

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

45
2014*акушерство
и гинекология №4***Лекции для врачей**

**Современная гормональная контрацепция
и риск развития тромбофилических
осложнений**

**Алгоритм ведения беременных, находящихся
на лечении гемодиализом по поводу
хронической почечной недостаточности**

**Современные препараты
для восстановления нормальной
микробиоты влагалища**

**Комплексная терапия хронических
уретритов, ассоциированных с ИППП**

Медицинский форум

**Аномальные маточные кровотечения:
схемы лечения**



БЕМИПАРИН
ЦИБОР®

**Современный выбор для профилактики
венозной тромбоземболии***

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



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

** Подробная информация содержится в инструкциях по применению от 07.06.2012.

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

Реклама

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Эффективная
фармакотерапия. 45/2014.
Акушерство
и гинекология. № 4

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

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

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Акушерство и гинекология»

Н.Ю. АРБАТСКАЯ, В.Е. БАЛАН,

Н.В. ВАРТАПЕТОВА, О.А. ГРОМОВА,

И.О. МАКАРОВ, С.А. ЛЕВАКОВ,

И.Б. МАНУХИН, Л.Е. МУРАШКО,

Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,

О.А. САПРЫКИНА, И.С. СИДОРОВА,

Н.А. ТАТАРОВА, Е.В. УВАРОВА

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Акушерство и гинекология»

Е. КОНЕВА (kakoneva@yandex.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналист А. ГОРЧАКОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 20 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.efbj.ru

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

Содержание

Лекции для врачей

О.А. ПУСТОТИНА

Современная гормональная контрацепция:
эволюция и тромбофилические риски

4

И.Г. НИКОЛЬСКАЯ, Е.И. ПРОКОПЕНКО

Беременность у пациенток с терминальной почечной недостаточностью,
получающих лечение программным гемодиализом

18

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, О.А. ЛИМАНОВА, В.Н. СЕРОВ

О профилактической, лечебной и избыточной дозе омега-3
полиненасыщенных жирных кислот в прегравидарный период,
во время беременности и кормления грудью

28

В.Е. РАДЗИНСКИЙ, А.В. ТИГИЕВА

Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии

38

Клинические исследования

D.L. FURNESS, N. YASIN, G.A. DEKKER, S.D. THOMPSON, C.T. ROBERTS

Концентрация фолатов в эритроцитах беременной на 10–12-й неделях
гестации и исход беременности

44

Р.М. АБДРАХМАНОВ, Р.Р. ХАЛИУЛЛИН, А.Р. АБДРАХМАНОВ

Клинико-лабораторная оценка эффективности препарата Мирамистин®
в комплексной терапии хронических уретритов,
ассоциированных с инфекциями, передаваемыми половым путем

52

З.К. БАТЫРОВА

Рецидив сращения малых половых губ: гигиенический аспект

58

З.К. БАТЫРОВА, Д.А. КРУГЛЯК

Оценка кислотно-щелочного баланса слизистой оболочки влагалища
у девочек-подростков: диагностические возможности

62

Медицинский форум

Эндометриоз и аномальные маточные кровотечения –
современная стратегия сохранения здоровья женщины

64

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

Ye.V. UVAROVA, N.V. VARTAPETOVA

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

Ye. KONEVA

kakoneva@yandex.ru

Contents

Clinical Lectures

- O.A. PUSTOTINA
Modern Hormonal Contraception: Evolution and Thrombophilic Risks 4
- I.G. NIKOLSKAYA, Ye.I. PROKOPENKO
Pregnancy in Patients with End-Stage Kidney Failure
Receiving Program Hemodialysis 18
- O.A. GROMOVA, I.Yu. TORSHIN, O.A. LIMANOVA, V.N. SEROV
Regarding Prophylactic, Curative and Excessive Dose
of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids during Pregravidal Period,
Pregnancy and Breastfeeding 28
- V.Ye. RADZINSKY, A.V. TIGIYEVA
Vulvovaginal Diseases: Opportunities of Pathogenetic Therapy 38

Clinical Studies

- D.L. FURNESS, N. YASIN, G.A. DEKKER, S.D. THOMPSON, C.T. ROBERTS
Maternal Red Blood Cell Folate Concentration at 10–12 weeks
Gestation and Pregnancy Outcome 44
- R.M. ABDRAKHMANOV, R.R. HALIULLIN, A.R. ABDRAKHMANOV
Clinical and Laboratory Evaluation of the Effectiveness
of the Drug Miramistin® in the Treatment of Chronic Urethritis,
Associated with Sexually Transmitted Infections 52
- Z.K. BATYROVA
Recurrence of Labial Fusion: Hygienic Aspect 58
- Z.K. BATYROVA, D.A. KRUGLYAK
Evaluation of Acid-Base Balance in Vaginal Mucosa in Adolescent Girls:
Diagnostic Capabilities 62

Medical Forum

- Endometriosis and Anomalous Uterine Hemorrhages –
Modern Strategy for Women's Health Maintenance 64



ДИТЯ И МАМА
екатеринбург



Екатеринбург, ЦМТЕ, Куйбышева, 44

14-15 октября 2014

Научно-практическая конференция
с международным участием

«Нерешенные вопросы акушерства и гинекологии»

посвященная 100-летию
со дня рождения Малышевой Р.А.

VI Специализированная выставка

Дитя и мама. Екатеринбург 2014

Организаторы



Министерство
здравоохранения
Свердловской области



ФГБУ ВПО «Уральская
государственная
медицинская академия»



ФГБУ «НИИ ОММ»
Министерства
здравоохранения РФ



Российское
общество акушеров-
гинекологов

www.dm-ural.ru

Москва

Тел.: +7 (495) 921-44-07 | E-mail: t.bykova@rte-expo.ru

Екатеринбург

Тел.: +7 (343) 310-32-50 | E-mail: k.dyachenko@rte-ural.ru

Современная гормональная контрацепция: эволюция и тромбофилические риски

О.А. Пустотина

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

В статье изложены данные литературы об эволюции гормональной контрацепции, видах и составе современных гормональных препаратов, описаны их режимы и пути введения, данные о безопасности и особенностях влияния приема контрацептивов на здоровье женщины, приведена сравнительная характеристика влияния синтетических гестагенов и эстрогенов на риск развития тромбофилических осложнений.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, побочные эффекты, гестагены, эстрогены

Эволюция гормональной контрацепции

На сегодняшний день гормональные контрацептивы, содержащие синтетические аналоги половых стероидов, во всем мире считаются самым эффективным и популярным методом предохранения от нежелательной беременности. История развития гормональной контрацепции начинается в 1950-х гг. с создания препаратов, содержащих синтетические аналоги гестагенов [1]. Их контрацептивные возможности были открыты при использовании у животных норэтинодрела. Норэтинодрел (первое производное тестостерона) вызывал стойкое подавление овуляции за счет угнетения секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что предупреждало наступление беременности [2]. В дальнейшем было установлено, что добавление

к прогестагену синтетического эстрогена потенцирует его антигонадотропное действие и улучшает регуляцию менструального цикла [3].

По сравнению с современными препаратами первые гормональные контрацептивы содержали значительно более высокие дозы синтетических стероидов. В этой связи их прием у многих женщин сопровождался побочными эффектами: чаще всего тошнотой, головной болью, депрессией, болезненностью молочных желез, прибавкой массы тела и появлением акне. Кроме того, среди женщин, использующих гормональные контрацептивы, выросла частота артериальных и венозных тромбозов [4, 5].

За 50 лет произошла значительная эволюция гормональной контрацепции: появились низко- и микродозированные препараты, со-

зданы препараты с компонентами, максимально приближенными к эндогенным гормонам, разработаны новые режимы и пути введения контрацептивов. Все это привело к значительному уменьшению частоты нежелательных эффектов и существенно повысило коплаентность использования гормональной контрацепции [1, 4, 6]. Результаты масштабных эпидемиологических исследований доказали, что современные низкодозированные гормональные контрацептивы не оказывают клинически значимого неблагоприятного воздействия на параметры гомеостаза и являются безопасным методом предохранения от нежелательной беременности у здоровых некурящих женщин моложе 40 лет [6–9].

Механизм действия гормональных контрацептивов заключается в подавлении функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Под влиянием синтетических стероидов в течение менструального цикла предотвращаются пиковые колебания концентрации эндогенных гормонов: гонадотропин-рилизинг гормона, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормона, прогестерона и эстрадиола. В результате блокируется созревание яйцеклетки в яичнике, подавляется рост доминантного фолликула и последующая овуляция. Кроме того, отсутствуют циклические



изменения эндометрия: пролиферация, секреторная трансформация и отторжение. Его толщина остается относительно постоянной на протяжении всего периода использования контрацептивов. Эстрогенный и гестагенный компоненты в составе гормональных контрацептивов выполняют разные функции. Так, прогестагенный компонент обеспечивает непосредственную защиту от нежелательной беременности. Связываясь в матке с прогестероновыми рецепторами, он по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию лютеинизирующего гормона в передней доле гипофиза и предотвращает овуляцию. Прогестагены обладают также дополнительными контрацептивными свойствами: повышают вязкость цервикальной слизи, препятствуя транспорту спермы, и вызывают атрофические изменения эндометрия, обеспечивая защиту от имплантации. Эстрогенный компонент потенцирует контрацептивный эффект прогестагена. Взаимодействуя с эстрогеновыми рецепторами в матке, также по механизму обратной связи он блокирует выброс фолликулолестимулирующего гормона из передней доли гипофиза и предотвращает развитие доминантного фолликула. Однако основная функция эстрогеновой составляющей заключается в стабилизации эндометрия и обеспечении контроля менструального цикла [10].

Необходимо отметить: гормональные контрацептивы не приводят к полному блокированию функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и потому не вызывают симптомы эстроген-дефицита. Их применение оказывает стабилизирующее влияние на синтез эндогенных гормонов в течение менструального цикла, пиковые колебания которых могут являться триггерами развития гиперпластических процессов эндометрия, эндометриозных и фиброматозных гетеропий. Кроме того, предотвращая овуляцию, синтетические стероиды обеспе-

чивают сохранность фолликулярного аппарата яичников [10, 11]. Методы гормональной контрацепции подразделяют на комбинированные средства, содержащие в своем составе эстрогены и гестагены, и некомбинированные, содержащие только гестаген. Эстрогенный компонент в большинстве комбинированных препаратов представлен этинилэстрадиолом. Это синтетический эстроген, по структуре сходный с эндогенным эстрадиолом, но отличный от него по метаболизму и биологической активности [10]. Эндогенный эстрадиол метаболизируется в печени, где он превращается в низкоактивный эстрон (E1) и неактивный эстрона сульфат (E1S). Оставшийся в небольшом количестве эстрадиол поступает в циркулирующую кровь и образует комплексы с сывороточными белками: альбумином и глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС). Эстрадиол с ГСПС транспортируется к тканям-мишеням, а с альбумином (всего около 5% от исходного) остается биологически активным.

В отличие от эндогенного эстрадиола синтетический этинилэстрадиол за счет наличия у него дополнительной 17-альфа-этинильной группы подвергается длительной рециркуляции в печени: деконъюгируется в желудочно-кишечном тракте, экскретируется в желчь, реабсорбируется в кровь и вновь возвращается в печень в активной форме. В результате происходит длительное взаимодействие этинилэстрадиола с печеночными ферментами, проявляющееся в сотни раз более выраженным влиянием на системные параметры в сравнении с эндогенным эстрадиолом. Кроме того, поступая в кровь, этинилэстрадиол не образует комплексы с ГСПС, а практически полностью связывается с альбуминами плазмы. В результате биодоступность этинилэстрадиола составляет около 45% от исходной, что в несколько раз превышает биодоступность эндогенного эстрадиола [10, 12].

С особенностями метаболизма этинилэстрадиола (длительное взаимодействие с печеночными ферментами, наличие активного синтетического эстрогена в сыворотке крови) связано развитие таких побочных эффектов, как тошнота, головная боль, болезненность молочных желез, прибавка массы тела, появление акне, негативное влияние на свертывающую систему крови, уровень холестерина и инсулинорезистентность [10, 12].

Особенно выраженные эстроген-зависимые побочные эффекты имели первые контрацептивные средства, содержащие 150 мкг этинилэстрадиола. С переходом на препараты, содержащие менее 40 мкг этинилэстрадиола, их переносимость значительно улучшилась [1, 4], а также более чем в два раза снизилась частота развития тромбофилических осложнений [13]. Минимальное количество этинилэстрадиола, содержащееся в некоторых контрацептивах, составляет 15–20 мкг в сутки, и дальнейшее снижение его дозы нецелесообразно в связи с ухудшением контроля цикла [1, 4, 6].

В зависимости от поступающей в организм суточной дозы этинилэстрадиола гормональные контрацептивы подразделяют следующим образом:

- высокодозированные (40 мкг/сут этинилэстрадиола);
- низкодозированные (30–35 мкг/сут этинилэстрадиола);
- микродозированные (15–20 мкг/сут этинилэстрадиола) (табл. 1).

В последние годы были созданы контрацептивы с другими синтетическими эстрогенами: эстрадиола валератом и 17-бета-эстрадиолом (рис. 1). Эстрадиола валерат по своей структуре приближен к натуральному эстрогену, но наличие остатка валериановой кислоты несколько изменяет его метаболизм. После приема внутрь он расщепляется на эстрадиол и валериановую кислоту. Валериановая кислота быстро метаболизируется, а эстрадиол в ходе всасывания в слизистой оболочке желудочно-

Таблица 1. Классификация комбинированных гормональных контрацептивов в зависимости от дозы этинилэстрадиола

Доза этинилэстрадиола в сутки	Препарат
Микродозированные, 20 мкг	Джес, Джес плюс Мерсилон Логест Минизистон-20 Накожный пластырь Евра Вагинальное кольцо Новаринг (15 мкг)
Низкодозированные, 30 мкг	Ярина, Ярина плюс Минизистон Микрогинон Белара Жанин Марвелон Фемоден
Низкодозированные, 35 мкг	Диане-35 Силест Демулен Белара
Высокодозированные, 40 мкг	Трирегол Триквилар Тризистон

кишечного тракта и первого пассажа через печень расщепляется на малоактивные метаболиты: эстрон, эстрона сульфат и эстрона глюкуронид [14]. 17-бета-эстрадиол имеет такую же структуру, что и эндогенный эстрадиол, поэтому метаболизируются они в организме одинаково. Другими словами, после приема внутрь 17-бета-эстрадиол подвергается метаболизму уже при пер-

вом прохождении через печень и затем почти наполовину связывается в крови с ГСПС. Биодоступность 17-бета-эстрадиола и эстрадиола валерата эквивалентна эндогенному эстрадиолу и составляет 3–5%, что обеспечивает клинически незначимое влияние на метаболические параметры в организме и низкую частоту развития побочных реакций [10, 12, 15].

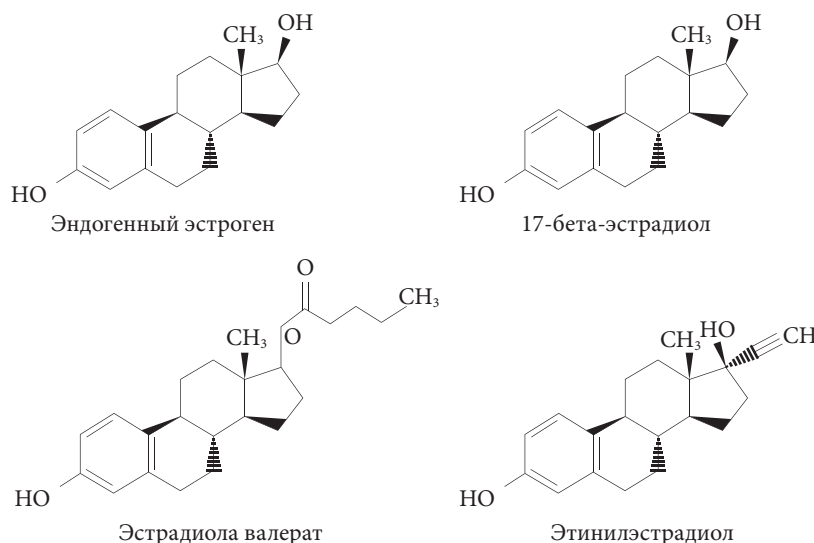


Рис. 1. Химическая структура синтетических эстрогенов, входящих в состав гормональных контрацептивов

17-бета-эстрадиол и эстрадиола валерат длительное время использовались в составе заместительной гормональной терапии у женщин в климактерии, но попытки создать контрацептивные средства на их основе оставались безуспешными. Основной проблемой являлся неадекватный контроль цикла при их монофазном приеме [4]. В результате для эстрадиола валерата был найден оптимальный четырехфазный режим применения в сочетании с производным тестостерона диеногестом, а для 17-бета-эстрадиола оказалось удачным сочетание с производным прогестерона – номегэстрола ацетатом. Это позволило создать два новых гормональных контрацептива, содержащих в своем составе эстрогеновый компонент, близкий по своим свойствам к эндогенному эстрадиолу. Оба обладают высокой степенью надежности предохранения от нежелательной беременности, надежно контролируют цикл, вызывая при этом минимальное количество системных побочных эффектов [14–19]. В отличие от почти постоянной эстрогенной составляющей, прогестагенный компонент в гормональных контрацептивах представлен рядом синтетических производных прогестерона, тестостерона и спиронолактона (табл. 2) [20, 21].

К производным прогестерона относятся производные 17-альфа-гидроксипрогестерона – прегнаны (медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, хлормадинаона ацетат, ципротерона ацетат) и производные 19-норпрогестерона – норпрегнаны (номегестрола ацетат, демегестон, промегестон и тримегестон). Производные тестостерона или 19-нортестостерона также подразделяются на две группы: эстраны (норэтистерон, норэтинодрел, линестренол) и гонаны (норгестрел, левоноргестрел, дезогестрел, этоноргестрел, гестоден и норгестимат). Дезогестрел обладает высокой селективностью, высокой прогестагенной активностью



и сродством к прогестероновым рецепторам. Дезогестрел способствует уменьшению объема кровопотери и защите эндометрия от пролиферативного действия эстрогенов. Этоногестрел представляет собой активный метаболит дезогестрела и обладает всеми его свойствами. Этоногестрел входит в состав современных гормональных контрацептивов пролонгированного действия – влагалищного кольца НоваРинг и подкожного имплантата Импланон НКСТ. В последние годы были созданы два гибридных прогестагена: производное тестостерона – диеногест и производное спиронолактона – дроспиренон. Все синтетические прогестагены, входящие в состав современных гормональных контрацептивов, обладают антигонадотропным действием, надежно подавляют овуляцию, обеспечивая высокий

Таблица 2. Классификация прогестагенов, входящих в состав гормональных контрацептивов

Тип прогестагена	Действующее вещество
<i>Производные прогестерона</i>	
Прегнаны (производные 17-альфа-гидроксипрогестерона)	Медроксипрогестерона ацетат Мегестрола ацетат Хлормадинона ацетат Ципротерона ацетат
Норпрегнаны (производные 19-норпрогестерона)	Номегэстрола ацетат Демегестон Промегестон Тримегестон
<i>Производные тестостерона (19-нортестостерона)</i>	
Эстраны	Норэтистерон Норэтистерона ацетат Норэтинодрел Линестренол Этинодиола ацетат
Гонаны	Левоноргестрел Дезогестрел (этоногестрел) Гестоден Норгестимат (норэлгестромин) Диеногест
Производные спиронолактона	Дроспиренон

Таблица 3. Биологические эффекты прогестагенов [20]

Прогестаген	Прогестагенный	Антиэстрогенный	Эстрогенный	Андрогенный	Антиандрогенный	Глюкокортикоидный	Антиминералокортикоидный
Прогестерон	+	+	-	-	±	+	+
Дидрогестерон	+	+	-	-	±	-	±
<i>Производные прогестерона</i>							
Прегнаны:							
хлормадинона ацетат	+	+	-	-	+	+	-
ципротерона ацетат	+	+	-	-	++	+	-
медроксипрогестерона ацетат	+	+	-	±	-	+	-
Норпрегнаны:							
номегэстрола ацетат	+	+	-	-	+	-	-
промегестон	+	+	-	-	-	-	-
тримегестон	+	+	-	-	±	-	±
<i>Производные тестостерона</i>							
Эстраны:							
норэтистерон	+	+	+	+	-	-	-
линестерон	+	+	+	+	-	-	-
норэтинодрел	±	+	±	+	-	-	-
Гонаны:							
левоноргестрел	+	+	-	+	-	-	-
норгестимат/ норэлгестромин	+	+	-	+	-	-	-
дезогестрел/этоногестрел	+	+	-	+	-	±	±
гестоден	+	±	±	-	+	-	-
диеногест							
<i>Производные спиронолактона</i>							
Дроспиренон	+	+	-	-	+	-	+

++ – высокая активность; + – умеренная активность; ± – слабая активность; - – отсутствие активности.

контрацептивный эффект, и блокируют эстрогенное влияние на эндометрий, предотвращая его пролиферацию. Однако они имеют различия по другим биологическим эффектам, в зависимости от которых гормональные контрацептивы приобретают дополнительные свойства (табл. 3) [20].

Синтетические прогестагены взаимодействуют в организме не только с прогестероновыми рецепторами, но и с рецепторами других стероидов: эстрогенов, андрогенов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Идеальный прогестаген в составе гормональных контрацептивов не должен обладать иной активностью, кроме прогестагенной и антигонадо-тропной. На сегодняшний день самым высокоселективным является номегэстрола ацетат (производное 19-норпрогестерона), входящий в состав препарата Зоэли. Он обладает только необходимыми для предохранения от беременности антигонадо-тропными свойствами и не имеет других клинически значимых эффектов [15, 22, 23].

Производные 17-альфа-гидроксипрогестерона (прегнаны) не являются высокоселективными стероидами: кроме антигонадо-тропного эффекта они оказывают еще антиандрогенное и глюкокортикоидное воздействие. Глюкокортикоидный эффект гормональных контрацептивов считается нежелательным, поскольку он может стать причиной увеличения массы тела и снижения минеральной плотности костной ткани. В то же время дополнительное антиандрогенное действие широко используется в лечебных целях у женщин с проявлениями гиперандрогении. Антиандрогенные эффекты максимально выражены у ципротерона ацетата, умеренно – у хлормадинона ацетата и отсутствуют у медроксипрогестерона ацетата [20, 21].

Наиболее многочисленную группу синтетических прогестагенов в составе гормональных контрацептивов представляют производные тестостерона. Ранние их представители – эстраны, к ко-

торым относятся норэтистерон, линестренон и норэтинодрел, – обладают добавочными эстрогенными и андрогенными свойствами. С андрогенной активностью связывают появление акне, гирсутизм, задержку жидкости в организме, изменение липидного спектра крови в сторону увеличения липопротеинов низкой плотности. Дополнительное эстрогенное действие усиливает проявление эстрогензависимых побочных эффектов у контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол.

Следующие производные тестостерона – гонаны (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден и норгестимат), в отличие от эстранов, не потенцируют эстрогенный эффект и не оказывают клинически выраженного андрогенного влияния. Наиболее изучен среди всех синтетических прогестинов левоноргестрел. Его свойства и особенности влияния подтверждены многочисленными исследованиями, поэтому его используют в качестве эталона сравнения при оценке эффективности и безопасности всех имеющихся и создающихся новых гормональных контрацептивных средств.

Диеногест, также производное тестостерона, является гибридным гестагеном и обладает свойствами не только гонанов, но и прогестерона, что обуславливает наличие у него антиандрогенного действия, в отличие от левоноргестрела, дезогестрела, гестодена и норгестимата, имеющих остаточный андрогенный потенциал [20, 21].

Еще один гибридный гестаген – дроспиренон является производным спиронолактона. Он объединяет в себе свойства прогестерона (антигонадо-тропный и антиандрогенный эффект) и антиминералокортикоидов (свойства клинически выражаются в уменьшении задержки жидкости и натрия в организме). Сочетание антиандрогенного и антидиуретического действия положительно образом влияет на здоровье женщин с синдромом поликистозных яичников, предменструальным

синдромом, а также доброкачественными заболеваниями молочных желез. В последние годы появились дроспиренонсодержащие комбинированные препараты с добавлением 400 мкг фолатов (Джес плюс, Ярина плюс), позволяющие избежать возможного возникновения дефицита фолиевой кислоты при длительном приеме комбинированных гормональных контрацептивов и особенно у женщин с дефицитом фолатов.

Состав оригинальных гормональных контрацептивов, зарегистрированных в России, представлен в таблице 4.

Традиционно гормональные контрацептивы принимаются по одной таблетке в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом, во время которого происходит менструальноподобное кровотечение. Одним из путей эволюции гормональной контрацепции стало создание новых режимов с укороченным перерывом между приемами препарата. Было доказано, что при применении 24 активных таблеток, содержащих этинилэстрадиол/дроспиренон (Джес) или 17-бета-эстрадиол/номегэстрола ацетат (Зоэли), в монофазном режиме и таблеток плацебо в последующие четыре дня значительно уменьшается объем кровопотери и частота межменструальных кровотечений. Сходные данные получены для режима 26 + 2, который имеет пероральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест (Клайра) [18, 24, 25].

В последние годы контрацептивы стали назначаться в лечебных целях на более длительный период без перерыва на менструальноподобное маточное кровотечение. Это обеспечивается непрерывным приемом двух-трех-четырёх упаковок препарата подряд с последующим семидневным перерывом: режимы 42 + 7, 63 + 7, 84 + 7 [26]. В 2012 г. были опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового исследования, которые продемонстрировали безопасность еще более длительного непрерывного режима при-



Таблица 4. Состав оригинальных гормональных контрацептивов, зарегистрированных в России

Гестаген	Суточная доза	Эстроген	Суточная доза	Препарат
<i>Производные прогестерона</i>				
Медроксипрогестерона ацетат	150 мг	–	–	Депо-провера
Хлормадинона ацетат	2 мг	Этинилэстрадиол	35 мкг	Диане-35
Ципротерона ацетат	2 мг	Этинилэстрадиол	30 мкг	Белара
Номегэстрола ацетат	2 мг	17-бета-эстрадиол	1,5 мг	Зоэли
<i>Производные тестостерона</i>				
Этинодиола ацетат	1 мг	Этинилэстрадиол	30 мкг	Демулен
Левоноргестрел	20 мкг	–	–	Мирена
Левоноргестрел	100 мкг	Этинилэстрадиол	20 мкг	Минизистон-20
Левоноргестрел	125 мкг	Этинилэстрадиол	30 мкг	Минизистон
Левоноргестрел	150 мкг	Этинилэстрадиол	30 мкг	Микрогинон
Дезогестрел	150 мкг	Этинилэстрадиол	20 мкг	Мерсилон
Дезогестрел	150 мкг	Этинилэстрадиол	30 мкг	Марвелон
Дезогестрел	75 мкг	–	–	Чарозетта
Этоногестрел	120 мкг	Этинилэстрадиол	15 мкг	Новаринг
Этоногестрел	60–70 мкг*	–	–	Импланон
Гестоден	75 мкг	Этинилэстрадиол	20 мкг	Логест
Норгестимат	75 мкг	Этинилэстрадиол	30 мкг	Фемоден
Норгестимат	250 мкг	Этинилэстрадиол	35 мкг	Силест
Норэргестромин	150 мкг	Этинилэстрадиол	20 мкг	Евра
Диеногест	2 мг	Этинилэстрадиол	30 мкг	Жанин
Диеногест	2/3 мг	Эстрадиола валерат	2 мг	Клайра
<i>Производные спиронолактона</i>				
Дроспиренон	3 мг	Этинилэстрадиол	20 мкг	Джес, Джес плюс
Дроспиренон	3 мг	Этинилэстрадиол	30 мкг	Ярина, Ярина плюс

* На протяжении первого года.

ема комбинированных гормональных контрацептивов с одним перерывом на менструальноподобное кровотечение в течение пяти месяцев [27]. Убеждение в том, что менструации необходимы для профилактики злокачественных заболеваний эндометрия, ошибочно. Известно, что при менструальном кровотечении удаляется только верхний функциональный слой эндометрия, не затрагивающий более глубокого базального, из которого развивается большинство опухолей.

По данным международных социологических исследований, наиболее популярными среди пользователей гормональной контрацепции являются пролонгированные методы – средства, которые необходимо принимать реже чем один раз в месяц или за один цикл [28–30]. К ним относятся обратимые контрацептивы про-

Таблица 5. Пролонгированные гормональные контрацептивы, зарегистрированные в России

Состав	Тип (название)
Комбинированные (эстроген-гестагенные)	Вагинальное кольцо (Новаринг) Накожный пластырь (Евра)
Некомбинированные (содержат только гестаген)	Внутримышечные инъекции депомедроксипрогестерона ацетата (Депо-провера) Внутриматочная система (Мирена) Подкожные имплантаты (Импланон и Импланон НКСТ)

лонгированного действия и обратимые контрацептивы короткого действия. Все они вводятся трансдермально, подкожно, внутримышечно, внутриматочно или интравагинально.

Среди них выделяют комбинированные эстроген-гестагенные средства и некомбинированные (гестагенные) (табл. 5). К комбинированным контрацептивам пролонгированного действия относят вагинальное кольцо Новаринг и накожный пластырь

Евра. Чисто гестагенными методами являются внутримышечные инъекции Депо-провера, внутриматочная гормональная система Мирена и подкожные имплантаты Импланон и Импланон НКСТ.

Все пролонгированные контрацептивы являются гормональными рилизинг-системами и имеют ряд преимуществ перед ежедневными пероральными средствами. При применении гормональных рилизинг-систем обеспечивается:

гинекология

- стабильное выделение малых доз гормонов по биологическому градиенту;
- длительная контрацепция;
- точность дозирования;
- отсутствие суточных колебаний экскреции гормонов;
- отсутствие необходимости ежедневного самоконтроля;
- отсутствие эффекта первого прохождения препарата через печень;
- отсутствие желудочно-кишечного взаимодействия с другими лекарственными средствами [31].

Для оценки эффективности методов предохранения от беременности используется индекс Перля, показывающий количество беременностей, наступивших у 100 женщин в течение года использования определенного вида контрацепции. Существует понятие эффективности метода при правильном использовании, отражающем, насколько эффективен метод при точном соблюдении инструкции по применению, и фактическом, учитывающем непостоянное или неправильное использование (табл. 6) [28]. При правильном использовании методов гормональной контрацепции индекс Перля всегда составляет меньше 1, но при фактическом – он значительно отличается и доходит до 8 [9]. По данным социологических исследований, такое расхож-

дение обусловлено нарушением режима использования метода (пропуск таблеток или очередной инъекции, нерегулярная замена вагинального кольца или пластыря), что происходит у 70% женщин [32]. Наиболее эффективными являются методы, не зависящие от организованности пользователя: внутриматочная рилизинг-система Мирена, устанавливаемая на пять лет, и подкожные имплантаты Импланон и Импланон НКСТ, действующие в течение трех лет. Индексы Перля при их прогнозируемом и фактическом использовании одинаковы и составляют 0,2 и 0,05 соответственно [28, 31, 33].

Тромбофилические риски гормональных контрацептивов

Известно, что на фоне применения гормональных контрацептивов повышается риск тромбофилических осложнений, как венозных, включая тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболию легочной артерии, так и артериальных, включая острый инфаркт миокарда и инсульт [9, 34–36].

В настоящее время доказано, что артериальные тромбозы при применении современных низкодозированных гормональных контрацептивов встречаются крайне редко. Риск их возникновения ассоциирован только с увеличени-

ем дозы этинилэстрадиола более 40 мкг в сутки. У молодых здоровых женщин не выявлено повышения частоты острого инфаркта миокарда и ишемического или геморрагического инсульта при длительном применении низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов по сравнению с теми, кто не применяет методы гормональной контрацепции [37, 38].

Значимое влияние на риск развития артериальных тромботических осложнений оказывают такие факторы, как курение, возраст старше 40 лет, гипертония, дислипидемия, ожирение и сахарный диабет. Все они, будучи независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, могут увеличивать риск развития инсульта и инфаркта у женщин, использующих контрацептивы с этинилэстрадиолом [39–43].

Так, курение помимо негативного влияния на дыхательную систему и организм в целом обуславливает высокий риск развития артериальных тромботических осложнений [44]. По данным Всемирной организации здравоохранения [37, 45], количество случаев развития инфаркта миокарда у некурящих женщин моложе 35 лет, как принимающих, так и не принимающих гормональные контрацептивные препараты, составляет 4 на 10 тыс. женщин в год. У молодых

Таблица 6. Сравнительная эффективность различных методов контрацепции [28]

Метод контрацепции	Количество беременностей на 100 женщин в год	
	прогнозируемое	фактическое
Отсутствие метода	85	85
Спермициды	18	29
Презерватив	2	15
Комбинированный/прогестагенный оральный контрацептив	0,3	8
Накожный пластырь Евра	0,3	8
Вагинальное кольцо Новаринг	0,3	8
Инъекции депо-медроксипрогестерона ацетата	0,3	3
Медьсодержащие внутриматочные средства	0,6	0,8
Хирургическая стерилизация	0,5	0,5
Внутриматочная рилизинг-система Мирена	0,2	0,2
Подкожный имплантат Импланон/Импланон НКСТ	0,05	0,05



курящих женщин, не использующих методы гормональной контрацепции, показатель артериальных тромбозов в два раза выше и увеличивается с возрастом еще в 20 раз. При приеме комбинированных контрацептивов у женщин молодого возраста курение повышает частоту артериальных тромботических осложнений в 10 раз (около 40 случаев на 10 тыс. женщин в год), а у женщин после 35 лет – в сотни раз (485 случаев на 10 тыс. женщин в год).

В отличие от артериальных тромботических осложнений частота венозных тромбозов на фоне приема гормональных контрацептивов увеличивается. В этой связи большинство исследований, посвященных изучению влияния синтетических аналогов половых гормонов на систему свертывания крови, ограничивается областью венозных тромбозов и тромбозом глубоких вен.

Было проведено несколько крупных исследований, оценивающих возможный риск венозных тромбозов при применении различных видов гормональных контрацептивов [34, 46–48, 49–51]. В целом вероятность осложнений на фоне гормональной контрацепции повышается (преимущественно в виде тромбозов глубоких вен), но она значительно меньше, чем при беременности и в послеродовом периоде.

Так, среди женщин репродуктивного возраста, некурящих и не принимающих гормональные контрацептивы, относительный риск развития венозных тромбозов составляет, по разным данным, от 2,1 до 4,7 случаев на 10 тыс. женщин в год. Во время беременности этот риск возрастает в среднем в шесть раз – до 9,5–30 случаев на 10 тыс. женщин в год. В первые шесть – восемь недель послеродового периода частота венозных тромбозов увеличивается еще более значимо – в 14 раз и оценивается разными авторами от 19,4 до 50 случаев на 10 тыс. женщин в год [34, 49, 51–53].

При использовании современных низкодозированных гормональных контрацептивов частота венозных тромбозов составляет 6–9,9 случаев на 10 тыс. женщин в год, что в полтора-два раза выше, чем у не применяющих гормональные контрацептивы женщин репродуктивного возраста [34, 46, 49, 53, 54]. При этом данный показатель значительно варьирует в зависимости от дозы и вида эстрогенного компонента, вида прогестагена, пути введения и наличия дополнительных факторов риска венозных тромбозов [36, 45, 47, 49, 54, 55].

Наибольший вклад в развитие сосудистых венозных осложнений вносит патология свертывающей системы крови, причем как приобретенная (антифосфолипидный синдром), так и наследственная (мутация V фактора Лейдена в гене протромбина, дефицит протеинов C, S и антитромбина III). Самым неблагоприятным, увеличивающим риск венозных тромбозов в 10–30 раз, является прием комбинированных гормональных контрацептивов у женщин с наследственной мутацией V фактора Лейдена и/или гена протромбина [36, 53, 56]. При этом варикозная болезнь не относится к дополнительным факторам риска развития как венозных, так и артериальных тромбозов при использовании методов гормональной контрацепции [19, 57].

Созданные в последние годы контрацептивы, в состав которых вместо этинилэстрадиола входят другие синтетические производные эстрогенов – эстрадиола валерат или 17-бета-эстрадиол, не оказывают неблагоприятного влияния на факторы свертывания крови. Риск тромбофилических осложнений при их приеме такой же, как у женщин репродуктивного возраста, не использующих гормональные методы контрацепции [15, 18, 19]. Но в связи с отсутствием длительных масштабных исследований, подтверждающих их безопасность (в составе гормональных контрацептивов они применяются сравнительно недав-

но), в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения [9] пероральные контрацептивы с новыми эстрогенами объединены в общую группу с этинилэстрадиолсодержащими средствами.

Этинилэстрадиол, в отличие от эстрадиола валерата и 17-бета-эстрадиола, дозозависимо увеличивает коагуляционный потенциал свертывающей системы крови. Низкодозированные средства, содержащие менее 40 мкг синтетического эстрогена, слабо воздействуют на свертывающую систему, изменения ее показателей происходят на 10–15% и, как правило, не выходят за нормативные значения [5, 35].

Возможный механизм тромботического влияния этинилэстрадиола заключается в его повышенной резистентности к активированному протеину C, отвечающему за антикоагулянтное звено гемостаза [58]. В качестве косвенного маркера нарушения антикоагулянтного потенциала расценивается сывороточный уровень ГСПС [47, 59]. В отличие от «натуральных» эстрогенов – эстрадиола валерата и 17-бета-эстрадиола этинилэстрадиол дозозависимо увеличивает выработку в печени данного транспортного белка, при этом практически не связываясь с ним в циркулирующей крови, что приводит к увеличению сывороточного уровня ГСПС [10, 12].

Входящие в состав контрацептивов прогестагены оказывают антагонистическое влияние на уровень ГСПС, стимулированный этинилэстрадиолом [35, 47]. Наибольшей антиэстрогенной активностью в отношении ГСПС обладает левоноргестрел. При приеме комбинированных препаратов, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел, сывороточный уровень ГСПС не отличается от такового у женщин, не использующих гормональные контрацептивы. Сочетание этинилэстрадиола с другими гестагенами приводит к повышению концентрации ГСПС в крови. Так, контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол с дезогестрелом, гестоденом,

норгестиматом или дроспиреноном, увеличивают этот показатель в три раза, с диеногестом или ципротерона ацетатом – в четыре-пять раз [47, 59]. При применении пролонгированных методов комбинированной гормональной контрацепции сывороточный уровень ГСПС также повышается. Наибольшее неблагоприятное влияние на уровень ГСПС оказывает трансдермальный пластырь с этинилэстрадиолом и норэргестромином (рис. 2) [35, 46, 48–50, 54, 60–62].

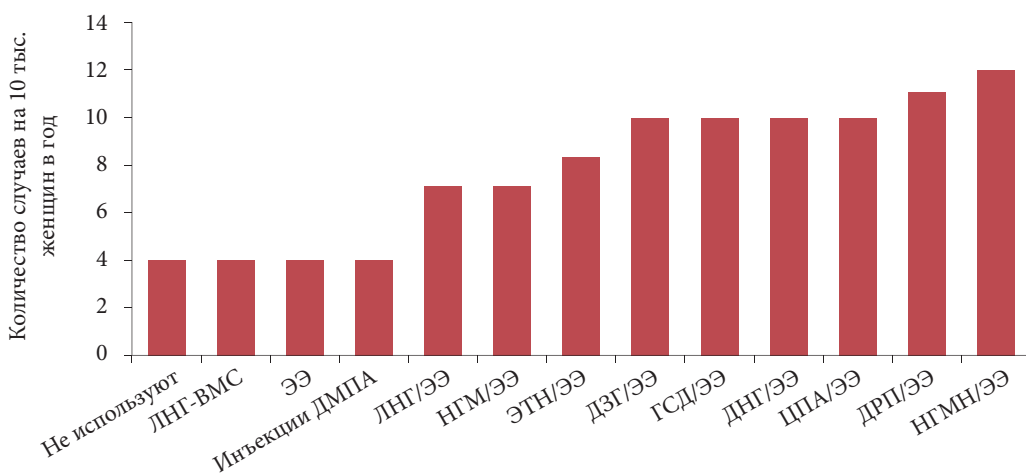
Контрацептивы, содержащие только гестаген, в отличие от эстрогенсодержащих средств, не оказывают неблагоприятного влияния на сывороточный уровень ГСПС [47, 59]. По данным многочисленных исследований, любые синтетические гестагены без эстрогенной составляющей не увеличивают риск тромбофилических осложнений [62]. При применении таблетированных форм, содержащих только гестагены [63], внутримышечных инъекций медроксипрогестерона ацетата [64], подкожных имплантатов,

содержащих этоноргестрел [65, 66], а также внутриматочной рилизинг-системы с левоноргестрелом [64] риск венозных и артериальных тромбофилических осложнений остается на таком же уровне, как и у женщин, не использующих методы гормональной контрацепции. Кроме того, не установлено повышения риска тромбозов при приеме контрацептивов, содержащих комбинации гестагенов с 17-бета-эстрадиолом или эстрадиола валератом [14, 16, 22].

При сочетании этинилэстрадиола с синтетическими гестагенами частота тромбофилических осложнений повышается, составляя в среднем 6–14 случаев на 10 тыс. женщин в год, и напрямую зависит от гестагенной составляющей. Наименьший риск венозных тромбозов среди комбинированных пероральных контрацептивов с этинилэстрадиолом имеют средства, содержащие в качестве прогестагенного компонента левоноргестрел и норгестимат. Частота развития венозных тромбозов при их применении составляет 6–8 случаев на

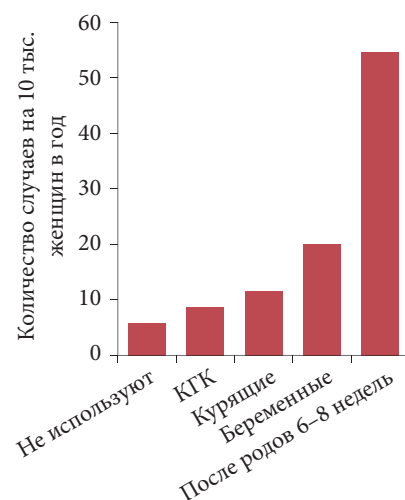
10 тыс. женщин в год [38, 46, 49]. Препараты с дезогестрелом, гестоденом, диеногестом и ципротероном ассоциируются с более высокой частотой развития венозных тромбозов: 9–12 случаев на 10 тыс. женщин в год [48, 49]. Этинилэстрадиолсодержащие препараты с дроспиреноном имеют наивысший тромбофилический риск, показатель которого превышает аналогичный у средств с левоноргестрелом в полтора-два раза [35, 46, 49, 50] (однако это подтверждается не всеми исследованиями [51, 54]).

Применение трансдермального пластыря, содержащего этинилэстрадиол и норэргестромин, сопровождается 9–14 случаями венозных тромбозов на 10 тыс. женщин в год, что в два раза выше, чем при применении перорального препарата с аналогичным составом. У вагинального кольца, в состав которого входят этинилэстрадиол и этоноргестрел, в сравнении с таблетированными препаратами, содержащими дезогестрел, метаболитом которого является этоноргестрел, и этинилэстрадиол в той



Не используют – не использующие гормональные контрацептивы женщины репродуктивного возраста; ЛНГ-ВМС – внутриматочная система с левоноргестрелом; ЭЭ – подкожный имплантат с этоноргестрелом; инъекции ДМПА – внутримышечные инъекции депо-медроксипрогестерона ацетата; ЛНГ/ЭЭ – левоноргестрел/этинилэстрадиол; НГМ/ЭЭ – норгестимат/этинилэстрадиол; ЭТН/ЭЭ – вагинальное кольцо с этоноргестрелом/этинилэстрадиолом; ДЗГ/ЭЭ – дезогестрел/этинилэстрадиол; ГСД/ЭЭ – гестоден/этинилэстрадиол; ДНГ/ЭЭ – диеногест/этинилэстрадиол; ЦПА/ЭЭ – ципротерона ацетат/этинилэстрадиол; ДРП/ЭЭ – дроспиренон/этинилэстрадиол; НГМН/ЭЭ – норэргестромин/этинилэстрадиол трансдермальный пластырь.

Рис. 2. Частота развития венозных тромбозов при применении различных методов гормональной контрацепции (количество случаев на 10 тыс. женщин в год) [35, 46, 48–50, 54, 62]



Не используют – не использующие гормональные контрацептивы женщины репродуктивного возраста, КГК – комбинированные гормональные контрацептивы.

Рис. 3. Частота развития венозных тромбозов у женщин репродуктивного возраста (количество случаев на 10 тыс. женщин в год) [6, 8, 44, 52]

НОВАРИНГ®

Попробовав однажды —
полюбит навсегда

НоваРинг® для Врача:

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

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

НоваРинг® для Вашей пациентки:

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



Избранная информация из инструкции по медицинскому применению препарата НоваРинг®.

Этоногестрел 11,7 мг, Этинилэстрадиол 2,7 мг

(на одно вагинальное кольцо).

Показания к применению: Контрацепция.

Способ применения и дозы: женщина может самостоятельно ввести НоваРинг® во влагалище.

После введения кольцо должно находиться во влагалище постоянно в течение 3 недель. НоваРинг® следует удалять через 3 недели в тот же день недели, когда оно было введено во влагалище. После недельного перерыва вводят новое кольцо.

Противопоказания: венозный тромбоз, включая тромбоз глубоких вен, тромбоз/эмболия легочной артерии (в настоящее время или анамнезе); артериальный тромбоз, включая инсульт, преходящие нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и/или предвестники тромбоза, включая стенокардию, транзиторную ишемическую атаку (в том числе в анамнезе); пороки сердца с тромбогенными осложнениями; изменение показателей крови, свидетельствующие о предрасположенности к развитию венозного или артериального тромбоза, включая повышенную резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); мигрень с очаговой неврологической симптоматикой; артериальная гипертензия (систолическое давление >160 мм рт.ст. или диастолическое давление >100 мм рт.ст.); сахарный диабет с поражением сосудов; панкреатит в т.ч. в анамнезе, в сочетании с выраженной гипертриглицеридемией; тяжелые заболевания печени, до нормализации показателей ее функции; опухоли печени (в том числе в анамнезе); гормонозависимые злокачественные опухоли (например, рак молочной железы), установленные, предполагаемые или в анамнезе; кровотечение из влагалища неясной этиологии; гиперчувствительность к любым компонентам препарата НоваРинг®; беременность (в том числе предпологаемая); период лактации; хирургические вмешательства с последующей длительной иммобилизацией; курение (15 и более сигарет в день) у женщин 35 лет и старше. **Особые указания:** при наличии любых из перечисленных ниже состояний заболеваний или факторов риска врач должен тщательно взвесить соотношение пользы и риска приема НоваРинг®. С осторожностью НоваРинг® может использоваться в следующих случаях: венозные или артериальные тромбозы (у братьев и сестер и/или родителей); ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²); дислипотеинемия; варикозная болезнь (в сочетании с тромбозом поверхностных вен); фибрилляция предсердий; сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; эпилепсия; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит); серповидно-клеточная анемия; врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона, Ротора); хлостаз; фибромиома матки; фиброзно-кистозная мастопатия; состояния, затрудняющие использование вагинального кольца: выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря, грыжа прямой кишки, тяжелые хронические запоры; спайки во влагалище; курение (менее 15 сигарет в день) у женщин 35 лет и старше. Следует иметь в виду, что НоваРинг® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний. **Взаимодействие:** возможно взаимодействие с лекарственными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты, которое может привести к усилению клиренса половых гормонов. При лечении любым их перечисленных средств женщине следует временно пользоваться барьерным методом контрацепции в сочетании с НоваРинг® или выбрать другой метод контрацепции. **Беременность и кормление грудью:** НоваРинг® противопоказан во время беременности. В случае наступления беременности препарат следует удалить. Препарат НоваРинг® противопоказан в период грудного вскармливания. Его состав может влиять на лактацию, уменьшать количество и изменять состав грудного молока. Небольшие количества контрацептивных стероидов и/или их метаболитов могут экскретироваться с молоком. **Побочные эффекты:** при применении препарата могут отмечаться побочные эффекты, встречающиеся с различной частотой: часто (более 1/100), редко (менее 1/100, более 1/1000), очень редко (менее 1/1000). Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: вагинальная инфекция (кандидоз, вагинит), увеличение массы тела, депрессия, снижение либидо, головная боль, мигрень, боль в животе, тошнота, акне, нагрубание и болезненность молочных желез, генитальный зуд у женщин, боль в малом тазу, выделения из влагалища, выпадение вагинального кольца.

Литература

1. Schaffer JE, Osborne LM, Davis AR, Westhoff C. Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception*, 2006; 73:488-492.
2. Прилепская В.Н. и соавт. Эффективность и приемлемость применения контрацептивного кольца НоваРинг® в клинической практике. *Акушерство и гинекология*, №6, 2006, стр. 54-57.
3. Ahrendt H-J et al. Efficacy, acceptability of the combined contraceptive ring, NuvaRing® compared with an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception*, 2006; 74:451-457.
4. Millsom T et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Human Reproduction* 2006; 21(9):2304-2311.
5. Lete J et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. *Contraception*, 2008; 77: 276-282.
6. Bjarnadottir et al. Comparison of cycle control with the contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinylestradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:389-395.
7. Novak A, de la Loge C, Abetz L, van der Meulen EA The combined contraceptive vaginal ring NuvaRing: an international study of user acceptability. *Contraception* 2003; 67: 187-94

НОВАРИНГ®
15 мкг этинилэстрадиола/
120 мкг этоногестрела в сутки



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

Таблица 7. Положительные эффекты применения гормональных контрацептивов

Преимущества	Эффект
Эффективная контрацепция	Уменьшение случаев искусственного прерывания беременности и инфантицида Уменьшение риска внематочной беременности
Положительное влияние на менструальный цикл	Уменьшение кровопотери Уменьшение болей при менструации Уменьшение частоты ациклических маточных кровотечений
Положительные неконтрацептивные эффекты	Снижение риска рака эндометрия Снижение риска рака яичников Снижение риска развития доброкачественных заболеваний молочной железы Снижение риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза Повышение минеральной плотности костной ткани Уменьшение выраженности анемии Профилактика и лечение симптомов эндометриоза Профилактика доброкачественных гиперпластических процессов в эндометрии Профилактика и уменьшение риска прогрессирования миомы матки Уменьшение риска развития кист яичников Уменьшение проявлений акне, гирсутизма

же дозе, риск венозных осложнений в полтора раза ниже и составляет 6–11 случаев на 10 тыс. женщин в год [46, 62].

В целом риск развития венозных тромботических осложнений при приеме современных гормональных контрацептивов, несмотря на некоторые различия, связан-

ные с составом препарата, в полтора-два раза ниже, чем у курящих женщин, и значительно уступает имеющемуся риску во время беременности и в послеродовом периоде (рис. 3) [6, 8, 44, 52, 55]. При этом потенциальная польза от их применения превышает все возможные риски у здоровых жен-

щин моложе 40 лет (табл. 7) [6]. Своевременное назначение индивидуально подобранного контрацептивного средства не только предотвращает наступление нежеланной беременности, но и положительно влияет как на репродуктивное, так и на общее здоровье женщины [67, 68].

Литература

- Burkman R., Bell C., Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio // *Contraception*. 2011. Vol. 84. № 1. P. 19–34.
- Pincus G., Chang M.C., Hafez E.S. et al. Effects of certain 19-norsteroids on reproductive processes in animals // *Science*. 1956. Vol. 124. № 3227. P. 890–891.
- Pincus G., Garcia C.R., Rock J. et al. Effectiveness of an oral contraceptive; effects of a progestin-estrogen combination upon fertility, menstrual phenomena, and health // *Science*. 1959. Vol. 130. № 3367. P. 81–83.
- Dhont M. History of oral contraception // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2010. Vol. 15. Suppl. 2. P. 12–18.
- Gerstman B.B., Piper J.M., Tomita D.K. et al. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease // *Am. J. Epidemiol.* 1991. Vol. 133. № 1. P. 32–37.
- Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders, 2008.
- The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study // *Contraception*. 2003. Vol. 67. № 3. P. 173–185.
- US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use. CDC, 2013 // www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr62e0614.pdf.
- Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th ed. Geneva: WHO, 2009.
- Speroff L., Fritz M.A. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
- Clinical effectiveness unit. combined hormonal contraception. London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, 2011 // www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=36071.
- Grow D.R. Metabolism of endogenous and exogenous reproductive hormones // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2002. Vol. 29. № 3. P. 425–436.
- Porter J.B., Jick H., Walker A.M. Mortality among oral contraceptive users // *Obstet. Gynecol.* 1987. Vol. 70. № 1. P. 29–32.
- Zeun S., Lu M., Uddin A. et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2009. Vol. 14. № 3. P. 221–232.
- Agren U.M., Anttila M., Mäenpää-Liukko K. et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2011. Vol. 16. № 6. P. 444–457.
- Jensen J.T. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest // *Expert Opin. Pharmacother.* 2010. Vol. 11. № 7. P. 1147–1157.



17. *Duijkers I.J., Klipping C., Grob P. et al.* Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 beta-oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2010. Vol. 15. № 5. P. 314–325.
18. *Mansour D., Verhoeven C., Sommer W. et al.* Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2011. Vol. 16. № 6. P. 430–443.
19. *Westhoff C., Kaunitz A.M., Korver T. et al.* Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -estradiol: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 119. № 5. P. 989–999.
20. *Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al.* Classification and pharmacology of progestins // *Maturitas.* 2008. Vol. 61. № 1–2. P. 171–180.
21. *Stanczyk F.Z.* Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy and contraception // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2002. Vol. 3. № 3. P. 211–224.
22. *Lello S.* Nomegestrol acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy // *Drugs.* 2010. Vol. 70. № 5. P. 541–559.
23. *Mueck A.O., Sitruk-Ware R.* Nomegestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception // *Steroids.* 2011. Vol. 76. № 6. P. 531–539.
24. *Christin-Maitre S., Serfaty D., Chabbert-Buffet N. et al.* Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, nomegestrol acetate and 17 β -estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. № 6. P. 1338–1347.
25. *Read C.M.* New regimens with combined oral contraceptive pills: moving away from traditional 21/7 cycles // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2010. Vol. 15. Suppl. 2. P. 32–41.
26. *Seracchioli R., Mabrouk M., Frascà C. et al.* Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. № 1. P. 52–56.
27. *Klipping C., Duijkers I., Fortier M.P. et al.* Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 μ g/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multicentre study // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* 2012. Vol. 38. № 2. P. 84–93.
28. *Trussell J.* Contraceptive failure in the United States // *Contraception.* 2011. Vol. 83. № 5. P. 397–404.
29. *Trussell J., Henry N., Hassan F. et al.* Burden of unintended pregnancy in the United States: potential savings with increased use of long-acting reversible contraception // *Contraception.* 2013. Vol. 87. № 2. P. 154–161.
30. *Blumenthal P.D., Gemzell-Danielsson K., Marintcheva-Petrova M.* Tolerability and clinical safety of Implanon // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2008. Vol. 13. Suppl. 1. P. 29–36.
31. *Hatcher R.A., Trussell J., Nelson A.L. et al.* *Contraceptive Technology.* 19th ed. New York: Ardent Media, 2007.
32. *Trussell J., Wynn L.L.* Reducing unintended pregnancy in the United States // *Contraception.* 2008. Vol. 77. № 1. P. 1–5.
33. *Winner B., Peipert J.F., Zhao Q. et al.* Effectiveness of long-acting reversible contraception // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 21. P. 1998–2007.
34. *Lidegaard Ø.* Hormonal contraception and venous thromboembolic risk in midlife women // *Maturitas.* 2013. Vol. 74. № 1. P. 1–2.
35. *Van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Vandembroucke J.P. et al.* The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study // *BMJ.* 2009. Vol. 339. ID b2921.
36. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. FDA, 2011 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm277384.pdf.
37. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study // *Lancet.* 1997. Vol. 349. № 9060. P. 1202–1209.
38. *Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A. et al.* Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 24. P. 2257–2266.
39. *Chan W.S., Ray J., Wai E.K. et al.* Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. № 7. P. 741–747.
40. *Baillargeon J.P., McClish D.K., Essah P.A. et al.* Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 7. P. 3863–3870.
41. *Knopp R.H., LaRosa J.C., Burkman R.T. Jr.* Contraception and dyslipidemia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 168. № 6. Pt. 2. P. 1994–2005.
42. *Lubianca J.N., Faccin C.S., Fuchs F.D.* Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women // *Contraception.* 2003. Vol. 67. № 1. P. 19–24.
43. *Tepper N.K., Curtis K.M., Steenland M.W. et al.* Blood pressure measurement prior to initiating hormonal contraception: a systematic review // *Contraception.* 2013. Vol. 87. № 5. P. 631–638.
44. *Sherif K.* Benefits and risks of oral contraceptives // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 180. № 6. Pt. 2. P. 343–348.
45. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study // *Contraception.* 1998. Vol. 57. № 5. P. 315–324.
46. *Sidney S., Cheetham T.C., Connell F.A. et al.* Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users // *Contraception.* 2013. Vol. 87. № 1. P. 93–100.
47. *Raps M., Helmerhost F., Fleischer K. et al.* Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives // *J. Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 10. № 6. P. 992–997.

48. *Lidegaard O., Nielsen L.H., Skovlund C.W. et al.* Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10 // *BMJ*. 2012. Vol. 344. ID e2990.
49. *Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Skovlund C.W. et al.* Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9 // *BMJ*. 2011. Vol. 343. ID d6423.
50. *Parkin L., Sharples K., Hernandez R.K. et al.* Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database // *BMJ*. 2011. Vol. 342. ID d2139.
51. *Dinger J.C., Heinemann L.A., Kühl-Habich D.* The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation // *Contraception*. 2007. Vol. 75. № 5. P. 344–354.
52. *Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H. et al.* Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. № 10. P. 697–706.
53. *Manzoli L., De Vito C., Marzuillo C. et al.* Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis // *Drug Saf.* 2012. Vol. 35. № 3. P. 191–205.
54. *Dinger J., Assmann A., Möhner S. et al.* Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*. 2010. Vol. 36. № 3. P. 123–129.
55. Руководство по контрацепции / под ред. В.Н. Прилепской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
56. *Kemmeren J.M., Algra A., Meijers J.C. et al.* Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor VLeiden mutation: a randomized trial // *Blood*. 2004. Vol. 103. № 3. P. 927–933.
57. Oral contraceptives, venous thrombosis, and varicose veins. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study // *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1978. Vol. 28. № 192. P. 393–399.
58. *Sandset P.M., Høibraaten E., Eilertsen A.L. et al.* Mechanisms of thrombosis related to hormone therapy // *Thromb. Res.* 2009. Vol. 123. Suppl. 2. P. 70–73.
59. *Odlind V., Milsom I., Persson I., Victor A.* Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002. Vol. 81. № 6. P. 482–490.
60. *Fleischer K., van Vliet H.A., Rosendaal F.R. et al.* Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study // *Thromb. Res.* 2009. Vol. 123. № 3. P. 429–435.
61. *Johnson J.V., Lowell J., Badger G.J. et al.* Effects of oral and transdermal hormonal contraception on vascular risk markers: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111. № 2. Pt. 1. P. 278–284.
62. *Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Svendsen A.L. et al.* Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study // *BMJ*. 2009. Vol. 339. ID b2890.
63. *Grimes D.A., Lopez L.M., O'Brien P.A. et al.* Progestin-only pills for contraception // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 1. CD007541.
64. *Van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Rosendaal F.R.* The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30. № 11. P. 2297–3000.
65. *Alexander N.J., Baker E., Kaptein M. et al.* Why consider vaginal drug administration? // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 82. № 1. P. 1–12.
66. *Brito M.B., Ferriani R.A., Meijers J.C. et al.* Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant inserted immediately postpartum on maternal hemostasis: a randomized controlled trial // *Thromb. Res.* 2012. Vol. 130. № 3. P. 355–360.
67. *Alkema L., Kantorova V., Menozzi C. et al.* National, regional, and global rates and trends in contraceptive prevalence and unmet need for family planning between 1990 and 2015: a systematic and comprehensive analysis // *Lancet*. 2013. Vol. 381. № 9878. P. 1642–1652.
68. *Lopez L.M., Steiner M., Grimes D.A. et al.* Strategies for communicating contraceptive effectiveness // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 4. CD006964.

Modern Hormonal Contraception: Evolution and Thrombophilic Risks

O.A. Pustotina

Peoples' Friendship University of Russia

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

Here, published data about evolution of hormonal contraception, types and composition of modern hormonal drugs as well as therapeutic regimens and routes of administration are presented. In addition, safety data and specific effects triggered by administration of contraceptives on health of women are discussed. Comparative characteristics of action of synthetic gestagens and estrogens on risk of thrombophilic complications are analyzed.

Key words: hormonal contraception, side effects, gestagens, estrogens

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



29–31 октября 2014 г.

Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Организаторы конференции

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

Информационная поддержка

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

MEDICAL

Основные направления программы конгресса:

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

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

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

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

Конгресс проводится при технической и информационной поддержке генеральных спонсоров:

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

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

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

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

¹ Московский
областной научно-
исследовательский
институт
акушерства
и гинекологии

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

Беременность у пациенток с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом

И.Г. Никольская¹, Е.И. Прокопенко²

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

Представлен анализ публикаций последних лет, в которых раскрываются принципы ведения беременных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на лечении гемодиализом. Благодаря усовершенствованию технологии заместительной почечной терапии в последние годы возросла фертильность у таких больных. Приведены аргументы, подтверждающие возможность вынашивания беременности у женщин с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на лечении гемодиализом. Пациентки нуждаются в индивидуальном подборе режима заместительной терапии, наиболее приемлемым является ежедневный гемодиализ. В этой группе пациентов необходимо постоянно контролировать уровни гемоглобина, гематокрита, проводить раннюю диагностику преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности, тщательно следить за режимом питания, назначать внедиализную медикаментозную терапию. Авторами разработан общий алгоритм наблюдения и ведения беременных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на лечении гемодиализом.

Ключевые слова: беременность, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, гемодиализ, индивидуальный подбор режима гемодиализа

Введение

Любое прогрессирующее заболевание почек приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН). Терминальная стадия ХПН характеризуется значимым ухудшением всех почечных функций и резким снижением скорости клубочковой фильтрации

менее 15 мл/мин. Терминальная ХПН соответствует пятой стадии хронической болезни почек по международной классификации, предложенной инициативной группой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) [1–5].

На пятой стадии хронической болезни почек возможности консервативного лечения исчерпаны, поэтому возникает необходимость проведения заместительной почечной терапии: лечения диализом (перитонеальный диализ и гемодиализ) и трансплантации почки [5].

Определение хронической болезни почек как «наличие любых признаков повреждения почек, персистирующих в течение трех и более месяцев после их выявления» вне зависимости от нозологического диагноза, а также классификация стадий заболевания по показателям скорости клубочковой фильтрации впервые были предложены Национальным почечным фондом США в 2002 г. [1–5]. Необходимость введения данного наднозологического понятия была продиктована значимым увеличением частоты терминальной ХПН в мире и связанным с этим ростом экономических затрат по организации и деятельности новых диализных и трансплантационных центров.

Терминальная ХПН – это не только необходимость проведения дорогостоящей диализной терапии, но и значительное ухудшение качества жизни пациентов. Последнее обусловлено серьезными изменениями всех функциональных систем организма, что проявляется артериальной гипер-



тензией, повышением жесткости сосудистой стенки, системным воспалением, окислительным стрессом, анемией, гипергомоцистеинемией, дислипидемией, костно-минеральными нарушениями, гиперпролактинемией, иммуносупрессией, нарушением коагуляции, дисменореей, бесплодием, депрессией, а также ощущением неполноценности и отстраненности от социума [5–10].

Беременность пациенток на диализе: история вопроса

У женщин, получающих лечение гемодиализом, фертильность снижена. Однако в последнее десятилетие в связи с усовершенствованием программ гемодиализа, аппаратов «искусственная почка», а также внедиализной терапии наблюдается рост частоты беременностей [11]. Так, этот показатель в Европе в 1970-е гг. составлял менее 1%, в США – 1,4% в 1990–1992 гг. и 2,4% в 1992–1995 гг., в Японии – 3,4% в 1996 г., в Саудовской Аравии в начале 2000-х гг. – 5–7,9%. В настоящее время, по данным канадских врачей, доля беременных, находящихся на ночном гемодиализе, выросла до 15,9% [12, 13]. Первая публикация об успешном завершении беременности у пациентки, получавшей гемодиализ, появилась в 1971 г. [2, 3, 14]. С тех пор произошли значительные изменения в терапии гемодиализом: увеличилось число диализных центров и больных на гемодиализе, усовершенствовались диализные программы, мембраны диализаторов и составы диализирующих растворов. Кроме того, достигнут определенный прогресс в выхаживании глубоко недоношенных детей и детей с низкой массой тела, высокая частота рождения которых характерна для пациенток с терминальной стадией ХПН. Все это создает предпосылки для увеличения частоты благоприятных исходов беременностей у диализных пациенток в наши дни. Так, если доля живорожденных детей у диализных пациенток в 1980 г. составляла менее 23%, то в 2010 г. она возросла более чем

в 3,5 раза, достигнув 81–87% [9, 10, 12, 13].

Между тем отношение к проблеме вынашивания беременности у таких пациенток неоднозначно. Особенности течения и исходы беременностей трудно систематизировать в связи с их крайней редкостью: врачи наблюдают максимум один-два подобных случая за всю свою практику. Режимы гемодиализа, как и сами диализные аппараты, в разных центрах существенно различаются между собой, еще более затрудняя обобщение подобных публикаций. Этим объясняется недостаточное внимание к данной проблеме, отсутствие мотивации изучения гинекологической заболеваемости и фертильности таких пациенток, нигилистическое отношение к самому факту их беременности, распространенные рекомендации «вначале провести трансплантацию, восстановить нормальную функцию почек, а далее – беременеть и рожать» [9]. В какой-то степени такие рекомендации оправданы тем, что хорошо функционирующий трансплантат создает более благоприятные условия для вынашивания беременности. Но что делать, если беременность у пациентки, получающей лечение диализом, уже наступила?

По мнению нефрологов и акушеров-гинекологов, занимающихся проблемой гемодиализа у беременных, настороженному отношению к проблеме беременности у диализных пациенток можно противопоставить несколько фактов.

Во-первых, трансплантация почки больным с терминальной стадией ХПН не всегда оправдана. Некоторые болезни обмена, генетические мальформации будут автоматически продолжать провоцировать сходные повреждения в трансплантированной почке, делая этот вид лечения малоэффективным.

Во-вторых, постоянная нехватка донорских органов, длительное нахождение пациенток в «листах ожидания» трансплантации, рекомендации планировать беремен-

ность лишь спустя полтора-два года после трансплантации могут отрицательно влиять на фертильность, особенно в группе пациенток позднего репродуктивного возраста. Кроме того, невозможно гарантировать 100%-ную вероятность повторного зачатия у пациентки после прерывания беременности на фоне лечения гемодиализом и выполненной впоследствии трансплантации почки. В-третьих, гемодиализ становится все более распространенным видом лечения, особенно в мусульманских странах, где религиозные, культурные и исторические традиции поддерживают культ больших семей, запрещая прерывание беременности.

В-четвертых, диализная терапия не влияет на плод (частота врожденных аномалий развития у таких детей не превышает общепопуляционные значения). Кроме того, определенный оптимизм вызывает и значительное улучшение перинатальных исходов у данного контингента пациенток в новом тысячелетии (76% случаев рождения живых детей).

В отличие от западных стран, где выпущены многочисленные статьи по вопросам вынашивания беременности и родоразрешения пациенток с терминальной ХПН, получающих лечение гемодиализом, в отечественной медицинской литературе публикации по этой проблеме до сих пор остаются единичными и уникальными [5, 15].

Ведение беременности у диализных пациенток

Беременность предъявляет к организму будущей матери значительные требования, которые также должны быть учтены и у пациенток, находящихся на лечении гемодиализом. Первым из необходимых условий для нормального развития плода считается снижение вариабельности и скачкообразности показателей гомеостаза будущей матери с максимальным приближением их к нормальным значениям. Вторым – введение в рацион достаточного количества белка и кальция – нутриентов,

акушерство

столь необходимых плоду, с минимальным вредом для организма беременной с подобной патологией. Общим правилом является изменение режима гемодиализа в пользу его удлинения и увеличения кратности процедур в течение недели [9, 12, 16–18].

Увеличение диализного времени способствует более плавному уменьшению уровня уремических токсинов и метаболитов в крови будущей матери, а также снижению скорости перемещения электролитов, что позволяет избежать высокой вариабельности этих показателей [5, 19]. Ежедневный диализ во время беременности (в противоположность режиму «три раза в неделю» для небеременных) – самый распространенный режим гемодиализа, а его общая продолжительность составляет как минимум 20–24 часа в неделю [8, 9, 12, 20, 21]. Итальянские нефрологи J.V. Piccoli и соавт. [22] в 2012 г. проанализировали литературу по тактике ведения беременности и режимам гемодиализа у пациенток с терминальной ХПН. Всего в обзор была включена 241 медицинская статья, где сообщалось о 90 беременностях у 82 пациенток с этой патологией. Частота благополучного исхода беременности составила 76,25% и была тем выше, чем дольше была продолжительность гемодиализа за неделю. Исходы беременностей при режиме диализа «столько, сколько пациентка могла выдержать» были наиболее благоприятными. В анализируемых исследованиях минимальная длительность диализа составила 15 часов в неделю [17], а самая высокая – 40 часов в неделю [23]. Тип использованных мембран и скорость потока крови также были очень вариабельны. По данным M. Вага и соавт., ночной гемодиализ обладал большими преимуществами по длительности и удобству для пациенток с терминальной ХПН и оказал наилучшее влияние на исход беременностей, которые завершились рождением живых и впоследствии выживших детей в 92% случаев [24].

Особенностью подбора режима гемодиализа во время беременности является систематическая переоценка величины «сухого» (постдиализного) веса пациентки, а также обеспечение прироста ее веса за счет увеличивающейся массы плода. В первом триместре общая прибавка в массе тела должна составлять всего 1–1,5 кг, в то время как во втором и третьем триместрах допустима прибавка 300–500 г в неделю. Материнский «сухой» вес и прибавка массы тела за беременность должны постоянно сопоставляться с прибавкой веса плода, что контролируется в третьем триместре во время ультразвукового исследования (УЗИ) [7, 25]. Эффективность правильно подобранного режима гемодиализа определяется по показателям азотистого метаболизма в сыворотке крови в преддиализный период [13]. Целевое значение остаточного азота сыворотки крови перед сеансом гемодиализа не должно превышать 17,1 ммоль/л или быть как можно ближе к этому значению [12, 13, 26].

По мнению K.R. Furas Czerpak и соавт. [18], лучше всего зарекомендовали себя мембраны диализаторов с высокой биосовместимостью и сниженной функциональной площадью, которые в комбинации с увеличением диализного времени позволяют минимизировать излишнюю потерю жидкости, а также избегать осложнений гемодиализа: эпизодов гипотонии и внезапного изменения осмолярности крови [18]. Неправильно подобранный режим ультрафильтрации, вызывающий эти осложнения, может снизить плодово-плацентарный кровоток и вызвать острое внутриутробное страдание плода [18, 27, 28].

Немаловажную роль для правильного формирования режима гемодиализа играет и остаточная функция почек. По мнению С. Luders и соавт. [9], режим диализа должен формироваться в зависимости от клинико-лабораторных показателей, данных УЗИ плода и околоплодных вод и остаточной функции почек. Так, пациентки,

имеющие остаточную функцию почек с диурезом более одного литра в сутки, находящиеся на гемодиализе менее года, массой тела менее 70 кг, имели режим диализа по полтора-два часа шесть раз в неделю. Те же пациентки, диурез которых был менее литра в сутки, находящиеся на лечении гемодиализом более года или имеющие массу тела более 70 кг, получали двух-трехчасовые сеансы гемодиализа также шесть раз в неделю. Такие осложнения, как тяжелая артериальная гипертензия, анорексия, частая тошнота или рвота, выраженные отеки, большая прибавка веса, нарастание многоводия, служат показанием к увеличению времени каждого сеанса гемодиализа на 30 минут [13]. Следовательно, режим гемодиализа во время беременности невозможно стандартизировать, он должен быть подобран индивидуально.

Изменение режима гемодиализа в пользу увеличения его длительности и кратности сеансов может иметь и отрицательные последствия в виде повышенной эвакуации некоторых витаминов, микроэлементов и электролитов из организма беременной. Коррекция этих потерь осуществляется за счет специфики диализной или внедиализной терапии.

При установлении факта беременности и изменении диализного режима содержание калия в диализирующем растворе должно быть повышено до 3–3,5 ммоль/л с целью предупреждения гипокалиемии [20]. Увеличение частоты гемодиализа также может привести к значительному алкалозу [7, 29, 30], развитию гипофосфатемии, которые могут быть скорректированы назначением содержащих фосфаты лекарственных средств или употреблением продуктов, богатых фосфатами (в обычных условиях запрещенных к употреблению у диализных пациентов) [19, 31].

Концентрация бикарбонатов в диализирующем растворе должна быть низкой и соответствовать 25 мг экв/л. Рекомендуемая



концентрация кальция в диализате, предотвращающая гиперкальциемию, – 1,75 ммоль/л [10, 21, 31]. При гиперкальциемии, а также с целью ощелачивания плазмы применяется раствор глюкозы в количестве 300–500 мл. Коррекция нарушений метаболизма кальция в случае снижения его уровня в сыворотке крови осуществляется путем назначения карботана кальция перорально [11]. Нормализация уровня фосфора позволяет корректировать уровень паратгормона, который может значительно повышаться у таких пациенток, и снизить степень вторичного гиперпаратиреоза [32]. Большую роль в нормализации уровня фосфора играет диета, ограничивающая прием фосфора (в случае гиперфосфатемии) с пищей до 800 мг/сут. Для снижения гиперфосфатемии могут назначаться фосфатсвязывающие препараты, уменьшающие всасывание фосфатов в кишечнике (содержащие или не содержащие кальций) [5, 15].

Удлинение времени диализа способствует снижению уремической интоксикации плода и дает возможность будущей матери расширить пищевой рацион, увеличить потребление белка и калия, а также жидкости. Высокая частота сеансов диализа позволяет лучше контролировать артериальную гипертензию, снизить дозы гипотензивных средств, применяемых во внедиализный период.

В связи с вероятностью повышения или снижения содержания жизненно важных электролитов и микроэлементов, обусловленной удлинением диализного времени, с одной стороны, и возрастающей потребностью в них плода – с другой, особенно важно определять показатели электролитов крови до и после гемодиализа. Контроль уровня паратгормона также очень важен для назначения своевременного лечения.

Практически все больные с ХПН имеют анемию различной степени тяжести, которая усугубляется во время беременности. Это объясняется участием почек

в эритропоэзе и существенным повышением потребности в железе во время гестации. В лечении анемии обязательно используются препараты железа, эритропоэтина, фолиевой кислоты, в некоторых случаях – витамина В₁₂. Целевой уровень гемоглобина у беременных, получающих лечение гемодиализом, составляет 100–110 г/л, гематокрита – 30–35% [12, 33].

В связи с возрастающими потребностями организма беременной и плода в железе только перорального приема бывает недостаточно, что может компенсироваться назначением препаратов железа внутривенно [7]. Дозы эритропоэтина увеличиваются во время беременности в полтора-два раза. Подтверждена эффективность препаратов эритропоэтина во время беременности, их прием не сопровождается гипертензионными осложнениями и не оказывает тератогенного действия [7, 34].

Тем не менее даже назначение всего рекомендованного комплекса лечения анемии не всегда позволяет достичь целевых значений гемоглобина и гематокрита. В таком случае проводится гемотрансфузионная терапия [12, 13]. Частое мониторирование гемоглобина и гематокрита крови позволяет контролировать как объем антианемической терапии, так и ее эффективность, четко отражающиеся на перинатальных исходах.

Y. Asamiya и соавт. [9], проанализировав исход 24 беременностей у пациенток, находящихся на гемодиализе, сделали заключение о прямой зависимости благоприятного исхода беременности и рождения живого новорожденного от нормального уровня материнского гемоглобина. К такому же выводу пришли С. Luders и соавт. [9], а также S. Reddy и соавт. [28], указывающие на прямую корреляцию нормальных показателей гемоглобина в третьем триместре беременности с рождением живого и впоследствии выжившего новорожденного, а также на корреляцию нормальных значений гематокрита в тех же сроках гестации с большей массой

тела этих новорожденных при рождении.

Введение антикоагулянтов, осуществляемое в любом режиме гемодиализа, продолжается и во время беременности. Для профилактики сосудистых тромбозов, микротромбозов, гиперкоагуляции назначаются нефракционированный или низкомолекулярные гепарины. Дозы гепарина, применяемые во время сеанса гемодиализа, должны быть минимальными [7, 13, 35].

Назначение антикоагулянтов во время процедуры гемодиализа необходимо, так как происходящая активация высокомолекулярных белков плазмы – кининогена и прекалликреина – активирует каскад свертывающей системы плазмы крови и тромбоцитов. Центральное место в этом каскаде отводится усиленной активации X-фактора свертывания. Авторы последних европейских рекомендаций по оптимальной практике гемодиализа отдают предпочтение низкомолекулярным гепаринам, которые имеют значительно большую активность по сравнению с нефракционированным гепарином в отношении X-фактора свертывания, обладая при этом меньшей частотой геморрагических осложнений.

Помимо этого, применение именно низкомолекулярных гепаринов корректирует основные патогенетические осложнения, вызванные прогрессированием хронической болезни почек: улучшает липидный профиль (низкомолекулярные гепарины не активируют, в отличие от нефракционированного гепарина, фермент липопротеинлипазу), а также снижает эффект потери костной массы. Считается, что к концу сеанса гемодиализа активность Ха-фактора не должна превышать 0,4 МЕ/мл, а медиана дозы низкомолекулярных гепаринов при длительности сеанса не менее четырех часов составлять 3870 МЕ. В настоящее время интерес представляет современный препарат II поколения низкомолекулярных гепаринов, который уже применяется с целью профилактики свертывания крови в системе

экстракорпорального кровообращения при процедуре гемодиализа, – бемипарин натрия (торговое название Цибор®).

Отличительной особенностью бемипарина от других низкомолекулярных гепаринов является:

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

Бемипарин в дозе 2500 МЕ или 3500 МЕ у пациентов с массой тела менее 60 кг или более 60 кг соответственно вводится в артериальную линию экстракорпорального контура однократно в начале сеанса гемодиализа, в отличие от дробного введения нефракционного гепарина, и позволяет достичь лучшего соотношения эффективности/безопасности по сравнению с другими низкомолекулярными гепаринами.

Питание беременной, находящейся на терапии гемодиализом, также претерпевает изменения. Для нормального роста и развития плода возникает необходимость увеличения потребности в белке до 1,5–1,8 г на кг массы тела беременной в сутки, а также увеличения калорийности пищи: общая ежедневная калорийность должна составлять 30–35 ккал/кг массы тела беременной плюс 300 ккал [12, 14].

Рекомендуется также внедиализная медикаментозная терапия, включающая:

- прием 1 мг/сут фолиевой кислоты начиная с первого триместра (профилактика врожденных аномалий развития плода и профилактика/лечение анемии) [7];
- прием 1500 мг/сут кальция, необходимого плоду [26];
- прием водорастворимых витаминов (витамина С, тиамина,

рибофлавина), доза которых должна быть увеличена вдвое (усиленный режим диализа способствует их выведению) [26];

- прием низких доз аспирина 75–100 мг/сут начиная с первого триместра беременности (для профилактики преэклампсии) [36].

Возможные осложнения беременности у пациенток на диализе

Инфекционные осложнения

Сама по себе процедура гемодиализа увеличивает риск инфекционных осложнений и заболеваний, в том числе риск внутриутробного инфицирования плода, что служит основанием для проведения специфических исследований. При выявлении патогенной флоры назначается своевременная патогенетическая терапия с учетом установленных возбудителей. Пациентки, получающие лечение гемодиализом, нередко инфицированы вирусами гепатита С, В, вирусами простого и опоясывающего герпеса, цитомегаловирусом. У беременных с вирусными гепатитами уровень печеночных ферментов должен мониторироваться особенно тщательно в течение всего периода гестации. Новорожденным при наличии гепатитов у их матерей проводится специфическая иммунизация вакциной в раннем неонатальном периоде, в возрасте один, два, 12 месяцев или совместная активная и пассивная иммунизации вакциной и гиперактивным гамма-глобулином сразу после рождения, в трех- и шестимесячном возрасте. Важно отметить малосимптомность клинических признаков многих инфекционных осложнений у таких пациенток. В случае необходимости назначения антибактериальных препаратов их дозы должны учитывать терминальную стадию ХПН у пациенток. Назначение препаратов беременным должно основываться на принципах учета тератогенного влияния на плод (разрешены препараты категории В по классификации FDA). Однако по жизненным показаниям возможно

применение препаратов категории С, ожидаемая польза от применения которых превышает потенциальное отрицательное влияние на состояние плода (таблица [15]).

Многоводие

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений беременности у пациенток, находящихся на заместительной терапии гемодиализом, является многоводие. Многоводие при гемодиализе объясняется резкими изменениями уровня азотистых соединений крови до и после процедуры гемодиализа. Высокий уровень мочевины перед сеансом гемодиализа может вызвать осмотический диурез у плода, что приводит к увеличению продукции амниотической жидкости. Лечение или предупреждение этого осложнения осуществляется коррекцией режима гемодиализа с увеличением диализного времени, также в некоторых случаях может быть применен амниоцентез [7, 9, 12, 13, 22]. Согласно данным ряда исследований, индометацин, с успехом применяющийся у женщин с многоводием, при терминальной стадии почечной недостаточности теряет свою эффективность. Его употребление более 72 часов коррелирует с ухудшением внутриутробного состояния плода, что делает невозможным его длительное использование [7]. Многоводие в свою очередь значительно увеличивает частоту преждевременных родов. В случае необходимости лечения угрозы прерывания беременности проводится токолитическая терапия. Это может быть введение сернокислой магнезии (с большой осторожностью и под контролем концентрации магния в крови), антагонистов кальция и бета-адреномиметика гексопреналина [7, 12]. Согласно сообщениям С. Piri и соавт. [10], с целью лечения угрозы прерывания беременности может быть использован прогестерон в дозе 300 мг/сут, а выявление истмико-цервикальной недостаточности при УЗИ служит показанием к наложению швов на шейку матки.



Артериальная гипертензия и преэклампсия

Артериальная гипертензия наблюдается у 80% беременных с терминальной ХПН, получающих лечение гемодиализом. Целевое артериальное давление составляет 140/80–90 мм рт. ст. [13]. Наряду с коррекцией режима диализа применяются стандартные гипотензивные препараты, разрешенные во время беременности. Следует знать, что изменение режима гемодиализа не корригирует артериальную гипертензию, обусловленную преэклампсией.

При лечении артериальной гипертензии у беременных запрещены к применению ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, а также диуретики. Между тем прием этих средств в первом триместре беременности до установления факта гестации (явление, часто встречающееся у подобного контингента больных) не относится к абсолютным показаниям для прерывания беременности, а требует консультации генетиков и тщательного УЗ-контроля с целью исключения пороков развития плода [5].

Лечение артериальной гипертензии у беременных должно соответствовать следующим принципам:

- максимальная эффективность для матери и безопасность для плода;
- максимально раннее начало и постоянный режим приема препаратов;
- необходимость в комбинации лекарственных средств при неэффективности монотерапии;
- индивидуальный подбор доз, поскольку интенсификация диализного режима может снизить потребность в гипотензивных средствах по сравнению с таковой до беременности.

С целью нормализации артериального давления применяются антагонисты кальция (нифедипин, верапамил), селективные бета-адреноблокаторы (атенолол, метопролол, небиволол), препараты центрального действия (ме-

тилдопа). В экстренных ситуациях для снижения артериального давления можно рекомендовать внутривенное введение гидралазина [7, 9, 12, 13].

При лечении преэклампсии гипотензивную терапию следует сочетать с сульфатом магния, однако данное лечение требует большой осторожности во избежание передозировки препарата и необходимости определения концентраций магния в крови. Дозы сульфата

магния снижают в два-три раза, а концентрацию магния в крови контролируют до, во время введения и после него. Терапевтической концентрацией магния в сыворотке крови на фоне лечения считается 2,0–4,0 ммоль/л, а уровень 5,0 ммоль/л является пограничным в отношении развития осложнений (парезов, нарушения дыхания).

Классификация гипертензивных состояний у беременных, предло-

Таблица. Антимикробные препараты: рекомендуемые дозировки у больных с терминальной почечной недостаточностью

Препарат	Категория FDA	Максимальная разовая доза, г	Интервал между дозами, ч
Азтреонам	B	1	12
Амикацин	C	0,125	24–36
Амоксициллин	B	0,250	12
Ампициллин	B	0,5	12
Ванкомицин	C	0,1	24
Гентамицин	C	0,02	24
Доксициклин	D	Обычная доза	24
Имипенем	C	0,5	12
Канамицин	D	Не рекомендуется	
Карбенициллин	B	2	8
Левифлоксацин	C	0,25	24
Линкомицин	B	1	12
Меропенем	B	0,5	12
Метронидазол	B	0,5	12
Нитрофурантоин	B	Не рекомендуется	
Оксациллин	B	2	6
Офлоксацин	C	0,1	12
Пенициллин	B	3 млн ЕД	12
Спирамицин	B	Обычная доза	12
Цефадроксил	B	0,5	36
Цефазолин	B	0,5	24
Цефаклор	B	Обычная доза	8
Цефалексин	B	0,5	24
Цефамандол	B	1	12
Цефипим	B	1	24
Цефметазол	B	2	48
Цефоперазон	B	Обычная доза	12
Цефотаксим	B	2	24
Цефтазидим	B	1	24
Цефтриаксон	B	1	24
Цефуроксил	B	0,75	24
Ципрофлоксацин	B	0,5	12
Эритромицин	B	Обычная доза	6

акушерство

женная Всероссийским научным обществом кардиологов, включает [5]:

- хроническую артериальную гипертензию;
- гестационную артериальную гипертензию;
- преэклампсию (умеренную и тяжелую);
- преэклампсию на фоне хронической артериальной гипертензии.

Диагностика преэклампсии у беременных, получающих лечение гемодиализом, крайне сложна и требует от врача определенных навыков. Ситуация осложняется тем, что у пациенток с анурией определение протеинурии – одного из ведущих признаков преэклампсии – невозможно. Если же у пациентки остаточная функция почек сохранена и возможность определения протеинурии существует, то преэклампсия диагностируется (в гестационном сроке более 20 недель) в следующих ситуациях:

- у беременных без исходной артериальной гипертензии и протеинурии или с протеинурией менее 0,3 г/сут в случае появления артериальной гипертензии и протеинурии более 0,3 г/сут;
- у беременных, имеющих исходную артериальную гипертензию и протеинурию более 0,3 г/сут, в случае прогрессирования артериальной гипертензии, отсутствия эффекта от проводимой гипотензивной терапии, а также в случае двукратного повышения протеинурии;
- при наличии таких клинко-лабораторных признаков, как тромбоцитопения, гемолиз, повышение печеночных ферментов, признаки ДВС-синдрома, неврологические проявления (головная боль, боль в эпигастрии, нарушение зрения, тошнота, рвота, парестезии, повышенная возбудимость или сонливость, затруднение носового дыхания, покашливание, слюнотечение, ощущение удушья), повышение индекса резистентности в маточных артериях при УЗ-доплерометрии [37, 38].

Вышеуказанные клинко-лабораторные симптомы позволяют диагностировать преэклампсию у пациенток с отсутствием остаточной функции почек и анурией, а следовательно, невозможностью определения у них протеинурии [34].

Новые открытия в патофизиологии преэклампсии привели к появлению диагностических инструментов, которые могут иметь преимущество в ранней диагностике и лечении этого осложнения [14, 28]. Выявлено, что концентрация ангиогенного плацентарного фактора роста (placental growth factor – PLGF) и его антагониста растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (soluble fms-like tyrosine kinase – sFlt-1), являющейся рецептором фактора роста эндотелия сосудов, а также их соотношение существенно меняются в крови беременных с преэклампсией, вызывая рост sFlt-1, снижение PLGF и увеличение соотношения sFlt-1/PLGF, называемого ангиогенным коэффициентом.

По мнению Н.У. Shan и соавт. [39], эти исследования в будущем могут значительно облегчить диагностику преэклампсии у беременных, получающих гемодиализ. С. Luders и соавт. [9] называют преэклампсию грозным предиктором неудачных исходов беременности у данного контингента пациенток, обращая внимание, что частота ее выявления достигает 29–50%, а благоприятный исход беременности при этом осложнении наблюдается лишь в 60% случаев по сравнению с 92,9% без него. Это также касается гестационных сроков родоразрешения: при преэклампсии родоразрешение в 30 недель беременности происходит в 77,8% случаев, без преэклампсии – в 3,3% случаев.

Фетоплацентарная недостаточность
Профилактика, выявление и лечение фетоплацентарной недостаточности – это обязательное условие успешного завершения беременности у пациенток, находящихся на гемодиализе. Для профилактики/лечения фетопла-

центарной недостаточности возможно применение метаболитов, витаминов, антигипоксантов, а также других активаторов клеточного метаболизма. Однако основным направлением профилактики фетоплацентарной недостаточности все же считается поддержание гомеостаза будущей матери в параметрах, максимально приближенных к нормальным, лечение анемии, гипертензии и коррекция фосфорно-кальциевого обмена.

Преждевременные роды

Частота преждевременных родов у пациенток, получающих лечение диализом, очень высока. Как правило, родоразрешение происходит в среднем на сроке 32 недели, что в большинстве случаев обусловлено двумя основными осложнениями: преэклампсией с прогрессирующей фетоплацентарной недостаточностью и спонтанным началом родов [23]. С целью улучшения созревания легких плода и профилактики респираторного дистресс-синдрома по стандартным схемам применяется дексаметазон.

Учитывая тяжесть заболевания пациенток и малые сроки беременности, врачи чаще всего прибегают к кесареву сечению. Однако проведение кесарева сечения при доношенном сроке гестации только из-за специфики экстрагенитальной патологии не оправдано. По мнению К.Р. Furas Czerpak и соавт. [18], оперативное родоразрешение должно проводиться по показаниям, принятым для здоровых беременных.

Тактика родоразрешения

Родоразрешение беременных, получающих гемодиализ, требует пребывания пациенток в крупных перинатальных центрах и междисциплинарного подхода с участием квалифицированных бригад нефрологов, акушеров, неонатологов и реаниматологов. Новорожденные должны наблюдаться в отделении интенсивной терапии, так как наряду с недоношенностью и, как правило, низкой



массой тела они обычно рождаются с повышенными (идентичными показателям их матерей) уровнями креатинина и мочевины и могут иметь в первые-вторые сутки жизни полиурию с соответствующими этому состоянию электролитными нарушениями [7, 20].

Основные рекомендации по ведению беременных на диализе

Анализируя рекомендации по тактике ведения и лечения беременных, находящихся на лечении гемодиализом, можно составить общий алгоритм их наблюдения [5, 7, 9, 13, 22, 40], который включает несколько важных пунктов.

1. Необходимость пребывания пациенток в крупных многопрофильных медицинских центрах, имеющих в своей структуре отделения акушерства, реанимации, неонатологии, интенсивной терапии новорожденных, нефрологии, диализа, лабораторной диагностики.

2. Междисциплинарный подход: совместное наблюдение и лечение пациенток акушерами-гинекологами, диетологом, нефрологом. При этом рекомендации нефролога (коррекция электролитного баланса, индивидуальный подбор режима диализной терапии) могут считаться координирующими и определяющими не только в тактике ведения процедуры гемодиализа, но и в выборе доз медикаментов для поддерживающей внедиализной терапии. Крайне необходимым является психоэмоциональный контакт с пациенткой, от которой само вынашивание беременности требует большого терпения и организованности.

3. Информированность пациентки и ее родственников о большой частоте гестационных осложнений и высокой степени риска их развития, требующих длительной госпитализации и частых лабораторных обследований.

4. Необходимость немедленной коррекции режимов гемодиализа при установлении факта беременности и принятии решения о ее пролонгировании, переход

на ежедневный гемодиализ длительностью более 20 часов в неделю кратностью не менее шести раз в неделю, эффективность которого контролируется показателями азотистого метаболизма накануне диализа; коррекция пищевого рациона.

5. Еженедельные скрининговые исследования показателей электролитов, паратгормона, азотистого метаболизма (креатинин, мочевины), белкового обмена (общий белок, альбумин, С-реактивный белок), состояния свертывающей системы крови, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, печеночных ферментов, протеинурии (при имеющейся остаточной функции почек). В случае развития осложнений (гипертермия, усугубление артериальной гипертензии, присоединение преэклампсии, прогрессирование фетоплацентарной недостаточности, электролитные нарушения, отеки) кратность обследования учащается и осуществляется до и после процедуры гемодиализа.

6. Определение риска хромосомной патологии плода и врожденных аномалий его развития путем УЗ-диагностики в 9–13 недель гестации и 20 недель гестации, а также исследований ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы и бета-хорионического человеческого гонадотропина в 9–13 недель беременности. Необходимо отметить: указанные выше протеин и гонадотропин коррелируют со стадией ХПН, поэтому только их повышение является для таких пациенток нормой [24, 41].

7. Поддержание целевых значений гомеостаза: целевое артериальное давление $\leq 140/85-90$ мм рт. ст., целевой гемоглобин $\geq 100-110$ г/л; целевой гематокрит – 30–35%; коэффициент насыщения трансферина железом $\geq 30\%$, остаточный азот сыворотки крови накануне диализа < 17 ммоль/л или максимально приближен к этому показателю.

8. Применение минимальных доз гепарина во время процедуры гемодиализа.

9. Проведение цервикометрии в сроки 1–20 недель гестации для исключения истмико-цервикальной недостаточности.

10. Обследование пациенток на наличие вирусных инфекций (гепатита В, С, хронической цитомегаловирусной инфекции).

11. Адекватный плодовой мониторинг, включающий проведение УЗИ плода начиная с 26-й недели гестации каждые 10–14 дней (подтверждение соответствия размеров плода срокам гестации, оценка состояния плодовой гемодинамики, веса плода, зрелости и других особенностей плаценты, индекса амниотической жидкости); ежедневный мониторинг кардиотокографии плода и артериального давления пациентки до, во время и после каждой процедуры гемодиализа, выявление и лечение фетоплацентарной недостаточности.

12. Проведение дифференциальной диагностики прибавки веса пациентки, обусловленной прогрессированием беременности, от прибавки веса вследствие гипергидратации при неадекватно подобранном диализном режиме.

13. Применение поддерживающей внедиализной терапии (лечение анемии, гипертензии, инфекционных осложнений, угрозы прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности, нормализация фосфорно-кальциевого обмена).

14. Своевременное родоразрешение пациенток в случаях присоединения преэклампсии, неуправляемой артериальной гипертензии, декомпенсации фетоплацентарной недостаточности. При отсутствии вышеуказанных осложнений возможно пролонгирование беременности до срока, максимально приближенного к доношенному.

15. Возможность родоразрешения через естественные родовые пути при отсутствии показаний для оперативного родоразрешения, идентичных для здоровой беременной.

Заключение

Несмотря на востребованность вынашивания беременности сре-

ди пациенток, получающих лечение гемодиализом, риск акушерских осложнений и плохих перинатальных исходов у таких женщин по-прежнему достаточно высок. Так, для этой группы пациенток характерны высокая частота преждевременных родов (70–100%) [6, 22], синдрома задержки роста плода или рождения детей с низкой массой тела (100%) [22], преэклампсии (19–50%), артериальной гипертензии (67–80%) [42], многоводия (40–71%) [7, 9, 12], респираторного дистресс-синдрома (14–80%) [12], родоразрешения путем кесарева сечения (37–65%) [9, 12].

Благоприятного акушерского исхода можно ожидать при междисциплинарном наблюдении, увеличении времени диализной терапии, достижении низкого

преддиализного уровня азотистых оснований, профилактике преждевременных родов, строгом контроле артериального давления и показателей электролитов, профилактике/лечении инфекционных осложнений, адекватном фетальном мониторинге, лечении анемии.

Из-за отсутствия достаточного количества наблюдений, разнородности режимов гемодиализа тактика ведения беременности у пациенток, находящихся на гемодиализе, до сих пор основывается на эмпирическом опыте врача [22]. В России к этой проблеме присоединяется еще одна: как правило, крупный перинатальный центр и отделение гемодиализа не находятся на одной территории. Это создает множество организационных проблем,

велика вероятность запоздалого оперативного родоразрешения в случае экстренных показаний, диагностированных при фетальном мониторинге, во время или сразу после процедуры гемодиализа.

По-видимому, международная регистрация беременностей пациенток, получающих лечение гемодиализом, – необходимостью, которая становится очевидным фактом. Это поможет ответить на многие вопросы, касающиеся режимов диализного лечения, поддерживающей внедиализной терапии, прогнозирования осложнений беременности и потенциальных заболеваний новорожденных, и в перспективе позволит улучшить исходы беременностей у женщин, получающих лечение диализом. ♡

Литература

1. Никольская И.Г., Новикова С.В., Будыкина Т.С. и др. Беременность у пациенток с хронической почечной недостаточностью: тактика ведения родоразрешения при консервативно-курабельной стадии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12. № 6. С. 21–28.
2. Прокопенко Е., Никольская И. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью (ч. 1) // Врач. 2013. № 8. С. 9–12.
3. Прокопенко Е., Никольская И. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью (ч. 2) // Врач. 2013. № 8. С. 13–18.
4. Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В. и др. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2013. Т. 15. № 2. С. 124–134.
5. Экстрагенитальная патология и беременность. Руководство / под ред. Л.С. Логутовой. М.: Литтерра, 2012.
6. Bahadi A., El Kabbaj D., Guelzim K. et al. Pregnancy during hemodialysis: a single center experience // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2010. Vol. 21. № 4. P. 646–651.
7. Espinoza J., Romero R., Nien J.K. et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 196. № 4. P. 326.e1–326.e13.
8. Levy A., Fraser D., Katz M. et al. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2005. Vol. 122. № 2. P. 182–186.
9. Luders C., Castro M.C., Titan S.M. et al. Obstetric outcome in pregnant women on long-term dialysis: a case series // Am. J. Kidney Dis. 2010. Vol. 56. № 1. P. 77–85.
10. Pipili C., Grapsa E., Koutsobaili A. et al. Pregnancy in dialysis-dependent women – the importance of frequent dialysis and collaborative care: a case report // Hemodial. Int. 2011. Vol. 15. № 3. P. 306–311.
11. Hladunewich M., Hercz A.E., Keunen J. et al. Pregnancy in end stage renal disease // Semin. Dial. 2011. Vol. 24. № 6. P. 634–639.
12. Asamiya Y., Otsubo S., Matsuba Y. et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age // Kidney Int. 2009. Vol. 75. № 11. P. 1217–1222.
13. Harrington K., Fayyad A., Thakur V. et al. The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 23. № 1. P. 50–55.
14. Руководство по диализу / под ред. Дж.Т. Даугирдас, П.Дж. Блейк, Т.С. Инг / пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова, В.Ю. Шило. 3-е изд. Тверь: Триада, 2003.
15. Хатишук А.Х., Османов А.Х., Мамхегова Т.Р. Ведение беременности у пациенток на диализе // Нефрология и диализ. 2005. Т. 7. № 2. С. 177–180.
16. Bailie G.R., Elder S.J., Mason N.A. et al. Sexual dysfunction in dialysis patients treated with antihypertensive or antidiuretic medications: results from the DOPPS // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22. № 4. P. 1163–1170.
17. Chan C.T. Nocturnal hemodialysis: an attempt to correct the ‘unphysiology’ of conventional intermittent renal replacement therapy // Clin. Invest. Med. 2002. Vol. 25. № 6. P. 233–235.
18. Furaz-Czerpak K.R., Fernandez-Juarez G., Moreno-de la Higuera M.A. et al. Pregnancy in women on chronic dialysis: a review // Nefrologia. 2012. Vol. 32. № 3. P. 287–294.
19. Hou S. Pregnancy in women treated with dialysis: lessons from a large series over 20 years // Am. J. Kidney Dis. 2010. Vol. 56. № 1. P. 5–6.



20. Furaz Czerpak K.R., Puente Garcia A., Corchete Prats E. et al. Successful pregnancy in a patient with chronic renal failure undergoing haemodialysis // *Nefrologia*. 2011. Vol. 31. № 2. P. 219–221.
21. Hou S. Pregnancy in women on dialysis: is success a matter of time? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 2. P. 312–313.
22. Piccoli G.B., Conijn A., Consiglio V. et al. Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. № 1. P. 62–71.
23. Вишнеvский К.А., Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Антикоагуляция на гемодиализе: перспективы применения низкомолекулярных гепаринов в оптимизации диализа // *Клиническая нефрология*. 2013. № 3. С. 38–41.
24. Barua M., Hladunewich M., Keunen J. et al. Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 2. P. 392–396.
25. Hou S. Historical perspective of pregnancy in chronic kidney disease // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2007. Vol. 14. № 2. P. 116–118.
26. Sibai B.M., Stella C.L. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 200. № 5. P. 481.e1–481.e7.
27. Hou S. Pregnancy in dialysis patients: where do we go from here? // *Semin. Dial.* 2003. Vol. 16. № 5. P. 376–378.
28. Reddy S.S., Holley J.L. The importance of increased dialysis and anemia management for infant survival in pregnant women on hemodialysis // *Kidney Int.* 2009. Vol. 75. № 11. P. 1133–1134.
29. Buckner C.L., Wilson L., Papadea C.N. An unusual cause of elevated serum total beta hCG // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2007. Vol. 37. № 2. P. 186–191.
30. Hofmeyr G.J., Atallah A.N., Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 19. № 3. CD001059.
31. Hou S. Modification of dialysis regimens for pregnancy // *Int. J. Artif. Organs.* 2002. Vol. 25. № 9. P. 823–826.
32. Holley J.L., Reddy S.S. Pregnancy in dialysis patients: a review of outcomes, complications, and management // *Semin. Dial.* 2003. Vol. 16. № 5. P. 384–388.
33. Hussain S., Savin V., Piering W. et al. Phosphorus-enriched hemodialysis during pregnancy: Two case reports // *Hemodial. Int.* 2005. Vol. 9. № 2. P. 147–152.
34. Shemin D. Dialysis in pregnant women with chronic kidney disease // *Semin. Dial.* 2003. Vol. 16. № 5. P. 379–383.
35. Vazquez-Rodriguez J.G. Hemodialysis and pregnancy: technical aspects // *Cir. Cir.* 2010. Vol. 78. № 1. P. 99–102.
36. Chou C.Y., Ting I.W., Lin T.H., Lee C.N. Pregnancy in patients on chronic dialysis: a single center experience and combined analysis of reported results // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. Vol. 136. № 2. P. 165–170.
37. Dixon J.C., Kinney G.A., Block C., Daley V. Chronic kidney disease and dialysis management in a pregnant woman // *Dial. Transplant.* 2006. Vol. 35. № 6. P. 372–374.
38. Haase M., Morgera S., Bamberg C. et al. A systematic approach to managing pregnant dialysis patients – the importance of an intensified haemodiafiltration protocol // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. № 11. P. 2537–2542.
39. Shan H.Y., Rana S., Epstein F.H. et al. Use of circulating antiangiogenic factors to differentiate other hypertensive disorders from preeclampsia in a pregnant woman on dialysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 51. № 6. P. 1029–1032.
40. Malik G.H., Al-Harbi A., Al-Mohaya S. et al. Pregnancy in patients on dialysis – experience at a referral center // *J. Assoc. Physicians India.* 2005. Vol. 53. P. 937–941.
41. Coomarasamy A., Honest H., Papaioannou S. et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 101. № 6. P. 1319–1332.
42. Leypoldt J.K., Jaber B.L., Zimmerman D.L. Predicting treatment dose for novel therapies using urea standard Kt/V // *Semin. Dial.* 2004. Vol. 17. № 2. P. 142–145.

акушерство

Pregnancy in Patients with End-Stage Kidney Failure Receiving Program Hemodialysis

I.G. Nikolskaya¹, Ye.I. Prokopenko²

¹ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

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

There have been analyzed publications of the recent years presenting principles for maintenance of pregnant women with end-stage kidney failure receiving hemodialysis. Owing to advances in technology of renal replacement therapy it allowed to increase fertility in women receiving hemodialysis. Arguments proving a possibility for carrying a pregnancy in patients with end-stage kidney failure receiving hemodialysis are provided. Such patients are needed in performing an individually selected replacement therapy, and daily hemodialysis is the most appropriate mode. Level of hemoglobin, hematocrit must be checked at regular basis in such patients, with early detection of pre-eclampsia and feto-placental insufficiency, carefully monitoring dietary regimen, and providing non-dialysis therapy. Here, we propose a general algorithm for observation and maintenance of pregnant women with end-stage kidney failure receiving hemodialysis.

Key words: pregnancy, end-stage kidney failure, hemodialysis, individually selected hemodialysis mode

¹ Ивановская государственная медицинская академия

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

³ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

О профилактической, лечебной и избыточной дозе омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в прегравидарный период, во время беременности и кормления грудью

О.А. Громова^{1, 2}, И.Ю. Торшин², О.А. Лиманова^{1, 2}, В.Н. Серов³

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

Препараты на основе высокоочищенных стандартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот представляют собой один из наиболее перспективных, но малоиспользуемых резервов для профилактики патологий беременности и осложняющих беременность соматических заболеваний. Высокая эффективность и безопасность терапевтического применения стандартизированных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот обусловлена наличием параллельных молекулярных механизмов регуляторного воздействия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на воспаление, функцию эндотелия, коагуляцию, агрегацию тромбоцитов, вазоспазм (в том числе спиральных артерий плаценты). Эффективное лечебное воздействие омега-3 полиненасыщенных жирных кислот может быть осуществлено только при поступлении в организм достаточного их количества (900–1200 мг/сут) в таких формах, как докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты. В статье рассмотрены данные клинических исследований по использованию профилактических доз (до 300 мг/сут) омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, направленных на достижение желаемых терапевтических эффектов.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, беременность, осложнения беременности, докозагексаеновая кислота, эйкозапентаеновая кислота

Введение

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (в форме докозагексаеновой (ДГК) и эйкозапентаеновой (ЭПК) кислот) не только с успехом обеспечивают нормальное течение беременности, но и эффективно используются в профилактике и лечении осложнений беременности. Результаты когортных исследований многоцентровых исследований дают основание применять омега-3 ПНЖК для профилактики и в терапии акушерских осложнений (привычное невынашивание [1], преждевременные роды, тромбофилические нарушения с развитием плацентарной недостаточности, задержка внутриутробного развития), а также в лечении послеродовых депрессий [2]. ПНЖК трансформируются посредством каскада арахидоновой кислоты. Однако в отличие от самой арахидоновой кислоты омега-3 ПНЖК ингибируют ее каскад, предотвращая синтез провоспалительных молекул.



Омега-3 ПНЖК противостоят провоспалительным эффектам арахидоновой кислоты путем вытеснения, конкурентного ингибирования и непосредственного противодействия. В результате этого уменьшается синтез простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов и снижается воспаление [3]. В экспериментальных исследованиях были выявлены дополнительные физиологические эффекты омега-3 ПНЖК: уменьшение экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, подавление хемотаксиса, активация лейкоцитов (вследствие снижения провоспалительных цитокинов) и нормализация нарушенного ритма сокращений сердца. Противовоспалительное, антитромботическое и антиапоптотическое и антиоксидантное действие омега-3 ПНЖК [4] может быть осуществлено только при условии достаточного суточного потребления нутриента (из пищи или путем дополнительного приема специальных препаратов). В этой связи во многих странах введены нормы потребления омега-3 ПНЖК как эссенциального микронутриента, в том числе во время беременности. Согласно международным рекомендациям необходимое количество омега-3 ПНЖК колеблется от 0,5–2 до 3 г/сут. При этом содержание таких форм омега-3 ПНЖК, как ЭПК и ДГК, должно быть не менее 500 мг/сут в соотношении 2 : 1 [5]. По результатам независимого опроса, в России препараты омега-3 ПНЖК принимают не более 1% беременных. Точных данных, к сожалению, нет (в настоящее время проводится скрининг-исследование по оценке потребления омега-3 ПНЖК в рационе питания беременных в Ивановской государственной медицинской академии). Можно предположить, что ситуация с потреблением омега-3 ПНЖК беременными в среднем по России сравнима с таковой в развивающихся странах [6–11]. Принимая во внимание низкую обеспеченность большинства беременных омега-3 ПНЖК, не-

обходимость использования специальных препаратов на основе омега-3 ПНЖК очевидна. В настоящее время остро стоит вопрос выбора наиболее подходящего препарата и, что не менее важно, оптимальной дозировки этого препарата в каждом конкретном случае.

Заметим, что традиционная осторожность в отношении внедрения новых лекарственных препаратов в акушерско-гинекологическую практику часто переносится на нутритивные препараты на основе витаминов, микроэлементов, омега-3 ПНЖК. Так, если применение омега-3 ПНЖК для профилактики сердечно-сосудистой патологии исследуется уже более 30 лет и имеет уровень доказательности класса А, то в акушерстве эти препараты только начинают внедряться.

В настоящей работе приведены данные клинических и доказательных исследований, свидетельствующие о перспективах использования определенных дозировок стандартизированных лекарственных средств, содержащих омега-3 ПНЖК, для нутритивной поддержки беременности.

Общетерапевтическое применение определенных дозировок омега-3 ПНЖК в различных группах пациентов

В целом терапевтическая доза омега-3 ПНЖК для взрослых (старше 18 лет) составляет 1000–3000 мг/сут. Дозы 1000–1500 мг/сут могут успешно использоваться в терапии таких заболеваний, как инфаркт миокарда, синдром поликистозных яичников и дегенерация макулы.

Наиболее изучено применение омега-3 ПНЖК в кардиологической практике. По данным рандомизированных исследований типа «случай – контроль» и проспективных исследований, прием омега-3 ПНЖК действительно снижал риск инфаркта миокарда и внезапной остановки сердца [12]. Например, в исследовании GISSI-Prevenzione (n = 11 324, три с половиной года наблюде-

Омега-3 ПНЖК в Омегамаме (150 мг в одной капсуле) представлены практически полностью в виде ДГК. Соотношение ДГК : ЭПК крайне высоко (7 : 1), что оптимально и для матери, и для развивающегося плода, так как ДГК обладает антиапоптотическими и иммуномодулирующими свойствами

ния) этиловые эфиры омега-3 ПНЖК эффективно снижали смертность у пациентов после недавнего инфаркта миокарда. Положительный эффект приема омега-3 ПНЖК в дозах порядка 1000 мг/сут наблюдался вне зависимости от сопутствующих патологий, привычек или других видов терапевтического вмешательства [13].

Синдром поликистозных яичников – распространенное расстройство эндокринной функции у женщин, связанное с существенным повышением риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Прием 1200 мг/сут омега-3 ПНЖК (четыре капсулы по 180 мг ЭПК + 120 мг ДГК) или плацебо в течение восьми недель значительно увеличивал сывороточные уровни адипонектина (p = 0,003), вызывал снижение повышенных уровней глюкозы (p < 0,001), инсулина (p = 0,002), общего холестерина (p = 0,002) и холестерина липопротеинов низкой плотности (p = 0,003) по сравнению с плацебо. Сывороточные уровни триглицеридов также значительно снизились (p = 0,024), а уровни липопротеинов высокой плотности увеличились (p = 0,018) [14]. Омега-3 ПНЖК – эссенциальный нутриент, необходимый для нормального развития нервной системы и зрительного анализатора плода и новорожденного. Каждый год возрастает число детей с нарушениями функции зре-

ния и перинатальной энцефалопатией – заболеваниями, во многом обусловленными дефицитом омега-3 ПНЖК [15]. Данные доказательной медицины указывают на значительное увеличение остроты зрения новорожденных при приеме ПНЖК. У детей, чьи матери получали ПНЖК (ДГК) во время беременности и лактации, отмечается более высокая острота зрения [16]. Кроме того, терапевтическая доза омега-3 ПНЖК 1000 мг/сут может успешно использоваться для остановки процесса макулярной дегенерации. Установлено, что ежедневный прием ДГК 840 мг + ЭПК 270 мг в течение трех лет приводил к накоплению омега-3 ПНЖК в эритроцитах и снижению заболеваемости хориоидной неоваскуляризацией глаза [17].

Более высокие дозы омега-3 ПНЖК (2000–3000 мг/сут) используются в терапии таких тяжелых заболеваний, как геморрагический инсульт и сахарный диабет 2 типа. В рандомизированном исследовании пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство в течение 72 часов с момента появления субарахноидального кровоизлияния, получали 2700 мг/сут ЭПК в течение 30 суток после операции. Многофакторный анализ показал, что скорректированное отношение шансов составляет 0,39 (95% ДИ 0,17–0,89, $p = 0,028$) для симптоматического вазоспазма при приеме данной дозы ЭПК [18].

Из омега-3 ПНЖК образуется широкий спектр противовоспалительных молекул – резолвинов, способствующих нормальному физиологическому процессу прекращения воспаления при сахарном диабете. Например, прием омега-3 ПНЖК 2720 мг/сут (1548 мг ЭПК + 828 мг ДГК + 338 мг других омега-3 ПНЖК, всего три капсулы в день) в рандомизированном исследовании способствовал снижению провоспалительных интерлейкинов 2, фактора некроза опухоли альфа в плазме крови в группе 84 пациентов (45–85 лет) с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с контролем ($p < 0,01$) [19].

Заметным терапевтическим эффектом обладают и более низкие дозы омега-3 ПНЖК. Так, прием ДГК в течение шести месяцев в дозах 250 и 500 мг/сут в группе 60 детей с неалкогольной жировой болезнью печени достоверно по сравнению с плацебо снижал степень тяжести течения заболевания. При этом дозы 250 и 500 мг/сут в равной степени уменьшали выраженность стеатоза печени. Эффект приема препарата сохранялся практически неизменным по крайней мере в течение последующих 18 месяцев ($p = 0,02$) [20].

Различные дозировки омега-3 ПНЖК при беременности

Состав ПНЖК влияет на рост и состав тела плода. Ежедневный прием 1200 мг омега-3 ПНЖК в группе 208 здоровых беременных женщин на ранних сроках беременности достоверно повышал уровень ДГК в эритроцитах. Вместе с тем более высокий уровень ДГК в эритроцитах на 32-й неделе беременности положительно коррелировал с нормальной (а не пониженной) массой тела плода при рождении [21]. Следует отметить, что избыток омега-3 ПНЖК (превышение суточных доз более чем в четыре раза) при беременности нежелателен. В исследовании с участием 2109 беременных была установлена возможность снижения массы тела плода при рождении (на 23–166 г) на фоне приема очень высоких доз омега-3 ПНЖК (более 3–5 г/сут), то есть при превышении суточных потребностей в четыре – десять раз. При приеме 420 мг ЭПК + 1620 мг ДГК (шесть капсул по 70 мг ЭПК + 270 мг ДГК) у пациентов с ожирением отмечено достоверно более выраженное снижение массы тела ($p = 0,024$) и индекса массы тела ($p = 0,027$), преимущественно у женщин [22]. В датском исследовании ($n = 12\ 373$) была установлена связь между низкими концентрациями омега-3 ПНЖК в плазме крови и более низким весом новорожденных, соотно-

шение шансов составило 1 : 4 [23]. Исследование с участием 182 беременных показало, что увеличение уровня ПНЖК на 1% соответствовало увеличению срока вынашивания на 1,5 дня [24]. В другом исследовании ($n = 533$) прием 2700 мг/сут омега-3 ПНЖК также удлинял время гестации на 6,4 дня [25].

В другом исследовании 145 женщин принимали 1600 мг ЭПК + 1100 мг ДГК, что превышало суточную потребность в 34 раза. Было установлено, что распространенность пищевой аллергии была ниже в группе омега-3 ПНЖК по сравнению с группой плацебо (2 и 15% соответственно, $p < 0,05$). Распространенность IgE-экземы в группе, получавшей омега-3 ПНЖК, составила 8%, а в группе плацебо – 24% ($p < 0,05$) [26, 27].

Омега-3 ПНЖК в лечении тромбофилии у беременных

Нарушения процессов регуляции воспаления и тромбофилия играют основную роль в развитии патологий беременности. Фармакотерапия традиционно включает дипиридамол (антиагрегант), аспирин (антиагрегант) и отчасти противовоспалительное действие (антикоагулянтную терапию (препараты микродозированного гепарина). Прием этих препаратов дает определенную нагрузку на выводящие системы организма (печень и почки) и в ряде случаев сопровождается побочными эффектами. Кроме того, у некоторых пациенток эффект от подобной терапии не наблюдается. Таким образом, актуальность поиска эффективных и безопасных средств, снижающих воспаление и тромбофилию, очевидна.

Прием в течение четырех недель 1200 мг/сут омега-3 ПНЖК преимущественно в форме ЭПК (1000 мг ЭПК + 200 мг ДГК) или преимущественно в форме ДГК (200 мг ЭПК + 1000 мг ДГК) приводил к достоверному уменьшению агрегации по сравнению с плацебо (-12%, $p = 0,016$). При этом ЭПК в большей степени уменьшала аг-



регацию тромбоцитов у мужчин (-18%, $p = 0,005$), а ДГК – у женщин (-19%, $p = 0,001$) [28].

Прием 640 мг/сут омега-3 ПНЖК (520 мг ДГК + 120 мг ЭПК) в течение четырех недель в группе 40 здоровых добровольцев и 16 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями существенно уменьшал аденозиндифосфат-индуцированную ($p = 0,036$) и адреналин-индуцированную ($p = 0,013$) агрегацию тромбоцитов [29].

Механизмы воздействия омега-3 ПНЖК на различные патофизиологические процессы, приводящие в конечном счете к тромбозам, основаны на исследованиях по фундаментальной медицине и экспериментальной фармакологии (рисунок) [30]. По данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований, омега-3 ПНЖК существенно снижают агрегационную способность тромбоцитов, значительно улучшают параметры коагуляции (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, активность факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII и антитромбина III) и параметры фибринолиза (плазминоген, тканевый активатор плазминогена, альфа-2-ингибитор плазмина и ингибитор активатора плазминогена). На фоне приема омега-3 ПНЖК снижаются уровни триглицеридов в плазме и активации тромбоцитов, агрегации тромбоцитов, а также плазменные уровни фибриногена и фактора V [31].

Тридцать здоровых добровольцев получали ЭПК и ДГК всего 3400 мг/сут в течение 28 дней. Омега-3 ПНЖК не столько снижали уровни тромбоцитов (на 6,3%), сколько уменьшали активацию тромбоцитов посредством коллагена (на 50%) [32].

Повышенные уровни гомоцистеина, фактора VIII и фактора Виллебранда в плазме крови являются факторами риска тромбозов и в значительной мере зависят от адекватности пищевого

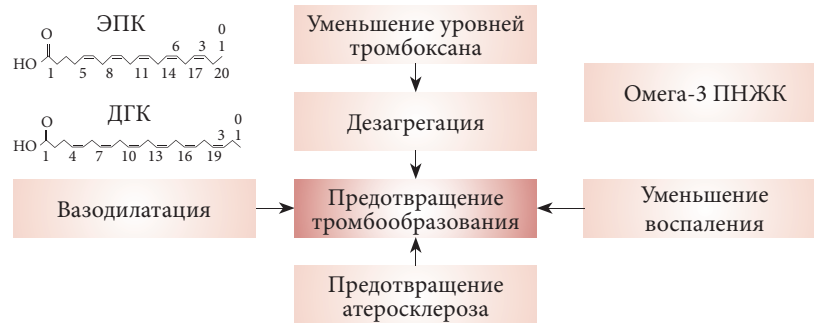


Рис. Механизмы воздействия омега-3 ПНЖК, предотвращающие тромбозы

рациона. В проспективном исследовании ARIC в течение 12 лет наблюдали 14 962 взрослых среднего возраста. За этот срок было зарегистрировано 196 случаев венозной тромбозии. Потребление рыбы один или более раз в неделю коррелировало с 30–45%-ным снижением риска тромбозии, в то время как потребление красного жареного мяса двукратно повышало риск венозной тромбозии [33].

Использование стандартизированных форм омега-3 ПНЖК перспективно в комбинированной терапии, направленной на снижение риска атеросклероза и протромботических состояний. Группа из 42 пациентов с сочетанной гиперлипидемией (уровень триглицеридов сыворотки 2,0–15,0 ммоль/л, сывороточный холестерин > 5,3 ммоль/л) после трехмесячного периода нормализации диеты получали лечение аторвастатином 10 мг/сут в течение 10 недель. В течение последних пяти недель пациенты были рандомизированы на две группы: в первой группе дополнительно назначали омега-3 ПНЖК по 1680 мг/сут, во второй – плацебо (кукурузное масло). Дополнительный прием препарата омега-3 ПНЖК вызвал дальнейшее снижение концентрации фактора FVIIa, а также уровня и активности фактора FVII [34].

Омега-3 ПНЖК уменьшают активность тромбоцитов и у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших

чрескожное коронарное вмешательство. Группа из 62 пациентов, получавших стандартную антиагрегантную терапию (аспирин 75 мг/сут, клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг, затем по 75 мг/сут), были рандомизированы на две группы: получение дополнительной дозы этилового эфира омега-3 в количестве 1000 мг/сут ($n = 32$) или плацебо ($n = 30$). Функция тромбоцитов была измерена трансмиссионной световой агрегометрией с аденозиндифосфатом и арахидоновой кислотой в качестве стимуляторов тромбообразования. После одного месяца лечения омега-3 ПНЖК максимальная агрегация тромбоцитов, вызванная 20 мкмоль/л аденозиндифосфата, была на 10% ниже по сравнению с контрольной группой ($p = 0,029$) [35].

В исследовании когорты из 485 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца все участники принимали низкие дозы аспирина (от 75 до 162 мг/сут) в течение одной недели. Пациенты были обследованы на аспирирезистентность с использованием анализа VerifyNow Aspirin и тестов на агрегацию тромбоцитов. Аспирирезистентность устанавливалась при наличии двух из трех критериев:

- 1) балл по шкале VerifyNow более 550;
- 2) агрегация тромбоцитов, вызванная 0,5 мг/мл арахидоновой кислоты, $\geq 20\%$;
- 3) агрегация тромбоцитов, вызванная 10 мкмоль/л аденозиндифосфата, $\geq 70\%$.

акушерство

У 30 (6,2%) пациентов была выявлена аспириновая резистентность. Они были рандомизированы на получение либо низких доз аспирина и омега-3 ПНЖК (4 г/сут), либо аспирина в дозе 325 мг/сут. После 30 дней лечения пациенты прошли повторное обследование. В обеих группах наблюдалось значительное сокращение числа пациентов с резистентностью к аспирину, снижение уровней тромбксана В2 в плазме (на 57% в группе принимавших омега-3 и на 40% в группе принимавших аспирин) [36].

В итальянском исследовании было установлено, что эффективность омега-3 ПНЖК сравнима с эффективностью малых доз аспирина у женщин с антифосфолипидным синдромом. Роды в срок произошли у 80% женщин, принимавших аспирин, и у 74% женщин, принимавших омега-3 ПНЖК [37]. Представляется перспективным изучение совместного назначения малых доз аспирина и омега-3 ПНЖК с целью повышения эффективности терапии антифосфолипидного синдрома.

В Научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН (Санкт-Петербург) проанализирован клинический опыт использования капсул «9 месяцев. Омегамама» у беременных с высоким риском развития сосудистых осложнений и у беременных с гестозом легкой/средней степени в третьем триместре. В основной группе пациентки принимали добавку «9 месяцев. Омегамама» (две капсулы два раза в день, постоянно в течение всего третьего триместра). В контрольной группе проводилась стандартная комплексная профилактика эндотелиальной дисфункции тем или иным поливитаминным комплексом (Элевитом, Витрумом, Мульти-табсом – одна таблетка в день постоянно, Магне В6 Форте – по одной таблетке три раза в день, не менее одного месяца в триместр).

В основной группе гестоз отсутствовал в 53% случаев, легкая фор-

ма гестоза зарегистрирована у 47% беременных, в группе сравнения – 16 и 72% соответственно. Кроме того, если в основной группе формы гестоза средней и тяжелой степени не наблюдались, то в группе сравнения случаи гестоза средней степени отмечены у 8% пациенток, а тяжелой степени – у 4%.

Капсулы «9 месяцев. Омегамама» значительно нормализовали липидный профиль и коагулограмму пациенток по сравнению с группой контроля. В частности, снижались уровни триглицеридов (от 342 ± 15 до 308 ± 13 мг/дл), общего холестерина (от 272 ± 6 до 243 ± 5 мг/дл), повышался уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (от 52 ± 2 до 59 ± 2 мг/дл). На фоне приема омега-3 ПНЖК достоверно увеличилось время свертывания (с $27 \pm 0,7$ до $36 \pm 0,5$ с) и снизились уровни фибриногена (с $5,8 \pm 0,2$ до $4,1 \pm 0,1$ г/л).

Следует отметить: на фоне стандартной терапии преждевременное родоразрешение имело место в 22% случаев, а при приеме капсул «9 месяцев. Омегамама» – только у 12,5% женщин. Состояние новорожденных по шкале Апгар оценивалось в среднем в $5,5 \pm 2$ балла в контрольной группе и $7,3 \pm 0,5$ балла в основной. Прием капсул «9 месяцев. Омегамама» способствовал достоверной нормализации массы тела новорожденного (в среднем 2457 ± 48 г в основной группе и 2075 ± 56 г в группе сравнения). Кроме того, 15% новорожденных, матери которых не получали поддержку омега-3 ПНЖК, находились на искусственной вентиляции легких, в то время как ни один

ребенок в основной группе не имел показаний для проведения искусственной вентиляции легких [38].

Выбор препаратов омега-3 ПНЖК для беременных: практические рекомендации

В России компенсация микронутриентной недостаточности у беременных, как правило, осуществляется специализированными витаминно-минеральными комплексами (Элевит Пронаталь, Витрум Пренатал форте, Компливит Мама). В последнее время появились витаминно-минеральные комплексы для беременных, содержащие от 90 до 200 мг омега-3 ПНЖК в правильной, так называемой акушерской пропорции (содержание ДГК превышает содержание ЭПК). Однако такие количества омега-3 ПНЖК ориентированы на дополнение хорошего (с точки зрения содержания омега-3) рациона питания у женщин, не имеющих соматической патологии и патологии беременности. В то же время стандартизированные по ДГК и ЭПК препараты омега-3 ПНЖК, имеющие доказательную базу эффективного применения, используются нечасто.

Европейский сертификат качества для применения у беременных имеет субстанция MEG-3 (DSM, Швейцария) и производимая на основании этой субстанции добавка «9 месяцев. Омегамама». Следует подчеркнуть, что DSM имеет не только европейский статус фармацевтической субстанции, но и европейский сертификат фармакологического качества Ph/Eur для применения у беременных.

Прием Омегамамы от 900 мг/сут (две капсулы три раза в день) до 1200 мг/сут (две капсулы четыре раза в день) в сочетании с органическим магнием в виде цитрата магния в течение трех-четырех месяцев беременности приводил к редукции кист головного мозга, в ряде случаев вплоть до полного исчезновения

9
МЕСЯЦЕВ

ВРЕМЯ ДУМАТЬ ЗА ДВОИХ



ЛИНИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ

Крем для профилактики и коррекции растяжек

Предотвращает образование новых растяжек и способствует уменьшению имеющихся. Содержит эффективную систему липидов с активными пептидами эластина и сои, придающими упругость. Натуральное масло грейпфрута тонизирует, эффективно стимулирует кровообращение и лимфоотток. **Предупреждает появление целлюлита.**

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.32.001.E.054417.12.11 от 29.12.11

Рекомендуется использовать ежедневно, 1-2 раза в день



Фолиевая кислота - эффективная и безопасная дозировка

Специально разработана для женщин, планирующих материнство, и беременных. Содержит эффективную и безопасную дозировку - 400 мкг высокоочищенной фолиевой кислоты производства компании DSM (Швейцария). Прием 400-800 мкг фолиевой кислоты в день рекомендован ВОЗ для профилактики пороков развития плода.

Регистрационный номер ЛСР-005902/08

Рекомендуется принимать по 1 таблетке в день во время планирования и в 1 триместре беременности



Омегамама - для будущего гения

Регулярное применение ОМЕГАМАМА во время беременности обеспечивает полноценное развитие центральной нервной системы плода. Влияет на дальнейшее полноценное развитие мозга и системы органов зрения ребенка. Предотвращает послеродовую депрессию.

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.000641.02.13 от 01.02.2013г. *

Рекомендуется принимать по 1 капсуле во время еды, 2 раза в день во время беременности и кормления грудью



На правах рекламы.

ОАО «Валента Фарм», 141101, Московская обл., г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2
Тел.: +7 (495) 933 48 62, 933 60 80, факс +7 (495) 933 60 81 в сотрудничестве с Компанией «Ю-Би-Эм Клиник СА» (UBM Clinic SA), via E.Bossi 6, Postbox 3242, 6901, Switzerland.

УЗНАЙ О ЛИНИИ БОЛЬШЕ
www.9-mes.ru

*

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

ПНЖК в добавке «9 месяцев. Омегамама» представлены практически полностью в виде ДГК (соотношение ДГК : ЭПК – 7 : 1), что оптимально для матери и важно для обеспечения оптимального нервно-психического развития будущего ребенка [15]. ДГК- и ЭПК-субстанции защищены от окисления посредством добавления альфа-, бета- и гамма-токоферолов, аскорбилпальмитата и лимонной кислоты. Субстанция готовится на основе экстракта жира из анчоусов и сардин. Эти виды рыб имеют короткий жизненный цикл и практически не накапливают токсичных металлов (ртуть, кадмий и т.д.). В двух капсулах добавки «9 месяцев. Омегамама» содержится 300 мг ПНЖК, что соответствует рекомендованной суточной потребности в ПНЖК (200–400 мг) и 40% рекомендованной суточной потребности в ДГК (700 мг).

В 2012 г. Российское общество акушеров-гинекологов издало информационное письмо, регламентирующее индивидуальный подход к дозированию препаратов омега-3 ПНЖК для беременных (на примере добавки капсул «9 месяцев. Омегамама», поскольку «...омега-3 ПНЖК в Омегамаме представлены практически полностью в виде ДГК. Соотношение ДГК : ЭПК крайне высоко (7 : 1), что оптимально и для матери, и для развивающегося плода, так как ДГК обладает антиапоптогическими и иммуномодулирующими свойствами. Содержание омега-3 ПНЖК в одной капсуле Омегамамы составляет 150 мг...»). При физиологической беременности рекомендовано использовать две капсулы добавки «9 месяцев. Омегамама» в сутки (300 мг омега-3 ПНЖК). При осложненной беременности и при сопутствующей соматической патологии дозу можно увеличить до шести – восьми капсул (900–1200 мг) в сутки. Российское общество акушеров-гинекологов также рекомендует обязательно включать прием капсул «9 месяцев. Омегамама» в комплекс терапев-

тических мер для профилактики фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии и осложнений беременности.

Таким образом, при нормальной беременности и отсутствии соматической патологии витаминно-минеральные комплексы, не содержащие омега-3 ПНЖК, следует дополнять приемом двух капсул добавки «9 месяцев. Омегамама» (300 мг/сут). При использовании витаминно-минеральных комплексов, содержащих ту или иную дозу омега-3 ПНЖК (например, 200 мг омега-3 ПНЖК в Наталбене Супра или Фемибионе II), дополнительно следует принимать одну капсулу добавки «9 месяцев. Омегамама» в день (150 мг/сут).

При патологии беременности и соматической патологии использование любых витаминно-минеральных комплексов для беременных, в том числе содержащих ту или иную дозу омега-3 ПНЖК, следует дополнять приемом капсул «9 месяцев. Омегамама» так, чтобы суммарная доза омега-3 ПНЖК составляла от 900 до 1200 мг/сут (шесть – восемь капсул в сутки). Эта рекомендация хорошо себя показала при ведении сложных клинических случаев повторно беременных женщин с дефицитом соединительной ткани в анамнезе, у которых в первых родах родились дети с кистами головного мозга и неврологической патологией разной степени тяжести [39, 40].

Прием добавки «9 месяцев. Омегамама» от 900 мг/сут (две капсулы три раза в день) до 1200 мг/сут (две капсулы четыре раза в день) в сочетании с органическим магнием в виде цитрата магния в течение трех-четырех месяцев беременности приводил к редукции кист головного мозга, в ряде случаев вплоть до полного исчезновения. Адекватный (необходимый и достаточный) уровень потребления омега-3 ПНЖК в виде ДГК позволяет существенно улучшать прогноз беременности у женщин с отягощенным воспалительным анамнезом, страдающих дисплазией соединительной ткани, улучшать прогноз жизни

и нервно-психического и интеллектуального развития новорожденных.

Заключение

Следует отметить высокую безопасность использования омега-3 ПНЖК во время беременности. Омега-3 ПНЖК являются не просто фармацевтическим препаратом, а имеют статус эссенциального микронутриента. Юридически установленными в Российской Федерации нормами предписано потребление 700 мг/сут омега-3 в форме ДГК и 600 мг/сут омега-3 в форме ЭПК. Широкое распространение дефицита потребления омега-3 ПНЖК (менее 30% от рекомендуемой суточной нормы) среди россиянок репродуктивного возраста ведет к нарушению регуляции процессов воспаления и формированию тромбофилии. Как следствие, эффективность противовоспалительной, антикоагулянтной и антиагрегантной фармакотерапии снижается. Именно поэтому использование высокоочищенных стандартизированных форм омега-3 ПНЖК весьма перспективно для преодоления резистентности конкретных пациентов к аспирину и другим антиагрегантам.

Для профилактики и лечения гестоза и тромбофилии у беременных рекомендуется использовать капсулы «9 месяцев. Омегамама», содержащие омега-3 ПНЖК преимущественно в виде ДГК. Кроме этого, прием капсул «9 месяцев. Омегамама» может быть рекомендован для коррекции неидеального уровня потребления беременными ДГК и ЭПК. В России у женщин с патологией беременности в виде тромбофилии, гестоза обеспеченность омега-3 ПНЖК в виде ДГК недостаточна для покрытия возрастных потребностей в этом микронутриенте. Физиологическая обеспеченность ДГК – одно из определяющих условий для профилактики гестоза и тромбофилии у беременных; а также для развития мозга, зрения, иммунной системы плода. ❁

Литература

1. *Rump P., Mensink R.P., Kester A.D., Hornstra G.* Essential fatty acid composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73. № 4. P. 797–806.
2. *Hibbeln J.R.* Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis // *J. Affect. Disord.* 2002. Vol. 69. № 1–3. P. 15–29.
3. *Fritsche K.* Fatty acids as modulators of the immune response // *Annu. Rev. Nutr.* 2006. Vol. 26. P. 45–73.
4. *Gonzalez-Periz A., Planaguma A., Gronert K. et al.* Docosahexaenoic acid (DHA) blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: protectin D1 and 17S-hydroxy-DHA // *FASEB J.* 2006. Vol. 20. № 14. P. 2537–2539.
5. *Sanz Paris A., Marí Sanchis A., García Malpartida K. et al.* Proposed profile of omega 3 fatty acids in enteral nutrition // *Nutr. Hosp.* 2012. Vol. 27. № 6. P. 1782–1802.
6. *Peng Y., Zhou T., Wang Q. et al.* Fatty acid composition of diet, cord blood and breast milk in Chinese mothers with different dietary habits // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids.* 2009. Vol. 81. № 5–6. P. 325–330.
7. *Mardones F., Urrutia M.T., Villarroel L. et al.* Effects of a dairy product fortified with multiple micronutrients and omega-3 fatty acids on birth weight and gestation duration in pregnant Chilean women // *Public Health Nutr.* 2008. Vol. 11. № 1. P. 30–40.
8. *Yakes E.A.* Polyunsaturated fatty acid intake and status of breast fed and non-breast fed bangladeshi children 24–47 months of age [PhD thesis]. Davis: University of California, 2010.
9. *Muthayya S., Dwarkanath P., Thomas T. et al.* The effect of fish and omega-3 LCPUFA intake on low birth weight in Indian pregnant women // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 63. № 3. P. 340–346.
10. *Parra-Cabrera S., Stein A.D., Wang M. et al.* Dietary intakes of polyunsaturated fatty acids among pregnant Mexican women // *Matern. Child Nutr.* 2011. Vol. 7. № 2. P. 140–147.
11. *Nyuar K.B., Min Y., Ghebremeskel K. et al.* Milk of northern Sudanese mothers whose traditional diet is high in carbohydrate contains low docosahexaenoic acid // *Acta Paediatr.* 2010. Vol. 99. № 12. P. 1824–1827.
12. *Richardson E.S., Iaizzo P.A., Xiao Y.F.* Electrophysiological mechanisms of the anti-arrhythmic effects of omega-3 fatty acids // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2011. Vol. 4. № 1. P. 42–52.
13. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial / Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico // *Lancet.* 1999. Vol. 354. № 9177. P. 447–455.
14. *Mohammadi E., Rafraf M., Farzadi L. et al.* Effects of omega-3 fatty acids supplementation on serum adiponectin levels and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome // *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 21. № 4. P. 511–518.
15. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Баранов А.А. и др.* Роли различных форм омега-3 ПНЖК в акушерстве и неонатологии // Национальный проект «Здоровье». М., 2009.
16. *Judge M.P., Harel O., Lammi-Keefe C.J.* A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age // *Lipids.* 2007. Vol. 42. № 2. P. 117–122.
17. *Souied E.H., Delcourt C., Querques G. et al.* Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the nutritional AMD treatment 2 study // *Ophthalmology.* 2013. Vol. 120. № 8. P. 1619–1631.
18. *Yoneda H., Shirao S., Nakagawara J. et al.* A prospective, multicenter, randomized study of the efficacy of eicosapentaenoic acid for cerebral vasospasm: the EVAS study // *World Neurosurg.* 2014. Vol. 81. № 2. P. 309–315.
19. *Malekshahi Moghadam A., Saedisomeolia A., Djalahi M. et al.* Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on serum levels of tumour necrosis factor-alpha, C-reactive protein and interleukin-2 in type 2 diabetes mellitus patients // *Singapore Med. J.* 2012. Vol. 53. № 9. P. 615–619.
20. *Nobili V., Alisi A., Della Corte C. et al.* Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver: randomised controlled trial in children // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013. Vol. 23. № 11. P. 1066–1070.
21. *Much D., Brunner S., Vollhardt C. et al.* Effect of dietary intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio on maternal and fetal fatty acid profile and its relation to offspring growth and body composition at 1 year of age // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 67. № 3. P. 282–288.
22. *Munro I.A., Garg M.L.* Prior supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids promotes weight loss in obese adults: a double-blinded randomised controlled trial // *Food Funct.* 2013. Vol. 4. № 4. P. 650–658.
23. *Van Eijsden M., Hornstra G., van der Wal M.F. et al.* Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87. № 4. P. 887–895.
24. *Olsen S.F., Grandjean P., Weihe P. et al.* Frequency of seafood intake in pregnancy as a determinant of birth weight: evidence for a dose dependent relationship // *J. Epidemiol. Community Health.* 1993. Vol. 47. № 6. P. 436–440.
25. *Olsen S.F., Sorensen J.D., Secher N.J. et al.* Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration // *Lancet.* 1992. Vol. 339. № 8800. P. 1003–1007.
26. *Warstedt K., Furuhejm C., Duchon K. et al.* The effects of omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy on maternal eicosanoid, cytokine, and chemokine secretion // *Pediatr. Res.* 2009. Vol. 66. № 2. P. 212–217.
27. *Furuhejm C., Warstedt K., Larsson J. et al.* Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the

- risk of infant allergy // *Acta Paediatr.* 2009. Vol. 98. № 9. P. 1461–1467.
28. Phang M., Lincz L.F., Garg M.L. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid supplementations reduce platelet aggregation and hemostatic markers differentially in men and women // *J. Nutr.* 2013. Vol. 143. № 4. P. 457–463.
 29. McEwen B.J., Morel-Kopp M.C., Chen W. et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on platelet function in healthy subjects and subjects with cardiovascular disease // *Semin. Thromb. Hemost.* 2013. Vol. 39. № 1. P. 25–32.
 30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В. и др. О возможности использования стандартизированных форм омега-3 ПНЖК в терапии и профилактике тромбофилий. Биоинформационный анализ данных молекулярной физиологии и доказательной медицины // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2012. № 5. С. 32–40.
 31. Hashimoto M., Hossain S., Shido O. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid withstands dietary cholesterol-induced decreases in platelet membrane fluidity // *Mol. Cell. Biochem.* 2006. Vol. 293. № 1–2. P. 1–8.
 32. Larson M.K., Shearer G.C., Ashmore J.H. et al. Omega-3 fatty acids modulate collagen signaling in human platelets // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2011. Vol. 84. № 3–4. P. 93–98.
 33. Steffen L.M., Folsom A.R., Cushman M. et al. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology // *Circulation.* 2007. Vol. 115. № 2. P. 188–195.
 34. Nordøy A., Svensson B., Hansen J.B. Atorvastatin and omega-3 fatty acids protect against activation of the coagulation system in patients with combined hyperlipemia // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. № 4. P. 690–697.
 35. Gajos G., Rostoff P., Undas A. et al. Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. № 16. P. 1671–1678.
 36. Lev E.I., Solodky A., Harel N. Treatment of aspirin-resistant patients with omega-3 fatty acids versus aspirin dose escalation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. № 2. P. 114–121.
 37. Carta G., Iovenitti P., Falciglia K. Recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies: prophylactic treatment with low-dose aspirin and fish oil derivatives // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 32. № 1. P. 49–51.
 38. Мозговая Е.В., Малышева О.А., Иващенко Т.Э., Айламазян Э.К. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. СПб.: НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, 2012.
 39. Громова О.А., Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В. и др. Течение беременности и ее исход на фоне дефицита соединительной ткани с использованием нутрициальной коррекции омега-3 ПНЖК и цитратом магния. Случаи из практики // www.9-mes.ru/spec/st_1.
 40. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю. Интеллектуальные способности: омега-3 ПНЖК и когнитивное развитие детей // *Практическая медицина.* 2011. Т. 11. № 5. С. 16–21.

Regarding Prophylactic, Curative and Excessive Dose of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids during Pregravidal Period, Pregnancy and Breastfeeding

O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin², O.A. Limanova^{1,2}, V.N. Serov³

¹ Ivanovsky State Medical Academy

² Russian Center of the Institute of Trace Elements for UNESCO, Pirogov Russian National Research Medical University

³ Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology

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

Drugs containing highly purified standardized formulations of omega-3 polyunsaturated fatty acids represent one of the most promising yet underutilized reserve for prevention of pathologies of pregnancy and somatic diseases complicating pregnancy. High efficacy and safety of therapeutic usage of omega-3 polyunsaturated fatty acids are due to their intrinsic regulatory effects emerging via parallel molecular action on inflammation, function of endothelium, blood coagulation, platelet aggregation and angiospasm (including coiled arteries of the uterus). Effective curative impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids may be exerted only under intake at sufficient amounts (900-1200 mg/day) in a form of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids. Here, the data of clinical studies of using omega-3 polyunsaturated fatty acids at prophylactic doses (up to 300 mg/day) aimed at obtaining desired therapeutic effects are discussed.

Key words: omega-3 polyunsaturated fatty acids, pregnancy, complications of pregnancy, docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid

DISCOVERYMED

IX междисциплинарная научно-практическая
КОНФЕРЕНЦИЯ

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ»
с симпозиумами по онкоурологии
и онкогинекологии»



26 ноября 2014 г. с 9.00 до 17.30

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

МАСТЕР КЛАССЫ

«Клинические подходы к лечению
заболеваний шейки матки» и
«Что скрывают ошибки в диагностике
и лечении ИППП? Особое мнение
венеролога и юриста: как лечить без
последствий»



Оргкомитет конференции:

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

Тезисы и заявки на доклады
принимаются до 17 октября 2014 г.

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



Вульвовагинальные болезни: ВОЗМОЖНОСТИ патогенетической терапии

В.Е. Радзинский, А.В. Тигиева

Адрес для переписки: Анна Вячеславовна Тигиева, tigievaav@mail.ru

Изложены современные представления о микробиоценозе влагалища. Обсуждается роль лактобактерий в биоценозе влагалища. Рассмотрена возможность восстановления нормальной микрофлоры влагалища различными препаратами, представленными на современном рынке.

Ключевые слова: биоценоз влагалища, вульвовагинальные инфекции, лактобактерии, гликоген

На сегодняшний день одними из самых распространенных акушерско-гинекологических заболеваний являются вульвовагинальные инфекции. Они обнаруживаются у 60–85% пациенток гинекологических стационаров [1]. Инфекционно-воспалительными заболеваниями гениталий, вызываемыми условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, страдают 70% всех гинекологических больных и 50–60% беременных [1]. Кроме того, вульвовагиниты – это одна из основных причин (62,78%) обращения пациенток в женские консультации [2, 3].

На долю цервицитов приходится 60–70% случаев, бактериальный вагиноз выявляется у половины больных, вульвовагинальный кандидоз встречается у 25% пациенток, а неспецифическим вагинитом страдает практически каждая пятая пациентка гинекологичес-

кого отделения [2–6]. Однако 50% нарушений состава микроценоза влагалища протекает без клинических проявлений и диагностируется только при плановых гинекологических осмотрах, а значит, определить истинную частоту встречаемости этих заболеваний не представляется возможным. Бессимптомные формы остаются недиагностированными, а следовательно, нелечеными, в связи с чем влияют на репродуктивное здоровье женщины более значимо, чем заболевания, имеющие клинические симптомы [3].

По данным мировой литературы, вульвовагинальные инфекции – фактор риска развития преждевременного прерывания беременности, осложнений родов, развития гнойно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде. Риск воспалительных осложнений после гинекологических операций увеличивается в три – шесть раз, поэтому необ-

ходимость своевременной диагностики и лечения не вызывает сомнений [1, 7, 8].

Согласно современным представлениям об этиологии и патогенезе вульвовагинальных инфекций ведущая роль в их развитии принадлежит нарушениям нормального микроценоза. В настоящее время на общем фоне высокой частоты инфекций, передаваемых половым путем, наблюдается рост частоты вульвовагинальных инфекций, протекающих с участием микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры. Другими словами, нормальная микрофлора половых путей при определенных условиях приобретает патогенные свойства [9]. Исследования последних лет свидетельствуют о полиэтиологической природе вульвовагинитов, при этом все большую роль начинают играть полимикробные ассоциации [10].

Для обеспечения репродуктивного благополучия всего организма природой предусмотрены механизмы противoinфекционной защиты. К ним относят сомкнутую половую щель и волосяной покров области лобка и промежности, кислый уровень pH, анатомическую целостность шейки матки, достаточную эстрогенную насыщенность, двухфазный менструальный цикл.

Сомкнутая половая щель и волосяной покров области лобка



и промежности обеспечивают механическое препятствие проникновению инфекционных агентов. Несостоятельность мышц тазового дна и зияние половой щели определяются у 56% женщин, из них одна треть – женщины репродуктивного возраста. Нарушение биоценоза также считается фактором риска травматизации промежности в последующих родах, а следовательно, ведет к еще большей несостоятельности мышц тазового дна, дефектам смыкания половой щели и в результате – к нарушению микробиоценоза влагалища [11, 12].

Адекватный уровень pH секрета влагалища, колеблющийся в пределах 4,0–4,5, является критическим для жизнедеятельности 90% инфектов, попадающих во влагалище. Кислая среда влагалищного секрета поддерживается путем накопления молочной кислоты и перекиси водорода при распаде гликогена, содержащегося в эпителии влагалища.

Высокая концентрация факторов местного иммунитета в слизи, заполняющей цервикальный канал, предотвращает попадание инфектов в полость матки. Травмы шейки матки после родов, аборт, различных инвазивных диагностических манипуляций, сопровождающихся расширением цервикального канала, могут привести к изменению биоценоза цервикального канала и снижению защитных свойств слизистой пробки. Это создает условия для проникновения инфекции и развития воспалительного процесса в экзо- и эндоцервиксе [6].

Важным фактором благополучия экосистемы влагалища является двухфазный менструальный цикл. Гормональный фон – основополагающее звено в поддержании стабильности микробиоценоза. Слизистая оболочка влагалища чувствительна к эстрогенам, которые стимулируют пролиферацию многослойного плоского эпителия и повышают продукцию гликогена в поверхностном слое. При снижении уровня эстрогенов нарушается процесс образования гликогена, уменьшается количество лактобактерий, увеличивается количество факультативной микрофлоры. Прогестерон снижает содержание сиаловой кислоты в слизи цервикального канала, в результате слизь становится более вязкой и резистентной для проникновения микроорганизмов [13].

Микробиом влагалища – это чрезвычайно динамичная среда с резкими изменениями в видовом составе и количестве бактерий. Общая микробная обсемененность влагалища здоровой женщины репродуктивного возраста достигает 10^8 – 10^9 КОЕ/мл. Во влагалище могут обитать до 400 видов бактерий. Их число значительно увеличивается при бактериальном вагинозе и вагинитах. Основным представителем влагалищного биотопа являются лактобактерии, преимущественно *Lactobacillus acidophilus* (86,7%), а также *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus cellobiosus* [14, 15]. Лактобактерии конкурируют с другими микроорганизмами за

возможность адгезии к клеткам влагалищного эпителия, стимулируя локальный иммунитет. Уровень иммунного ответа зависит от интенсивности антигенного раздражения слизистых оболочек. Основным фактором, предупреждающим адгезию условно-патогенной микрофлоры, являются биопленки, состоящие из влагалищной слизи, колоний нормофлоры, ее метаболитов. Развитие патогенных микроорганизмов также может сопровождаться формированием биопленок [16].

Понимание особенностей микробиоценоза влагалища и механизмов его регуляции позволяет правильно оценить состояние дисбиоза и назначить адекватную патогенетически обоснованную терапию. Лечение пациенток с дисбиозами подразумевает:

- оптимизацию гигиенического поведения;
- восстановление анатомо-функциональной полноценности тазового дна;
- элиминацию условно-патогенных и патогенных микроорганизмов;
- поддержание адекватного уровня pH во влагалище;
- поддержание адекватного уровня эстрогенов и прогестерона;
- применение эубиотиков, пребиотиков и пробиотиков;
- ликвидацию дисфункций кишечника;
- коррекцию рациона.

Все женщины, входящие в группу риска развития дисбиозов влагалища, должны соблюдать тщательную интимную гигиену и проводить туалет наружных половых органов с использованием специальных средств (Лактацид фемина, Эпиген интим, Гинофит). Эти препараты поддерживают адекватный уровень pH за счет содержания кислот. Так, в состав Лактацида фемина входит молочная кислота, Гинофита – молочная кислота и гликоген. Действующим веществом препарата Эпиген интим является активированная глицирризиновая кислота, которая обладает про-

Адекватный уровень pH секрета влагалища, колеблющийся в пределах 4,0–4,5, является критическим для жизнедеятельности 90% инфектов, попадающих во влагалище. Кислая среда поддерживается путем накопления молочной кислоты и перекиси водорода при распаде гликогена, содержащегося в эпителии влагалища

тивовоспалительным (активация клеточных стероидных рецепторов), антиаллергическим, антибактериальным, стимулирующим регенерацию эпителия эффектом, за счет чего происходит активация факторов местного иммунитета, снижение адгезии микроорганизмов к эпителиоцитам [5]. Все женщины после родов, особенно перенесшие травму промежности, подлежат диспансерному наблюдению с целью своевременного выявления и коррекции несостоятельности мышц тазового дна, так как восстановить нормоценоз у женщин с зияющей половой щелью не представляется возможным. Дефект смыкания половой щели является основной причиной рецидивов дисбиозов влагалищного биотопа. Единственный эффективный метод лечения – хирургическая коррекция несостоятельности мышц тазового дна [12]. Для элиминации условно-патогенных и патогенных микроорганизмов используют антибактериальные препараты. Следует четко разделять вагиноз как дисбиотическое состояние и вагинит как инфекционно-воспалительное

заболевание. Огромный выбор антибактериальных препаратов на фармацевтическом рынке, их доступность и необоснованное применение не только не приводят к желаемому эффекту, но и способствуют появлению большого количества резистентных штаммов. Отметим необходимость второго этапа лечения – восстановления нормоценоза после антимикробной терапии. Еще одной причиной эффективности антибактериальных препаратов может быть отсутствие достаточной концентрации действующего вещества для проникновения в биопленку. В этом случае можно использовать кислотосодержащие препараты, поскольку разрушение биопленок происходит быстрее в кислой среде [13]. Кислая среда влагалища – необходимое условие для поддержания вагинального биотопа [3, 5, 6, 14]. Коррекция кислотности влагалища осуществляется путем применения препаратов, содержащих слабые органические кислоты. В Италии, Швейцарии, Германии, Бельгии успешно используют различные препараты, содержа-

щие молочную кислоту, аскорбиновую кислоту (Intilac plus, Vagisan, VITAgnyn C, Femiprim) [13]. В России зарегистрированы кислотосодержащие препараты Вагинорм-С, Лактагель, Фемилекс.

Доказана эффективность и безопасность лечения препаратами аскорбиновой кислоты [18, 19], которая повышает клеточный иммунитет: активирует хемотаксис и фагоцитоз нейтрофилов и фагоцитоз макрофагов, потенцирует промежуточный клеточный иммунитет [20]. Одним из препаратов аскорбиновой кислоты является Вагинорм-С. В результате закисления среды происходит выраженное подавление роста анаэробных бактерий и восстановление лактофлоры. Постепенное растворение таблетки обеспечивает пролонгированное действие препарата в течение суток и предотвращает раздражение вагинального эпителия. Кроме того, Вагинорм-С совместим с иммуномодулирующей и противовирусной терапией.

Фемилекс содержит молочную кислоту, а Лактагель – молочную кислоту и гликоген. Молочная кислота способствует снижению рН влагалища, то есть создает кислую среду, губительную для развития патогенных бактерий и грибов. Гликоген является питательной средой, необходимой для размножения собственных лактобактерий [21].

Адгезия лактобактерий происходит только на созревшем вагинальном эпителии, поэтому восстановление флоры без стимуляции роста эпителия нецелесообразно. Эстриол приводит к восстановлению пролиферирующего и зрелого эпителия и таким образом обеспечивает запас гликогена для питания *Lactobacillus*.

Комплексный препарат Гинофлор Э содержит *Lactobacillus acidophilus* (продуцирует H₂O₂) и эстриол, который действует местно, не вызывая системного эффекта. Таким образом, введение экзогенных лактобацилл и улучшение состояния вагинального эпителия за счет

NB

Аскорбиновая кислота – действующее вещество в препарате Вагинорм-С

- ✓ Восстанавливает естественную кислую среду во влагалище, благодаря чему происходит выраженное подавление роста анаэробных бактерий и восстановление лактофлоры
- ✓ Повышает клеточный иммунитет: активирует хемотаксис и фагоцитоз нейтрофилов и фагоцитоз макрофагов, потенцирует промежуточный клеточный иммунитет
- ✓ Тормозит высвобождение и ускоряет деградацию гистамина, угнетает образование простагландинов и других медиаторов воспаления и аллергических реакций
- ✓ Способствует повышению устойчивости организма к инфекциям, регулирует иммунологические реакции (активирует синтез антител, С3-компонента комплемента, интерферона), простагландинов и других медиаторов воспаления и аллергических реакций
- ✓ Участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, регенерации тканей



Вагинорм-С®

Инновационный путь лечения дисбиоза влагалища



На правах рекламы

- ✓ Восстанавливает естественную кислую среду во влагалище
- ✓ Блокирует рост условно-патогенной флоры*
- ✓ Способствует укреплению местного иммунитета**
- ✓ Разрешен с первых дней беременности



ЛСР-005889/08 от 23.07.2008

Вагинорм-С®

МНН: аскорбиновая кислота.

Регистрационный номер: ЛСР-005889/08

Лекарственная форма: таблетки вагинальные. **Фармакологическое действие:** снижает pH влагалища, ингибируя рост бактерий, и способствует восстановлению и поддержанию нормальных показателей pH и флоры влагалища. Таким образом, при снижении pH влагалища в течение нескольких дней происходит выраженное подавление роста анаэробных бактерий, а также восстановление нормальной флоры. **Показания:** хронический или рецидивирующий вагинит (бактериальный вагиноз, неспецифический вагинит), обусловленный анаэробной флорой (вследствие измененного pH влагалища). Для нормализации нарушенной микрофлоры влагалища. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов; кандидозный вульвовагинит. **Применение при беременности и лактации:** не противопоказан во время беременности и лактации. **Способ применения и дозы:** интравагинально, 1 вагинальную таблетку вводят во влагалище 1 раз вечером перед сном. Курс лечения – 6 дней. Возможны повторные курсы лечения. Курс терапии возможно продлить на более длительный срок. **Побочное действие:** препарат хорошо переносится. Очень редко – гиперчувствительность к одному из компонентов препарата. Редко возможно жжение или зуд во влагалище, усиление слизистых выделений, гиперемия, отечность вульвы. **Передозировка:** случаи передозировки не описаны. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** салицилаты стимулируют процесс выведения витамина С из организма. Эстрогены улучшают биодоступность витамина С. Витамин С снижает активность антикоагулянтов. **Особые указания:** препарат не угнетает рост грибковой флоры влагалища. Такие проявления, как жжение и зуд, могут быть обусловлены сопутствующей грибковой инфекцией. Перерывы в применении Вагинорма-С в связи с межциклическими или менструальными кровотечениями не обязательны. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. Имеются противопоказания, перед применением проконсультируйтесь со специалистом. ИМП от 30.07.2010.**

* Инструкция по применению от 30.07.2010.

** Громова О.А. и др. Молекулярные механизмы разрушения бактериальных пленок при топическом применении аскорбиновой кислоты. – Гинекология, том 12, №6, с. 36-41.



Abbott

A Promise for Life

2013/07-026

эстриола позволяют восстановить биоценоз [13, 14].

Для дотации лактобактерий и поддержания нормоценоза кишечника и влагалища можно применять пребиотики: Лактобактерин

(*Lactobacillus acidophilus*), Наринэ; эубиотики: Вагилак (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*), Нормофлорин-Л (*Lactobacillus acidophilus*, молочная и янтарная кислоты), Йогурлакт, Флора-Дофилус.

В заключение отметим, что адекватная, патогенетически обоснованная терапия нарушений биоценоза влагалища позволяет улучшить репродуктивное здоровье женщин. ❧

Литература

- Буданов П.В., Давыдов А.И. Смешанные вульвовагинальные инфекции – проблемы терапии и экстренной профилактики // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т. 5. № 2. С. 64–68.
- Макарова О.В., Алешкина В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007. С. 177–189.
- Кира Е.Ф., Муслимова С.З. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины // Проблемы репродукции. 2008. № 5. С. 8–13.
- Косей Н.В., Татарчук Т.Ф., Ветох Г.В. Эмпирическая терапия вагинитов как метод профилактики развития восходящей инфекции // Репродуктивная эндокринология. 2012. Т. 4. № 2. С. 70–73.
- Серов В.Н., Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Современные представления о бактериальном вагинозе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. Т. 1. № 4. С. 66–71.
- Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 6. С. 40–45.
- Prince A.L., Antony K.M., Chu D.M. et al. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers // J. Reprod. Immunol. 2014. Vol. 104–105. P. 12–19.
- Walther-António M., Jeraldo P., Berg Miller M.E. et al. Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 6. ID 98514.
- Кира Е.Ф. Негрансиссивные инфекции – новые болезни цивилизации // Акушерство и гинекология. 2008. Т. 5. С. 61–66.
- Калугина Л.В., Татарчук Т.Ф. Вульвовагинит в практике семейного врача // Репродуктивная эндокринология. 2012. Т. 6. № 4. С. 38–42.
- Радзинский В.Е. Перинеология: коллективная монография. 2-е изд., испр. и доп. М.: РУДН, 2010.
- Токтар Л.Р. Хирургическая коррекция тазового дна после акушерской травмы промежности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
- Бибнева Т.Н., Прилепская В.Н., Летуновская А.Б. Лактобактерии и эстриол в коррекции биоценоза влагалища // Фарматека. 2010. № 9. С. 24–27.
- Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А. и др. Коррекция нарушений биоценоза влагалища: марш на месте или движение вперед? // Доктор.ру. 2011. № 9. С. 26–32.
- Хамошина М.Б., Радзинский В.Е., Календжян А.С. и др. Нарушение микробиоценоза урогенитального тракта // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8. № 5. С. 69–74.
- Rönnqvist P.D.J., Forsgren-Brusk U.B., Grahn-Håkansson E.E. Lactobacilli in the female genital tract in relation to other genital microbes and vaginal pH // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2006. Vol. 85. № 6. С. 726–735.
- Душкина Е.А., Кира Е.Ф., Бадикова Н.В. Кислотосодержащие препараты в гинекологической практике // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2012. № 2. С. 24–28.
- Petersen E.E., Magnani P. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis: a randomised, double blind, placebo-controlled study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004. Vol. 117. № 1. P. 70–75.
- Воронова О.А., Зильберберг Н.В. Монотерапия бактериального вагиноза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. № 6. С. 49–53.
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз: монография. М.: МИА, 2012. С. 224–226.
- Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. 2012. № 7. С. 59–67.

Vulvovaginal Diseases: Opportunities of Pathogenetic Therapy

V.Ye. Radzinsky, A.V. Tigiyeva

Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Anna Vyacheslavovna Tigiyeva, tigievaav@mail.ru

Modern ideas about vaginal biocenosis are outlined. A role of Lactobacteria in vaginal biocenosis is discussed. An opportunity of restoring vaginal biocenosis by using different medicinal products presented on the modern market is examined.

Key words: vaginal biocenosis, vulvovaginal diseases, Lactobacteria, glycogen

V МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА
**ИННОВАЦИОННЫЕ ОБУЧАЮЩИЕ
ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ – 2014**

И III СЪЕЗД РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

МОСКВА, 25–26 СЕНТЯБРЯ 2014 г.



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ

Руководители федеральных и региональных органов управления здравоохранением

Руководители медицинских вузов, факультетов, НИИ

Руководители симуляционных центров

Руководители компаний производителей лекарственных средств, медицинских изделий и оборудования

Руководители медицинских профессиональных и пациентских объединений

МЕЖДУНАРОДНОЕ УЧАСТИЕ

AMEE

(Ассоциация по медицинскому образованию в Европе)

SESAM

(Европейское общество по симуляционному обучению)

UEMS

(Европейский союз медицинских специалистов)

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Непрерывное медицинское образование
- Организация, управление и эффективная деятельность симуляционного центра
- Симуляционное обучение по специальностям
- Подготовка преподавателей и инструкторов
- Объективная оценка знаний и умений
- Обучение командному взаимодействию



Место проведения:

МИВЦ «Инфопространство»
Москва, 1-й Зачатьевский пер., д. 4
(район ст. м. Парк культуры
или Кропоткинская)

Оргкомитет:

Технический организатор конференции –
ООО «Комплексный медицинский консалтинг».

Адрес: Москва, 115035,
Садовническая ул., д. 9, стр. 4.
Тел. (+7-495) 921-3907,
(+7-917) 550-4875.
E-mail: conf@medobr.ru.

www.rosmedobr.ru



¹ Исследовательский центр репродуктивного здоровья, Институт Робинсона, Университет Аделаиды, Австралия

² Университет Аделаиды, Больница Лайелла МакЭвина, Австралия

Концентрация фолатов в эритроцитах беременной на 10–12-й неделе гестации и исход беременности*

D.L. Furness¹, N. Yasin², G.A. Dekker^{1,2}, S.D. Thompson¹, C.T. Roberts¹

Адрес для переписки: Denise Furness, denis.furness@adelaide.edu.au

Цель. Определить, есть ли связь между уровнем концентрации фолатов в эритроцитах в крови беременных на раннем сроке гестации из малообеспеченных семей и поздними осложнениями беременности (низкая масса тела (НМТ) плода для данного гестационного возраста, преэклампсия и преждевременные роды).

Метод. Ретроспективное контролируемое исследование сходных случаев с участием 400 первородящих женщин было проведено в больнице Лайелла МакЭвина, Южная Австралия. Проанализированы демографические данные и сведения о концентрации фолатов в эритроцитах на 10–12-й неделе гестации. Данные об исходе беременности получены из историй родов.

Результаты. У женщин с дефицитом фолатов чаще развивались осложнения беременности, как правило, НМТ (отношение шансов (ОШ) 6,9, 95% доверительный интервал (ДИ) 2–24,3) и преждевременные роды (ОШ 5,4, 95% ДИ 1,4–21,2). У беременных с недостаточностью фолатов был выше риск рождения детей с НМТ (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,3–7,7). Взаимосвязи между уровнем фолатов в эритроцитах и риском развития преэклампсии не обнаружено. Дополнительный прием фолиевой кислоты коррелировал с большей продолжительностью беременности (на 4,5 дня) и более высокой массой тела детей при рождении (в среднем на 179 г, 5,5%-ное увеличение массы тела при рождении, $p = 0,003$). Низкий уровень фолатов в эритроцитах чаще встречался у курящих женщин ($p < 0,001$).

Выводы. Обнаружена корреляция между концентрацией фолатов в эритроцитах беременной и такими осложнениями беременности, как НМТ и преждевременные роды. Взаимосвязь между концентрацией фолатов в эритроцитах и преэклампсией не установлена.

Ключевые слова: фолиевая кислота, беременность, преэклампсия, преждевременные роды, фолаты в эритроцитах, низкая масса тела плода для данного гестационного возраста

Введение

Фолат – это общее обозначение, используемое для витамина В₉. Это относится и к эндогенным, и к синтетическим (фолиевая кислота) формам витамина [1]. Фолаты являются субстратом для реакций переноса моноуглеродных групп при синтезе нуклеиновых и аминокислот. Во время беременности потребность в фолатах ввиду быстрого роста плода повышается, поэтому женщина во время беременности должна быть обеспечена достаточным количеством данного витамина. Показано, что недостаточное употребление фолатов во время беременности сопровождается увеличением риска возникновения осложнений [1–3]. В свою очередь профилактика дефицита фолатов у беременной позволяет обеспечить плод фолатами, необходимыми для роста и развития [4, 5].

У людей поступление фолатов полностью зависит от продуктов питания или пищевых добавок. В Австралии, как и во многих других странах, рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты за месяц до зачатия и на протяжении первого триместра беременности [6].

Хорошо известно, что недостаток фолатов на ранних этапах беременности может привести к врожденным порокам развития – де-

* Оригинал опубликован в J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2012. Vol. 25. № 8. P. 1423–1427.



фектам развития нервной трубки и увеличению поражений ДНК [7]. Однако взаимосвязь концентрации фолатов в крови у беременной и поздних осложнений беременности окончательно не ясна. С недостатком фолатов связывают такие типичные поздние осложнения беременности, как преэклампсия, низкая масса тела (НМТ) плода для данного гестационного возраста и преждевременные роды [1, 8–10]. Однако в нескольких исследованиях эти данные подтвердить не удалось [11, 12]. Кроме того, рандомизированные контролируемые исследования дополнительного приема фолиевой кислоты для предотвращения осложнений беременности не продемонстрировали статистически значимых эффектов [13]. Известно, что риск неблагоприятных исходов беременности повышен у малообеспеченных, социально и экономически незащищенных женщин [14]. Исследования здоровья населения Южной Австралии показали, что наибольшая часть детей с НМТ рождена в северных пригородах Аделаиды [15]. Люди, проживающие в этом регионе, в целом имеют более низкий социально-экономический статус по сравнению со средним уровнем по государству [16]. Кроме того, в северных пригородах высока частота людей с ожирением и злоупотребляющих табакокурением. В больнице Лайелла МакЭвина, в которой наблюдаются беременные из северных и северо-западных пригородов Аделаиды, учитывая возможную недостаточность поступления питательных веществ, в качестве рутинных пренатальных анализов были введены измерения фолатов в эритроцитах. Как правило, определяют уровень фолатов в сыворотке, однако уровень фолатов в сыворотке показывает в основном недавнее поступление фолатов с пищей [17]. Более точным и долговременным показателем фолатного статуса, который отражает уровень накопленных фолатов в печени, считается концентрация фолатов в эритроцитах [18].

Нами проведено ретроспективное исследование сходных случаев для установления связи низкого содержания фолатов в эритроцитах беременной, измеренного на 10–12-й неделе гестации, с неблагоприятными исходами беременности у малообеспеченных, социально и экономически незащищенных женщин.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования

Для анализа были отобраны только первородящие женщины. Из записей акта о рождении ребенка больницы были получены номера историй родов. Были собраны данные о концентрации фолатов в эритроцитах, демографические данные и необходимые данные об исходе беременности. Проанализированы неонатальные измерения, включая массу тела при рождении, окружность головы и длину ребенка. Женщины, которые не прошли анализ на уровень фолатов в эритроцитах при регистрации, и повторнородящие женщины были исключены из исследования.

Классификация исходов беременности

Преэклампсию и гипертензию беременных определяли в соответствии с критериями Австралийского общества по изучению гипертензии беременных [19]. Гипертензия беременных – это гипертензия, появляющаяся во время беременности после 20-й недели гестации при отсутствии каких-либо других признаков генерализованного поражения. Диагноз «гипертензия беременных» устанавливается при регистрации систолического давления ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического давления ≥ 90 мм рт. ст. при двух измерениях с разницей ≥ 6 часов.

Преэклампсия – это гипертензия беременных и наличие одного или нескольких признаков: протеинурии ≥ 300 мг/24 ч или соотношения разовая порция мочи/креатинин ≥ 30 мг/ммоль, почечной

недостаточности, заболеваний печени, неврологических симптомов (головной боли, нарушения зрения, персистирующей гиперрефлексии и HELLP-синдрома (гемолиза, увеличения активности ферментов печени, уменьшения числа тромбоцитов)) или гематологических нарушений (тромбоцитопении).

НМТ регистрировали при снижении массы при рождении < 10 индивидуального центиля. Индивидуальные центили использованы для корректировки массы тела новорожденного относительно роста и массы тела матери, количества родов в анамнезе, этнической группы, пола плода и внутриутробного возраста плода. Использована таблица центилей GROW v.6.4 (AUS) (www.gestation.net), во всех случаях наблюдалась нормотензивная НМТ.

Преждевременные роды классифицировали как роды до 37-й недели гестации, включая и спонтанные, и ятрогенные преждевременные роды, однако большинство случаев были признаны спонтанными ввиду отсутствия перекрытия между группами исходов беременности (преэклампсия, НМТ или преждевременные роды).

Количественное определение фолатов в эритроцитах

Количественное определение концентрации фолатов в эритроцитах проведено государственной патологической лабораторией (SA Pathology, Аделаида) с использованием рутинного метода количественного определения (ARCHITECT® folate assay, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) и выражалось в нмоль/л. Значение фолатов в эритроцитах < 220 нмоль/л указывалось как дефицит. Референсные значения находились в пределах от 220 до 1300 нмоль/л.

Статистика

Для исследования корреляции между содержанием фолатов в эритроцитах и непрерывными

акушерство

переменными использован двумерный корреляционный анализ Пирсона. Был проведен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для исследования различий между случаями и контролем по демографическим данным пациентов, получавшим и не получавшим фолаты дополнительно. Для исследования различий между дискретными переменными применялся анализ методом хи-квадрат. Для сравнения вероятностей исходов беременности с концентрацией фолатов в эритроцитах беременной использована логистическая регрессия с поправками на возможные искажающие факторы, включая индекс массы тела (ИМТ), возраст беременной и курение. Результаты признавались значимыми при $p < 0,05$, данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего, если не указано другое.

Результаты исследования

Получены данные для 400 женщин, удовлетворяющих усло-

виям исследования. Среди них 65 (16,3%) ранее имели минимум один самопроизвольный аборт и 50 (12,5%) – минимум одно прерывание беременности в анамнезе. Все аборты были сделаны по социальным причинам на сроке < 20 недель гестации. У восьми (2,0%) женщин беременность наступила после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Демографические данные и клинические характеристики

Средний возраст когорты составил 25 лет (диапазон 16–42 года). У 17 (4,3%) женщин наблюдался дефицит массы тела (ИМТ $< 18,5$), 178 (44,5%) женщин имели нормальную массу тела (ИМТ 18,5–25), у 108 (27%) женщин отмечалась избыточная масса тела (ИМТ 25,1–30) и у 87 (24,3%) – ожирение (ИМТ > 30), среди которых 11,3% имели явное ожирение (ИМТ > 35). Получается, что в исследование было включе-

но 51,3% женщин с избыточной массой тела или ожирением. В общей когорте 25,5% женщин курили на момент первого пренатального визита (10–12 недель гестации) (табл. 1).

Исходы беременности

283 (70,8%) женщины были отнесены к контрольной группе, поскольку у них не было осложнений беременности, дети были рождены на сроке ≥ 37 недель гестации и индивидуальные центили массы тела составили > 10 . У 35 (8,8%) женщин родились дети с нормотензивной НМТ, индивидуальные центили массы тела < 10 , у 22 (5,5%) женщин развилась преэклампсия, 18 (4,5%) женщин родили недоношенных детей и у 20 (5,0%) развилась гипертензия беременных. Остальные случаи были отнесены к группе «другие неблагоприятные» исходы беременности, среди которых отмечены диабет беременных, отслойка плаценты, приросшая плацента и предродовое кровотечение (табл. 2).

Таблица 1. Клинические характеристики беременных на 10–12-й неделе гестации и детей при рождении

Параметр	Контроль	Преэклампсия	НМТ	Преждевременные роды	Гипертензия беременных	Другое*	Значение p
<i>Характеристики матерей на 10–12-й неделе гестации</i>							
Количество женщин, n (%)	283 (70,8)	22 (5,5)	35 (8,8)	18 (4,5)	20 (5,0)	22 (5,5)	
Возраст, лет	24,4 \pm 0,3	25,1 \pm 1,1	25,4 \pm 1,0	25,2 \pm 1,2	25,3 \pm 0,9	27,4 \pm 1,2	0,276
Индекс массы тела	25,9 \pm 0,4	27,9 \pm 1,3	28,6 \pm 1,2	27,3 \pm 1,6	29,3 \pm 1,7	28,4 \pm 2,0	0,025
Фолаты в эритроцитах, нмоль/л	623,4 \pm 17,9	658,3 \pm 59,1	488,1 \pm 53,0	616,3 \pm 86,0	702,9 \pm 78,4	601,1 \pm 85,8	0,077
Беременность	1,3 \pm 0,04	1,4 \pm 0,17	1,4 \pm 0,11	1,5 \pm 0,17	1,3 \pm 0,16	1,4 \pm 0,16	0,917
Прием фолиевой кислоты, n (%)	225 (79,5)	16 (72,7)	25 (71,4)	12 (66,7)	17 (85,0)	10 (62,5)	0,350
Курение, n (%)	66 (23,3)	3 (13,6)	20 (57,1)	5 (27,8)	3 (15,0)	5 (31,3)	0,001
<i>Характеристики детей при рождении</i>							
Масса тела, г	3548 \pm 21	3033 \pm 160	2673 \pm 52	2663 \pm 67	3451 \pm 96	3257 \pm 88	$< 0,001$
Центили массы тела**	52,7 \pm 1,4	43,2 \pm 7,2	4,1 \pm 0,5	54,4 \pm 6,9	46,3 \pm 6,0	44,9 \pm 6,8	$< 0,001$
Гестационный возраст, дни	280,6 \pm 0,5	264,4 \pm 3,2	279,9 \pm 1,5	247,3 \pm 1,8	276,9 \pm 1,7	273,0 \pm 2,4	$< 0,001$
Масса плаценты, г	606 \pm 14	624 \pm 65	512 \pm 22	428 \pm 51	516 \pm 85	588 \pm 44	0,011
Длина, см	50,4 \pm 0,1	48,6 \pm 0,7	47,0 \pm 0,4	46,3 \pm 0,4	49,5 \pm 0,5	49,0 \pm 0,6	$< 0,001$
Окружность головы, см	35,0 \pm 0,1	33,9 \pm 0,5	33,6 \pm 0,5	32,4 \pm 0,3	34,0 \pm 0,6	34,3 \pm 0,4	$< 0,001$

* Диабет беременных, отслойка плаценты, приросшая плацента и предродовое кровотечение.

** Центили массы тела приведены относительно роста и веса беременной, этнической принадлежности, пола и гестационного возраста новорожденного.



Таблица 2. Уровень фолатов в эритроцитах и исход беременности

Уровень фолатов в эритроцитах	Всего пациенток	Контроль, n (%)	Преэклампсия, n (%)	ОШ (95% ДИ)*	НМТ, n (%)	ОШ (95% ДИ)*	Преждевременные роды, n (%)	ОШ (95% ДИ)*
Норма (401–800 нмоль/л)	178	140 (79,1)	11 (6,2)	Норма	12 (6,8)	Норма	5 (2,9)	Норма
Дефицит (0–220 нмоль/л)	25	13 (52,0)	1 (4,0)	1,2 (0,1–11,3)	6 (24,0)	6,3 (1,8–25,5)	3 (12,0)	5,9 (1,3–27,2)
Недостаточность (221–400 нмоль/л)	92	61 (66,3)	4 (4,3)	0,9 (0,3–3,2)	13 (14,1)	3,2 (1,2–8,4)	2 (2,2)	1,3 (0,4–4,2)
Высокий (801–1300 нмоль/л)	103	73 (70,2)	6 (5,7)	1,2 (0,4–3,5)	4 (3,9)	0,5 (0,2–2,4)	8 (7,8)	2,0 (0,7–6,0)

* ОШ рассчитан с помощью логарифмической регрессии с поправкой на индекс массы тела, курение и возраст беременной.

Фолаты в эритроцитах, характеристики беременной и новорожденного, исход беременности

Средняя концентрация фолатов в эритроцитах в общей когорте на 10–12-й неделе гестации составила $619,0 \pm 15,6$ нмоль/л. Концентрация фолатов в эритроцитах беременных, у которых родились дети с НМТ, была на 22% ниже по сравнению с контрольной группой ($p = 0,013$), но значимого отличия от других неблагоприятных исходов беременности не наблюдалось (табл. 1). Как и ожидалось, масса тела, гестационный возраст, длина тела и окружность головы детей при рождении существенно различались между контрольной группой и группой с неблагоприятными исходами беременности. Концентрация фолатов в эритроцитах положительно коррелировала с возрастом беременных ($r = 0,231$, $p < 0,001$) и количеством беременностей ($r = 0,129$, $p = 0,010$).

Концентрация фолатов в эритроцитах отрицательно коррелировала с количеством выкуренных сигарет ($r = -0,256$, $p = 0,002$). Средняя концентрация фолатов в эритроцитах у 298 некурящих женщин составила 657,3 нмоль/л по сравнению с 507,3 нмоль/л у 102 курящих женщин ($p < 0,001$) на раннем сроке беременности.

Категории фолатов в эритроцитах и исход беременности

Данные о содержании фолатов в эритроцитах были проанализированы с использованием определенных категорий, отражающих дефицитную, недостаточную, нормальную и высокую концентрацию фолатов в эритроцитах. Оказалось, что у 38,1% женщин с уровнем фолатов ниже нормы (дефицит и недостаточность) родились дети с НМТ. Дефицит фолатов также был связан с преждевременными родами (табл. 2). Более того, 48% женщин с дефицитом фолатов страдали от некоторых осложнений беременности.

Значимой взаимосвязи между содержанием фолатов в эритроцитах беременной с преэклампсией, гипертензией беременных и какими-либо другими неблагоприятными исходами беременности не установлено.

При дефиците фолатов (< 220 нмоль/л) зарегистрирована более низкая масса тела новорожденных (на 314 г), более низкий индивидуальный центиль и меньшая продолжительность беременности (на 3,5 дня), чем при нормальной концентрации фолатов в эритроцитах (табл. 3). Концентрация фолатов в эритроцитах беременной выше 800 нмоль/л (выше верхнего предела нормы для фолатов в эритроцитах) не связана с различиями гестационного возраста и массы тела детей при рождении.

Дополнительный прием фолиевой кислоты

Женщины, принимавшие дополнительно фолиевую кислоту, были старше и менее склонны к куре-

Таблица 3. Категории значений фолатов в эритроцитах и данные новорожденных

Уровень фолатов в эритроцитах	Масса тела, г	Масса тела, центили*	Гестационный возраст, дни	Масса плаценты, г
Норма (401–800 нмоль/л)	3448 ± 47	$52,6 \pm 2,7$	$277,1 \pm 1,0$	$610,6 \pm 17,2$
Дефицит (0–220 нмоль/л)	3134 ± 111	$38,8 \pm 6,5$	$274,3 \pm 2,7$	$597,8 \pm 30,9$
Недостаточность (221–400 нмоль/л)	3359 ± 56	$43,9 \pm 3,1$	$277,7 \pm 1,1$	$556,4 \pm 29,5$
Высокий (801–1300 нмоль/л)	3384 ± 35	$46,9 \pm 1,9$	$277,6 \pm 0,9$	$589,6 \pm 20,0$
ANOVA, p	0,044	0,059	0,558	0,447

* Центили для массы тела при рождении скорректированы относительно роста, веса, этнической принадлежности и количества родов в анамнезе беременной, а также пола и гестационного возраста новорожденного.

Таблица 4. Дополнительный прием фолатов и характеристики беременных и новорожденных

Характеристики	Без дополнительного приема фолатов	С дополнительным приемом фолатов	Значение p
Количество пациенток, n (%)	90 (22,5)	310 (77,5)	
Возраст беременной, лет	22,7 ± 0,5	25,3 ± 0,3	< 0,001
Индекс массы тела	26,3 ± 0,8	26,6 ± 0,6	0,739
Фолаты в эритроцитах, нмоль/л	473,6 ± 30,3	661,2 ± 17,4	< 0,001
Курящие, n (%)	37 (41,1)	65 (21,0)	0,001
Гестационный возраст, дни	273,9 ± 1,3	278,4 ± 0,6	0,001
Масса тела при рождении, г	3237 ± 52	3416 ± 28	0,003
Центили для массы тела при рождении*	45,6 ± 3,1	47,3 ± 1,5	0,615
Масса плаценты**	565,7 ± 34,1	592,0 ± 12,8	0,389
Исход беременности:			
■ контроль, n (%)	58 (22,5)	225 (79,5)	
■ преэклампсия, n (%)	6 (27,3)	16 (72,7)	0,304
■ НМТ, n (%)	10 (28,6)	25 (71,4)	0,186
■ преждевременные роды, n (%)	10 (38,5)	16 (61,5)	0,051

* Центили для массы тела при рождении скорректированы относительно роста, веса, этнической принадлежности и количества родов в анамнезе беременной, а также пола и гестационного возраста новорожденного.

** 43 женщины, не получавшие дополнительно фолаты, и 167 женщин, получавших дополнительно фолаты.

нию. Большинство женщин получали мультивитаминные комплексы для беременных, содержащие 800 мкг фолиевой кислоты, или фолиевую кислоту в дозировке 500 мкг. Дополнительный прием фолиевой кислоты коррелировал с большей массой тела новорожденных, большим гестационным возрастом и индивидуальным центилем для массы тела (табл. 4). Дополнительный прием фолиевой кислоты не влиял на исход беременности.

Обсуждение результатов исследования

У женщин, родивших детей с НМТ, на 10–12-й неделе беременности наблюдались более низкие значения фолатов в эритроцитах по сравнению с женщинами с нормальными исходами беременности. Кроме того, женщины с содержанием фолатов ниже нормы (дефицит или недостаток) в первом триместре беременности находились в группе повышенного риска негативных исходов беременности, в частности НМТ и преждевременных родов. У женщин, дополнительно получавших

фолиевую кислоту на раннем сроке беременности, наблюдалась более высокая концентрация циркулирующих фолатов в крови, дольше протекала беременность, а дети рождались с большей массой тела.

Не обнаружена взаимосвязь между содержанием фолатов в эритроцитах или, как в предыдущих исследованиях, дополнительным приемом фолиевой кислоты и снижением риска преэклампсии [9, 20]. Отсутствие корреляции в этой конкретной когорте можно объяснить избыточной массой тела у женщин с преэклампсией (табл. 1). Предыдущее исследование продемонстрировало, что прием витаминов для беременных, содержащих фолиевую кислоту, существенно снижает частоту преэклампсии, но это наблюдалось только у худых женщин [9]. Однако неизвестно, почему указанный эффект избирательно проявляется в случае преэклампсии, а не НМТ или преждевременных родов.

В Австралии в 2007 г. частота беременностей, вызывающих гипертензивные нарушения (вклю-

чая преэклампсию и гипертензию беременных), составила 5% [21]. Неудивительно, что доля неблагоприятных исходов беременности, включая беременность, вызывающую гипертензивные нарушения, была выше (10,5%) в данной малообеспеченной когорте. Женщины из этой когорты были в среднем на четыре года моложе на момент родов по сравнению со средним возрастом (29 лет) первородящих женщин в Австралии [21, 22]. Более 50% женщин имели избыточную массу тела или ожирение и 25,5% женщин курили на момент первого пренатального визита, что выше, чем показатели национальной статистики (16%) [21].

В настоящем исследовании содержание фолатов в эритроцитах беременной на 10–12-й неделе гестации было на 30% (150 нмоль/л) выше у женщин, которые не курили. Более низкое содержание фолатов в эритроцитах у курящих женщин может быть вызвано меньшей склонностью к дополнительному приему фолиевой кислоты и возможно худшим питанием. Вероятно, снижение



концентрации фолатов в эритроцитах вызвано влиянием табака на метаболизм фолатов, поскольку известно, что курение нарушает метаболизм фолатов и модифицирует способность клеток хранить и утилизировать данный витамин [23, 24]. Очевидно, что курящим женщинам требуется употреблять больше фолатов для коррекции воздействия табака. 52,5% женщин, у которых родились дети с НМТ, курили на момент первого пренатального визита. В течение некоторого времени считалось, что прекращение курения до беременности снижает риск рождения детей с НМТ, но в последнее время доказано: частота НМТ и спонтанных преждевременных родов одинакова у прекративших курение к 15-й неделе гестации и у некурящих женщин [25].

В исследовании показана тенденция к улучшению родовых показателей с увеличением содержания фолатов в эритроцитах в пределах оговоренного диапазона. Исследование предполагало точку насыщения фолатами и возможность поздних неблагоприятных воздействий на здоровье высоких концентраций фолатов [26]. Однако в данном пилотном исследовании увеличение числа неблагоприятных исходов беременности у женщин с высоким уровнем фолатов не наблюдалось. Кроме того, было установлено, что содержание фолатов в эритроцитах положи-

тельно коррелирует с возрастом беременной и количеством беременностей в анамнезе. Вероятно, это связано с лучшим соблюдением правил питания, поскольку средний возраст женщин, не получавших дополнительно фолиевую кислоту, составил 22,7 лет, а получавших фолиевую кислоту – 25,5 лет.

Основным недостатком настоящего исследования является размер выборки, особенно при анализе содержания фолатов в эритроцитах по категориям. Группы женщин с дефицитом и недостатком фолатов состояли из 25 и 92 женщин соответственно, следовательно, результаты необходимо интерпретировать с осторожностью. Кроме того, не у всех женщин была определена масса плаценты. Нам известны ограничения ретроспективных исследований, тем не менее доступ к медицинским записям позволил собрать необходимую информацию для проверки нашей гипотезы с минимальными потерями данных.

Главным достоинством данного исследования является раннее определение концентрации фолатов в эритроцитах, наиболее точное измерение фолатов и классификация НМТ. Во многих исследованиях при установлении НМТ опираются на показатель массы тела < 10 центилей, однако в эту группу могут попасть полностью здоровые генетически маленькие дети и не войти более крупные дети, не реализовавшие

способность к росту в полной мере [27]. Для установления НМТ нами использовались индивидуальные центили, характерные для Австралии, с учетом роста, веса, этнической принадлежности беременной, количества родов в анамнезе, пола ребенка, что позволяет улучшить прогноз пренатальных осложнений и более четко классифицировать НМТ [27, 28].

Выводы

В настоящем исследовании показано: у женщин, родивших детей с НМТ, был выявлен более низкий уровень фолатов в эритроцитах на 10–12-й неделе гестации. Кроме того, женщины с низким уровнем фолатов в эритроцитах в ходе первого триместра беременности входили в группу более высокого риска преждевременных родов. Связь между концентрацией фолатов в эритроцитах и преэклампсией не обнаружена. С точки зрения перспективы применения данных проведенного исследования внедрение рутинного анализа на уровень фолатов в эритроцитах на ранних пренатальных визитах позволяет выявить женщин, имеющих риск осложнения беременности, им может быть рекомендовано изменение диеты и дополнительный прием фолатов. ❀

Заявление о наличии конфликта интересов: У авторов нет конфликта интересов.

Литература

1. Scholl T.O., Johnson W.G. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. № 5. Suppl. P. 1295–1303.
2. Hall J., Solehdin F. Folic acid for the prevention of congenital anomalies // *Eur. J. Pediatr.* 1998. Vol. 157. № 6. P. 445–450.
3. Furness D.L., Fenech M.F., Khong Y.T. et al. One-carbon metabolism enzyme polymorphisms and uteroplacental insufficiency // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 199. № 3. P. 276.e1–276.e8.
4. Bailey L.B. New standard for dietary folate intake in pregnant women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. № 5. Suppl. P. 1304S–1307S.
5. Goh Y.I., Bollano E., Einarson T.R. et al. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2006. Vol. 28. № 8. P. 680–689.
6. Nutrient reference values for Australia and New Zealand. NHMRC, 2005 // www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n36.pdf.
7. Furness D.L., Dekker G.A., Roberts C.T. DNA damage and health in pregnancy // *J. Reprod. Immunol.* 2011. Vol. 89. № 2. P. 153–162.
8. Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study // *Br. J. Nutr.* 2009. Vol. 102. № 5. P. 777–785.
9. Bodnar L.M., Tang G., Ness R.B. et al. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia // *Am. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 164. № 5. P. 470–477.

акушерство

10. Leeda M., Riyazi N., de Vries J.I. et al. Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 179. № 1. P. 135–139.
11. Gomes T.S., Lindner U., Tennekoon K.H. et al. Homocysteine in small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age preterm neonates from mothers receiving folic acid supplementation // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. Vol. 48. № 8. P. 1157–1161.
12. Ray J.G., Laskin C.A. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review // *Placenta.* 1999. Vol. 20. № 7. P. 519–529.
13. Chiaffarino F., Ascone G.B., Bortolus R. et al. Effects of folic acid supplementation on pregnancy outcomes: a review of randomized clinical trials // *Minerva Ginecol.* 2010. Vol. 62. № 4. P. 293–301.
14. McCowan L., Horgan R.P. Risk factors for small for gestational age infants // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2009. Vol. 23. № 6. P. 779–793.
15. Tennant S., Hetzel D., Glover J. A social health atlas of young South Australians. Adelaide: University of Adelaide, 2003.
16. Glover J., Hetzel D., Glover L. et al. A social health atlas of South Australia. Adelaide: University of Adelaide, 2006.
17. Krishnaswamy K., Madhavan Nair K. Importance of folate in human nutrition // *Br. J. Nutr.* 2001. Vol. 85. Suppl. 2. P. 115–124.
18. Wheeler S. Assessment and interpretation of micronutrient status during pregnancy // *Proc. Nutr. Soc.* 2008. Vol. 67. № 4. P. 437–450.
19. Brown M.A., Hague W.M., Higgins J. et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2000. Vol. 40. № 2. P. 139–155.
20. Wen S.W., Chen X.K., Rodger M. et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 198. № 1. P. 45.e1–45.e7.
21. Australia's mothers and babies 2007. Sydney: AIHW National Perinatal Statistics Unit, 2009 // www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442458977.
22. Pregnancy outcome in South Australia 2008. Adelaide: Pregnancy Outcome Unit, SA Health, Government of South Australia, 2009.
23. McDonald S.D., Perkins S.L., Jodouin C.A. et al. Folate levels in pregnant women who smoke: an important gene/environment interaction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 187. № 3. P. 620–625.
24. Relton C.L., Pearce M.S., Parker L. The influence of erythrocyte folate and serum vitamin B12 status on birth weight // *Br. J. Nutr.* 2005. Vol. 93. № 5. P. 593–599.
25. McCowan L.M., Dekker G.A., Chan E. et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study // *BMJ.* 2009. Vol. 338. P. b1081.
26. Lucock M., Yates Z. Folic acid – vitamin and panacea or genetic time bomb? // *Nat. Rev. Genet.* 2005. Vol. 6. № 3. P. 235–240.
27. McCowan L.M., Harding J.E., Stewart A.W. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity // *BJOG.* 2005. Vol. 112. № 8. P. 1026–1033.
28. Mongelli M., Figueras F., Francis A. et al. A customized birthweight centile calculator developed for an Australian population // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2007. Vol. 47. № 2. P. 128–131.

Maternal Red Blood Cell Folate Concentration at 10–12 Weeks Gestation and Pregnancy Outcome

D.L. Furness¹, N. Yasin², G.A. Dekker^{1,2}, S.D. Thompson¹, C.T. Roberts¹

¹ Research Centre for Reproductive Health, The Robinson Institute, The University of Adelaide, Adelaide, Australia

² The University of Adelaide, Lyell McEwin Hospital, Elizabeth Vale, Australia

Contact person: Denise Furness, denis.furness@adelaide.edu.au

Objective. To determine if maternal circulating red blood cell (RBC) folate concentration in early pregnancy is associated with late gestation pregnancy complications including small for gestational age (SGA) infants, preeclampsia and preterm birth (PTB) in a socioeconomically disadvantaged population.

Method. This was a retrospective case control study, conducted at Lyell McEwin Health Service, South Australia, including 400 primiparous women. RBC folate and demographic data were collected at 10–12 weeks gestation. Pregnancy outcome data were obtained from patient case notes.

Results. Patients who were folate deficient were more likely to develop pregnancy complications, specifically SGA (OR 6.9, 95% CI 2–24.3) and PTB (OR 5.4, 95% CI 1.4–21.2). Those who were folate insufficient were also at increased risk of SGA (OR 3.0, 95% CI 1.3–7.7). No association between folate and preeclampsia was found. Women who were supplementing with folic acid delivered infants who were 179 g heavier (5.5% increased birth weight, $p = 0.003$) and 4.5 days later, compared to those who did not supplement. Furthermore, low RBC folate was associated with cigarette smoking ($p < 0.001$).

Conclusions. Maternal RBC folate concentration in early pregnancy is associated with SGA and PTB, but not with preeclampsia.

Key words: folic acid, pregnancy, preeclampsia, preterm birth, red blood cell folate, small for gestational age



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР РОССИИ»

ЗДОРОВЫЕ ДЕТИ – ЗДОРОВАЯ НАЦИЯ

6–9 октября 2014, Санкт–Петербург

Уважаемые коллеги!

Ассоциация медицинских сестер России приглашает вас принять участие во Всероссийском форуме «Здоровые дети – здоровая нация», который состоится в Санкт-Петербурге 7–8 октября 2014 г.

Форум будет проходить по трем направлениям

- Роль акушерки в акушерско-гинекологической помощи и обеспечении качества при физиологическом родовспоможении
- Сестринское дело в неонатологии
- Роль медсестры педиатрической службы в обеспечении качественной медицинской помощи

Участники рассмотрят вопросы, связанные с организацией и управлением в области акушерства и педиатрии, актуальные вопросы по неонатологии с применением доказательной сестринской практики, вопросы образования, охраны труда, безопасности пациентов. В форуме примут участие не менее 400 российских и зарубежных специалистов отрасли, лидеров общественных организаций медицинских сестер, руководителей региональных органов управления здравоохранением и лечебных учреждений, эпидемиологов.

РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ В РЕЖИМЕ ОН-ЛАЙН ДО 10 СЕНТЯБРЯ 2014 г. (ПРОЙДИТЕ ПО ССЫЛКЕ) – РЕГИСТРАЦИЯ

ДАТЫ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Пленарные и секционные заседания форума, а также выставки будут организованы в гостинице «Holiday Inn. «Московские ворота» по адресу: г. Санкт-Петербург, Московский просп., 97 А.

6 октября	12.00–20.00	Прибытие и регистрация участников
7 октября	08.00–09.30	Регистрация, посещение выставок
	09.30–13.00	Открытие форума, пленарное заседание
	14.00–17.00	Секционные заседания
8 октября	09.30–13.00	Мастер-классы, посещение выставки
	14.00–17.00	Пленарное заседание, церемония закрытия форума

ЭКСКУРСИЯ

Планируется организация обзорной экскурсии «Вечерний Санкт-Петербург». О желании поехать на экскурсию необходимо сделать отметку в анкете при регистрации.

ВЫСТУПЛЕНИЕ НА ФОРУМЕ

Ассоциация медицинских сестер России ждет ваших заявок на участие в пленарных и секционных заседаниях форума. Предлагаем представлять тезисы по следующим направлениям:

- современная организация работы центра неонатологии или отделений новорожденных, внедрение сестринских инновационных технологий (качественно улучшающие труд медперсонала, лечение пациента);
- применение новых технологий в педиатрической практике;
- дополнительное образование педиатрических сестер и акушерок (новые стандарты, формы обучения), программы и формы адаптации молодых специалистов на рабочем месте;
- внедрение в практику программ безопасности матери и дитя, маленьких пациентов в условиях стационарного лечения.

На одно выступление отводится 10–15 минут.

Программа секционных заседаний форума будет формироваться на конкурсной основе. Отбор будет осуществляться на основе представленных полнотекстовых докладов. Основные критерии: актуальность и своевременность, отражение опыта инновационных преобразований в своих ЛПО/учебных учреждениях. Кроме того, в ходе секционных заседаний важным будет вклад каждого участника. Предполагается, что секции послужат не только цели обмена опытом, но и станут площадкой для обсуждения концепции развития сестринского дела в области акушерства и педиатрии.

Подробнее на сайте <http://www.medsestre.ru/new/info/138>

Клинико-лабораторная оценка эффективности препарата Мирамистин® в комплексной терапии хронических уретритов, ассоциированных с инфекциями, передаваемыми половым путем*

Р.М. Абдрахманов, Р.Р. Халиуллин, А.Р. Абдрахманов

Адрес для переписки: Расим Миндрахманович Абдрахманов, 5881871@mail.ru

Представлены результаты клинического исследования, проведенного в соответствии с принципами доказательной медицины.

Показана микробиологическая и клиническая эффективность препарата Мирамистин® (раствор для местного применения) в комплексном лечении хронических уретритов, ассоциированных с инфекциями, передаваемыми половым путем.

Ключевые слова: Мирамистин, хронический уретрит, инфекции, передаваемые половым путем

Актуальность проблемы

Патогенез воспалительного процесса в мочеиспускательном канале во многом зависит от состояния его слизистой оболочки и, в частности, от целостности эпителия, выстилающего уретру, а также от наличия на ее стенках достаточной по количеству и соответствующей по качеству слизи, вырабатываемой уретральными железами. При нарушениях целостности слизистой оболочки уретры любой этиологии (микробной, механической, химической) развивается

воспалительная реакция на патологический агент, усугубляющаяся вторичной пиогенизацией очага воспаления патогенной или условно-патогенной микрофлорой. Развитие воспаления уретры сопровождается увеличением проницаемости ее стенок для лейкоцитов, а также других клеточных и неклеточных факторов иммунитета. Последние проникают в просвет мочеиспускательного канала и вместе с микроорганизмами, клетками слущенного эпителия и слизью в зависимости от обстоя-

тельств патологического процесса формируют выделения серозного, слизистого, гнойного или слизисто-гнойного характера.

Активность воспалительного процесса в основном определяется непосредственно повреждающим фактором, степенью его агрессии по отношению к слизистой оболочке. Кроме того, важно фоновое состояние слизистой оболочки уретры к моменту ее травматизации. Это касается в первую очередь состояния так называемой колонизационной резистентности, то есть способности слизистой оболочки противостоять ее колонизации различными микроорганизмами. Кроме того, свою лепту в воспаление любой этиологии вносят и собственная условно-патогенная микрофлора или даже нормобиота уретры, которые нередко являются инициаторами перманентного, хронического течения заболевания.

В зависимости от длительности существования воспалительного процесса в мочеиспускательном

* Статья впервые опубликована в Журнале международной медицины. Дерматовенерология. Косметология. 2014. № 2. С. 14–17.



канале различают свежий и хронический уретриты. В течение многих лет клиницистами эмпирически были определены временные рамки свежего (от момента заражения до двух месяцев течения заболевания) и хронического (более двух месяцев после предполагаемой даты заражения) уретритов. Вариантами клинического течения свежего воспалительного процесса в уретре могут быть острый, подострый, торпидный, а хронического – хронический и рецидивирующий типы уретритов, соответственно определяющие и симптомы заболевания в каждом конкретном случае.

Для острого уретрита характерны резкий болевой симптом, наличие обильных гнойных или слизистогнойных выделений, значительно усиливающихся при мочеиспускании. При осмотре обнаруживаются сильно гиперемированные отечные губки уретры. Пальпация губчатого тела вызывает болезненные ощущения в мочеиспускательном канале. Чаще всего острый уретрит проявляется поражением передней уретры, поэтому видимые патологические изменения мочи определяются в ее в первой порции – мутная моча, содержащая нити слизи или «хлопья».

Подострый уретрит характеризуется теми же симптомами, что и острый. Однако более низкая степень воспалительных изменений мочеиспускательного канала приводит к изменению качественного субъективного восприятия боли, которая в данном случае воспринимается как зуд и дискомфорт в уретре. Количество выделений значительно меньше, чем при остром течении заболевания. Характер выделений чаще слизисто-гнойный. Изменения в моче также менее выражены.

Острый и подострый уретриты – привычные для врача типы воспаления мочеиспускательного канала. Однако сегодня в клинической практике урологи и дерматовенерологи все чаще сталкиваются с течением патологических процессов в уретре, сопровожда-

ющихся минимальной клинической симптоматикой либо протекающих с полным ее отсутствием, что обусловлено крайне вялым течением воспалительного процесса в органах мочеполовой системы [1].

В этой связи в настоящее время большое значение в клинической диагностике инфекций, передаваемых половым путем, придается инструментальным и аппаратным методам диагностики, в частности эндоскопии [2]. Такие методы позволяют прижизненно определять различные патологические изменения тканей мочеиспускательного канала, санация которых требует активного местного лечебного воздействия на пораженные ткани. К основным принципам терапии в настоящее время можно отнести следующие:

- воздействие на все звенья этиологии и патогенеза заболевания;
- анализ и учет активности, категории и степени распространенности процесса;
- применение комплекса терапевтических мероприятий [3].

Терапия хронического уретрита остается до настоящего времени сложной задачей. Лекарственные препараты плохо проникают в инфильтративно-склеротически измененные участки воспаленной ткани, не достигая необходимой терапевтической концентрации, что в большинстве случаев требует использования местной терапии, например применения препарата Мирамистин® в виде инстилляций [3].

В этой связи нами была оценена эффективность комплексного лечения уретритов с местным применением препарата Мирамистин®. Мирамистин® – однокомпонентный лекарственный препарат антисептического действия, разработанный отечественными специалистами и разрешенный к медицинскому использованию (регистрационный номер PN 001926/01 от 13.12.2007). По химическому составу Мирамистин® представляет собой бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммоний хлорид моногидрат.

Фармакологическое действие препарата выражено бактерицидным эффектом в отношении аэробных и анаэробных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Мирамистин® действует на возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, обладает противовирусным эффектом в отношении вирусов герпеса, гриппа, иммунодефицита человека, гепатита и др. Мирамистин® оказывает противогрибковое действие, включая грибковую микрофлору с резистентностью к химиотерапевтическим препаратам. Важной особенностью Мирамистина является его местное иммуoadъювантное действие, формирующее усиление защитных реакций и регенераторных процессов вследствие активации механизмов неспецифического иммунного ответа.

Механизм биологического действия Мирамистина заключается в гидрофобном взаимодействии молекулы препарата с липидными комплексами наружных мембран микроорганизмов, приводящем к их фрагментации и разрушению. Неполарная часть молекулы Мирамистина, погружаясь в гидрофобный участок мембраны, разрушает надмембранный слой, разрывает мембрану, повышает ее проницаемость для крупномолекулярных веществ и, кроме того, изменяет энзиматическую активность клетки, угнетая ферментативные системы, то есть ее жизнедеятельность. Мирамистин® обладает высокой избирательностью действия в отношении микроорганизмов, поскольку липидные радикалы клеток человека имеют значительно большую длину, чем радикалы мембран микроорганизмов, что ограничивает возможность гидрофобного взаимодействия молекул препарата с клетками человека [4].

Материал и методы исследования

Нами обследованы 150 больных с установленным диагнозом хро-

нического уретрита, ассоциированного с различными видами инфекций, передаваемых половым путем. Больные были случайным образом разделены на две группы: основную (n = 110) и группу сравнения (n = 40). В обеих группах после установления топического диагноза общую медикаментозную терапию проводили одинаково стандартно в соответствии с разработанными Российским обществом дерматовенерологов и косметологов клиническими рекомендациями по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями [5]. Лекарственные препараты дозировались в соответствии с инструкцией и показаниями к назначению, утвержденными в Российской Федерации. Выбор препаратов проводился с учетом анамнестических данных (аллергическая реакция, индивидуальная непереносимость, наличие сопутствующих инфекций) и состояния резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам. Лечение гонококковой инфекции проводили цефтриаксоном 250 мг однократно внутримышечно или цеффиксимом 400 мг однократно внутрь. В лечении микоплазменной инфекции использовались следующие препараты: доксициклин по 100 мг внутрь два раза в сутки

в течение десяти дней, или джозамицин по 500 мг внутрь три раза в сутки в течение десяти дней, или азитромицин 500 мг внутрь в первый день, далее по 250 мг в сутки в течение четырех дней.

При хламидийной инфекции назначали доксициклин по 100 мг внутрь два раза в сутки в течение семи дней, или азитромицин 1,0 г однократно, или джозамицин по 500 мг внутрь три раза в сутки в течение семи дней.

Лечение трихомонадной инфекции проводилось метронидазолом 2,0 г однократно внутрь, или тинидазолом 2,0 г внутрь однократно, или орнидазолом 1,5 г внутрь однократно.

Терапия гарднереллеза подразумевала прием метронидазола 500 мг внутрь два раза в сутки в течение семи дней или орнидазола 500 мг внутрь два раза в сутки в течение пяти дней.

Для лечения вирусной инфекции использовали препараты ацикловира в различных дозах в соответствии с клиническими проявлениями.

В основной группе дополнительно в качестве местной терапии использовали препарат Мирамистин® в виде инстилляций в уретру в объеме 3–5 мл с экспозицией три минуты ежедневно один раз в сутки с последующим воздержанием от акта мочеиспускания в течение двух-трех часов.

Результаты и их обсуждение

Анализ микробиологического состава биопроб у больных с воспалительными заболеваниями мочеиспускательного канала, ассоциированными с инфекциями, передаваемыми половым путем, показал, что наиболее часто уретрит был вызван смешанной инфекцией: 26 (23,7%) больных в основной группе и 10 (25,0%) – в группе сравнения. Реже выявлялась уреоплазменная, микоплазменная, гарднереллезная, хламидийная инфекция (таблица). После лечения полная элиминация возбудителей в основной группе наблюдалась при уреоплазменной, гонококковой, трихомонадной, гарднереллезной, кандидозной и смешанной инфекции. Возбудители определялись по одному случаю при хламидийной, микоплазменной, герпетической и цитомегаловирусной инфекции. Соответственно лечение в основной группе было неэффективным только в 3,6% случаев (в группе сравнения 15,0%). Таким образом, соотношение неудач этиологического излечения составило более чем 1 : 4.

После проведенного лечения нормальное количество лейкоцитов в основной группе было отмечено у 109 (99,2%) больных, в группе сравнения – у 30 (75,0%) (за норму принимали количество лейкоцитов до 10 в поле зрения микроскопа при увеличении в 630 раз).

Таблица. Микробиологический состав биопроб у пациентов с воспалительными заболеваниями уретры

Микроорганизм	Основная группа (n = 110)				Группа сравнения (n = 40)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Chlamydia trachomatis</i>	10	9,1	1	0,9	3	7,5	1	2,5
<i>Mycoplasma hominis</i>	16	14,6	1	0,9	6	15	2	5
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	18	16,4	–	–	7	17,5	1	2,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	4	3,6	–	–	1	2,5	–	–
<i>Trichomonas vaginalis</i>	12	10,9	–	–	4	10,0	–	–
<i>Gardnerella vaginalis</i>	10	9,1	–	–	4	10,0	–	–
<i>Herpes simplex virus</i>	5	4,6	–	–	2	5,0	1	2,5
<i>Candida albicans</i>	6	5,5	1	0,9	2	5,0	–	–
<i>Cytomegalovirus</i>	3	2,7	1	0,9	1	2,5	1	2,5
Ассоциированные инфекции	26	23,7	–	–	10	25	–	–

МИРАМИСТИН®

для лечения и профилактики

БАКТЕРИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ
В ОТНОШЕНИИ Г+ И Г-
БАКТЕРИЙ, ВКЛЮЧАЯ
УСТОЙЧИВЫЕ ГОСПИТАЛЬНЫЕ
ШТАММЫ

ПРОТИВОВИРУСНОЕ
ДЕЙСТВИЕ (ВИРУСЫ ГЕРПЕСА,
АДЕНОВИРУСЫ)

ДЕЙСТВУЕТ ПРОТИВ
ХЛАМИДИЙ И
ПРОСТЕЙШИХ

ПОВЫШАЕТ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
БАКТЕРИЙ, ГРИБОВ
И ПРОСТЕЙШИХ
К ДЕЙСТВИЮ
АНТИБИОТИКОВ

ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ДРОЖЖЕВЫЕ
И ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ (CANDIDA ALBICANS, CANDIDA
TROPICALIS, CANDIDA KRUSEI И Т.Д.), ДЕРМАТОФИТЫ (TRICHOPHYTON
VERRUCOSUM, EPIDERMOPHYTON FLOCCOSUM, MICROSPORUM
CANIS И Т.Д.), ВКЛЮЧАЯ ФЛОРУ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ
К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

НЕ ВСАСЫВАЕТСЯ
И НЕ ОБЛАДАЕТ
МЕСТНО-РАЗДРАЖАЮЩИМ
И АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИМ
ДЕЙСТВИЕМ НА СЛИЗИСТЫЕ
ОБОЛОЧКИ И КОЖНЫЕ
ПОКРОВЫ

СТИМУЛИРУЕТ
ЭПИТЕЛИЗАЦИЮ
И РЕПАРАТИВНЫЕ
ПРОЦЕССЫ В РАНЕ,
УСКОРЯЕТ
ЗАЖИВЛЕНИЕ



ПОКАЗАНИЯ

Акушерство, гинекология

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

Урология

- ✓ Индивидуальная профилактика заболеваний, передаваемых половым путем (сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, генитальный герпес, генитальный кандидоз и др.).
- ✓ Комплексное лечение острых и хронических воспалительных заболеваний (уретрит, цистит, простатит, уретропростатит, баланопостит и др.).
- ✓ Профилактика инфицирования при диагностических манипуляциях, а также при длительной катетеризации.

Производитель – компания «Инфамед», 123056, Москва, а/я 46.
Тел./факс: (495) 775-83-21 E-mail: infamed@infamed.ru

www.miramistin.ru



Изучая клинические проявления уретритов, вызванных инфекциями, передаваемыми половым путем, обращали внимание на характер выделений из мочеиспускательного канала. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев выделения из уретры исходно отсутствовали (в 95 (86,5%) случаях в основной группе и 38 (95,0%) в группе сравнения). Слизистые выделения определялись у 11 (10,0%) больных в основной группе и у одного (2,5%) больного в группе сравнения. Слизисто-гнойные выделения имели место у четырех (3,6%) пациентов основной группы и у одного (2,5%) в группе сравнения. Гнойные выделения в обеих группах не наблюдались. После проведенного лечения выделения из уретры отсутствовали у 109 (99,2%) больных в основной группе и у 39 (97,5%) в группе сравнения. Что касается характера воспалительного процесса в области наружного отверстия уретры и клинических проявлений, то в 76 (69,2%) случаях в основной группе и 29 (72,5%) случаях в группе сравнения клинических проявлений исходно не было. Гиперемия наблюдалась в шести

(5,6%) случаях в основной группе и в двух (5,0%) случаях в группе сравнения, отечность – в четырех (3,7%) и одном (2,5%) случае соответственно, слипание губок уретры – в 24 (21,9%) и восьми (20,0%) соответственно. После проведенного лечения в основной группе проявления отсутствовали в 108 случаях (98,2%), в группе сравнения – в 37 (92,5%). В основной группе у двух (1,8%) пациентов основной группы и трех (7,5%) пациентов группы сравнения сохранилось слипание губок уретры. Больные обеих групп предъявляли жалобы на различные нарушения акта мочеиспускания. Чаще всего в обеих группах больные отмечали чувство жжения во время мочеиспускания (18 (16,4%) и 7 (17,5%) соответственно), императивные позывы к мочеиспусканию (11 (10,0%) и 5 (12,5%) соответственно), прерывистое мочеиспускание (7 (6,4%) и 3 (7,5%) соответственно), вялую струю мочи (6 (5,5%) и 2 (5,0%) соответственно). Если до лечения жалобы отсутствовали у 68 (61,8%) пациентов в основной группе и у 23 (57,5%) пациентов в группе сравнения, то после лечения отсутствие дизурических рас-

стройств отмечалось в 108 (98,2%) и 36 (90,0%) случаях соответственно. После лечения в основной группе сохранились императивные позывы к мочеиспусканию и вялая струя мочи (по одному случаю), в группе сравнения – два случая императивного позыва к мочеиспусканию и по одному случаю прерывистой струи мочи и вялой струи мочи.

Заключение

По результатам проведенного исследования, использование препарата Миремистин® в качестве местного средства в комплексном лечении хронических уретритов, ассоциированных с инфекциями, передаваемыми половым путем, значительно повысило эффективность терапии, что подтвердилось микробиологическими и клиническими данными. Препарат хорошо переносился больными, побочных и аллергических реакций не зарегистрировано. В некоторых случаях отмечалось кратковременное чувство жжения после введения препарата, которое проходило самостоятельно через две-три минуты и не требовало отмены препарата. ❧

Литература

1. Рюмин Р.В. Болезни полового члена: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. М., 2011.
2. Абдрахманов Р.М., Халилов Б.В. Цифровые эндоскопические технологии в ведении больных с инфекциями, передаваемыми половым путем. Казань: Отечество, 2011.
3. Сегал А.С., Долгопятов Д.Г., Балашова Л.Д. и др. Антибактериальная терапия при уретритах и уретропроститах хламидийной этиологии // Материалы пленума Всероссийского общества урологов. Пермь, 2009. С. 126.
4. Шеина А.Н., Лутошкина М.Г. Использование препарата Миремистин® в физиотерапевтической практике: учебно-методическое пособие. М.: РМАПО, 2012.
5. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: клинические рекомендации. М.: Деловой экспресс, 2012.

Clinical and Laboratory Evaluation of the Effectiveness of the Drug Miramistin® in the Treatment of Chronic Urethritis, Associated with Sexually Transmitted Infections

R.M. Abdrakhmanov, R.R. Haliullin, A.R. Abdrakhmanov

Kazan State Medical University

Contact person: Rasim Mindrahmanovich Abdrakhmanov, 5881871@mail.ru

According to the principles of evidence-based medicine, the effectiveness of local using of Miramistin®, solution for external use in complex treatment of chronic urethritis associated with sexually transmitted infections is shown in this research.

Key words: Miramistin, chronic urethritis, sexually transmitted infections

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

8–12 декабря 2014



ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

V Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

24-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

8-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Единый справочно-
информационный центр:
8 (499) 795-37-99
E-mail: centr@expocentr.ru
www.expocentr.ru,
expocentr.pf

Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- ЦВК «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии медицинских наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Представительства Всемирной организации здравоохранения в РФ

реклама

12+

Рецидив сращения малых половых губ: гигиенический аспект

З.К. Батырова

Адрес для переписки: Залина Кимовна Батырова, linadoctor@mail.ru

Автором были проанализированы клиничко-анамнестические данные и особенности гигиенического ухода в группе девочек с рецидивом сращения малых половых губ. Результаты исследования показали, что большое количество химических соединений, входящих в состав средств гигиены, не предназначенных для ухода за детьми раннего возраста, запускает механизм повреждения кожных покровов, приводя к хронизации процесса. Именно поэтому одним из ключевых моментов в профилактике рецидива сращения половых губ у девочек является выбор средств интимной гигиены.

Ключевые слова: дети, микроценоз, атопический дерматит, рецидив сращения малых половых губ, гигиена

Введение

Сращение малых половых губ у девочек дошкольного возраста – актуальная проблема клинической практики, которая вызывает немало вопросов у педиатров и гинекологов детского и подросткового возраста. Так, за последние 5–10 лет отмечен всплеск случаев сращения малых половых губ. Ситуация усугубляется отсутствием понимания этиологии и патогенеза развития данного процесса, а следовательно, принятием малоэффективных мер профилактики рецидивов, частота которых может превышать 40% [1–4].

Роль инфекционного фактора в развитии рецидивов синехий

у детей раннего возраста не находит объективных подтверждений. Именно поэтому для определения значимых факторов риска необходимо тщательный анализ клиничко-анамнестических данных, в том числе гигиенических аспектов ухода за ребенком [1, 5–8].

Цель исследования

Проанализировать клиничко-анамнестические данные и особенности гигиенического ухода в группе девочек с рецидивом сращения малых половых губ.

Материал и методы

В проспективном когортном исследовании приняли участие

132 девочки в возрасте от одного до 36 месяцев, родители которых обратились за консультацией в Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова в период 2010–2012 гг.

Основную группу составили 60 пациенток с подтвержденным рецидивом сращения малых половых губ, группу сравнения – 27 пациенток с подтвержденным атопическим дерматитом без признаков сращения на момент включения в исследование и в анамнезе. В контрольную группу были включены 45 здоровых девочек.

От родителей детей было получено согласие на обследование ребенка и обработку его персональных данных.

После отбора детей для участия в исследовании уточнялись клиничко-анамнестические данные, особенности гигиенического ухода за телом и наружными половыми органами, в том числе применяются ли косметические средства (гели, мыло, шампунь, масло). Выяснялось, используются ли подгузники (режим ношения, кратность смены, нанесение дополнительных косметических средств), вызывают ли подгузники аллергическую реакцию, каков был возраст отказа от подгузника.



Статистическая обработка полученных результатов

Обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 17.0. Значения считались достоверными при $p < 0,05$, высокодостоверными при $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$.

Результаты исследования

Были проанализированы особенности гигиенического ухода за телом и половыми органами ребенка с момента рождения. Как видно из таблицы 1, для ухода за наружными половыми органами девочек основной группы 42,4% родителей применяли не менее двух косметических средств, 33,9% – три и более по сравнению с 14,8 и 3,7% в контрольной группе соответственно.

В основной группе твердое мыло использовалось в два раза чаще, чем в контрольной (83,3 и 44,4% соответственно). Гели для тела, не предназначенные для интимной гигиены, применялись у 46,7% девочек в основной группе и у 15,6% девочек в контрольной. Вместо водных процедур 38,3% родителей девочек с рецидивом сращения малых половых губ использовали детские влажные салфетки (против 13,3% в контрольной группе). На долю водных процедур (без добавления косметических средств) в основной группе приходилось 18,3% случаев, в контрольной – 42,2% (табл. 2).

Опрос родителей показал, что подгузники (без учета фирмы-производителя) использовались у всех девочек основной (100%) и почти у всех девочек контрольной группы (97,7%) (табл. 3). Частота отказа от подгузников на момент включения в исследование была примерно одинаковой (20 и 24,4% соответственно). Средний возраст отказа от подгузников также статистически не имел различий: у девочек с рецидивом сращения малых половых губ – $19,6 \pm 8,6$ месяцев, у здоровых детей – $13,7 \pm 2,9$ месяцев. Родители меняли подгузники, как правило, через каждые три-четыре часа (табл. 4).

Девочки, страдающие сращением малых половых губ, достоверно чаще носили подгузник постоянно (64,6 и 38,3% соответственно, $p = 0,03$). Важно отметить, что

родители девочек со сращением малых половых губ статистически чаще (31,6 против 6,7%) указывали наличие аллергической реакции на подгузники ($p = 0,004$).

Таблица 1. Использование косметических средств гигиены наружных половых органов у девочек с рецидивом сращений (основная группа) и здоровых девочек (контрольная группа)

Параметр	Основная группа		Контрольная группа, n (%)
	n (%)	p	
Не использовались	1 (1,6)	0,000	18 (40)**
Использовались, в том числе:	59 (98,4)	0,000	27 (60)**
■ одно средство	14 (23,7)	0,000	22 (81,4)**
■ два средства	25 (42,4)	0,021	4 (14,8)*
■ три средства	20 (33,9)	0,005	1 (3,7)**

Достоверность значений контрольной группы по отношению к основной (применен критерий χ^2): * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$.

Таблица 2. Частота использования средств для интимной гигиены у девочек с рецидивом сращений (основная группа) и здоровых девочек (контрольная группа)

Средства гигиены	Основная группа		Контрольная группа, n (%)
	n (%)	p	
Вода	11 (18,3)	0,014	19 (42,2)*
Твердое мыло	50 (83,3)	0,000	20 (44,4)**
Гель, не предназначенный для интимной гигиены	28 (46,7)	0,002	7 (15,6)**
Салфетки	23 (38,3)	0,674	6 (13,3)

Достоверность значений контрольной группы по отношению к основной (применен критерий χ^2): * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$.

Таблица 3. Особенности использования подгузников у девочек с рецидивом сращений (основная группа) и здоровых девочек (контрольная группа)

Использование подгузников	Основная группа		Контрольная группа, n (%)
	n (%)	p	
С рождения	60 (100)	0,885	44 (97,7)
Отмечена аллергическая реакция	19 (31,6)	0,000	3 (6,7)*
Использование на момент включения в исследование	48 (80)	0,759	34 (75,5)
Отказ по возрасту	12 (20)	0,759	11 (24,4)

Достоверность значений контрольной группы по отношению к основной (применен критерий χ^2): * $p \leq 0,001$.

Таблица 4. Особенности ношения подгузников у 48 девочек с рецидивом сращений (основная группа) и 34 здоровых девочек (контрольная группа) на момент включения в исследование

Ношение подгузников	Основная группа		Контрольная группа, n (%)
	n (%)	p	
Смена:			
■ каждые 4 часа и чаще	37 (77)	0,521	29 (85,2)
■ более чем через 4 часа	11 (22,9)	0,521	5 (14,7)
Режим:			
■ постоянно	31 (64,6)	0,033	13 (38,3)*
■ только днем во время длительных прогулок	5 (10,4)	0,057	10 (29,4)*
■ только ночью	12 (25)	0,631	11 (32,3)
Указание на «аллергическую» реакцию при использовании подгузника	17 (35,4)	0,004	2 (5,8)*

Достоверность значений контрольной группы по отношению к основной (применен критерий χ^2): * $p \leq 0,001$.

Об аллергической реакции в анамнезе сообщили родители 45 (75%) девочек основной группы и 12 (26,7%) девочек группы контроля ($p = 0,000$). При более детальном опросе первая аллергическая реакция в основной группе была оценена как сильно выраженная в 24,4% случаев, умеренная – в 71,1% и слабая – в 4,4% (в контрольной группе 16,7, 33,4 и 50% соответственно).

С целью более объективной оценки выраженности первой аллергической реакции респондентов просили указать участки тела ребенка, на которых обнаруживались эритематозные высыпания. Как правило, первые проявления аллергии возникали на лице (88% в основной и 75% в контрольной группе) и туловище (37,7 и 16,6% соответственно). Выраженность кожных проявлений аллергии по шкале

атопического дерматита SCORAD была слабой у 20 (44,4%) девочек с рецидивом сращения малых половых губ против девяти (75%) здоровых девочек, умеренной – у девяти (20%) и двух (16,7%) соответственно, сильной – у 16 (35,6%) и одной (8,3%) соответственно. Однако значимых различий выявлено не было. При этом проявления аллергии у девочек возникали эпизодически и не воспринимались педиатрами как атопический дерматит.

На момент осмотра оценка состояния кожных покровов и слизистых оболочек с учетом критериев Американской академии дерматологии показала, что из 60 девочек, страдавших рецидивом сращения малых половых губ, проявления дерматита отмечались у 35 (58,3%). При этом сухость кожи обнаружена у 31 девочки, эритематозные

высыпания и зуд кожных покровов различной интенсивности – у 15, шелушение (в основном в области лица, за ушами, в складках кожи) – у восьми. У 15 (25%) из 60 девочек на момент осмотра имелись кожные высыпания. Эти пациентки наблюдались и проходили лечение у аллерголога-иммунолога.

Принимая во внимание достаточную частоту аллергических реакций у детей с рецидивом сращения малых половых губ, было решено сравнить результаты обследования девочек с синехиями с таковыми девочек, не имевших сращения малых половых губ, находившихся на лечении у педиатров по поводу атопического дерматита и направленных в период набора материала к гинекологу с целью профилактического осмотра ($n = 27$).

По данным литературы, аллергические контактные и атопические дерматиты часто сочетаются у детей при использовании некоторых косметических средств. В этой связи интересно было проанализировать гигиенические особенности ухода за телом и половыми органами девочек в сравниваемых клинических группах. Если у девочек с рецидивом сращения малых половых губ достоверно чаще родители применяли не менее двух типов косметических средств, в группе девочек, страдающих атопическим дерматитом, в гигиенических целях в основном использовалось одно (79,2) или два (20,8%) средства (табл. 5).

Как видно из таблицы 6, существенных различий в применении средств для интимной гигиены у девочек основной группы и девочек группы сравнения не выявлено. Исключение составило более частое использование геля, не предназначенного для интимной гигиены (46,7 против 18,5%), и салфеток (38,3 против 14,8%).

Опрос родителей о применении подгузников показал, что подгузники использовали с рождения 100% родителей основной группы и 92,5% родителей из группы сравнения (табл. 7).

Таблица 5. Использование косметических средств гигиены наружных половых органов у девочек с рецидивом сращений (основная группа) и девочек с атопическим дерматитом (группа сравнения)

Параметр	Основная группа, n (%)	Группа сравнения	
		n (%)	p
Не использовались	1 (1,6)	3 (11,1)	0,164
Использовались, в том числе:	59 (98,4)	24 (88,9)	0,164
■ одно средство	14 (23,7)**	19 (79,2)	0,000
■ два средства	25 (42,4)	5 (20,8)	0,098
■ три средства	20 (33,9)*	–	0,002

Достоверность значений основной группы по отношению к группе сравнения (применен критерий χ^2):

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$.

Таблица 6. Частота использования средств для интимной гигиены у девочек с рецидивом сращений (основная группа) и девочек с атопическим дерматитом (группа сравнения)

Средства гигиены	Основная группа, n (%)	Группа сравнения	
		n (%)	p
Вода	11 (18,3)	7 (25,9)	0,601
Твердое мыло	50 (83,3)	19 (70,3)	0,274
Гель, не предназначенный для интимной гигиены	28 (46,7)*	5 (18,5)	0,024
Салфетки	23 (38,3)	4 (14,8)	0,924

Достоверность значений основной группы по отношению к группе сравнения (применен критерий χ^2):

* $p \leq 0,05$.

Таблица 7. Особенности использования подгузников у девочек с рецидивом сращений (основная группа) и девочек с атопическим дерматитом (группа сравнения)

Использование подгузников	Основная группа, n (%)	Группа сравнения	
		n (%)	p
С рождения	60 (100)	25 (92,5)	0,174
Отмечена аллергическая реакция	19 (31,6)	9 (37)	0,925
Использование на момент включения в исследование	48 (80)	22 (81,5)	0,896
Отказ по возрасту	12 (20)	5 (18,5)	0,896



На момент обследования без подгузников обходились 20% девочек основной группы и 18,5% группы сравнения. При этом средний возраст отказа от подгузников составил $19,6 \pm 8,6$ и $19,4 \pm 5,1$ месяца соответственно.

Смена подгузников чаще всего осуществлялась через каждые три-четыре часа (у 77% детей в основной группе и у 86,3% детей в группе сравнения). Больше половины носили подгузники постоянно (64,6 и 68,8% соответственно), несмотря на появившуюся аллергическую реакцию у 35,4% девочек с рецидивом сращения малых половых губ и у 40,9% девочек с атопическим дерматитом (табл. 8).

Согласно полученным данным, аллергия на подгузник явилась единственным кожным аллергическим заболеванием в анамнезе, так как на вопрос о ее наличии утвердительно ответили 75% родителей девочек основной группы и соответственно все родители девочек из группы сравнения.

Вывод

Результаты исследования показали, что большое количество хи-

Таблица 8. Особенности ношения подгузников у 48 девочек с рецидивом сращений (основная группа) и 22 девочек с атопическим дерматитом (группа сравнения) на момент включения в исследование

Ношение подгузников	Основная группа, n (%)	Группа сравнения	
		n (%)	p
Смена:			
■ каждые 4 часа и чаще	37 (77)	19 (86,3)	0,562
■ более чем через 4 часа	11 (22,9)	3 (13,6)	0,562
Режим:			
■ постоянно	31 (64,6)	15 (68,8)	0,981
■ только днем во время длительных прогулок	5 (10,4)	4 (18,1)	0,606
■ только ночью	12 (25)	3 (13,6)	0,446
Указание на «аллергическую» реакцию при использовании подгузника	17 (35,4)	9 (40,9)	0,861

мических соединений, входящих в состав средств гигиены, не предназначенных для ухода за детьми раннего возраста, запускает механизм повреждения кожных покровов, приводя к хронизации процесса. Именно поэтому во избежание рецидива сращения половых губ у девочек специалист должен разъяснить родителям правила гигиенического ухода за телом и половыми органами ребенка, в том числе рассказать о принципах выбора средств для интимной гигиены.

У детей с различными патологическими процессами, затрагивающими половые органы, необходимо использовать сертифицированные моющие вещества, учитывающие кислотно-щелочной баланс кожи вульвы и слизистой оболочки влагалища. На этикетке должна быть указана возможность их применения у детей раннего возраста. Предпочтение следует отдавать средствам с наличием в составе экстрактов растительного лекарственного сырья. 🌿

Литература

1. Богданова Е.А. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек // Гинекология. 1999. Т. 1. № 3. С. 86–89.
2. Лапченко М.Л. Гинекологические заболевания у девочек и девушек. М.: Триада-Фарм, 2004.
3. Muram D. Treatment of prepubertal girls with labial adhesions // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 1999. Vol. 12. № 2. P. 67–70.
4. Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J. et al. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2009. Vol. 22. № 1. P. 11–18.
5. Fischer G.O. Vulval disease in pre-pubertal girls // Australas. J. Dermatol. 2001. Vol. 42. № 4. P. 225–236.
6. Papagianni M., Stanhope R. Labial adhesions in a girl with isolated premature thelarche: the importance of estrogenization // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2003. Vol. 16. № 1. P. 31–32.
7. Myers J.B., Sorensen C.M., Wisner B.P. et al. Betamethasone cream for the treatment of pre-pubertal labial adhesions // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2006. Vol. 19. № 6. P. 407–411.

Recurrence of Labial Fusion: Hygienic Aspect

Z.K. Batyrova

Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology

Contact person: Zalina Kimovna Batyrova, linadoctor@mail.ru

Here, clinical and anamnestic as well as hygienic features of recurrent labial fusion were analyzed. Study results showed that a large number of chemicals contained in hygiene products are not supposed to be used for care after young children, as they trigger lesions of dermal layers resulting in chronization of the process. That is why a choice of intimate hygiene preparations is considered as one of key elements for prevention of recurrent labial fusion in girls.

Key words: children, microecosis, atopic dermatitis, recurrence of labial fusion, hygiene

гинекология

Оценка кислотно-щелочного баланса слизистой оболочки влагалища у девочек-подростков: диагностические возможности

З.К. Батырова, Д.А. Кругляк

Адрес для переписки: Залина Кимовна Батырова, linadoctor@mail.ru

В статье обсуждаются возможности теста для диагностики влагалищной кислотности *Premium Diagnostics*. Отмечается, что применение теста у девочек-подростков, не живущих половой жизнью, является неинвазивным, простым и быстрым методом оценки кислотно-щелочного равновесия слизистой оболочки влагалища в условиях амбулаторного консультирования.

Ключевые слова: микробиоценоз, кислотно-щелочной баланс, рН-метрия, слизистая оболочка влагалища

Микробиоценоз – это устойчивое сообщество микроорганизмов в определенной среде обитания. Факт существования микробиоценоза во влагалище установлен довольно давно. Влагалище, вагинальная микрофлора и вагинальная среда, контролирующая микрофлору, образуют гармоничную, но весьма динамичную экосистему [1, 2].

Колонизационная резистентность влагалища обеспечивается благодаря некоторым факторам:

- способности микроорганизмов удерживаться на поверхности клеток;
- конкурированию микроорганизмов за место и пищевые субстраты;
- физиологической десквамации и цитолизу поверхностных клеток эпителия влагалища;
- фагоцитозу полиморфно-ядерных лейкоцитов;

- продукции антимикробных субстанций (перекисей, короткоцепочечных жирных кислот, трансферрина и опсонинов плазмы, усиливающих фагоцитарную активность клеток; лизоцима, обладающего антимикробной активностью; лизина, способствующего разрушению клеточной оболочки микроорганизмов);
- продукции стимуляторов иммуногенеза и индукции иммунного ответа [3].

Основным механизмом, обеспечивающим колонизационную резистентность вагинального биотопа, является способность молочнокислых бактерий образовывать одноименную кислоту, определяющую кислую реакцию рН влагалищного содержимого. В норме в репродуктивный период жизни женщины влагалищный рН составляет 3,8–4,5 (рисунок).

Следует подчеркнуть: имеется прямая связь между лейкоцитарной эстеразой влагалищного секрета и рН влагалищного отделяемого, числом обнаруживаемых в мазках лейкоцитов и группами доминирующих микроорганизмов. Так, при развитии дисбиотических состояний на слизистой оболочке влагалища увеличивается количественная представленность условно-патогенных микроорганизмов, в том числе *Gardnerella vaginalis*. В результате условно-патогенные организмы, образуя янтарную и другие кислоты, способствуют изменению рН до 6,5–8,5, что в последующем может приводить к нарушению экосистемы влагалищного биотопа [3–6].

Таким образом, микроэкология влагалища представляет собой сложную многокомпонентную, гормонально зависимую систему, состояние которой взаимосвязано с иммунными особенностями организма и определяется функциональным состоянием яичников, местного иммунитета и рН влагалищного содержимого.

Материал и методы

В пилотное исследование было включено 25 девочек-подростков, не живущих половой жизнью. Основную группу составили 10 девочек-подростков с различными нарушениями менструального цикла. В контрольную группу вошли 15 соматически здоровых



девушек с наличием регулярного менструального цикла, обратившихся на плановый поликлинический осмотр к гинекологу.

До включения в исследования девочкам и/или их законным представителям детально разъяснялась суть и методика исследования с получением информированного добровольного согласия на включение в клинические группы.

Отобранные пациентки прошли гинекологический осмотр с оценкой строения наружных половых органов, уделяя внимание форме девственной плевы. После чего им выполнялась рН-метрия слизистой оболочки влагалища с использованием теста для диагностики влагалищной кислотности Premium Diagnostics с обязательной фиксацией жалоб девочек и затруднений при проведении манипуляции специалистом.

Результаты исследования

У 100% девушек наружные половые органы были сформированы соответственно полу и возрасту. Степень полового развития соответствовала четвертой-пятой стадии по шкале Таннера.

Гимен характеризовался полулунным строением у десяти (40%) девушек. Восемь (32%) девушек имели бахромчатое строение девственной плевы, а семь (28%) – кольцевидное.

В ходе проведения рН-метрии после вскрытия герметичного пакетика с тестом извлекали аппликатор. Зафиксировав круглую ручку между большим и указательным пальцем, аппликатор боковым ребром вводили за край гименального отверстия приблизительно на 2,0–2,5 см по типу введения тампона и прижимали к стенке слизистой оболочки влагалища на 10 секунд. Цвет тестовой зоны сравнивали с прилагаемой цветовой шкалой.

Следует отметить, что во время диагностической процедуры у 100% девочек отсутствовали какие-либо субъективные жалобы. Не требовалось наличия специальных навыков как при введении, так и извлечении аппликатора, что позволяло производить манипуляции в рамках рутинного амбулаторного приема без существенных затруднений. Полученные результаты уровня влагалищной кислотности были интерпретиро-

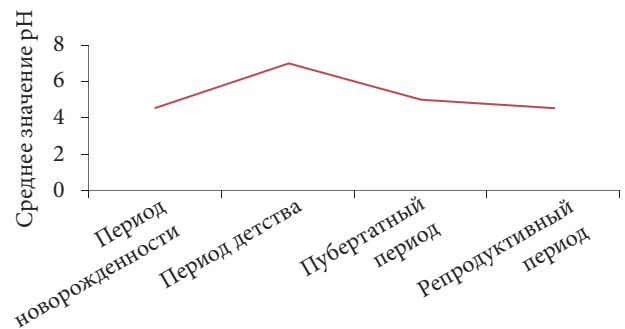


Рисунок. Уровень влагалищного рН в различные периоды жизни женщины

ваны у всех обследованных девочек согласно предложенной производителями теста шкале.

Заключение

Применение теста для диагностики влагалищной кислотности Premium diagnostics у девочек-подростков, не живущих половой жизнью, является неинвазивным и простым методом оценки кислотно-щелочного равновесия слизистой оболочки влагалища в условиях амбулаторного консультирования и позволяет получить качественный результат с минимальными временными затратами. 📌

Литература

1. Баранов И.И. Экология влагалища и воспалительные заболевания половых органов // Гинекология. 2010. Т. 12. № 3. С. 4–6.
2. Гриневич Е.В. Характеристика микробиоценозов влагалища, кишечника и мочевыводящих путей при вульвовагинитах у девочек раннего возраста в зависимости от различных факторов риска: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2006.
3. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш. Неспецифические вагиниты у детей и подростков. Недетские детские проблемы // Consilium Provisorum. 2003. № 5. С. 24–26.
4. Серов В.Н. Тайны биоценоза: дисбиоз влагалища и вагинальные инфекции // Vita vita. 2003. № 6. С. 10–11.
5. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения // Гинекология. 2004. Т. 6. № 2. С. 62–65.
6. Forsum U., Holst E, Larsson P.G. et al. Bacterial vaginosis: a microbiological and immunological enigma // APMIS. 2005. Vol. 113. № 2. P. 81–90.

Evaluation of Acid-Base Balance in Vaginal Mucosa in Adolescent Girls: Diagnostic Capabilities

Z.K. Batyrova, D.A. Kruglyak

Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology

Contact person: Zalina Kimovna Batyrova, linadoctor@mail.ru

Here, capabilities of using pH-balance Premium Diagnostics test for diagnostics of vaginal acidity are discussed. It is noted that during outpatient counseling practice, this test system is a non-invasive, easy-to-use and rapid means for evaluation of acid-base balance in vaginal mucosa in youngster girls who are not sexually active, and allows to rapidly obtaining qualitative.

Key words: microbiocenosis, acid-base balance, pH-metry, vaginal mucosa



Эндометриоз и аномальные маточные кровотечения – современная стратегия сохранения здоровья женщины

Аномальные маточные кровотечения – одна из самых частых проблем половой сферы у женщин. Кровотечения могут свидетельствовать о различных нарушениях в женском организме, значительно снижать работоспособность и качество жизни, способствовать социальной и психологической дезадаптации. В том числе аномальные маточные кровотечения являются одним из признаков эндометриоза – хронического рецидивирующего, значительно снижающего качество жизни заболевания с множеством симптомов. Данное заболевание предполагает разработку индивидуального плана долговременного ведения пациенток с целью эффективного лечения и профилактики рецидивов. В ходе симпозиума, состоявшегося в рамках XX конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья», ведущие отечественные эксперты обсудили современные методы диагностики и лечения маточных кровотечений репродуктивного и пубертатного периода. На конкретных примерах были рассмотрены алгоритм и тактика ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями и эндометриозом.

Введение

Аномальные маточные кровотечения являются одним из частых симптомов многих гинекологических или онкогинекологических заболеваний. Под аномальными маточными кровотечениями подразумевают любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации. Понятие «аномальные маточные кровотечения» включает в себя такие термины, как обильное менструальное кровотечение, нерегулярные и длительные менструальные кровотечения¹.

В зависимости от степени нарушения выделяют полименорею (очень частые менструации, которые имеют интервал менее 21 дня), метроррагии (межменструальные, нерегулярные кровянистые выделения

из матки), меноррагии (длительные или чрезмерные менструации с регулярным интервалом), менометроррагии (длительные, нерегулярные маточные кровотечения).

Эксперты Международной федерации акушеров-гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) разработали универсальную классификацию причин аномальных маточных кровотечений у небеременных женщин репродуктивного возраста². Базовая система включает четыре категории, которые можно определить визуально при выявлении структурных изменений (PALM): P (polyp) – полип; A (adenomyosis) – аденомиоз; L (leiomyoma) – лейомиома; M (malignancy/hyperplasia) – малигнизация/гиперплазия. Другие пять

категорий не связаны со структурными аномалиями (COEIN): C (coagulopathy) – коагулопатия; O (ovulatory dysfunction) – овуляторная дисфункция; E (endometrial) – эндометриальные факторы; I (iatrogenic) – ятрогении, N (not yet classified) – неясной этиологии. С одной стороны, данная классификационная система позволяет распознать у конкретной пациентки одну или несколько причин, вызывающих аномальные маточные кровотечения или способствующих их появлению. С другой стороны, такие объективно выявляемые патологические состояния, как аденомиоз, субсерозная лейомиома и полип цервикального канала/полип эндометрия, часто могут оставаться бессимптомными.

¹ Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Тутченко Т.Н. Современная диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений // Репродуктивная эндокринология. 2012. № 1. С. 74–78.

² Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2011. Vol. 113. № 1. P. 3–13.

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

Эндометриоз как одна из причин аномальных маточных кровотечений

В структуре гинекологических заболеваний эндометриоз занимает третье место после воспалительных процессов и миомы матки³. Это хроническое заболевание с различной локализацией эндометриоидных очагов, отличающихся автономным и инвазивным ростом, изменением молекулярно-биологических свойств клеток как эктопического, так и эутопического эндометрия⁴. Известно, что для эндометриоза помимо длительных, нерегулярных маточных кровотечений характерны такие симптомы, как болевой синдром (дисменорея, диспареуния, дисхезия), сексуальная дисфункция, психоэмоциональные нарушения.

Профессор Елена Николаевна АНДРЕЕВА (Эндокринологический научный центр) ознакомила участников симпозиума с самой актуальной информацией по эпидемиологии, клиническим проявлениям, методам диагностики и лечения эндометриоза, которая была недавно обобщена в отечественных клинических рекомендациях⁵.

Эпидемиология эндометриоза относительно мало изучена, что обусловлено трудностями в диагностике заболевания и его бессимптомным течением в ряде случаев. Тщательный анализ жалоб и традиционный гинекологический осмотр позволяют лишь предположить наличие эндометриоза. Для подтверждения диагноза в большинстве случаев требуется углубленное обследование. Благодаря минимальному объему хирургического вмешательства «золотым стандартом» диагностики эндометриоза считается лапароскопический метод.

Тактика лечения пациенток с эндометриозом подразумевает хирургическое лечение, направленное на максимальное удаление эндометриоидных очагов, медикаментозную терапию, психосоциальную реабилитацию и физиотерапию. Показаниями к выполнению оперативного вмешательства по поводу эндометриоза могут служить три его основных симптома: хроническая тазовая боль, эндометриомы или бесплодие.

Консервативная терапия нацелена в основном на уменьшение выраженности имеющихся симптомов. Медикаментозная терапия может быть использована в качестве терапии первой линии, после хирургического лечения для снижения риска рецидивов, а также если хирургическое лечение невозможно или пациентка от него отказывается. Любые методы медикаментозной терапии используются в течение трех месяцев, после чего оценивается их эффективность и в случае необходимости производится замена препарата или выполняется оперативное вмешательство.

В течение долгого времени для снятия болевого синдрома (дисменореи) назначались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Сегодня эффективность и безопасность применения НПВП вызывает сомнения, следует учитывать риск длительного применения этих препаратов в высоких дозах. Однако кратковременное лечение боли, связанной с эндометриозом, с помощью препаратов этого класса может быть полезным, в том числе в ходе ожидания купирования симптомов после назначения целенаправленных методов медикаментозного или хирургического лечения.

В настоящее время из всего многообразия гормональных пре-



Профессор
Е.Н. Андреева

паратов, применявшихся для лечения эндометриоза, практическую ценность сохраняют комбинированные оральные контрацептивы (КОК), прогестагены, антипрогестагены, антигонадотропины и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). Патогенетической основой гормональной терапии является временное угнетение функции яичников с моделированием состояния «псевдоменопаузы» с помощью аГнРГ, ингибиторов ароматазы, а также иницирование состояния псевдодецидуализации с последующей атрофией очагов эндометриоза за счет воздействия прогестагенов (принимаемых внутрь или вводимых внутриматочно), селективных модуляторов прогестероновых рецепторов или КОК.

КОК относят к препаратам первого выбора (хотя и без зарегистрированных показаний), которые применяют для купирования связанной с эндометриозом тазовой боли у женщин, не имеющих противопоказаний и не планирующих беременность и нуждающихся в контрацепции на данный момент времени.

В качестве терапии первой линии (уровень доказательности Ia), со-

³ Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1996.

⁴ Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2006.

⁵ Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013 // www.petrus.ru/Chairs/Midwifery/2.pdf.

Таблица. Данные литературы, свидетельствующие об эффективности препарата Визанна и КОК при генитальном эндометриозе

Ожидаемые эффекты	Визанна	КОК
Уровень эстрадиола в рамках терапевтического окна	+	+/?
Уменьшение или исчезновение эндометриодных очагов	+	?
Противовоспалительные эффекты	+	?
Антиангиогенные эффекты	+	?
Уменьшение боли, вызванной эндометриозом	+	?
Дисменорея	+	+
Диспареуния	+	?
Хроническая тазовая боль	+	?
Отсутствие экзогенных эстрогенов	+	0
Благоприятный профиль безопасности	+	+/?
Рекомендации по применению при эндометриозе	+	0

+ – доступные данные из литературы; ? – недостаточно данных или они неполные; 0 – данные отсутствуют.

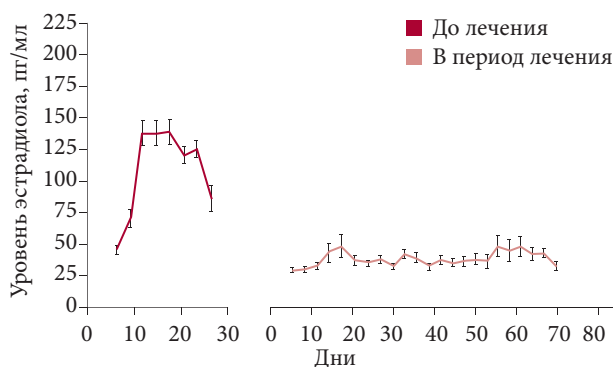


Рис. 1. Уровень эстрадиола в плазме крови на фоне применения 2 мг диеногеста

гласно рекомендациям ведущих мировых гинекологических обществ, рассматривается также монотерапия прогестагенами в непрерывном режиме. В настоящее время для лечения эндометриоза применяют различные пероральные и парентеральные прогестагены. В наиболее низкой дозе эффективны диеногест (Визанна 2 мг/сут перорально) и левоноргестрел (внутриматочно в составе системы Мирена 20 мкг/сут).

Патогенетический механизм действия диеногеста (Визанна) при эндометриозе основан на нескольких факторах. Во-первых, усиление апоптоза гранулезных клеток растущих фолликулов и активация фермента 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы второго типа обеспечивает снижение продукции овариального эстрадиола. Во-вторых, слабое влияние на фолликулостимулирующий гормон не приводит к подавлению экстраовариального эстрадиола. В-третьих, ингибирование ядерного фактора каппа В и простагландин-Е2-каскада подавляет активность процессов воспаления и неоангиогенеза⁶. При продолжительном применении препарат способствует атрофии эндометриодных очагов.

В нескольких рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях подтверждено, что диеногест в дозе 2 мг/сут купирует связанную с эндометриозом боль (дисменорея, диспареуния и диффузная тазовая боль), значительно уменьшает распространенность эндометриодных очагов и не уступает по эффективности аГнРГ (уровень доказательности Ib)^{7, 8}. В еще од-

ном 12-недельном, рандомизированном, плацебоконтролируемом, многоцентровом исследовании, проведенном в Германии, Италии, Украине, участвовали 198 женщин в возрасте 18–45 лет с лапароскопически подтвержденным эндометриозом⁹. В основной группе пациенток проводили терапию диеногестом (2 мг/сут), другая группа получала плацебо. Результаты исследования подтвердили высокую эффективность препарата Визанна ($p < 0,0001$) по сравнению с плацебо, в том числе по шкале общей клинической оценки.

Следует отметить преимущества применения диеногеста при эндометриозе по сравнению с КОК (таблица). При лечении эстрогензависимых заболеваний необходимо достичь того уровня эстрогенов, который обеспечит баланс между гипоэстрогенными побочными явлениями и гипоэстрогенными благоприятными эффектами, влияющими на течение заболевания. Оптимальное терапевтическое окно для длительного лечения эндометриоза и предупреждения гипоэстрогенных эффектов составляет 30–50 пг/мл. Диеногест, в отличие от КОК, способен удерживать концентрацию эстрадиола в рамках терапевтического окна (рис. 1)^{10, 11}.

К настоящему времени получены результаты долговременных (продолжительностью до 65 недель) исследований, которые продемонстрировали не только высокую эффективность, но и безопасность приема диеногеста при лечении эндометриоза (уровень доказательности Ib). Таким образом, препарат подхо-

⁶ Oettel M., Breitbarth H., Elger W. et al. The pharmacological profile of dienogest // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 1999. Vol. 4. № 1. P. 2–13.

⁷ Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C. et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. № 3. P. 633–641.

⁸ Kohler G., Faustmann T.A., Gerlinger C. et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2010. Vol. 108. № 1. P. 21–25.

⁹ Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010. Vol. 151. № 2. P. 193–198.

¹⁰ Spona J., Feichtinger W., Kindermann C. et al. Modulation of ovarian function by an oral contraceptive containing 30 micrograms ethinyl estradiol in combination with 2.00 mg dienogest // Contraception. 1997. Vol. 56. № 3. P. 185–191.

¹¹ Klipping C., Duijkers I., Remmers A. et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthywomen // J. Clin. Pharmacol. 2012. Vol. 52. № 11. P. 1704–1713.

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

дит для долгосрочного лечения эндометриоза, поскольку хорошо переносится и не оказывает негативного влияния на метаболический профиль и функцию печени. Частота возникновения кровотечений прорыва на фоне применения диеногеста сопоставима с таковой при лечении другими прогестагенами и снижается по мере увеличения длительности терапии.

Внутриматочная левоноргестрел-рилизинг-система (Мирена) является еще одним приемлемым методом лечения эндометриоза/аденомиоза у женщин, не планирующих беременность. Эффективность Мирены при различных формах эндометриоза обусловлена выраженным местным антиэстрогенным антипролиферативным действием левоноргестрела – производного 19-нортестостерона. Ежедневное поступление 20 мкг левоноргестрела в полость матки без подавления овуляции приводит к атрофии эндометрия, уменьшению кровопотери во время менструации и развитию аменореи у части пациенток (уровень доказательности Ib). Длительность использования Мирены составляет пять лет, после чего можно продолжить лечение, введя новую систему.

В клинических рекомендациях особый акцент сделан на необходимости разработки индивидуального плана долговременного ведения пациентки с эндометриозом с целью получения максимального эффекта от проводимого лечения, профилактики рецидива и повторных хирургических вмешательств. При определении тактики лечения следует учитывать такие факторы, как формы и стадии заболевания, выраженность симптомов, возраст и репродуктивные задачи пациентки¹².

Эндометриоз у подростков

Несмотря на актуальность проблемы эндометриоза у подростков, на сегодняшний день из-за отсутствия клинических данных стратегия и тактика лечения экстраполированы из данных, полученных в клинических исследованиях у взрослых. По мнению Елены Витальевны УВАРОВОЙ (зав. отделением гинекологии детского и юношеского возраста НЦАГиП им. В.И. Кулакова, главного внештатного специалиста-гинеколога детского и юношеского возраста, профессора ПМГМУ им. И.М. Сеченова), предположить эндометриоз у подростков можно в случае отсутствия эффекта применения препаратов, которые можно отнести к препаратам первой линии лечения дисменореи (НПВП и КОК), возникновения дисменореи вскоре после менархе (в течение первых шести месяцев), выявления врожденной аномалии половых органов с нарушением оттока менструальной крови.

Медикаментозная терапия эндометриоза у подростков преследует те же цели, что и у взрослых: контроль симптомов заболевания, предотвращение его дальнейшего прогрессирования, сохранение фертильности, снижение частоты бесплодия в репродуктивном периоде жизни¹³.

В настоящее время существует несколько вариантов консервативного лечения подростков с эндометриозом. В тяжелых случаях только девушкам старше 18 лет может быть рекомендовано применение аГнРГ (депо-формы) в течение четырех месяцев с длительным назначением монофазных КОК, начиная с четырех инъекций аГнРГ в пролонгированном режиме (63/7, 84/7 и т.д.), предпочтительно с диеногестом или в комбинации эстрадиола и диеногеста для add-back терапии (терапии прикрытия).



Профессор
Е.В. Уварова

Диеногест в дозе 2 мг/сут имеет определенные преимущества перед другими прогестинами в отношении сохранения минеральной плотности костной ткани, оказывая менее выраженное ингибирующее влияние на продукцию эстрогенов в яичниках. Кроме того, диеногест не приводит к метаболическим нарушениям и появлению акне благодаря антиандрогенному эффекту, что представляет значимым в этой популяции пациенток. У сексуально активных подростков используют внутриматочную спираль с левоноргестрелом.

Медикаментозное лечение аномальных маточных кровотечений: отечественные рекомендации

Оказание медицинской помощи при патологических маточных кровотечениях регламентируется приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» (приложение 20). Медикаментозная терапия обильных менструальных кровотечений включает НПВП, транексамовую кислоту, этамзилат, даназол, ЛНГ-ВМС, цикли-

¹² Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормонмодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. 2011. № 6. С. 66–77.

¹³ Black A.Y., Jamieson M.A. Adolescent endometriosis // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 14. № 5. P. 467–474.

ческие прогестагены, аГнРГ, КОК. В целом терапию аномальных менструальных кровотечений можно представить в виде алгоритма (рис. 2).

НПВП ингибируют образование простаглицина, который продуцируется в больших количествах в эндометрии при меноррагиях, что позволяет снизить кровопотерю у больных с меноррагиями на фоне приема НПВП на 58%.

Транексамовая кислота – синтетический дериват аминокислоты лизина – обратимо блокирует плазминоген и предотвращает деградацию фибрина. Применение транексамовой кислоты для лечения маточных кровотечений снижает кровопотерю у пациенток на 58%.

Эффективность этамзилата оценивается в 13,1%. Он снижает кровопотерю из капилляров посредством коррекции аномалий адгезии тромбоцитов.

Андрогены исторически использовались для лечения легких/умеренных маточных кровотечений, однако даназол не имеет преимуществ по сравнению с другими препаратами и может вызывать необратимые признаки маскулинизации у пациенток. Кроме того, андрогены вызывают атрофию и инактивацию эндометрия. Использование даназола может стимулировать эритропоэз и образование тромбов у женщин, поэтому его не рекомендуется назначать пациенткам, имеющим повышенный риск тромбозов.

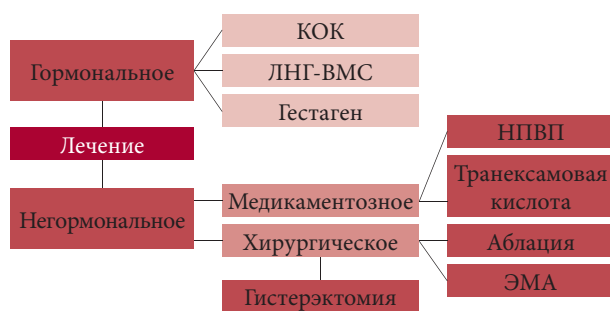
Как и применение андрогенов, использование прогестагенов в непрерывном режиме не показано, за исключением диеногеста при эндометриозе. Что касается циклического применения, то гестагены в лютеиновую фазу значительно менее эффективны в снижении менструальной кровопотери по сравнению с транексамовой кислотой, даназолом и ЛНГ-ВМС.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона снижают кровопотерю по сравнению с плацебо и вызывают аменорею у 89% пациенток. Данные по эффективности аГнРГ в основном базируются на исследовании менструальных кровотечений у женщин с миома-

ми матки. У женщин с меноррагией, не связанной с органической патологией, аГнРГ используются редко, в качестве терапии второй линии, особенно у пациенток с почечной недостаточностью и заболеваниями крови.

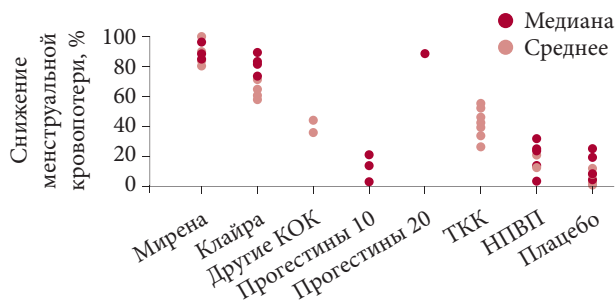
ЛНГ-ВМС снижает менструальную кровопотерю на 74–97% в течение одного года. Этот метод подходит для женщин с нарушениями свертываемости крови. Уже через три месяца от начала использования внутриматочной системы Мирена снижается объем менструальных кровотечений, уменьшается риск развития железодефицитной анемии, болевого синдрома, повышается уровень качества жизни женщины, восстанавливается сексуальная функция¹⁴. В 2013 г. опубликовано исследование отдаленных результатов лечения меноррагий: 28 пациенток перенесли термальную баллонную абляцию, 30 женщинам была установлена Мирена¹⁵. Оценивались частота гистерэктомий, уровень гемоглобина, характер кровотечений, общее самочувствие и удовлетворенность лечением. Анализ отдаленных результатов применения подтвердил преимущества Мирены по показателям самочувствия, физического и эмоционального состояния. 100% пациенток снова выбрали бы этот метод.

В одном из исследований на фоне использования внутриматочной системы (Мирена) кровопотеря у пациенток с меноррагиями, измеренная алкалиновым гематинным методом, через 12 месяцев снизилась на $87,4 \pm 11,3\%$, для сравнения: на фоне КОК – на $34,9 \pm 76,9\%$ ($p = 0,013$) (рис. 3)¹⁶. Анализ характеристик кровотечений показал, что максимальное снижение кровопотери достиг-



КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ЛНГ-ВМС – внутриматочная гормональная левоноргестрел-рилизинг-система; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ЭМА – эмболизация маточных артерий.

Рис. 2. Алгоритм лечения аномальных маточных кровотечений



КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ТКК – транексамовая кислота; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Рис. 3. Динамика снижения менструальной кровопотери при обильных менструальных кровотечениях по данным различных исследований

¹⁴ Bastianelli C., Farris M., Benagiano G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, quality of life and sexuality. Experience in an Italian family planning center // Contraception. 2011. Vol. 84. № 4. P. 402–408.

¹⁵ Silva-Filho A.L., Pereira F., de Souza S.S. et al. Five-year follow-up of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial // Contraception. 2013. Vol. 87. № 4. P. 409–415.

¹⁶ Shaaban M.M., Zakherah M., El-Nashar S.A. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial // Contraception. 2011. Vol. 83. № 1. P. 48–54.

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

нуто при применении не только внутриматочной рилизинг-системы (Мирена), но и комбинированного контрацептива с динамическим режимом (Клайра). Степень снижения кровопотери оказалась настолько значимой, что это позволило зарегистрировать для указанных препаратов показание – лечение обильных маточных кровотечений. Таким образом, единственным пероральным контрацептивом, зарегистрированным для лечения аномальных маточных кровотечений, является Клайра.

В состав Клайры входит натуральный эстроген эстрадиола валерат, который в отличие от входящих в другие гормональные контрацептивы синтетических эстрогенов оказывает минимальное воздействие на печень. Кроме того, натуральный эстроген положительно влияет на слизистую оболочку влагалища, что важно для пациенток с недостаточной либидо. Синтетический аналог прогестерона диеногест, также входящий в состав препарата, обладает мощным антипролиферативным влиянием на эндометрий и оказывает умеренное антиандрогенное действие. Доказано, что на фоне использования Клайры объем кровопотери снижается на 88% (рис. 4).

По результатам клинических исследований, на фоне приема Клайры у пациенток с обильными маточными кровотечениями улучшилась работоспособность и повысилась ежедневная активность. Это улучшение сопровождалось более выраженным снижением финансовых затрат по сравнению с плацебо¹⁷.

Кроме того, Клайра – это единственный контрацептив, в отношении которого в клинических исследованиях была доказана нормализация сексуальной функции, снижающаяся на фоне других КОК. Это важно, поскольку

нарушение менструального цикла не только ухудшает физическое и эмоциональное состояние женщины, но и негативно влияет на ее сексуальную жизнь. Наталья Николаевна СТЕНЯЕВА (к.м.н., Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова) отметила, что обильные менструальные кровотечения (меноррагия, метроррагия, менометроррагия) и дисменорея, а также диспареуния часто встречаются в женской популяции. Анемия на фоне обильных менструальных кровотечений и хронический болевой синдром истощают женщину, могут стать причиной развития астенического синдрома. При отсутствии лечения сопутствующих заболеваний астенический синдром, обусловленный общим ослаблением психического и физического состояния, может перерасти в серьезные невротические расстройства и депрессивные нарушения, которые неизбежно отразятся на сексуальном здоровье женщины и на ее семейной жизни.

Наиболее распространенными сексуальными расстройствами у женщин являются отсутствие или потеря сексуального влечения, нарушение полового возбуждения, оргастические расстройства, болевые сексуальные расстройства.

Использование современных гормональных контрацептивов, которые не только являются надежными средствами предохранения от нежелательной беременности, но и обеспечивают облегчение болевого синдрома, уменьшают объем кровотечений, способствует сохранению здоровья и качества жизни женщины.

Маточные кровотечения пубертатного периода

Частоту маточных кровотечений пубертатного периода в структу-



Н.Н. Стеняева

ре гинекологических заболеваний определить достаточно сложно, поскольку часто эту проблему недооценивают участковые врачи детских поликлиник и женских консультаций. Это также обусловлено нерегулярным и поздним обращением родителей или самой девочки за медицинской помощью. Для маточных кровотечений пубертатного периода на фоне аденомиоза характерна выраженная дисменорея, влияющая на все стороны жизни подростков – учебу, взаимоотношения с окружающими людьми и др. При длительных и обильных кровотечениях может развиваться постгеморрагическая анемия и вследствие этого слабость, головокружение. Большое влияние маточные кро-

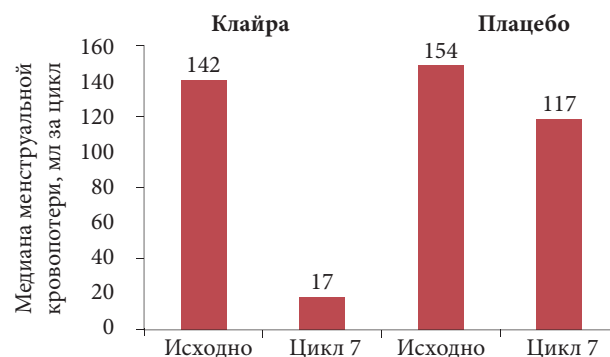


Рис. 4. Динамика менструальной кровопотери на фоне применения контрацептива Клайра

¹⁷ Wasiak R., Filonenko A., Vanness D.J. et al. Impact of estradiol valerate/dienogest on work productivity and activities of daily living in women with heavy menstrual bleeding // J. Womens Health (Larchmt.). 2013. Vol. 22. № 4. P. 378–384.

вотечения пубертатного периода оказывают на психическое состояние девушек, обуславливая подавленность, напряжение, связанное с невозможностью вести полноценный образ жизни, с постоянным ожиданием следующего кровотечения, с различными врачебными манипуляциями. В будущем у подростков существует вероятность сохранения нарушений менструального цикла, дисменореи, рецидивов маточных кровотечений и развития бесплодия.

В этой связи задачами терапии маточных кровотечений пубертатного периода является не только остановка кровотечения и устранение боли, но и выявление, своевременное устранение основной и сопутствующих причин заболевания. Профессор Е.В. Уварова подчеркнула необходимость тщательного обследования девушек, страдающих дисменореей и метроррагией, и привела клинический случай.

Больная К., 15 лет 6 месяцев, поступила в отделение с жалобами на болезненные и очень обильные менструации со сгустками с менархе, боли внизу живота слева постоянного характера без иррадиации. Наследственность не отягощена, отмечено наличие дисменореи у матери до первых родов. Физическое, половое и психосоматическое развитие без отклонений от возрастных нормативов. Менструации регулярные, обильные и болезненные с менархе в 12 лет.

История развития заболевания началась с 12 лет, когда у пациентки развилась дисменорея с менархе (первый – третий – четвертый день цикла). В 13 лет 8 месяцев была обнаружена киста левого яичника. Проведена противовоспалительная терапия, которая не дала эффекта. В 14 лет 6 месяцев пациентке сделана лапаротомия, удалена разорвавшаяся эндометриоидная киста правого яичника. В 15 лет 6 месяцев больной проведена

лапароскопия, удалена эндометриоидная киста левого яичника. Диагностирован генитальный эндометриоз третьей степени и спаечный процесс в области правых придатков.

Пациентке проводили медикаментозную терапию. В возрасте 15 лет 8 месяцев больная принимала Норколут по 20 мг/сут в непрерывном режиме в течение четырех месяцев. Препарат отменен из-за появления кровянистых ациклических выделений и возобновления болей внизу живота. В 16 лет 2 месяца назначен прием гестринона по 2,5 мг два раза в неделю в течение двух недель. Препарат также был отменен из-за возобновления у пациентки кровянистых выделений. Пять месяцев спустя больной назначили даназол по 400/600/400 мг в непрерывном режиме в течение 4,5 месяцев. Однако на фоне его приема у пациентки появились кожные проявления гиперандрогении и огрубение голоса, в связи с чем препарат был отменен. Далее в течение пяти лет пациентка принимала КОК по стандартной схеме 21/7. После отмены КОК в 23-летнем возрасте у женщины наступила желанная беременность, закончившаяся своевременными родами здоровым ребенком. В возрасте 25 лет больной проведена лапароскопия – удалена эндометриоидная киста правого яичника, коагуляция очагов наружного эндометриоза. В течение пяти лет больная принимала КОК по схеме 21/7. В возрасте 30 лет в ходе ультразвукового исследования обнаружены две кисты в левом яичнике 3,0 и 2,5 см в диаметре. В возрасте 31 года 6 месяцев пациентке назначен прием препарата Визанна в непрерывном режиме в течение 14 месяцев. В первые три месяца приема препарата у больной отмечено повышение сальности кожи, которая затем самостоятельно исчезла. Ультразвуковое исследование после приема препарата Визанна признаков эндометриоза яичников не выявило.

Заключение

Среди факторов риска нарушения репродуктивного здоровья у женщин можно отметить повышение частоты менструаций, овуляций (хроническая овуляция), абортов, а также отсутствие лактации. Вышеуказанные факторы ведут к росту числа гинекологических заболеваний в различные периоды ее жизни (эндометриоз, миома матки, рак яичников и эндометрия, гиперпластические процессы и др.) и утрате соматического комфорта и психологического благополучия.

В рамках симпозиума рассматривались возможности консервативной терапии таких актуальных гинекологических заболеваний, как аномальные маточные кровотечения и эндометриоз.

Подчеркивалась эффективность препаратов с зарегистрированными показаниями для лечения эндометриоза и аномальных маточных кровотечений: прогестерона – диногеста (Визанна) и контрацептивов Мирена (ЛНГ-ВМС) и Клайра (диногест/эстрадиола валерат в динамическом режиме). Препарат Визанна предназначен для лечения эндометриоза и отличается высокой эффективностью. Диногест эффективно воздействует на эндометриоидные поражения и облегчает хроническую тазовую боль. Кроме того, диногест позволяет предотвратить развитие новых поражений, способствует регрессу имеющихся очагов.

Комбинированный контрацептив с динамическим режимом Клайра и ЛНГ-ВМС Мирена помимо защиты от нежелательной беременности обладают значимыми лечебными эффектами. Доказано, что на фоне их применения снижается объем кровопотери, уменьшается болевой синдром, сокращается риск развития железодефицитной анемии, повышается качество жизни женщины.

Следует также отметить высокую безопасность и хорошую переносимость указанных препаратов. ♡



Корга эндометриоз — больной вопрос

Визанна — первая линия терапии эндометриоза¹

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



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

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

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

L.RU.WH.09.2013.0296



2014

- 2–3 октября, Екатеринбург II Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural.rnmot.ru
- 12–14 ноября, Москва IX Национальный конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru

2015

- 27-28 февраля, Рязань XVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 13-14 марта, Пятигорск XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 2-3 апреля, Пермь XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 16-17 апреля, Нижний Новгород III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
- 28-29 мая, Барнаул XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо X Национальный конгресс терапевтов
- 14-16 октября, Москва 14th European Congress of Internal Medicine
- 26-27 ноября, Ростов-на Дону IV Съезд терапевтов Южного федерального округа

165
лет
со дня рождения
В.П. Образцова

140
лет
со дня рождения
М.П. Кончаловского

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: rnmot@rnmot.ru
www.congress.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru



XIV Научно-практическая конференция

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА от диагностики к лечению

10 октября 2014

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

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

Конференция посвящена одной из актуальных проблем современного общества – сохранению здоровья женщин различного возраста. Будут представлены доклады ведущих специалистов (акушеров-гинекологов, терапевтов, психологов, сексологов и других специалистов) об основных проблемах здоровья девочек, молодых женщин, женщин зрелого возраста и периода пре- и постменопаузы. Отражены последние достижения в области диагностики, лечения и профилактики наиболее часто встречающихся в эти возрастные периоды женских болезней. Конференция будет проведена с позиций международных и отечественных стандартов ведения пациенток с особым вниманием к практическим аспектам обсуждаемых проблем. Предусмотрены интерактивное обучение, дискуссии, круглые столы с обсуждением сложных проблем акушерско-гинекологических и смежных дисциплин

Приглашаются акушеры-гинекологи, дерматовенерологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики
Участие бесплатное. Регистрация на сайте www.medQ.ru

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

По окончании выдается сертификат с уникальным кодом

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

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

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

Научно-практическая конференция

Гипертония и коморбидность



13 октября 2014 г.

Председатель конференции

Мартынов Анатолий Иванович - академик РАН,
профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО "МГМСУ
им. А.И. Евдокимова" МЗ РФ,
президент Российского научного медицинского общества терапевтов

Место проведения

Здание правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9 (ст. метро
«Краснопресненская», «Смольнская», «Баррикадная»)

Начало работы конференции в 9.00

Регистрация и более подробная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по эл. почте info@eecmedical.ru, или по телефонам +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Участие в конференции бесплатное,
по предварительной регистрации

Технический организатор
EEC Medical
Educational Event Coordinator


femibion®
Забота о женском здоровье
NATACARE

Реклама

www.femibion.ru


Фемибсион® -
уникальный
Метафолин®-
содержащий
комплекс!



С 13-ой недели до конца
периода лактации

С момента планирования
беременности и до 12-ой недели

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

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.