатировать, что согласно клиническим исследованиям оригинальный алендронат 70 мг биоэквивалентен в Фосавансе и в Фосамаксе. Влияние Фосаванса на костную резорбцию сопоставимо с таковым при монотерапии оригинальным алендронатом. Фосаванс достоверно увеличивает сывороточный уровень витамина D по сравнению с монотерапией алендронатом ($p < 0,001$). Фосаванс и оригинальный алендронат 70 мг демонстрировали сравнимую переносимость в отношении верхних отделов ЖКТ, не отмечалось случаев гиперкальциемии, наблюдалась сходная частота гиперкальцеурии.

Проведенные исследования демонстрируют, что совместное назначение 70 мг алендроната и 2800 МЕ холекальциферола в одной таблетке снижают пропорцию пациентов с низким уровнем витамина D без снижения антирезорбтивной эффективности алендроната.

Таким образом, Фосаванс – это принципиально новый препарат в лечении пациентов с остеопорозом. Это первый комбинированный препарат, включающий алендронат и витамин D в такой таблетке для приема один раз в неделю. 



НОВЫЙ



ФОСАВАНС®

алендронат/холекальциферол

УСИЛЕН ДЛЯ СИЛЫ КОСТИ

ВПЕРВЫЕ в составе одной таблетки
один раз в неделю¹

- непревзойденное снижение частоты переломов позвоночника и бедра¹⁻³
- достоверное повышение уровня витамина D¹



†зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

*Подтверждено в отношении ФОСАМАКС®а (алендронат)
Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной Инструкцией для Врачей

Список литературы: 1. Данные Компании MSD 2. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P et al. Differing effects on hip and nonspine fracture risk reductions among N-containing bisphosphonates: Review and meta-analysis. Poster presented at the IOF World Congress on Osteoporosis, Toronto, Canada, 2-6 June 2006. 3. Cranney A, Guyatt G, Griffith L et al. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002;23:570-578.

**ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ФОСАВАНС®**

Торговое название: ФОСАВАНС®
МНН или группировочное название: Алендроновая кислота/холекальциферол
Лекарственная форма: таблетки
Состав: На 1 таблетку:
Активные вещества: натрий алендронат - 91,37 мг (соответствует 70 мг алендроновой кислоты) и Витамин D3 100 000 МЕ† - 26,67 мг (соответствует 70 мг (2800 МЕ) холекальциферола),
в виде гранул, содержащих кроме витамина D3, триглицериды, желатин, сахарозу, модифицированный пищевой крахмал, бутилированный гидрокситолуол и натрия лаурилсульфат.
Фармакотерапевтическая группа: костной резорбции ингибитор - бисфосфонат.
Код АТХ: M03AA01.
ПОСЛОВАРИК К ПРИМЕНЕНИЮ: - Лечение остеопороза у женщин в постменопаузе с целью предупреждения развития переломов, в том числе переломов бедра и компрессионных переломов позвоночника, а также обеспечения адекватного поступления витамина D.
- Лечение остеопороза у мужчин с целью предупреждения возникновения переломов, а также обеспечения адекватного поступления витамина D.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Заболевания пищевода, замедляющие его опорожнение, например, стриктуры или анастомозы; - Неспособность больного оставаться в вертикальном положении в течение 30 минут; - Тяжелая почечная недостаточность (креатинин > 35 мкмоль/л); - Беременность и грудное вскармливание; - Детский возраст (до 18 лет); - Тяжелый гипопаратироз; - Тяжелый дефицит витамина D.
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: - При обострении заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, таких, как диспепсия, заболевания пищевода, гастрит, дуоденит или язва желудка (в том числе замещающиеся сведения о пептической язве, активном желудочно-кишечном кровотечении, хирургическом вмешательстве на верхнем отделе желудочно-кишечного тракта в течение года до приема ФОСАВАНС). *При заболевании, ассоциированном с гиперпаратиреозом (гиперкальциемия, гиперкальциемия, гиперкальциемия, гиперкальциемия) и сопутствующей гиперпаратиреозом или гиперпаратиреозом.
ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВОСКАРМЛИВАНИЯ
ФОСАВАНС не следует назначать женщинам при беременности и в период грудного вскармливания в связи с отсутствием опыта применения у данных пациентов.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ По 1 таблетке, по крайней мере, за 30 минут до первого приема пищи, дважды или трижды в неделю (лучше всего принимать препарат утром после завтрака, запивая полным стаканом простой воды (НЕ минеральной воды)). Другие напитки (включая минеральную воду), чай и некоторые лекарственные средства могут снизить всасывание ФОСАВАНС.
Для уменьшения риска возникновения раздражения пищевода, ФОСАВАНС следует принимать, выполнив перечисленные ниже правила:
1. Принимать утром сразу после подъема с постели, по крайней мере, за 30 минут до первого приема пищи, дважды или трижды в неделю, запивая полным стаканом воды (не минеральной) для обеспечения поступления таблетки в желудок.
2. Не разжевывать таблетки и не рассасывать их, во рту их за-долго до окончания образования коа в полости рта и глотка. Пациентам не следует принимать горизонтальное положение до первого приема пищи, который следует проводить как минимум через 30 минут после приема ФОСАВАНС.

3. ФОСАВАНС не следует принимать перед сном или перед подъемом с постели.
Рекомендуемая доза составляет 1 таблетку 70/70 мг 1 раз в неделю.
Пациентам следует дополнительно принимать препараты кальция и/или витамин D, если поступление этих веществ с пищей недостаточно. ФОСАВАНС обеспечивает адекватную потребность в витамине D, основанную на ежедневной дозе 400 МЕ.
Для пожилых пациентов и пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (креатинин (КК) от 35 до 60 мкмоль/л) коррекции дозы не требуется.
При случайном пропуске приема препарата необходимо принять 1 таблетку утром ближайшего дня. Не следует принимать 2 дозы в один день, но в последующий день вернуться к приему препарата 1 раз в неделю в тот день недели, который был выбран в начале лечения.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Возможны следующие побочные действия:
Со стороны желудочно-кишечной системы: боли в животе, диспепсия, жажда, диспепсия, дисфагия, метеоризм, запор, диарея, кислая отрыжка, тошнота, изжожка, вздутие, газы; **Со стороны опорно-двигательной системы:** миалгия, боли в костях, суставы;
Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение.
Прочие: реакции гиперчувствительности, включая крапивницу (1/10000, <1/10000).
Со стороны сердечно-сосудистой системы: зоборит, эрозия пищевода, жажда желудка, в том числе кованная болью желудка осложненная кровотечением (инфекция), ацидный остеопороз, частота, ассоциированный плавным образом с прогрессирующей эрозией зуба и/или локальной инфекцией из-за несвоевременного лечения.
Со стороны кожных покровов: кожная сыпь, эритема, фотосенсибилизация, зуд, тепловые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.
Со стороны органов зрения: усталость, слезотечение, зрительное нарушение.
Прочие: ангионевротический отек, прогрессирующие симптомы, напоминающие фазу острой респираторной (малярия, недомогание, редко-лихорадка), гипоталькасия.
Также отмечаются: снижение уровня кальция и фосфата в сыворотке крови (обычно легкое, бессимптомное) на 18% и 10% соответственно.
ПЕРЕДОЗИРОВКА Симптомы: гипоталькасия, гипопаратиреоз, нежелательные явления со стороны верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (изжога, диспепсия, гастрит, жажда желудка и пищевод).
Лечение: специфической информации отсутствует. Пациенту следует принять молоко или антациды для связывания натрия алендроната. Для предупреждения раздражения пищевода не следует вызывать рвоту. Пациенты должны сорвать вертикальное положение.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Взаимосвязь препарата может нарушаться, если препарат при- нимается одновременно с препаратами кальция, антацидами и другими лекарственными средствами для перорального применения. В связи с этим интервал между приемом ФОСАВАНС и другими лекарственными препаратами, принимаемыми внутрь, должен составлять не менее 30 минут.
При совместном использовании ФОСАВАНС с глюкокортикостероидной терапией (глюкостероид) безопасности и переносимости комбинированной терапии соответствует таковой при совместном приеме каждого из этих препаратов в отдельности.
Опистр, минеральные масла, кристаллы, а также синтетические молочные жиры (Колестран, Колестран) могут затруднить всасывание витамина D. Препараты содержащие витамин D, синтетические препараты, синтетические препараты могут усилить действие витамина D.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ ФОСАВАНС, как и другие бисфосфонаты, может вызвать местное раздражение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта.
У пациентов, получающих лечение ФОСАВАНСом, могут отмечаться такие побочные реакции, как изжога, жажда и эрозия пищевода, иногда приводящие к возможному стенозу или перфорации пищевода. В некоторых случаях данные нежелательные явления могут быть тяжелыми и требовать госпитализации. В связи с этим, врач должен быть особенно внимательным к любым признакам или симптомам, указывающим на возможные нарушения со стороны пищевода, и пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекратить прием ФОСАВАНС и обратиться к врачу в случае появления у них дисфагии, боли при глотании или за грудиной, появлением или усилением изжоги.
Риск возникновения тяжелых нежелательных явлений со стороны пищевода выше у пациентов, которые нарушают рекомендации по приему препарата и/или продолжают принимать его при появлении симптомов раздражения пищевода. Особенно важно, чтобы пациент имел рекомендации по приему препарата, помнил их и был информирован, что риск развития поражения пищевода возрастает в случае невыполнения данных рекомендаций.
Известны редкие случаи появления жажды желудка и двенадцатиперстной кишки, иногда тяжелой и осложненной. Однако, в данных случаях причинно-следственная связь с приемом препарата не установлена.
ФОСАВАНС следует назначать с осторожностью пациентам с обострением заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, такими, как диспепсия, заболевания пищевода, гастрит, дуоденит и жажда из-за возможного раздражающего действия ФОСАВАНС на слизистую оболочку верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и усугубления течения основного заболевания.
Известны случаи повышения локального остеопороза, ассоциированного плавным образом с прогрессирующей эрозией зуба и/или локальной инфекцией, из-за несвоевременного лечения, при приеме внутрь бисфосфонатов. Большинство таких случаев было зарегистрировано у пациентов, больных раком, при лечении которым проводилось внутривенное введение бисфосфонатов. К местным факторам риска некроза челюсти относятся выделение раны, проведение соответствующего лечения (ампутация, радиотерапия, химиотерапия), плохая гигиена полости рта и сопутствующие заболевания (болезнь зубов, анемия, коагулопатия, инфекция). Пациенты, которым облучены локальные остеониды, должны обратиться к челюстно-лицевому хирургу.
ФОСАВАНС не рекомендуется назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 35 мкмоль/л) в связи с отсутствием опыта применения у данных пациентов.
Следует принимать во внимание и другие признаки остеопороза, помимо дефицита эстрогенов, возраста и использования глюкокортикостероидов.
При наличии гипоталькасии уровень кальция в крови необходимо нормализовать до начала лечения ФОСАВАНСом. Другие нарушения минерального обмена (гиперпаратиреоз, дефицит витамина D) также должны быть устранены. У пациентов с данными нарушениями необходимо наблюдать за уровнем кальция в крови и симптомами гипоталькасии.
Поскольку натрий алендронат увеличивает содержание минеральных веществ в костях, может наблюдаться небольшое бессимптомное снижение уровня кальция и фосфора в сыворотке крови.
Дополнительный прием витамина D может рассматриваться на индивидуальной основе.
Витамин D может способствовать повышению выработки гиперкальциемии и/или гиперкальциемии при использовании у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с гиперпаратиреозом (гиперкальциемия, гиперкальциемия, гиперкальциемия). У таких пациентов следует контролировать содержание кальция в плазме и мочу.
У пациентов с мальабсорбцией может отмечаться нарушение всасывания витамина D.
Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами
Нет данных о том, что ФОСАВАНС влияет на способность управлять автомобилем или использовать другие механизмы.

MSD
121059, Москва, Россия, площадь Европы, 2, гостиница «Славянская-Рэддиссон».
Тел.: (495) 941-8275, факс: (495) 941-8276
www.msd.ru
© Merck & Co. Inc., NJ, USA.
Все права защищены
01-09-FSP-2007-RUCB-09(W-207211)-JA

художественное изображение

Аптека

15-ая МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
15th INTERNATIONAL SPECIALIZED EXHIBITION



Министерство
здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации

Ministry of Healthcare
& Social Development
of Russian Federation

**ВЫСТАВКА «АПТЕКА» —
ВЫСТАВКА СПЕЦИАЛИСТОВ
НА БЛАГО ЛЮДЕЙ**

21-24 ОКТЯБРЯ
МОСКВА, СК «ОЛИМПИЙСКИЙ»

OCTOBER 21-24
MOSCOW, SC «OLYMPIISKY»

**НЕДЕЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ
ФАРМИНДУСТРИИ**

**МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС**



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
СПОНСОР:

*Фармацевтический
инвестинг*

ОФИЦИАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННО-
АНАЛИТИЧЕСКИЙ
ПАРТНЕР:

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА:

НОВАЯ АПТЕКА **МОСКОВСКИЕ Аптеки** **ФАРМ+МЕДС** **АПТЕЧНОЕ ДЕЛО**
ФАРМАЦИЯ **Аптечный бизнес**

2008

КОНТАКТЫ:

(495) 925 65 61/62

WWW.APTEKAEXPO.RU



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



 **объединяет преимущества
внутриматочной
и гормональной
контрацепции**

 **обладает минимальным
системным влиянием
(местное действие
левоноргестрела)**

 **уменьшает объем,
длительность
и болезненность
менструаций**



 **Мирена®**

Уверенность надолго

- удобная
- долгосрочная
- обратимая

Инструкция по применению МИРЕНА® (MIRENA®). Внутриматочная система (ВМС) с левоноргестрелом 20 мкг /24 часа

Состав: 52 мг левоноргестрела. Скорость высвобождения равна 20 мкг в сутки.

Показания к применению: контрацепция, идиопатическая меноррагия, защита эндометрия от гиперплазии во время заместительной терапии эстрогенами.

Противопоказания: беременность или подозрение на нее, воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции нижних отделов мочеполового тракта, послеродовой эндометриит, септический выкидыш в течение трех последних месяцев, цервицит, заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям, дисплазия шейки матки с признаками атипии, злокачественные процессы шейки матки или шейки матки, патологическое маточное кровотечение неясной этиологии, врожденные или приобретенные аномалии матки, в том числе фибриомы, ведущие к деформации полости матки, острые заболевания или опухоли печени, рак молочной железы, повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения:** Мирена® вводится в полость матки и остается эффективной в течение пяти лет. Мирена® может применяться у женщин, получающих гормональную заместительную терапию, в сочетании с пероральными или трансдермальными препаратами эстрогена, не содержащими гестагенов. Мирена® у женщин детородного возраста должна устанавливаться в полость матки в течение семи дней от начала менструации. Мирена® может быть заменена новой ВМС в любой день менструального цикла. ВМС также может быть установлена немедленно после аборта в первом триместре беременности. Послеродовая установка должна быть отложена на шесть недель. Нельзя применять Мирену® для посткоитальной контрацепции. Для защиты эндометрия во время заместительной эстрогенной терапии у женщин, не имеющих менструаций, Мирена® может быть установлена в любое время; у женщин с сохраненными менструациями установкой производят в последние дни менструального кровотечения или кровотечения отмены. До установки Мирены® следует исключить патологические процессы в эндометрии, поскольку в первые месяцы ее использования часто отмечаются нерегулярные кровотечения и мажущие кровянистые выделения. Также следует исключить патологические процессы в эндометрии при возникновении кровотечений после начала заместительной эстрогенной терапии у женщины, которая продолжает использовать Мирену®, ранее установленную для контрацепции. Женщину нужно повторно обследовать через 4-12 недель после установки, а затем 1 раз в год или чаще при наличии клинических показаний. **Побочное действие:** К обычным побочным действиям (отмечаемым более чем у 10% женщин, использующих Мирену®, относятся изменения характера маточных кровотечений и отсроченная атрезия фолликулов. Межменструальные кровотечения чаще развиваются в первые месяцы после введения Мирены® в матку; при длительном использовании они постепенно исчезают. Одновременно менструальные кровотечения становятся менее обильными, олиго- и аменорея у женщин детородного возраста развивается постепенно, примерно в 20% случаев использования Мирены®. Если менструации отсутствуют в течение шести недель после начала последней менструации, следует исключить беременность. Повторные тесты на беременность при аменорее необязательны, если только отсутствуют другие признаки беременности. Когда Мирену® используют в комбинации с постоянной заместительной эстрогенной терапией, у большинства женщин в течение пяти лет постепенно развивается аменорея и у части женщин может наблюдаться аменорея вследствие местного воздействия левоноргестрела на эндометрий. Поскольку контрацептивный эффект Мирены® обусловлен главным образом ее местным действием, у женщин детородного возраста обычно наблюдаются овуляторные циклы с разрывом фолликулов. Иногда атрезия фолликулов задерживается и их развитие может продолжаться. Такие увеличенные фолликулы клинически невозможно отличить от кист яичника. Увеличенные фолликулы были обнаружены у 12% женщин, использовавших Мирену®. В большинстве случаев эти фолликулы не вызывают никаких симптомов, хотя иногда они сопровождаются болью внизу живота или болью при половом сношении. В большинстве случаев увеличенные фолликулы исчезают самостоятельно на протяжении двух-трех месяцев наблюдения. Если этого не произошло, продолжают ультразвуковой мониторинг, а также проведение лечебных и диагностических мер и выполнение соответствующих рекомендаций.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Меткий удар по циститу



 **Zambon**

Представительство АО «Замбон СП.А.» (Италия):

Россия, 121002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17

Тел.: (495) 933-38-30/32. Факс: (495) 933-38-31