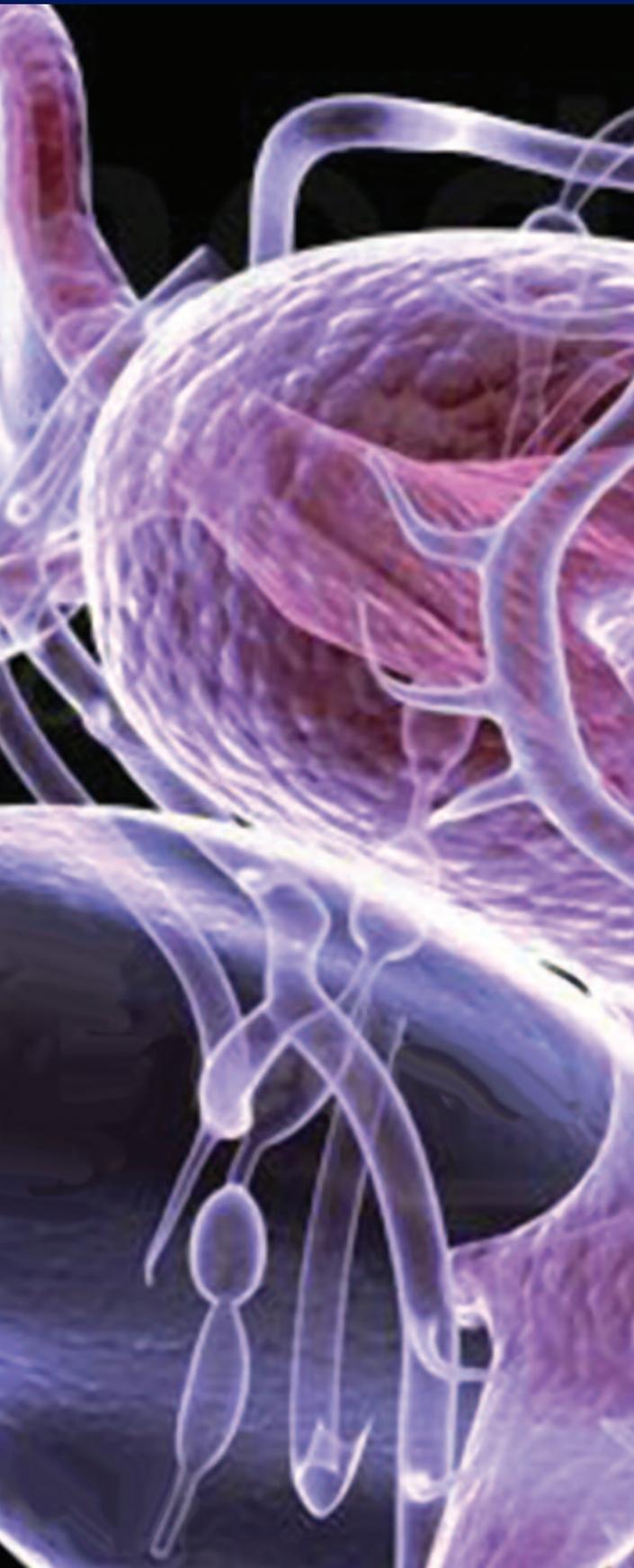


CONSILIUM MEDICUM [ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Концепция ведения беременности: проведение первичной профилактики гестационных гипертензивных и метаболических нарушений

Беременность в фокусе внимания научных исследований: возможности и перспективы

Синдром хронической тазовой боли, ассоциированный с герпес-вирусной инфекцией: критерии диагностики и схемы лечения

Остеопороз: синдром падений. Что делать?

Гормональная контрацепция и микронутриенты

Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии: проблемы, рациональная тактика

Актуальные проблемы гинекологической эндокринологии

Вопросы лечения и реабилитации пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати.
Рег. номер: ПИ № ФС77-43299
Общий тираж 55 тыс. экз.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hmpmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2014 г.

Научное производственно-практическое издание. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.



объединённая редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hmpmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),
М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,
Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

«МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат
tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами:

Н.А. Зуева
nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,
Е.Д. Кандина, А.С. Баринаова

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

**Акушерство
и гинекология**

И.А. Аполихина
И.В. Кузнецова
А.Д. Макацария
В.Н. Прилепская
В.Н. Серов
В.П. Сметник

**Аллергология
и иммунология**

Н.И. Ильина
Е.С. Феденко
Р.М. Хаитов

Ангиология

В.Ю. Богачев
И.А. Золотухин
В.М. Кошкин
А.В. Покровский
Ю.М. Стойко

**Анестезиология
и интенсивная терапия**

А.В. Бутров
Б.Р. Гельфанд
И.В. Молчанов
В.А. Руднов
А.И. Салтанов
Л.Е. Цыпин
Е.М. Шифман

Внутренние болезни

О.М. Драпкина
Л.Б. Лазебник
А.Л. Сыркин

**Гастроэнтерология
и гепатология**

Ю.В. Васильев
В.Т. Ивашкин
А.В. Калинин
И.В. Маев
О.Н. Минушкин
М.Ю. Надинская
А.И. Парфенов
С.Д. Подымова
П.Л. Щербаков

Гематология

А.Г. Румянцев

Гериатрия

Л.И. Дворецкий
Ю.В. Конев

**Дерматология
и венерология**

В.И. Кисина
Н.Г. Кочергин
Ю.К. Скрипкин
С.М. Федоров
А.А. Халдин

**Инфекции
и антимикробная
терапия**

Н.В. Белобородова
В.Б. Белобородов
И.И. Деревянко
С.В. Сидоренко
С.В. Яковлев

Кардиология

Ю.Н. Беленков
Ю.А. Бунин
М.А. Гуревич
А.И. Мартынов
О.Д. Остроумова
Б.А. Сидоренко
С.Н. Терещенко
И.Е. Чазова
Е.В. Шляхто

**Клиническая
фармакология**

Ю.Б. Белоусов
А.Л. Верткин
Т.Е. Морозова
Е.А. Ушкалова
Е.В. Ших

**Неврология
и нейрохирургия**

А.Н. Бойко
О.В. Воробьева
Е.И. Гусев
И.В. Дамулин
Т.Л. Демина
П.Р. Камчатнов
В.В. Крылов
О.С. Левин
Л.Б. Лихтерман
В.И. Скворцова
А.И. Федин
Н.Н. Яхно

Неотложная помощь

Б.М. Блохин

Нефрология

Л.В. Козловская
Н.А. Мухин

Онкология

А.М. Гарин
И.В. Поддубная

Оториноларингология

М.Р. Богомильский
С.Я. Косяков
А.И. Крюков
А.С. Лопатин
А.Ю. Овчинников

**Педиатрия
и детская хирургия**

А.А. Баранов
Н.Н. Ваганов
Н.А. Геппе
О.В. Зайцева
И.Н. Захарова
Ю.Ф. Исаков
Н.А. Коровина
В.А. Ревякина
Г.А. Самсыгина
В.К. Таточенко
В.Ф. Учайкин

**Профессиональные
болезни**

С.А. Бабанов
В.В. Косарев

**Психиатрия
и наркология**

Ю.А. Александровский
Н.Н. Иванец
А.Б. Смулевич

Пульмонология

С.Н. Авдеев
А.С. Белевский
А.А. Визель
М.М. Илькович
Н.П. Княжеская
В.Е. Ноников
С.И. Овчаренко
А.И. Синопальников
А.Г. Чучалин

Ревматология

Н.В. Бунчук
Е.Л. Насонов
Н.А. Шостак

**Стоматология
и челюстно-лицевая
хирургия**

И.М. Макеева
Е.А. Скатова

Урология

Ю.Г. Аляев
Л.М. Горилловский
К.И. Забиров
О.Б. Лоран
Д.Ю. Пушкарь
М.Ф. Трапезникова

Фтизиатрия

С.Е. Борисов
В.Ю. Мишин
Е.И. Шмелев

Хирургия

М.Д. Дибиров
А.И. Кириенко
В.П. Кочуков
В.С. Савельев

Эндокринология

Ан.А. Александров
А.С. Аметов
И.И. Дедов
И.Ю. Демидова
Г.А. Мельниченко
Е.А. Трошина
В.В. Фадеев
М.В. Шестакова

Содержание

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Беременность и три основные проблемы современных женщин: ожирение, диабет и артериальная гипертензия (в помощь практикующему врачу) Н.А.Чухарева, Н.К.Рунихина, Р.М.Есян, Н.И.Клименченко	5
Обзор материалов конференции. В фокусе внимания – беременность	9
Принципы диетотерапии у беременных с хронической болезнью почек И.С.Пичугина, О.Н.Ветчинникова, И.Г.Никольская	15
Тест на беременность: история и современность Д.В.Волкова	21

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Синдром хронической тазовой боли, ассоциированный с герпес-вирусной инфекцией, как междисциплинарная проблема Н.И.Тапильская	24
Падения – важный фактор риска переломов: причины и способы профилактики И.А.Скрипникова	28
Гормональная контрацепция и микронутриенты: задача, требующая решения И.В.Кузнецова, Д.И.Бурчаков	33

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Руководство по ведению пациенток с синдромом патологических вагинальных выделений (ЮСТИ/ВОЗ, 2011) Jackie Sherrard, Gilbert Donders, David White	43
Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология С.И.Роговская	51
Современный взгляд на клиническое течение, диагностики и терапию генитального герпеса у женщин В.Н.Кузьмин	55
Рациональный подход к терапии воспалительных заболеваний органов малого таза Д.И.Трухан, Л.В.Тарасова	61

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Климактерический синдром: возможности терапии О.В.Чулкова, Е.А.Чулкова	66
Обзор мероприятия в рамках программы Women First: «Не бойтесь знать. Спешите действовать!»	69
Тактика ведения больных с мастопатией Е.В.Мусина, И.Ю.Коган	78
Дисменорея с позиций доказательной медицины Е.А.Межевитинова, П.Р.Абакарова, А.Н.Мгерян	83

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека А.Г.Кедрова, С.А.Леваков, Н.Н.Челнокова	88
Железодефицитные состояния у женщин: риски, диагностика и фармакотерапия	93
Коррекция гемостаза и гемодинамических нарушений в сосудах матки у пациенток с хроническими формами воспалительных заболеваний органов малого таза Т.Ю.Пестрикова, И.В.Юрасов, Е.А.Юрасова, Т.Д.Ковалева, Е.В.Лосева, Е.Б.Замотаева	94
Венозные тромбозомболические осложнения	97
Современные топические глюкокортикостероиды при лечении атопического дерматита А.В.Сухарев, А.В.Патрушев, Р.Н.Назаров, В.О.Гутка	98

Беременность и три основные проблемы современных женщин: ожирение, диабет и артериальная гипертензия (в помощь практикующему врачу)

Н.А.Чухарева, Н.К.Рунихина, Р.М.Есаян, Н.И.Клименченко

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

В последние годы в России была сформулирована новая концепция ведения беременности, предусматривающая необходимость проведения первичной профилактики гестационных гипертензивных и метаболических нарушений.

Артериальная гипертензия (АГ) в период беременности является одной из основных причин материнской смертности, неонатальных потерь, ассоциируется с неблагоприятным отдаленным сердечно-сосудистым прогнозом. Нарушения жирового и углеводного обмена также ухудшают течение беременности и родов, способствуют развитию гипоксии плода, макросомии, фетопатии, ожирения и сахарного диабета (СД) в последующие годы женщины. Мы представляем современные алгоритмы обследования и лечения беременных при наличии этих трех основных проблем – ожирения, СД и АГ. Выполнение рекомендаций позволит предотвратить многие осложнения у матери и плода.

Планирование беременности

Ожирение

- Измерение окружности талии, массы тела, роста, оценка индекса массы тела; информирование о рисках, связанных с ожирением, во время беременности и родов и мерах их профилактики.
- Назначение диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов и животных жиров под контролем эндокринолога или диетолога, увеличение уровня физической активности, при необходимости психотерапевтическая коррекция; оптимально – нормализация массы тела до наступления беременности.
- Контроль артериального давления (АД).
- Выявление нарушений углеводного обмена.
- В дополнение к рутинным лабораторным исследованиям, рекомендовано определение липидного спектра, креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), общего и прямого билирубина.
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости.
- Атерогенная дислипидемия часто сопутствует абдоминальному ожирению. Высокие уровни триглицеридов ассоциированы с повышенным риском преэклампсии (ПЭ) и гестационного СД (ГСД). При выявлении атерогенной дислипидемии пациентке необходимо объяснить принципы гиполипидемической диеты. Если она уже получает терапию статинами или фибратами, препараты отменяются.
- Диагностика функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, антитела к тиреоидной пероксидазе); при отсутствии признаков аутоиммунного процесса назначение до наступления беременности калия йодида 150 мкг; при выявлении гипотиреоза – назначение заместительной терапии L-тироксином.
- Прием 5 мг/сут фолиевой кислоты в течение не менее 1 мес до планируемой беременности.

Артериальная гипертензия

- При выявлении повышенного АД пациентку необходимо обследовать для уточнения поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и уточнения генеза АГ (эхокардиография, суточное мониторирование АД – СМАД, УЗИ почек и сосудов почек, консультация офтальмолога – осмотр глазного дна).
- Если пациентка уже получает плановую антигипертензивную терапию, проводится ее коррекция. Необходимо отменить препараты, противопоказанные в периоде беременности (например, атенолол, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, спиронолактон, резерпин, антагонисты кальция дилтиазем и фелодипин).
- Основными антигипертензивными препаратами, используемыми в настоящее время в нашей стране в период беременности, являются метилдопа и нифедипин. Желательно пациентке на прегравидарном этапе стабилизировать уровень АД именно этими препаратами.

Нарушение углеводного обмена

К факторам риска нарушения углеводного обмена относятся: ГСД в предыдущих беременностях или рождение крупного плода в анамнезе; нарушения углеводного обмена в анамнезе; ожирение; избыточная масса тела в сочетании с другими факторами риска СД (семейный анамнез СД, синдром поликистозных яичников, АГ, атерогенная дислипидемия); возраст старше 45 лет.

- Для выявления нарушений углеводного обмена (СД типа 2, нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе) проводится пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы.
- При выявлении СД пациентка должна быть дообследована для исключения нефропатии, ретинопатии; обязательным условием является достижение компенсации показателей углеводного обмена за 3–4 мес до зачатия.
- Применение любых пероральных сахароснижающих препаратов во время беременности и грудного вскармливания противопоказано. Инсулиноterapia является наиболее эффективным и безопасным методом лечения у беременных и кормящих женщин.

Ведение беременности

Ожирение

- Диагноз «ожирение» во время беременности устанавливается исходя из показателей массы тела и роста, которые были у пациентки до беременности (табл. 1).
- Контроль прибавки массы тела во время беременности (за 1 нед не более 0,17–0,27 кг; общая прибавка массы тела за беременность не более 5–9 кг).
- Во время беременности соблюдение диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов и животных

жиров под контролем эндокринолога; не допускается резкое ограничение углеводов в рационе, значительное уменьшение суточного калоража пищи, голодание, разгрузочные дни.

- Достаточный уровень физической активности при отсутствии акушерских противопоказаний.
- Прием 5 мг/сут фолиевой кислоты в течение I триместра.
- Прием 250 мкг/сут калия йодида на протяжении всей беременности (даже при наличии антител к тиреоидной пероксидазе или адекватной терапии гипотиреоза).
- При отсутствии достаточной инсоляции целесообразен прием витамина D в дозе 10 мкг/сут на протяжении всей беременности и лактации.
- Скрининг на гипотиреоз: определение тиреотропного гормона в I триместре беременности (норма до 2,5 мЕд/л).
- Скрининг на ГСД.
- Контроль показателей гемостазиограммы и назначение терапии в зависимости от группы риска развития тромбозомболических осложнений.

Артериальная гипертензия

На период беременности выделяют четыре формы АГ.

1. Хроническая АГ (ХАГ) – АГ, диагностированная до беременности или до 20-й недели.
2. Гестационная АГ – повышение уровня АД, впервые зафиксированного после 20-й недели беременности, не сопровождающегося протеинурией.
3. ПЭ/эклампсия – специфичный для беременности синдром, который возникает после 20-й недели беременности, определяется по наличию АГ и протеинурии (300 мг и более в суточной моче). Наличие отеков не является диагностическим критерием ПЭ. Эклампсию диагностируют в случае возникновения у женщин с ПЭ судорог, которые не могут быть объяснены другими причинами.
4. Также ПЭ/эклампсия может развиваться на фоне ХАГ.

Критерий АГ у беременных: систолическое АД (САД) более 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) более 90 мм рт.ст. (тяжелая АГ: САД более 160 мм рт.ст. и/или ДАД более 110 мм рт.ст.).

Основные рекомендации

- Вне зависимости от наличия гипертензивного синдрома у всех беременных должен осуществляться контроль АД на каждом приеме у врача и самоконтроль дома с использованием манжеты подходящего размера и контроль протеинурии во II триместре 1 раз в 2 нед, в III триместре – еженедельно.
- У женщин с высоким риском ПЭ необходимо рассмотреть целесообразность применения ацетилсалициловой кислоты с 12-й недели беременности в дозе 75 мг/сут (желательно отменить на 35-й неделе беременности). Высокий риск: ПЭ в анамнезе, хроническая болезнь почек, аутоиммунные заболевания или антифосфолипидный синдром, СД, ХАГ; или 2 и более фактора умеренного риска (первая беременность, возраст старше 40 лет, интергравидарный промежуток более 10 лет, ожирение 2–3-й степени, семейный анамнез ПЭ, многоплодная беременность).
- План обследования при ХАГ: консультации терапевта (кардиолога), невролога, офтальмолога, эндокринолога; электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография, СМАД, УЗИ почек + УЗДГ сосудов почек; клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, мочевины, общий и прямой билирубин, липидный спектр), микроальбуминурия. Если диагноз не был уточнен на этапе планирования беременности, необходимо проведение дополнительных обследований с целью исключения вторичного характера АГ.
- План обследования при подозрении на ПЭ: консультации терапевта (кардиолога), невролога, офтальмолога; ЭКГ, СМАД, ультразвуковая доплерография сосудов почек; клинический анализ крови + шизоциты, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, мочевины, общий и прямой билирубин, альбумин, АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназа, мочевины, гемостазиограмма + D-димер, проба Реберга + суточная протеинурия + микроальбуминурия).
- Для ранней диагностики угрозы развития ПЭ женщинам из группы высокого риска можно использовать определение в динамике уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PLGF) и их отношение sFlt-1/PLGF.
- Плановая антигипертензивная терапия начинается при уровне АД: ХАГ без поражения органов мишеней и ассоциированных клинических состояний от 150/95 мм рт.ст. и более, в других ситуациях – от 140/90 мм рт.ст. и более. Целевой уровень АД при лечении АГ у беременных: САД 130–150 мм рт.ст. и ДАД 80–95 мм рт.ст.
- Основные препараты для плановой терапии – метилдопа, нифедипин, метопролол (табл. 2). При отсутствии эффекта или плохой переносимости лечения в качестве основных препаратов используются резервные (табл. 3), их применение возможно только во II и в III триместрах; назначение препаратов этой группы осуществляется по рекомендации врачебной комиссии.

Таблица 1. Классификация индекса массы тела

Индекс массы тела	Показатель, кг/м ²
Недостаточная масса тела	≤18,5
• выраженный дефицит массы тела	≤16
Норма	18,5–24,99
Избыточная масса тела	25–29,99
Ожирение	≥30
• ожирение 1-й степени	30–34,99
• ожирение 2-й степени	35–39,99
• ожирение 3-й степени (морбидное)	≥40

Таблица 2. Основные лекарственные препараты для плановой терапии АГ у беременных

Препарат (категория FDA)	Форма выпуска. Дозы, способ применения	Примечание
Метилдопа (B)	Таблетки 250 мг	Препарат 1-й линии. Наиболее изученный антигипертензивный препарат для лечения АГ в период беременности
	Суточная доза 500–2000 мг в 2–3 приема (средняя суточная доза 1500 мг)	
Нифедипин (C)	Таблетки пролонгированного действия – 20 мг; таблетки с модифицированным высвобождением – 30/40/60 мг	Наиболее изученный представитель группы антагонистов кальция, рекомендован для применения у беременных во всех международных рекомендациях в качестве препарата 1 или 2-й линии при АГ. Не применять для плановой терапии короткодействующие формы
	Средняя суточная доза 40–90 мг в 1–2 приема в зависимости от формы выпуска, максимальная суточная доза 120 мг	
Метопролол (C)	Таблетки 25/50/100/200 мг по 25–100 мг 1–2 раза в сутки	Препарат выбора среди β-адреноблокаторов в настоящее время
	Максимальная суточная доза 200 мг	

Примечание. FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США.

- Уровень АД от 160/110 мм рт.ст. и выше у беременной рассматривается как неотложная ситуация. Для терапии применяется нифедипин внутрь. При неэффективности возможно применение клонидина, в том числе парентерально. Для лечения ПЭ с отеком легких препаратом выбора является нитроглицерин. В случае если нет эффекта от перечисленных средств и/или есть признаки гипертонической энцефалопатии возможно кратковременное применение нитропруссиды натрия.
- Магния сульфат не является собственно антигипертензивным препаратом. При ПЭ его введение необходимо для профилактики судорожного синдрома. Режим дозирования $MgSO_4$ только внутривенно, желательно с использованием помпы: нагрузочная доза – 4–6 г сухого вещества (возможная схема: 20 мл 25% раствора – 5 г сухого вещества) в течение 5–10 мин; поддерживающая доза – 1–2 г сухого вещества в течение 1 ч.

Гестационный сахарный диабет

ГСД – гипергликемия, впервые выявленная во время беременности, но не соответствующая критериям «манифестного» СД.

Скрининг на ГСД: всем беременным при первом обращении к врачу любой специальности проводится определение глюкозы венозной плазмы натощак. Всем беременным, у которых нарушение углеводного обмена не было выявлено на ранних сроках, в сроке между 24–28-й неделей (не позднее 32-й недели) проводится ПГТТ с 75 г глюкозы. Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД и манифестного СД приведены в табл. 4. Разделение на группы риска развития ГСД более не применяется.

Основные рекомендации

- Диагностикой ГСД занимаются врачи – акушеры, гинекологи и терапевты, лечением – врачи-эндокринологи.
- Лечение ГСД: диетотерапия с полным исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением жиров; равномерным распределением суточного объема пищи на 4–6 приемов; дозированной аэробной физической нагрузкой.
- Ведение дневника питания и самоконтроля (гликемия натощак, перед и через 1 ч после основных приемов пищи, кетонурия и/или кетонемия, АД, масса тела, шевеления плода) – целевые показатели указаны в табл. 5.
- Инсулинотерапия показана при невозможности достижения целевых показателей гликемии (2 или более нецелевых значения) в течение 1–2 нед самоконтроля, на фоне диетотерапии или при наличии признаков диабетической фетопатии по данным УЗИ, которая является косвенным свидетельством хронической гипергликемии. Пациентка на режиме интенсифицированной инсулинотерапии должна проводить самоконтроль гликемии не реже 8 раз в сутки.
- ГСД сам по себе не является показанием к досрочному родоразрешению и плановому кесареву сечению.

Период после родов

Ожирение

- Необходимо объяснять важность лактации как для здоровья женщины, так и для здоровья ребенка, при необходимости прибегать к помощи специалистов по грудному вскармливанию;
- Необходимо соблюдение диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов и животных жиров, достаточный уровень физической нагрузки, контроль массы тела.
- Всем женщинам на протяжении лактации рекомендован прием 250 мкг/сут калия йодида.

Таблица 3. Резервные лекарственные препараты для плановой терапии АГ у беременных

Препарат (категория FDA)	Форма выпуска. Дозы, способ применения	Примечание
Амлодипин (С)	Таблетки 5/10 мг	Имеющиеся данные недостаточны для оценки безопасности. Может использоваться только при отсутствии эффекта или плохой переносимости лечения нифедипином и другими основными лекарственными препаратами
	5–10 мг 1 раз в сутки	
Верапамил (С)	Таблетки 40/80 мг; таблетки пролонгированного действия 240 мг	Применяется как антигипертензивный и антиаритмический препарат. Имеются единичные исследования по применению во время беременности, в том числе в I триместре
	40–480 мг 1–2 раза в сутки в зависимости от формы выпуска; максимальная суточная доза 480 мг	
Бисопролол (С)	Таблетки 5/10 мг	Имеющиеся данные недостаточны для оценки безопасности. Может использоваться только при плохой переносимости лечения метопрололом и другими основными лекарственными препаратами
	5–10 мг 1 раз в сутки; максимальная суточная доза 20 мг	
Клонидин (С)	Таблетки 0,075/0,150 мг	Применение возможно в качестве препарата 3-й линии при рефрактерной АГ
	Максимальная разовая доза 0,15 мг; максимальная суточная доза 0,6 мг	
Гидрохлоротиазид (С)	Таблетки 25 мг	Препарат 3-й линии при ХАГ. Не рекомендовано применение в I триместре в связи с противоречивыми данными по безопасности для плода. Противопоказан при ПЭ, в случае нарушения маточно-плацентарного кровотока, при задержке внутриутробного развития плода
	12,5–25 мг/сут	
Фуросемид (С)	Таблетки 40 мг	Применение оправданно, если беременность осложнена почечной или сердечной недостаточностью
	20–80 мг/сут	
Празозин (С)	Таблетки 1/5 мг	Показан при феохромоцитоме
	Начальная доза 0,5 мг; 2–20 мг в 2–3 приема	

Таблица 4. Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД и манифестного СД

Время определения глюкозы	Концентрация глюкозы	
	ммоль/л	мг/дл
Манифестный СД*		
Натощак	≥7,0	≥126
В любое время дня вне зависимости от приема пищи	≥11,1	≥200
ГСД при первичном обращении		
Натощак или	≥5,1 но <7,0	≥92, но <126
ГСД при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы		
Натощак	≥5,1 но <7,0	≥92, но <126
Через 1 ч после ПГТТ или	≥10,0	≥180
Через 2 ч после ПГТТ	≥8,5	≥153

*Диагноз манифестного СД также может быть установлен при уровне HbA_{1c} ≥6,5%.

Таблица 5. Целевые показатели самоконтроля

Глюкоза, ммоль/л	Результат, калиброванный по плазме
• натощак	<5,1
• перед едой	<5,1
• перед сном	<5,1
• в 03:00 ч	<5,1
• через 1 ч после еды	<7,0
Гипогликемии (<3,3 ммоль/л)	Нет
Кетоновые тела в моче	Нет
АД, мм рт.ст.	<130/80

Артериальная гипертензия

- После родов женщина с ПЭ нуждается в особенно тщательном наблюдении в течение не менее 48 ч (с учетом повышенного риска эклампсии и HELLP-синдрома). Оптимальный уровень АД ниже 150/95 мм рт.ст.
- После родоразрешения у женщин с АГ должна быть продолжена антигипертензивная терапия. При АГ с поражением органов-мишеней и/или наличием ассоциированных клинических состояний, СД, метаболического синдрома должна быть назначена антигипертензивная терапия в полном объеме, в том числе комбинированная, с достижением целевого уровня АД. В остальных случаях – с уровня АД 150/95 мм рт.ст.

- Женщины, перенесшие гипертензивные осложнения в период беременности, подлежат наблюдению врачами-кардиологами и/или терапевтами. При сохраняющемся повышенном уровне АД у матери через 12 нед после родов устанавливается диагноз АГ, уточняется этиология заболевания, классифицируется как «гипертоническая болезнь» либо как один из возможных вариантов вторичной (симптоматической) АГ. После дополнительного обследования, оценки состояния органов-мишеней, определения тяжести течения заболевания составляется индивидуальный план ведения и лечения пациентки в соответствии с действующими рекомендациями.

Гестационный сахарный диабет

- После родов у всех пациенток с ГСД отменяется инсулинотерапия. В течение первых суток после родов необходимо обязательное измерение уровня гликемии с целью выявления возможного нарушения углеводного обмена.
- Женщины, перенесшие ГСД во время беременности, должны в последующем наблюдаться у эндокринолога, через 6–12 нед после родов выполнить ПГТТ с 75 г глюкозы для реклассификации диагноза. В дальнейшем контроль ПГТТ 1 раз в 3 года. Многие нарушения эндокринного, сосудистого и метаболического статуса женщины репродуктивного возраста тесно связаны с отдаленным сердечно-сосудистым прогнозом. Комбинированным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, как известно, является метаболический синдром, включающий ожирение, дислипидемию, АГ и инсулинорезистентность. Первое проявление метаболического синдрома можно наблюдать при беременности. Этот синдром предшествует развитию ГСД и ПЭ. Действующие алгоритмы по ведению беременности при АГ и ГСД направлены на достижение успешного родоразрешения, составлены с учетом эффективности и безопасности рекомендованных лекарственных средств. Применение современных схем обследования женщин до беременности и в период ее развития с оценкой состояния сердечно-сосудистой системы и метаболического статуса необходимо для своевременной диагностики и профилактики развития гестационных осложнений, что позволит улучшить и отдаленный прогноз матери и ребенка.

В фокусе внимания – беременность

12 апреля 2014 г. в большом зале ФГБУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России состоялась конференция с международным участием «Беременность в фокусе внимания научных исследований: возможности и перспективы».

Вступительное слово директора ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России академика РАН **Г.Т.Сухих** было посвящено памяти докто-



ра медицинских наук, профессора, академика РАМН Владимира Ивановича Кулакова, день рождения которого совпал с датой проведения конференции. Геннадий Тихонович отметил, что для научной деятельности В.И.Кулакова был характерен широкий диапазон интересов и клинической направленности исследований. Им были разработаны тактика ведения беременности и родов при тромбозе, методы терапии инфекционных

осложнений после родов и абортов, предложено применение длительной перидуральной анестезии в акушерско-гинекологической клинике. К аспектам научной деятельности В.И.Кулакова относятся и вопросы невынашивания беременности.

По мнению Г.Т.Сухих, особое место в структуре невынашивания беременности занимают преждевременные роды (ПР), обуславливающие высокую частоту перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире рождаются около 15 млн недоношенных детей. Частота ПР в Российской Федерации, по данным на 2012 г., достигает 2 млн, а экономические затраты на выхаживание одного ребенка – 1,5 млн руб.

В последнее десятилетие благодаря успехам неонатологии в развитых странах повысилась частота успешного выхаживания маловесных недоношенных новорожденных. Значительные успехи, связанные с организацией отделений интенсивной терапии, применением современных технологий, способствуют повышению частоты выхаживания недоношенных новорожденных в основном в перинатальных центрах, но, к сожалению, не являются отражением реальной повседневной клинической практики родовспомогательных учреждений более низкого уровня.

Академик Г.Т.Сухих убежден в том, что для проведения сравнительного анализа и отчетности целесообразно создание перинатальной базы данных – организации национального перинатального информационного центра (службы анализа качества помощи). Необходима и организация научных исследований, результаты которых будут способствовать идентификации женщин высокого риска, а также разработке критериев и предикторов осложнений, эффективных мер профилактики и индивидуальных терапевтических стратегий при ПР.

Возможности прогнозирования

«Особую значимость для акушерства имеет профилактика ПР», – считает **В.Н.Серов** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент Рос-

сийского общества акушеров-гинекологов, заслуженный деятель науки РФ.

Мертворождаемость при ПР в 8–13 раз выше, чем при своевременных родах. Дети, рожденные с массой тела менее 1500 г, в 200 раз чаще умирают новорожденными и, если выживают, в 10 раз чаще имеют неврологические и соматические осложнения, чем рожденные с массой тела более 2500 г. На долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней неонатальной и 65–75% детской смертности. Для того чтобы сохранить новорожденному жизнь и здоровье, нужна не только медицинская помощь сразу после рождения, но и реабилитация в первые месяцы и годы жизни. Ведущими причинами ПР до 28-недельного срока являются: инфекция, преждевременное излитие околоплодных вод и истмико-цервикальная недостаточность с последующим пролабирыванием и инфицированием оболочек плодного пузыря. По данным литературы, от 30 до 40% ПР обусловлено именно наличием инфекционного процесса. К ПР и нередко рождению больного ребенка ведут и преэклампсия, и генетические аномалии. Значимый фактор риска – наличие ПР в анамнезе. Каждый третий случай ПР имеет место у первобеременных, у которых к факторам риска следует отнести ранее перенесенные аборты или самопроизвольные выкидыши, инфекцию мочевыводящих путей (при заболеваниях почек и бактериурии роды до 28 нед начинаются в 3 раза чаще), воспалительные заболевания



гениталий (при влагалищной инфекции роды до 28 нед развиваются в 6 раз чаще). Знаковыми этиопатогенетическими факторами ПР могут считаться инфекция, системное воспаление, иммунологические отклонения, тромбофилия. В целом патогенез ПР напоминает привычное невынашивание.

Профилактика ПР обязательно должна проводиться исходя из патогенеза возможных нарушений. «Все

исходя из патогенеза возможных нарушений. «Все

Рис. 1. Дюфастон® – профилактика ФПН и преждевременных родов.

- Снижение вероятности развития ФПН в 1,8 раза
- Снижение частоты преждевременных родов в 2 раза
- Уменьшение частоты возникновения гипоксии ЦНС новорожденного в 1,5 раза



Башмаков Н. В. и др. Проблемы репродукции. 2004; 2.

Примечание. ФПН – фетоплацентарная недостаточность, ЦНС – центральная нервная система.

осложнения беременности берут свое начало в I триместре», – уверен Владимир Николаевич. Разумная тактика ведения беременности, ориентированная на здоровый образ жизни, проведение пренатальной диагностики, обоснованные, доказательно эффективные и безопасные для беременной женщины рациональные фармакотерапевтические мероприятия помогут избежать потенциальных осложнений или повысить устойчивость к ним. Если женщина уже имела несколько выкидышей, то к беременности ее нужно готовить и поддерживать во время нее.

Известно, что ПР (как и угрожающий и привычный выкидыш) – признаки дефицита эндогенного прогестерона. В этой связи чрезвычайно важна роль прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF), вырабатывающегося после активации прогестероновых рецепторов и определяющего состояние иммунотолерантности во время беременности. Если PIBF недостаточно, беременность может прерваться. Помощь в такой ситуации – введение гестагенов в составе лекарственных препаратов. Пример – дидрогестерон – гестаген, благоприятно меняющий иммунную направленность и имеющий высокое сродство к рецепторам прогестерона. Он увеличивает синтез PIBF, блокирует воспалительный ответ эндометрия, сохраняет беременность, способствует формированию полноценной плаценты.

Эффективность и высокий профиль безопасности дидрогестерона в лечении привычного невынашивания, угрозы прерывания беременности, в том числе и у пациенток с высоким риском по поздним осложнениям беременности, убедительно продемонстрирована в авторитетных научных исследованиях и подтверждена как международным, так и собственным клиническим опытом. Применение дидрогестерона в 2 раза снижает частоту ПР и в 1,5 раза – частоту гипоксии у новорожденного (рис. 1).

На 18-й Всемирном конгрессе, посвященном противоречиям в акушерстве, гинекологии и вопросах бесплодия (World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility – COGI 2013), были доложены результаты исследования «Дидрогестерон в снижении риска преждевременных родов», в котором дидрогестерон назначали женщинам с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и/или повышенным риском прерывания беременности, или ПР (синдром поликистозных яичников, привычный выкидыш, бесплодие, выкидыш в анамнезе). В группе сравнения – пациентки с низким риском акушерско-гинекологических осложнений (практически здоровые женщины); рис. 2.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что частота ПР в группе пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом при терапии дидрогестероном была сравнима с частотой в группе практически здоровых беременных (7,1% против 7,9%). Вывод однозначен – дидрогестерон может быть

эффективен для предупреждения ПР в группе пациенток с высоким риском по поздним осложнениям беременности.

В заключение академик В.Н.Серов привел перечень вмешательств, доказанно снижающих частоту ПР: уменьшение количества кесаревых сечений и индуцированных родов без медицинских показаний; ограничение переноса нескольких эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий; отказ от курения; применение прогестагенов; наложенные швы на шейку матки.

Иммунология беременности

Основная особенность беременности заключается в том, что плод по отношению к матери является генетически наполовину чужеродным организмом. Аллогенность плода заключена в том, что все его клетки содержат помимо гаплоидного набора HLA-антигенов матери гаплоидный набор HLA-антигенов отца. Созревание оплодотворенной яйцеклетки до зрелого плода осуществляется за счет супрессорных механизмов, развивающихся с первых часов после зачатия и действующих до развития родовой деятельности. Эти механизмы не позволяют иммунной системе матери осуществлять иммунную атаку на плод и вызывать его отторжение.

Таким образом, нормальная беременность сопровождается изменением состояния иммунной системы, направленным на сохранение плода. В то же время частота иммунологического невынашивания беременности составляет, по данным разных авторов, от 40 до 50%. Именно иммунология взаимоотношений матери и плода и рассмотрение базовых механизмов, оказывающих влияние на исход

беременности, стали темой выступления **Юлии Шекерез-Барто** – доктора медицинских наук, профессора, руководителя кафедры медицинской микробиологии и иммунологии Медицинского университета г. Печ (Венгрия).



Оплодотворение, а затем имплантация бластоцисты и дальнейшее развитие плода происходят на определенном гормональном фоне. Сама овуляция сопровождается пиковым

увеличением концентрации половых гормонов – эстрогенов и гестагенов в крови и биологических субстратах. Еще до зачатия начинается гормональная подготовка матери к имплантации плодного яйца. Это осуществляется в том числе и за счет прогестерона, способствующего имплантации. Гормональные факторы способствуют развитию физиологической иммуносупрессии, поддерживая толерантность матери к формирующемуся трофобласту. Причем, активные процессы, направленные на локальную иммуносупрессию, осуществляются в течение всей беременности в фетоплацентарном комплексе. В нормализации иммунного ответа на ранних стадиях беременности значительную роль играет прогестерон, под влиянием которого активируются лимфоциты, начинается выработка PIBF, оказывающего в организме женщины антиабортивное действие и способствующего сохранению беременности. Это также подтверждается уровнем PIBF в крови или моче: при нормально протекающей беременности его уровень существенно выше, чем у женщин с угрозой невынашивания. Низкий же уровень предрасполагает к потере беременности. Экспериментально установлено, что «окно имплантации» также связано с экспрессией PIBF.

Рис. 2. Результаты исследования.

Недонашивание беременности		
Срок родов, нед. гестации	Группа контроля, n (%)	Группа дидрогестерона, n (%)
< 37	10/140 (7,1%)	6/76 (7,9%)
< 34	4/140 (2,8%)	2/76 (2,6%)

Частота преждевременных родов в группе пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом на фоне приема дидрогестерона статистически не отличалась от частоты в группе пациенток без риска преждевременных родов

Рис. 3. PIBF-концентрация в нормальной и патологической беременности.

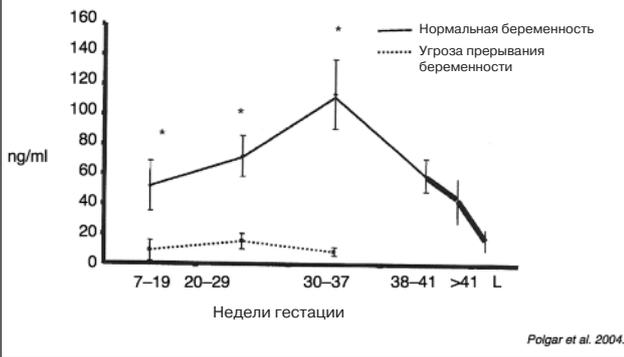
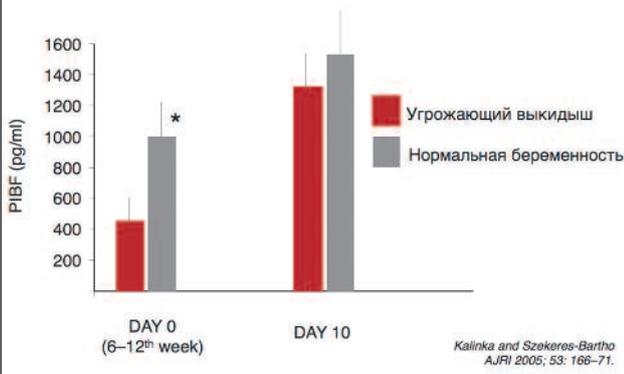


Рис. 4. Эффект 10-дневной терапии дидрогестероном на концентрацию PIBF в сыворотке крови у женщин с угрозой прерывания беременности.



В моче беременных женщин концентрация PIBF постоянно растет примерно до 37 нед гестации, затем «обвально» падает и перед родами достигает минимума (рис. 3), ситуация с уровнем PIBF у женщин, не выносивших беременность, совершенно иная.

Следовательно, определение PIBF может быть ценным прогностическим предиктором течения беременности. Доктор Ю.Шекерез-Барто представила результаты собственного исследования, в котором 27 женщинам с угрозой выкидыша была проведена терапия дидрогестероном в течение 10 дней в дозе 30–40 мг/сут. В группе сравнения были здоровые пациентки с нормальным течением беременности. До лечения уровень PIBF у этих женщин был гораздо ниже, чем у здоровых. Но к 10-му дню терапии разница практически была нивелирована (рис. 4) Исходы беременности в группе пациенток с угрозой прерывания беременности и здоровых беременных практически не отличались.

Таким образом, эффективность применения дидрогестерона при угрозе ПР и его влияние на сохранение и исход беременности не поддаются сомнению.

Клинико-фармакологические аспекты

Выступление **Е.В.Ших** – доктора медицинских наук, профессора кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России было посвящено прогестагенам – их детальной характеристике, истории открытий (рис. 5), способам получения, параметрам эффективности и безопасности лекарственных препаратов прогестерона, зарегистрированных в РФ.

С чем связан постоянный поиск новых прогестинов? Предполагается, что лекарственные средства, применяемые для поддержки II фазы, должны характеризоваться высокой гестагенной, низкой андрогенной и минералокортикоидной активностью, хорошими фар-

макокинетическими и фармакодинамическими свойствами, позволяющими оказывать максимально эффективное действие в минимальной дозировке, демонстрируя при этом высокий профиль безопасности, хорошую переносимость и удобство для пациента.



Ключевые моменты – оптимизация дозы, формы выпуска, пути введения.

Именно поэтому фармакологи идут по пути создания высокоселективных препаратов, имеющих высокое сродство к рецепторам прогестерона, обладающих достаточной биодоступностью, безопасных для организма как матери, так и плода.

Среди препаратов прогестерона особое место занимает модернизированный прогестерон, или оптический изомер прогестерона, – дидрогестерон (Дюфастон®) – высокоселективный, метаболически нейтральный гестаген с высоким уровнем безопасности, имеющий ту же молекулярную структуру и фармакологические эффекты, что и эндогенный прогестерон, но активный при пероральном введении в существенно меньших дозах (рис. 6).

Препарат не имеет клинически значимых андрогенных, эстрогенных или минералокортикоидных эффектов и не конвертируется в эстрогены или андрогены. Сродство к рецепторам прогестерона у дидрогестерона в 1,5 раза выше, чем у самого прогестерона, поэтому его более низкая доза (20 мг) в сравнении с прогестероном (200–300 мг) достаточна для обеспечения полноценной секреторной трансформации эндометрия. Важная особенность дидрогестерона – мета-

Рис. 5. Историческая справка.

- 1939 г. – А.Бутенандт удостоен Нобелевской премии за получение гормона из яичников или мочи животных, стоимость составляла 1000 долларов за 1 г
- 1940-е годы Р.Маркер, американский химик, запатентовал синтез прогестерона из экстракта диосгенина дикого ямса (*Dioscorea spp.*), и в честь ученого такой процесс получения прогестерона назвали «деградацией (распадом) Маркера» (реакция Маркера)
- Полусинтетический прогестерон
- 1950 г. синтезирован Дидрогестерон
- Выпущен на фармацевтический рынок в 1961 г. и в настоящее время разрешен к применению более чем в 100 странах мира
- В 1971 г. другой американский химик, Уильям Саммер Джонсон, синтезировал прогестерон из комбинации органических и неорганических веществ, то есть создал гормон искусственно

Рис. 6. Эволюция препаратов в сторону высокой селективности.



болизм в результате которого образуются вещества с той же самой фармакодинамической активностью: ретропрогестерон метаболизируется преимущественно в дигидродигестерон, который обладает исключительно прогестагенной активностью и высоким сродством к рецепторам прогестерона.

Пути решения проблемы

Как отметила в своем выступлении **Н.К.Тетрашвили** – доктор медицинских наук, руководитель отделения профилактики и лечения невынашивания беременности ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, в 50–70% случаев причиной перинатальной смертности являются осложнения, обусловленные преждевременными родами. Новорожденные с экстремально низкой массой тела составляют группу риска по развитию параличей, тяжелых неврологических расстройств, слепоты, глухоты, дисфункциональных нарушений со стороны дыхательной, пищеварительной, мочеполовой систем. Сегодня, тактика ведения беременности определяется не только состоянием матери, но и состоянием и прогнозом для плода. Акушерство стало перинатальным, и диагностированные изолированные пороки развития плода во многих случаях стали не основанием для прерывания беременности, а для проведения коррекции после рождения, а в некоторых случаях и внутриутробно.



Нана Картлосовна привела высказывание доктора Roberto Romero о том, что «преждевременные роды можно рассматривать как синдром, встречающийся при различных состояниях матери и плода, следовательно, нет единственного маркера, по которому можно прогнозировать преждевременные роды, как нет и единого терапевтического пути их предотвращения» (рис. 7).

Выводы сделанные на основе систематического обзора, в котором проанализированы все доступные публикации за 28 лет*, касающиеся влияния данных анамнеза и осложнений на ранних этапах беременности на поздние гестационные осложнения и исходы беременностей, свидетельствуют, что пациентки, потерявшие 2 и более беременностей, входят в группу



риска по развитию ПР, в том числе очень ранних ПР, задержки роста плода, преждевременному излитию вод, отслойке плаценты, преждевременному плацентарному кровотечению во II и III триместрах беременности. Кроме того, у женщин с кровотечениями на ранних сроках беременности, образованием ретроплацентарных гематом повышен риск ПР (в том числе очень ранних ПР), а также всех вышеперечисленных осложнений (рис. 8).

Что касается тактики ведения пациенток с предшествующими потерями беременностей и ранними гестационными осложнениями, то Н.К.Тетрашвили убеждена, что крайне важны профилактика, подбор лечебных мероприятий еще на ранних сроках беременности, проведение терапии «на опережение», которая направлена на предупреждение осложнений у этой категории пациенток. Акцент должен быть смещен на период обследования вне беременности и проведение тщательной предгестационной подготовки. Уникальность разработанного специалистами отделения профилактики и терапии невынашивания беременности подхода заключается в возможности обследования и лечения пациенток группы риска вне беременности с привлечением современных диагностических технологий и осуществлении наблюдения и проведения обоснованной терапии уже с первых дней беременности; обеспечении немедленной госпитализации для стационарного лечения и родоразрешения врачом, наблюдавшим проблемную беременность, что обеспечивает пациентке психологическую стабильность.

В предотвращении ПР существенная роль отводится фармакотерапии) – применению препаратов прогестерона и, в частности, дидрогестерона (рис. 9). Среди

Рис. 8. Систематический обзор данных литературы Н.А.Сарг, 2012.

- Прием дидрогестерона ассоциирован со снижением частоты самопроизвольного выкидыша на 47%
- Проанализировано 5 рандомизированных исследований (n=660)
- Лечение дидрогестероном сравнивалось с постельным режимом и приемом плацебо
- При оценке безопасности дидрогестерона отличий от контрольной группы не выявлено
- Была установлена ассоциация с более высокой оценкой по шкале Апгар, с более высокой массой новорожденных, снижением частоты плацентарной недостаточности в группах женщин, принимавших дидрогестерон

Рис. 9. Дидрогестерон (Дюфастон®).

- Повышение рецептивных свойств эндометрия в окно имплантации
- Секреторные изменения желез эндометрия
- Снижение сократительной активности миометрия
- Повышение синтеза NO в эндометрии, вазодилатация
- Иммуномодулирующие эффекты:
 Подавляет киллерные реакции отторжения в эндометрии и децидуальной ткани
 Улучшает распознавание фетальных антигенов через систему HLA-G
 Вызывает индукцию синтеза антиотцовских антител, маскирующих антигены плода отцовского происхождения

*Van Oppenraaij RH, Jauniaux E, Christiansen OB et al. ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. Hum Reprod Update 2009; 15 (4): 409–21.

показаний к назначению дидрогестерона: применение на ранних сроках беременности у беременных групп высокого риска (женщины с привычным выкидышем, кровотечениями на ранних сроках беременности, преждевременными родами в анамнезе); поддерживающая терапия в поздние сроки беременности после проведения успешного токолиза для предотвращения последующих осложнений.

Одним из доказательно эффективных методов лечения пациенток с привычным выкидышем на ранних сроках считается использование гестагенов, ведь помимо гормональной поддержки прогестерон и его аналоги обладают иммуномодулирующим влиянием, способствуют улучшению кровотока в зоне развития плаценты и др. Терапия выбора – рациональная предгестационная подготовка и адекватная гестагенная поддержка терапевтическими дозами дидрогестерона, позволяющая предотвратить ранние потери беременности у пациенток с привычным выкидышем.

О том, что применение дидрогестерона может улучшать исходы беременности при аутоиммунном и аллоиммунном привычном выкидыше (снижать частоту потери плода, плацентарной недостаточности, преждевременных родов посредством иммуномодуляции на ранних этапах беременности), а у женщин с аллоиммунным привычным выкидышем его применение снижает частоту потери плода, свидетельствуют результаты ретроспективного когортного исследования, выполненного на базе ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России (рис. 10, 11).

По мнению Н.К. Тетруашвили, для предотвращения поздних осложнений беременности необходим тщательный гемостазиологический контроль, своевременная коррекция возникающих тромбофилических нарушений, мониторинг состояния женщины и плода для профилактики плацентарной недостаточности,

правильного выбора времени и способа родоразрешения. При выборе тактики ведения беременных с угрожающими преждевременными родами очень важен и выбор вида токолитической терапии. В выступлении Н.К.Тетруашвили были описаны и аспекты применения токолитической терапии, в частности нового на российском рынке препарата атозибан, его возможности в пролонгировании беременности и предотвращении очень ранних преждевременных родов.

Токолитики

Значимость токолитической терапии в ведении беременности высокого риска – тема выступления **Ханса Хелмера** – профессора кафедры акушерства и гинекологии Медицинского Университета Вены (Австрия). В Австрии частота ПР составляет до 20% от общего количества родов. Из 3500 родов – 18% приходится на ПР. Аудитории был представлен не только клинико-фармакологический и фармакоэкономический обзор средств токолитической терапии, но и даны рекомендации, разработанные на основе данных авторитетных клинических исследований. Кроме того, профессор Хелмер достаточно подробно остановился на опыте работы с антагонистом окситоциновых и V1альфа-вазопрессиновых рецепторов атозибаном, считающимся в Австрии токолитиком первого выбора. По имеющимся данным поддерживающая терапия атозибаном способна пролонгировать отсутствие сократительной активности миометрия после успешного лечения острого эпизода преждевременных родов этим же препаратом. Лечение отличалось хорошей переносимостью токолиза при многоплодной беременности.



По имеющимся данным поддерживающая терапия атозибаном способна пролонгировать отсутствие сократительной активности миометрия после успешного лечения острого эпизода преждевременных родов этим же препаратом. Лечение отличалось хорошей переносимостью токолиза при многоплодной беременности.

Успешная беременность

В выступлении профессора **Адольфа Шиндлера** – директора Института медицинских исследований и образования (Германия) – особое внимание было уделено значимости прогестинов и обзору международных исследований, в которых изучалось влияние дидрогестерона на течение и исход беременности, на профилактику преэклампсии. По прогнозам специалистов, каждый год в мире будет наблюдаться около 8 370 000 случаев преэклампсии – одной из главных причин материнской и младенческой смертности. Особенность преэклампсии – неадекватная плацентация и нарушения кровотока в плаценте вследствие недостаточной инвазии трофобласта.



Говоря о возможностях профилактики и лечения этого значимого патологического состояния, профессор Шиндлер отметил, что среди всего многообразия прогестагенов только два из них используются при беременности, так как за исключением прогестерона и дидрогестерона, обладающих практически чисто прогестагенной активностью, все остальные обладают либо андрогенным, либо антиандрогенным, либо глюкокорти-

Рис. 10. Клиническое исследование.

Исследование, посвященное эффективности производных прогестерона в предотвращении акушерских осложнений у женщин с привычным выкидышем, обусловленным иммунологическими нарушениями (Н.К.Тетруашвили, Л.В.Кречетова, Г.Т.Сухих)

- Какова эффективность терапии дидрогестероном в случаях привычного выкидыша аллоиммунной этиологии?
- Улучшает ли лечение дидрогестероном исходы беременности при привычном выкидыше вследствие антифосфолипидного синдрома?
- Может ли лечение дидрогестероном предотвратить поздние гестационные осложнения?

Рис. 11. Группы пациенток (беременные женщины с привычным выкидышем, n=720).



Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром.

коидным эффектом, что ограничивает их применение при беременности. Говоря о возможности применения дидрогестерона в I триместре, профессор Шиндлер отметил, что особенности действия дидрогестерона и прогестерона могут способствовать профилактике преэклампсии за счет имеющегося влияния на имплантацию и инвазию трофобласта, на спиральные артерии; его влияние на высвобождение NO, вазодилатирующие эффекты дидрогестерона (снижение резистентности сосудов, снижение индекса пульсации); а также благоприятное влияние на соотношение Th1/ Th2 с увеличением Th2-цитокинов по сравнению с Th1-цитокинами.

Результаты выполненных клинических исследований свидетельствуют о том, что дидрогестерон и прогестерон можно рассматривать в качестве препаратов для профилактики преэклампсии, причем их надлежащее использование может быть благоприятным не только в отношении беременности, но и для будущего ребенка, семьи и общества в целом.

Таким образом, четкое выделение групп акушерского риска целесообразно на самых ранних сроках беременности, только активное наблюдение и грамотная фармакологическая поддержка беременности позволят сохранить здоровье женщине и способствовать рождению здорового ребенка.

Принципы диетотерапии у беременных с хронической болезнью почек

И.С.Пичугина¹, О.Н.Ветчинникова¹, И.Г.Никольская²

¹ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского

²ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

В последние годы все настойчивее заявляет о себе проблема изучения и организации рационального питания у беременных с хронической болезнью почек (ХБП), решивших выносить и родить ребенка. Истинная распространенность ХБП в популяции беременных женщин пока не установлена. Предполагается, что ХБП I–II стадии встречается у 3% женщин репродуктивного возраста, ХБП III–V стадии – приблизительно у 0,6–0,7% [1]. Беременные женщины, страдающие ХБП, имеют высокий риск развития ассоциированной с беременностью артериальной гипертензии (АГ) и преэклампсии, а их дети – высокий риск недоношенности или малой массы тела при рождении [2, 3]. Также у этих женщин высок риск прогрессирования ХБП. Тем не менее, если несколько десятилетий назад вынашивание беременности при любой стадии ХБП считалось неперспективным, то в настоящее время вероятность благополучного исхода беременности у женщин с ХБП II и даже III стадии довольно высока.

Концепция ХБП впервые была предложена в 2002 г. комитетом «Инициатива качества исходов болезней почек» (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) под эгидой Национального почечного фонда США (National Kidney Foundation). В дальнейшем концепция ХБП обсуждалась и совершенствовалась экспертами Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации и международными экспертами KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). В 2012 г. были опубликованы российские Национальные рекомендации по ХБП «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» [4].

ХБП означает наличие любых признаков повреждения почек, персистирующих в течение более 3 мес вне зависимости от нозологического диагноза. Диагноз ХБП устанавливается на основании критериев:

1. Выявление любых клинических маркеров повреждения почек (альбуминурия, протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия и др.), подтвержденных на протяжении периода длительностью не менее 3 мес.
2. Наличие маркеров необратимых структурных изменений со стороны почек, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании или при визуализации.
3. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² (стандарт площади поверхности тела), сохраняющееся в течение 3 мес и более вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

СКФ при беременности оценивается по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева), применение расчетных формул для беременных пациенток недопустимо.

В зависимости от величины СКФ выделяют 5 стадий ХБП (табл. 1).

Лечение ХБП должно быть одновременно направлено на замедление темпов прогрессирования снижения функции почек (ренопротекция) и предупреждение развития сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекция). Лечебное питание в комплексной терапии и профилактике прогрессирования ХБП занимает важное место [4–6]. В первую очередь это относится к коррекции потребления таких нутриентов, как белок и некоторые минералы, обмен которых тесно связан с

Таблица 1. Стадии ХБП (Национальные рекомендации по ХБП, 2012)

Стадия	Функция почек	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
I	Высокая/оптимальная	>90
II	Незначительно снижена	60–89
IIIa	Умеренно снижена	45–59
IIIб	Существенно снижена	30–44
IV	Резко снижена	15–29
V	Терминальная почечная недостаточность	<15

функциональным состоянием почек, – натрий, калий, кальций, фосфор. Хорошо известно, что высокое потребление белка (в первую очередь животного) вызывает целый ряд негативных последствий. К ним относятся неблагоприятные гемодинамические эффекты (внутриклубочковая гипертензия и гиперфильтрация), нарастание азотемии, конечных продуктов гликирования, запускающих сложный каскад реакций с образованием в конечном счете провоспалительных и профибротических субстанций, усугубление метаболического ацидоза, активация эндотелина-1 и др. Кроме того, избыточное потребление животного белка является дополнительным источником поступления в организм фосфора, натрия, калия. Высокое потребление хлорида натрия усиливает эффекты ангиотензина II и альдостерона, приводя к системной и внутриточечной АГ. Сообщается также о способности диетарного хлорида натрия увеличивать экспрессию профиброгенного цитокина – трансформирующего фактора роста β . Наконец, снижение почечной функции сопряжено с риском развития гипернатриемии, гиперкалиемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии.

Рекомендуемое потребление перечисленных нутриентов в зависимости от стадии ХБП представлено в табл. 2.

Как следует из таблицы, ограниченное потребление натрия рекомендуется всем пациентам с почечной патологией независимо от функции почек, ограниченное потребление белка, калия и фосфора – при снижении функции почек. Если необходимость снижения натрия, калия и фосфора почек в суточном рационе при нарушении функции почек очевидна и не вызвала дискуссии, то положительные результаты применения малобелковой диеты в плане замедления прогрессирования ХБП были доказаны научными исследованиями. Последние исследования свидетельствуют, что оптимальное ограничение белка в рационе в комбинации с применением эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов не только улучшает почечный прогноз, но и оказывает положительное влияние на многие метаболические нарушения, свойственные ХБП III и дальнейших стадий (прил. 1) [6–8]. При этом 50–60% суточной белковой квоты должны составлять белки высокой биологической ценности, содержащие незаменимые аминокислоты.

Значимость

Рациональное питание является важным условием благоприятного течения и исхода беременности и родов, а также здоровья и выживаемости ребенка [9–11]. Дефицит основных нутриентов, недостаток витаминов и микроэлементов опасны невынашиванием беременности, задержкой внутриутробного развития плода, преждевременными родами и другими осложнениями. Убедительно показано влияние пищевых веществ на экспрессию генов, т.е. существование так называемых нутриент-регулируемых генов, способных программировать качество предстоящей жизни [12]. Поэтому у беременных, имеющих соматическую патологию, необходимые изменения нутриентного состава диет должны быть строго обоснованы, а отклонения от физиологических потребностей должны быть по возможности минимальными.

Беременные, страдающие ХБП, должны соблюдать диету, рекомендуемую для данной патологии (прил. 2, 3). Оптимизация питания в этих условиях представляет со-

бой обязательное мероприятие. В зависимости от стадии ХБП питательный рацион женщины меняется.

Основными принципами диеты беременных с ХБП II–IV стадий являются [10, 13]:

- полное удовлетворение физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии;
- максимальное разнообразие пищевого рациона с включением всех групп продуктов;
- обеспечение адекватного поступления белка, энергии и пищевых волокон;
- ограничение потребления хлористого натрия и соленых продуктов;
- ограничение потребления жидкости;
- контроль над потреблением продуктов, богатых калием;
- ограничение продуктов, богатых фосфором;
- ограничение потребления продуктов, содержащих большое количество насыщенных жиров и простых углеводов;
- ограничение продуктов с высоким аллергизирующим потенциалом, богатых эфирными маслами, специями, содержащих ароматизаторы и красители;
- исключение из рациона кофе, алкогольных и газированных напитков.

Белок

Наибольшую трудность при проведении диетотерапии у беременных с ХБП представляет определение белковой квоты в суточном рационе. С одной стороны, здоровая беременная женщина имеет положительный азотистый баланс, который к моменту родов приводит к накоплению 500 г азота и соответственно 3125 г белка. Такое количество белка необходимо для роста плода, плаценты, матки и молочных желез, а также увеличения объема крови.

Но, с другой стороны, избыточное потребление белка при наличии ХБП чревато прогрессированием заболевания, тем более что и сама беременность усиливает клубочковую фильтрацию [3]. Обращает на себя внимание то, что на сегодняшний день уровень идеального потребления белка в период беременности даже у здоровой женщины остается неопределенным [9, 10]. Так, по рекомендации Минздрава России (2001 г.) содержание белка в суточном рационе должно составлять 96 г, а согласно рекомендации Национального института здоровья США – только 71 г. Субоптимальное обеспечение белком беременной женщины, не отражающееся на массе тела новорожденного, оказывает неблагоприятное воздействие на функцию иммунной системы и функционирование других органов. Напротив, высокое потребление белка сопряжено с риском развития эффекта аминокислотопатии с внутриутробным поражением центральной нервной системы, а также риском развития АГ у детей в старшем возрасте [14, 15].

Еще более неопределенный вопрос о выборе минимальной дозы белка для беременных, страдающих ХБП, которая была бы достаточной для реализации его функций, но не приводила бы к развитию осложнений у матери и плода. Индуцируемая беременностью клубочковая гиперфильтрация теоретически обосновывает у таких женщин применение малобелковой диеты, снижающей нагрузку. Другое обоснование – невозможность назначения беременным пациентам ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, обладающих нефропротективным и антипротеинурическим действием, имеющиеся у них противопоказания к

Таблица 2. Суточное потребление белка и минералов при ХБП (А.В.Смирнов и др., 2009)

Стадии ХБП	Белок, г/кг в сутки	Натрий, г/сут	Калий, г/сут	Фосфор, г/сут
I, II	1,0	<2,4	>4	1,7
IIIa, IIIб, IV	0,6–0,8	<2,4	2–4	0,8–1,0

блокаторам рецепторов ангиотензина II. В этой ситуации малобелковые диеты могут быть основным терапевтическим методом контроля протеинурии.

В связи с этим важное значение имеет публикация группы итальянских исследователей, посвященная систематизации опыта применения малобелковой диеты с назначением эссенциальных аминокислот и их кето-аналогов (кетокислот) у беременных с ХБП [16]. Авторы оценили эффективность и безопасность, во-первых, самой малобелковой диеты и, во-вторых, – использования комплекса незаменимых кето-/аминокислот для поддержки этой диеты. Малобелковая вегетарианская диета в сочетании с комплексом незаменимых кето-/аминокислот применена и подробно описана при 12 (7%) из 168 беременностей у женщин с ХБП, которых авторы наблюдали в течение 10 лет. Две пациентки уже использовали малобелковую диету до беременности, а у остальных она явилась «терапией спасения» при беременности с высоким риском (пациентки категорически отказались от прерывания беременности). Показаниями к назначению малобелковой диеты беременным женщинам при сроке беременности до 20 недель явились: ХБП III–IV стадии (6 женщин) и/или выраженная протеинурия (более 1 г/сут) и нефротический синдром (9 женщин).

Опираясь на существующие диетические стандарты для больных с ХБП и подход увеличения белковой квоты в суточном рационе у беременных, всем наблюдаемым женщинам рекомендовалось потребление белка 0,6–0,7 г/кг в сутки и 1–3 раза в неделю разрешалось свободное питание. С целью обеспечения безопасности малобелковой диеты авторы использовали Кетостерил® (производство Fresenius Kabi, Германия). Кетостерил® – это лекарственное средство, представляющее собой оптимальный комплекс всех незаменимых аминокислот, часть которых находится в форме кето-аналогов, не содержащих азота (табл. 3). Последние, превращаясь в организме в аминокислоты, способствуют расщеплению мочевины. Кетостерил® назначался в дозе: 1 таблетка на 8 кг массы тела в I–II триместрах и 1 таблетка на 5 кг массы тела в III триместре беременности. Калорийность суточного рациона рассчитывалась по основному обмену с добавлением 100–300 ккал/сут начиная с 12–14-й недели беременности, учитывалась физическая активность женщины.

Пациенткам проводили обучение и регулярные консультации по диете, а ее соблюдение оценивалось как диетологом, так нефрологом. Были получены обнадеживающие результаты, хотя авторы и отметили, что эффекты использованной диеты довольно сложно отделить от других терапевтических мероприятий, включавших регулярный нефрологический и акушерский мониторинг, длительные периоды госпитализации и постельного режима. Некоторое снижение функции почек регистрировалось у 3 женщин, и потом улучшение в послеродовом периоде наступило у 1. Во время беременности и в течение года после родов ни у одной пациентки с отсутствием нефротического синдрома таковой не развился, и ни одной не понадобилась диализная терапия. У всех женщин отмечался низкий уровень альбумина крови во время беременности (2,8–3,9 г/дл), однако в послеродовом периоде он увеличился и у тех, кто продолжил диету, и у тех, кто ее прекратил, что указывает на эффект гемодилюции, т.е. связь гипоальбуминемии с беременностью. Суррогатный критерий диетического потребления белка – мочевина крови – оставался относительно стабильным на протяжении всего наблюдения. Все пациентки имели высокую приверженность проводимой терапии. Следует подчеркнуть отсутствие сообщений о каких-либо побочных эффектах малобелковой диеты при применении комплекса незаменимых кето-/аминокислот, и ни в одном случае не отмечено появления ги-

перкалиемии и гиперкальциемии, хотя контроль был самым тщательным. Внутриутробное развитие детей не отличалось от результатов других исследований беременных с ХБП, родоразрешение выполнено при сроках беременности от 28 до 35 нед (медиана 32). При последующем наблюдении от 1 мес до 7,5 лет после родов все дети развивались нормально и на момент анализа были здоровы.

G.Piscoli и соавт. [16] считают, что полученные ими данные свидетельствуют о безопасности и отсутствии негативного воздействия такой лечебной малобелковой диеты с применением комплекса незаменимых кето-/аминокислот на мать и плод. Дальнейшие исследования позволяют однозначно высказаться обо всех эффектах малобелковой диеты у беременных с ХБП.

Успешный опыт использования малобелковой диеты с применением комплекса незаменимых кето-/аминокислот у беременных с ХБП позволяет сформулировать следующие рекомендации.

- Беременным женщинам с ХБП III–IV стадий, и/или протеинурией более 1 г/сут, и/или нефротическим синдромом показано ограничение содержания белка в суточном рационе до 0,6–0,7 г/кг в сутки.
- Малобелковая диета приносит больше эффекта, если начинается в первой половине беременности (до 20-й недели).
- Малобелковую диету следует назначать только пациенткам, которые согласны следовать и аккуратно выполнять диетические предписания.
- Малобелковая диета должна обязательно включать полноценные белки, содержащие все незаменимые аминокислоты (наиболее ценные – яичный белок и белок мяса птицы), при этом общее суточное потребление белка должно быть фиксировано.
- При малобелковой диете следует назначать оптимальный комплекс незаменимых кето-/аминокислот (Кетостерил®: 1 таблетка на 8 кг массы тела в I и II триместре беременности и 1 таблетка на 5 кг массы тела в III триместре).
- Беременные пациентки, соблюдающие малобелковую диету, должны находиться под динамическим амбулаторным, а при необходимости – стационарным наблюдением акушера-гинеколога, нефролога, диетолога.

Жидкость

Необходимость в ограничении приема жидкости возникает в рамках борьбы с АГ. Скорее, речь идет о необходимости ограничить потребление поваренной соли, поскольку именно она вызывает жажду и приводит к задержке жидкости в организме [5, 17]. Прием жидкости – это не только питье: подавляющее большинство готовых продуктов, особенно фрукты, ягоды

Таблица 3. Состав препарата Кетостерил® (1 таблетка)

Компонент	Количество, мг
Изолейцина α-кетоаналог, кальциевая соль	67
Лейцина α-кетоаналог, кальциевая соль	101
Фенилаланина α-кетоаналог, кальциевая соль	68
Валина α-кетоаналог, кальциевая соль	86
Метионина α-гидроксиданалог, кальциевая соль	59
L-лизина моноацетат	105
L-треонин	53
L-триптофан	23
L-гистидин	38
L-тирозин	30
Итого незаменимых кето-/аминокислот	630
Азот	36
Кальций	50 (1,25 ммоль)

и овощи, более чем наполовину состоят из воды. Даже с учетом образования эндогенной воды в процессе метаболизма жиров и углеводов и потери ее с кожного и слизистого покровов подсчитать количество жидкости, поступившей в организм беременной женщины за сутки, трудно. При контроле над водным режимом следует ориентироваться на ежедневное изменение массы тела.

Натрий

В течение беременности возникает положительный баланс натрия. Ежедневно в организме женщины задерживается 2–6 ммоль натрия, к концу беременности накапливается до 20. У здоровой беременной для сохранения баланса натрия требуется ежедневное его поступление в организм около 30 ммоль. У беременных пациенток с ХБП может иметь место дополнительная задержка натрия в организме, которая является главной причиной АГ и некоторых других серьезных осложнений [2, 3, 7, 17].

Беременным женщинам при наличии почечной патологии показано ограничение потребления поваренной соли до 5–6 г/сут. Для правильной реализации данной рекомендации следует готовить пищу без соли, а затем – досаливать ее разрешенным количеством. С целью ограничения потребления натрия целесообразно избегать продуктов с высоким его содержанием: соевый соус, морская соль, чипсы, крекеры, большинство сортов сыра, готовые приправы, консервированные продукты, обработанное мясо (ветчина, бекон, колбасы), а также замороженные обеды (если на этикетке нет указания «с низким содержанием натрия»), консервированные или обезжиренные супы, пюре, готовые продукты (салаты, полуфабрикаты) и фастфуд (хот-доги, шаурма).

Для улучшения вкусовых качеств блюд, приготовляемых без соли, в них добавляют перец, травы, лавровый лист, ванилин, а также используют кисло-сладкие соусы, сметанные, овощные и фруктовые подливки, лимонную кислоту. Например, вместо соли в отварную рыбу можно добавить гвоздику, душистый перец, в тушеное мясо – базилик; в отварной или жареный картофель – лук или чеснок.

Калий

Снижение потребления калия до 2–4 г/сут рекомендуется беременным с III и IV стадиями ХБП [5]. Такая рекомендация достигается путем ограничения продуктов, богатых калием. К ним относятся сухофрукты, картофель, бобовые (горох, стручковая фасоль), баклажаны, кабачки, помидоры, зелень, фруктовые соки, орехи, какао, шоколад, бананы, дыня, киви, черная смородина. Довольно много калия в рыбе и мясе (меньше – в птице и яйцах). Мало калия содержится в белокочанной капусте, огурцах, луке, тыкве, хлебе (без отрубей), чернике, голубике, бруснике, ежевике, яблоках, грушах, а также в макаронных изделиях, в выпечке, в отварном рисе, в

большинстве сортов сыра (но в последнем много фосфора и поваренной соли).

Можно уменьшить количество калия в овощах, предварительно вымочив их в воде в течение 12 ч, несколько раз сменяя воду.

Фосфор

Беременным с ХБП III и IV стадий необходимо ограничивать потребление фосфора. Выбирая продукты, нужно ориентироваться на соотношение в них фосфора и белка – так называемый фосфорно-белковый коэффициент, который выражается отношением фосфор/белок (мг/г).

К продуктам с нежелательно высоким фосфорно-белковым коэффициентом относятся:

- молоко и молочные продукты, сыр, запеканка, йогурт;
- сушеные бобы, горох, фасоль, чечевица, греча;
- горячий шоколад, пиво, кока-кола.

Относительно мало фосфора содержится в продуктах из пшеничной муки, но много в мясных субпродуктах – почках, печени, легких и т.д. Относительно низкий фосфорно-белковый коэффициент имеют некоторые виды рыбы, такие как треска, судак, щука, лещ, карп, карась, сом; остальные виды рыбы с высоким фосфорно-белковым коэффициентом. Богата белком при невысоком уровне фосфора зернистая икра кеты.

Продукты с высоким содержанием фосфора представлены в табл. 4.

Кальций

Беременность оказывает существенное влияние на обмен кальция. Во-первых, развивающаяся при беременности клубочковая гиперфильтрация приводит к физиологической гиперкальциурии. Во-вторых, значительное количество кальция из организма матери переходит в организм плода, где он используется как пластический материал для формирования скелета, нервной системы, сердца, мышц, органов зрения и слуха. Наконец, кальций принимает активное участие в клеточном метаболизме у плода. В свою очередь, ХБП III–IV стадии ассоциируется с развитием гипокальциемии вследствие снижающейся продукции активной формы витамина D в почках.

Известно, что внутриутробный дефицит кальция оказывает негативное влияние на здоровье ребенка после рождения, приводя к развитию костной патологии и повышая риск возникновения АГ [18, 19]. Все это обосновывает повышенную потребность в кальции у беременных с ХБП, которая составляет 1100–1300 мг/сут. Для предупреждения кальциевой недостаточности этим пациентам рекомендуется сбалансированный прием продуктов, богатых кальцием (но при сниженной функции почек и склонности к гиперфосфатемии прием молочных продуктов ограничивается), и препаратов кальция совместно с витамином D.

Калорийность рациона

Во время беременности должны быть предприняты усилия для поддержания адекватного потребления калорий с увеличением калорийности рациона на 100–300 ккал/сут с 12–14-й недели беременности в соответствии с физической активностью (уменьшается в случае длительного постельного режима). Считается необходимым потребление 30–35 ккал/кг в сутки (на упаковке практически каждого продукта указывается его энергетическая ценность) [5, 16]. Для увеличения энергетической ценности пищи разрешается обжарить приготовленные в отварном виде продукты.

Чтобы вызвать аппетит, рекомендуется не только пряная зелень, но и в ограниченном количестве клюквенный, лимонный, апельсиновый, смородиновый, брусничный напитки.

Таблица 4. Продукты, богатые фосфором

Молочные продукты	Сыры, сыровые массы, сгущенное молоко с сахаром и без сахара, молоко, йогурты и т.д.
Субпродукты	Печень, почки, сердце и т.д.
Яичный желток	
Рыба	Копченая рыба, скумбрия, сардины, форель, икра горбуши, икра осетровая
Плоды	Грибы, орехи, семечки
Напитки	Молочные и шоколадные
Хлебные продукты	Отруби, пшеничные лепешки. Шоколадное печенье, торт

Заключение

Беременные женщины, страдающие ХБП, относятся к группе высокого риска развития разнообразных осложнений у матери и плода, а также прогрессирующая ХБП. Диетотерапии принадлежит важная роль в комплексном ведении таких пациенток, и для ее широкого внедрения целесообразно:

1. Проведение образовательной программы для акушеров-гинекологов, нефрологов, терапевтов.
2. Проведение образовательной программы для женщин репродуктивного возраста и беременных, страдающих ХБП, с целью разъяснения роли диетотерапии для пролонгирования беременности и торможения прогрессирующей ХБП.
3. Формирование психологического настроя у женщин, необходимого для долгосрочного следования диетическим рекомендациям.
4. Контроль за энергетическим потенциалом диеты и качественным составом пищи соответственно физической активности и функции почек.
5. Регулярный контроль психологических, антропометрических, метаболических параметров и функционального состояния почек.

Рациональная организация питания с ограничением белка, назначением комплекса незаменимых кето-/аминокислот, оптимальным потреблением жидкости и электролитов и с достаточной калорийностью рациона способствует успешному вынашиванию беременности и родоразрешению у женщин с ХБП.

Литература

1. Nevis I, Reistma A, Dominic A et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 11: 2587–98.
2. Conrad KP. Mechanisms of renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 438–48.
3. Piccoli GB, Attini R, Vasario E et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 844–55.

4. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клиническая нефрология*. 2012; 4: 4–26.
5. Смирнов АВ., Кучер АГ., Каюков ИГ., Есаян АМ. Руководство по лечебному питанию для больных хронической болезнью почек. СПб. – Тверь: Триада, 2009.
6. Fouque D, Laville M. Low protein diet for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001892.
7. Mitch WE. Dietary therapy in CKD patients – the current status. *Am J Nephrol* 2005; 25: S7–S8.
8. Walser M, Mitch WE, Maroni BJ et al. Should protein intake be restricted in pre-dialysis patients? *Kidney Int* 1999; 55: 771–7.
9. Aggett PJ, Bresson J, Haschke F. Recommended Dietary Allowances (RDAs), Recommended Dietary Intakes (RDIs), Recommended Nutrient Intakes (RNIs), and Population Reference Intakes (PRIs) are not «recommended intakes». *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 236–41.
10. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Clinical Guideline*. London: RCOG Press; 2008. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman.
11. Symonds ME, Stephenson T, Gardner DS et al. Long-term effects of nutritional programming of the embryo and fetus: mechanisms and critical windows. *Reprod Fertil Dev* 2007; 19: 53–63.
12. Kaput J, Rodrigues RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics* 2004; 16: 166–77.
13. Christian P, Stewart CP. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *J Nutr* 2010; 140 (3): 437–45.
14. Alistair SW, Campbell-Brown M, Haselden S et al. High meat, low carbohydrate diet in pregnancy: relation to adult blood pressure in the offspring. *Hypertension* 2001; 38: 1282–8.
15. Gormican A, Valentine J, Satter E. Relationships of maternal weight gain, prepregnancy weight and infant birth weight. *J Am Diet Assoc* 1980; 77: 662–4.
16. Piccoli GB, Attini R, Vasario E et al. Vegetarian supplemented low-protein diets. A safe option for pregnant CKD patients: report of 12 pregnancies in 11 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (1): 196–205.
17. Harrison M, Langley-Evans SC. Intergenerational programming of impaired nephrogenesis and hypertension in rats following maternal protein restriction during pregnancy. *Br J Nutr* 2009; 101: 1020–30.
18. Стенникова О.В., Санникова Н.Е. Патофизиологические и клинические аспекты дефицита кальция у детей. Принципы его профилактики. *Вопр. совр. педиатрии*. 2007; 6 (4): 59–66.
19. Belizan JM, Villar J, Bergel E et al. Long-term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring: follow up of a randomized controlled trial. *Brit Med J* 1997; 315: 281–5.

Приложение 1

Примерный подсчет содержания белка в продуктах

Примерный подсчет содержания белка в продуктах может быть проведен с использованием единиц белка.

За одну единицу белка высокой биологической ценности принимается масса белка, равная 6 г. Одной такой единице соответствует:

- 25 г отварного/жареного мяса или птицы;

- 30 г рыбы;
- 25 г морепродуктов;
- 45 г котлет из мяса или птицы;
- 1 яйцо;
- 25 г сыра твердых сортов;
- 1 чашка молока или кисломолочного продукта;
- 30 г творога;
- 200 г сметаны.

За одну единицу белка низкой биологической ценности принимается масса белка, равная 2 г. Одной такой единице соответствует:

- 30 г хлеба;
- 80 г каши;
- 50 г готовых макаронных изделий;
- 100 г сырых овощей;
- 120 г готовых овощей.

Приложение 2

Диетические рекомендации для беременных женщин с ХБП*

Разрешается	Не разрешается
Белый (обычный) хлеб – 50 г/сут. Бессолевого хлеба (если выпекать самостоятельно) – 250 г/сут	Мясные, рыбные, куриные, грибные бульоны
Макаронные изделия (обычные) 1 раз в неделю – 200 г	Колбасы, сосиски, сардельки, копчености
Низкобелковые макаронные изделия допускаются 2–3 раза в неделю (в качестве гарнира или для приготовления супа)	Мясные и рыбные консервы
Вегетарианский суп с крупами (рис, саго) и овощами – 250 мл/сут	Готовые паштеты
Блюда из мяса (говядина, телятина) и птицы (индейка, курица) в вареном виде – 60 г/сут	Газированные напитки
Блюда из рыбы (вместо мяса) – 60 г/сут (в отварном виде, после отваривания можно запечь)	
Блюда и гарниры из овощей: картофель – 300 г/сут, овощи – 500 г/сут	
Блюда и гарниры из круп: саго, рис и другие; бобовые ограниченно	
Блюда из яиц – желтки не более 3 в неделю	
Фрукты и ягоды в счет жидкости (ограничивают при сахарном диабете, ожирении и склонности к гиперкалиемии)	
Молоко и кисломолочные продукты – 150–200 мл/сут (1 стакан). Творог – 100 г/сут	
Сливочное масло – 20 г/сут. Растительное масло – 30 г/сут	
Чай, фруктовые и овощные соки, отвар шиповника – диурез за предыдущие сутки + 400 мл (при склонности к гиперкалиемии – ограничивают)	

Приложение 3

Варианты меню со сниженным диетарным потреблением белка*

Наименование блюда	Выход готового блюда, г
1-й день	
Завтрак	
Хлеб пшеничный	100
Масло сливочное крестьянское	10
Джем из черной смородины	30
Каша рисовая молочная (молоко на 1 порцию – 100 г)	200
Чай с сахаром	200/20
Второй завтрак	
Печенье сахарное	25
Груша свежая	150
Обед	
Хлеб ржаной	70
Салат из свеклы и яблок с растительным маслом	70/10
Суп из сборных мелко шинкованных овощей вегетарианский со сметаной	350/8
Бефстроганов из отварного мяса	60/50
Макаронные изделия отварные	200
Кисель из сушеной черники	200
Полдник	
Булочка печеная	100
Отвар шиповника	200
Ужин	
Хлеб пшеничный	100
Масло сливочное крестьянское	10
Салат из белокочанной капусты, моркови и яблок с растительным маслом	65/10
Пюре картофельное	200
Чай с сахаром	200/20
Итого за день по меню: белки – 50,5 г; жиры – 107,8 г; углеводы – 389,7 г; энергия – 2803 ккал; фосфор – 1032 мг	
2-й день	
Завтрак	
Хлеб пшеничный	100
Масло сливочное крестьянское	10
Каша манная молочная (молоко на 1 порцию – 100 г)	200
Яйцо вареное	1 штука
Чай с сахаром	200/20
Второй завтрак	
Яблоки печеные	200
Обед	
Хлеб ржаной	70
Салат из моркови с растительным маслом	70/10
Щи из свежей капусты вегетарианские со сметаной	350/8
Плов из риса с отварным мясом	200/60
Кисель из вишни	200
Полдник	
Булочка с изюмом печеная	100
Сок фруктовый	150
Ужин	
Хлеб пшеничный	100
Масло сливочное крестьянское	10
Салат из свежих помидоров с растительным маслом	60/10
Овощи тушеные	250
Чай с сахаром	200/20
Итого за день по меню: белки – 50,45 г; жиры – 101,8 г; углеводы – 388,06 г; энергия – 2754 ккал; фосфор – 1031 мг	
3-й день	
Завтрак	
Хлеб пшеничный	100
Масло сливочное крестьянское	10
Джем абрикосовый	20
Каша из овсяных хлопьев «геркулес» молочная (молоко на 1 порцию – 100 г)	200
Чай с сахаром	200/20

Наименование блюда	Выход готового блюда, г
Второй завтрак	
Груша свежая	150
Обед	
Хлеб ржаной	70
Салат из свеклы с растительным маслом	65/5
Суп вегетарианский с вермишелью со сметаной	350/8
Тефтели мясные паровые	80
Сложный овощной гарнир (картофельное пюре с зеленым горошком)	140/30
Компот из свежих яблок	200
Полдник	
Пирожок с капустой печеный	100
Сок фруктовый	150
Ужин	
Хлеб пшеничный	100
Масло сливочное крестьянское	10
Салат из свежих огурцов с растительным маслом	60/10
Каша гречневая рассыпчатая	200
Чай с сахаром	200/20
Итого за день по меню: белки – 51,12 г; жиры – 103,2 г; углеводы – 390,1 г; энергия – 2672 ккал; фосфор – 1032 мг	

*Рекомендуются в питании лечебно-диетические низкобелковые продукты, назначение лекарственного комплекса незаменимых кето-/аминокислот.

Тест на беременность: история и современность

Д.В.Волкова

ГБУЗ Городская клиническая больница №72 Департамента здравоохранения г. Москвы

Пожалуй, каждая женщина, живущая половой жизнью, хотя бы раз в жизни делала тест на беременность. Согласно исследованиям¹ около 80% российских женщин для определения беременности предпочитают использовать домашние тесты вместо ультразвукового исследования (УЗИ). От точности теста и скорости проявления результата зависит многое, поэтому фармкомпании готовы предоставить женщине большой выбор современных и удобных тестов.

Из глубины веков

На протяжении всей истории человечества женщины хотели знать, беременны они или нет – от этого зависела история не только одной семьи, но иногда и всего государства. Не имея в своем распоряжении результатов работ высоких технологий (определения хорионического гонадотропина человека – ХГЧ), в древности будущие матери старались узнать в возможном появлении на свет ребенка всеми правдами и не-

правдами – способами, кажущимися на сегодняшний день не только смехотворными, но и достаточно опасными.

Еще в древнеегипетском папирусе, датированном 1350 г. до н.э., был описан способ диагностики беременности (это и было первой попыткой определить беременность до появления очевидных признаков) – женщина должна была помочиться на зерна пшеницы или ячменя. Если хотя бы одно зерно прорастало, женщина скоро должна была стать матерью. Если же не прорастало ничего, беременности не было. Причем если прорастал ячмень, то ждали мальчика, а если пшеница – то девочку. Результаты семья могла получить лишь через несколько недель. Самое интересное то, что 40 лет назад этот метод нашел свое объяснение. В 1963 г. исследователи решили найти объяснение происходящему и выяснили, что в 70% этот тест действительно показывал, беременна ли женщина, а все из-за повышенного содержания в моче будущей мате-

¹Исследование, проведенное компанией Swiss Precision Diagnostics GmbH в 6 городах России среди женщин от 18 до 45 лет при помощи онлайн-интервью.

ри эстрогена – он-то и ускорял рост семян. Объяснение зависимости роста того или иного знака от пола эмбриона ученые дать так и не смогли.

Гиппократ считал, что беременная матка закрывается, поэтому, если вставить во влагалище луковицу на ночь, на утро изо рта беременной не будет ощущаться неприятного запаха. Матка же без эмбриона открыта, поэтому запах лука проникал из матки в ротовую полость как по аэродинамической трубе.

Начиная со Средневековья многие болезни диагностировали по цвету, запаху и прозрачности мочи. По этим же признакам определяли и беременность. Найден документ, датированный 1552 г., в котором моча будущей матери описывалась следующим образом: «Прозрачная, от бледно-лимонного до почти прозрачного цвета, с пеной на поверхности». В конце XVII в. врачи определяли «положение» женщины совсем уж сложным способом: нужно было смочить кусок ткани в моче и поджечь его. Если женщине неприятен запах горелой ткани, значит, скоро она станет матерью.

Наконец, в 1890-х годах ученые занялись поиском точных и быстрых способов определения беременности. Первый шаг сделал английский физиолог Эрнест Генри Старлинг. Он ввел понятие «гормон», под которым ученый подразумевал всю деятельность желез внутренней секреции.

В 1920-х годах ученые обнаружили, что в крови и моче беременной женщины появляется ХГЧ. Тогда же и был создан первый научно обоснованный тест на беременность. Немецкие ученые Бернхард Цондек и Зельмар Ашхайм вводили мочу женщины крольчихе или мышке, затем через 100 ч (4 дня) проверяли яичники животных – если в них происходили изменения, женщина была беременна. Фраза «крольчиха умерла» («the rabbit died») означала положительный результат теста (хотя все животные погибали на секционном столе). Реакция Ашхайма–Цондека хоть и была более точным способом определения беременности, однако требовала длительного ожидания результатов и определенной подготовки специалистов, проводящих тест.

Чуть более быстрый, хоть и похожий на своего предшественника тест придумали 20 лет спустя – женскую мочу вводили лягушке, и если та начинала метать икру в последующие 24 ч после инъекции, то женщина была беременна. Несмотря на то что этот способ был гораздо гуманнее и быстрее, чем предыдущие, однако не устраивал ни ученых, ни будущих матерей. На этом эксперименты над животными прекратились, и исследователи стали разрабатывать принципиально новый тип тестов.

В 1950-60-е годы из человеческой крови выделили поликлональные антитела, количество и качество которых ученые смогли измерить с помощью радиоиммуноанализа. Чуть позже исследователи выделили этим способом и ХГЧ. В течение 10 лет метод совершенствовался, наконец, удалось получить тест, который определял ХГЧ в течение всего 2 ч. В 1972 г. сотрудники Национального института здоровья США выделили два подвида ХГЧ и создали антисыворотку для измерения гонадотропина. Год спустя Джерольд Швайбер смог сделать тест общедоступным. А еще через пару лет американская комиссия по контролю лекарственных препаратов одобрила выпуск первого в мире домашнего теста на беременность. Он был очень сложен в применении и представлял собой настоящую химическую лабораторию: женщина получала набор реактивов и с помощью капелек и пробирок должна была провести девятиступенчатую реакцию. Результат она могла получить через 2 ч.

В 1985 г. швейцарская компания Swiss Precision Diagnostics GmbH выпустила первую в мире систему тестов на беременность Clearblue. Она была достаточно точной и могла предоставить результат всего лишь через 30 мин. А тремя годами позже эта же компания изобрела технологию иммуноферментного анализа на тест-полосках. С этого и началась эра современных тестов на беременность, как домашних, так и лабораторных. Теперь женщина могла получить результат уже через 3 мин после начала проведения теста. В 1996 г. компания представила одноминутный тест, а в 2003 г. – цифровой тест с индикатором срока зачатия.

Принцип работы

Определение беременности основано на реакции тест-системы с β -субъединицей ХГЧ, которую продуцирует ткань трофобласта. ХГЧ в крови определяют уже через 24 ч после имплантации оплодотворенной яйцеклетки при концентрации 5 МЕ/л², в моче – на 2 сут позже. Физиологическая роль ХГЧ заключается в стимуляции синтеза прогестерона желтым телом на ранних стадиях беременности. Считают также, что ХГЧ стимулирует синтез тестостерона мужскими половыми железами плода и оказывает воздействие на кору надпочечников эмбриона. При нормально протекающей беременности содержание ХГЧ удваивается каждые 2–3 сут и на день первой пропущенной менструации составляет 50–100 МЕ/л. Максимальный уровень ХГЧ (30 000–100 000 МЕ/л) отмечают на 60–80-е сутки после последней менструации, после чего происходит снижение его концентрации до 5000–10 000 МЕ/л на 120-е сутки. Эта концентрация ХГЧ в крови беременной сохраняется вплоть до родоразрешения².

Многообразие тестов

Сейчас в аптеке фармкомпаниями предлагают разные варианты тестов на беременность – от самого простого до самого «умного». В целом все они достаточно легки в использовании и быстро показывают результат. Но все же между ними есть различия.

Тестовые полоски, или стрип-тесты. Это самый простой и дешевый способ определения беременности – женщина должна опустить полоску в емкость с мочой. Чувствительность такого теста – от 25 до 10 мМЕ/мл, цена – 10–100 руб. Тест с чувствительностью 10–15 мМЕ/мл можно использовать за 2–3 дня до предполагаемого начала менструации, 20–25 мМЕ/мл – с 1-го дня задержки. Несмотря на доступность, такие тесты не очень нравятся женщинам, поскольку вероятность ошибки довольно велика, а заявленные чувствительность и точность часто не соответствуют действительности. Если погрузить тест-систему слишком глубоко в емкость с мочой или держать полоску дольше указанного на упаковке времени, результат может оказаться неверным. Кроме того, вторая полоска окажется слабой, если женщина слишком быстро вынула тест. Иногда женщины путают, что именно означает беременность – одна полоска или две. Кроме того, женщине приходится искать емкость для мочи, а это не всегда удобно, когда результат нужен срочно.

Чуть более достоверный способ определения беременности – **планшетный тест, или кассета**. С помощью маленькой пипетки, продающейся в комплекте с тестом, женщина наносит каплю мочи в специальное окошко, как только жидкость достигнет реактива, она узнает о беременности по окраске соседнего окошка. Этот способ исключает ошибки тест-полосок, однако женщинам тоже неудобно пользоваться столь сложной системой.

²Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа; с. 125.

Самым удобным оказался цифровой **струйный тест на беременность**, поскольку для определения беременности с его помощью не нужно искать чистую сухую емкость для мочи или пользоваться пипеткой. Нужно всего лишь помочиться на тест в течение нескольких секунд, и результат не заставит себя ждать. Преимущества «умных» тестов, например, теста Clearblue, однозначны.

- Тест дает однозначный легко читаемый ответ «+» или «-» на цифровом дисплее (Clearblue Digital). Теперь не нужно вспоминать, что означают две полоски (по статистике каждая четвертая женщина неправильно читает результаты таких тестов).
- Тест Clearblue Digital – первый и единственный в мире тест, который сообщает срок беременности (1–2, 2–3 и 3+ недели после зачатия) на основании концентрации ХГЧ в крови. Таким образом, он делает не только качественный, но и количественный анализ. Точность индикатора в определении даты зачатия составляет 92%. Дисплей показывает результаты в течение 24 ч.
- Обычно рекомендуется проводить тестирование с предполагаемого дня начала менструации. Но тест Clearblue настолько чувствительный, что проводить тестирование можно уже за 4 дня до ожидаемого начала цикла. Ведь на ранних сроках беременности уровень ХГЧ быстро увеличивается. Во время клинических испытаний с пробами, взятыми у женщин на ранних сроках беременности, тесты Clearblue Digital показали следующие результаты: 55% женщин получили результат «беременна» за 4 дня до предполагаемого начала менструации, 86% – за 3, 97% – за 2 и 98% – за 1 день.

- Тесты Clearblue точны на 99%, если женщина использует его в 1-й день задержки менструации. Таким образом, он точен так же, как и УЗИ. Показатель недель на 97% совпадает с результатом более позднего ультразвукового исследования. В ходе сравнения результатов 187 женщин (1–2, 2–3 и 3+ недель после зачатия) и результатов УЗИ разница составила +/-5 дней.

Особенности использования

Пользоваться тестом очень просто. Нужно снять колпачок с пробоотборника и поместить его под струю мочи на 5 с. Можно поместить его же в емкость с мочой на 20 с. Через 1–3 мин на дисплее отразится результат – в течение этого времени тест можно просто положить на стол. Для более точного результата женщине можно взять утреннюю мочу (поскольку концентрация гонадотропина в ней выше) и не пить слишком много жидкости накануне исследования. Прием гормональных контрацептивов, кломифена цитрата или обезболивающих не влияет на результаты теста. У женщин в менопаузе или перименопаузе может быть получен ложноположительный результат. При тестировании таких женщин с помощью теста для определения срока беременности Clearblue из разных партий было получено в среднем 0,2% результатов «есть беременность» с диапазоном от 0 до 0,5% для разных партий. Все ложные результаты были получены у женщин старше 50 лет.

Современные тесты весьма информативны – определяют и наличие беременности, и дату зачатия, что поможет спланировать женщине свою жизнь и здоровую беременность.

Синдром хронической тазовой боли, ассоциированный с герпес-вирусной инфекцией, как междисциплинарная проблема

Н.И. Тапильская

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) составляет не менее 15% от всей патологии, с которой женщина обращается к гинекологу. В настоящее время отсутствуют четкие критерии диагностики и, как следствие, оптимальные схемы лечения данного заболевания. К основным этиологическим факторам СХТБ относятся эндометриоз, аденомиоз, воспалительные заболевания органов малого таза, спаечная болезнь органов малого таза, синдром раздраженной кишки. Однако удельный вес органической гинекологической патологии, формирующей СХТБ, не превышает 5%. Изнуряющие тупые боли внизу живота выводят в тупик врача акушера-гинеколога, попытки выявить бактериальный агент, иногда совместно с урологом, назначение антибактериальной терапии оказываются малорезультативными. Общение с пациенткой заканчивается диагнозами «наружный генитальный эндометриоз», «аденомиоз», за которыми следует малооправданная тактика хирургических инвазивных вмешательств. Невролог, как правило, устанавливает диагноз «люмбалгия» и назначает курс нестероидных противовоспалительных, противосудорожных и/или нейротропных препаратов [1].

Герпетическая инфекция относится к разряду трудно управляемых инфекционных болезней, создающих комплекс проблем медицинского, социального и психологического характера. Это обусловлено повсеместным распространением вируса простого герпеса (ВПГ), его нейротропностью, способностью длительно сохраняться в латентной форме, реактивироваться в виде клинических и, что дискутируется учеными, субклинических форм. Профилактика инфекции малоэффективна за счет частого бессимптомного инфицирования, особенно при инфицировании ВПГ 2-го типа, убиквитарного распространения вируса у сексуально активной части населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 90% населения земного шара имеют проявления герпетической инфекции, а смертность от этих инфекций находится на втором месте после вирусного гепатита. По европейским данным, число серопозитивных пациентов, инфицированных ВПГ 1 и 2-го типа в возрасте до 40 лет, составляет 53 и 13% соответственно [2]. По данным серологических исследований, около 80% взрослого населения имеют антитела к ВПГ 1 и 2-го типов [3].

ВПГ обладает свойствами как острой инфекции, так и возбудителя с хроническим персистирующим течением, однако данная инфекция, как правило, имеет латентную форму течения, а симптоматическое течение рецидивов инфекции имеет место у меньшего количества инфицированных. Однако при атипичной форме инфекции или ее рецидива, где на первый план выходят симптомы нарушения других органов и систем (например, синдром нейропатической боли при атипичной реактивации герпетической инфекции, неспецифические симптомы нарушения функции желудочно-кишечного тракта при его поражении ВПГ-инфекцией и т.д.), пациент практически всегда лишен возможности получить этиотропную терапию. С другой сторо-

ны, при генетической предрасположенности к ВПГ и/или у иммунокомпрометированных пациентов реактивация латентной инфекции может вызвать серьезные изолированные или распространенные неврологические нарушения с различной топической локализацией поражения: радикулит (наиболее частое), энцефалит, менингит и т.д. [4].

Реактивация ВПГ 1 и 2-го типа, сопровождающаяся нарушением функций органов и систем, синдромом хронической боли, изменением психоэмоционального статуса пациентов, приводит к значительному снижению качества жизни и нарушению психического здоровья. Наиболее часто реактивация герпетической инфекции сопровождается выраженным дискомфортом и болевым синдромом (БС) различной вариабельности, причем при атипичном течении или обострении герпетической инфекции кожных проявлений может не быть. По длительности и особенностям развития БС при обострениях ВПГ выделяют хроническую боль и постгерпетическую невралгию [5].

Особенности

Особая атипичная форма генитального герпеса – нейропатическая. При этом не выявляется никакой другой симптоматики, кроме жалоб на боли различной интенсивности по ходу пораженных веток нервов наружных половых органов, ягодиц и нижних конечностей, усиливающиеся при контакте с одеждой, физической нагрузке, переутомлении. С герпетической невралгией тазового нервного сплетения часто связан тазовый ганглионеврит, который проявляется диспареунией, вариабельным БС. Эти формы генитального герпеса очень трудно поддаются лечению и требуют не только больших доз противовирусных препаратов, но и применения средств патогенетической терапии [6].

Еще одна особая форма рецидива герпетической инфекции – асимптомный герпес, при котором в отсутствие клинических проявлений происходит активное выделение ВПГ с биологическими секретами, что имеет эпидемиологическое значение, заключающееся в инфицировании контактных лиц [3].

В литературе описан клинический случай хронической нейропатической боли, причиной которой явилось первоначальное поражение или дисфункция периферической нервной системы, где герпес-вирусная инфекция выступает триггером сформировавшейся патологии.

Клинический случай 1

Пациентка А., 45 лет, финка, замужем, обратилась к гинекологу в университетскую клинику Хельсинки с жалобами на сухость и жжение во влагалище, тупые боли в области правой половой губы и правом бедре. Вышеуказанные жалобы беспокоят в течение 4 лет, заболела остро, рецидивы болезни отмечаются 1–3 раза в год, за это время появилась непереносимость к холоду ввиду крайней чувствительности ног большие справа. Акушерский анамнез: 3 беременности, 1 роды, 2 выкидыша.

Обследовалась у гинеколога, бактериальные инфекции, передаваемые половым путем, не обнаружены, парацетамол и другие нестероидные противовоспалительные препараты оказались неэффективны. Передана для дальнейшего лечения неврологу, диагноз невролога «хроническая невропатическая боль в правой крестцовой области». Выполнена магнитно-резонансная томография позвоночника, антитела к боррелиозу – патологии не выявлено. Неврологом назначено лечение: амитриптилин 40 мг/сут, трамадол, 2% гель с лидокаином во влагалище – через 2 нед лечения боль усилилась и появилась везикулярная сыпь в промежности, отделяемое из везикул было направлено на исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выявлен ВПГ 1-го типа [7].

Появляется все больше данных за наличие латентных ВПГ-инфекций в центральной нервной системе (ЦНС), где вирус поражает лобные, теменные и височные доли [4]. Например, по данным недавно выполненного исследования, толщина серого вещества в префронтальной коре и передней части поясной коры (anterior cingulate cortex, участок ЦНС, являющийся частью лимбической системы и участвующий в обработке эмоций, внимания, автономного и моторного контроля) головного мозга достоверно меньше у ВПГ-серопозитивных больных шизофренией по сравнению с серонегативными [8]. Как известно, именно лобная и теменная доли вместе с соматосенсорными участками S1 и S2 коры, островной долей и поясной корой играют важную роль в процессах восприятия боли [9]. Дисфункция ЦНС является наиболее вероятным объяснением.

Клинический случай 2

Пациентка Р., 38 лет, обратилась с жалобами на колющие, ноющие боли в нижних отделах живота, пояснице, паховой области, внутренней поверхности бедер. Боли носят рецидивирующий характер, количество обострений до 3–5 в год, преимущественно в холодное время года.

Из анамнеза известно, что в 2004 г. выполнена высокая субтотальная гистерэктомия без придатков в раннем послеродовом периоде по поводу гипотонического кровотечения, в 2006 г. – диатермокоагуляция шейки матки по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии III. По настоящее время сохраняются циклические менструальноподобные выделения. За последние 3 года – более 12 госпитализаций в гинекологические и хирургические отделения стационаров города по поводу выраженного БС. Диагнозы стационара: «кишечная колика», «мегадентит», «гематоцервикс, болевая форма», «гематометра», «пельвиоперитонит», «хронический аппендицит». Во время стационарного лечения получала анальгетики, спазмолитики, антибактериальную, инфузионную терапию, несколько раз выполнялось бужирование цервикального канала, дважды – диагностическая лапароскопия. Ранее консультирована гинекологом, диагноз «состояние после субтотальной гистерэктомии, диатермоэкцизии, СХТБ». Рекомендована симптоматическая терапия при болях. Консультирована неврологом, диагноз «вертеброгенная люмбалгия». Рекомендованы снижение массы тела, плавание в бассейне, анальгетики при болях, препарат Лирика в постоянном режиме. При выполнении второй диагностической лапароскопии хирургом обнаружены инъекция сосудов и необычные изменения париетальной брюшины малого таза, выполнена биопсия в связи с подозрением на туберкулез, результат гистологического исследования – воспалительные изменения брюшины. При морфологическом исследовании выявлены воспалительные изменения: нейтрофильная инфильтрация, повышение количества межэпителиальных лимфоцитов, лимфо-

плазмоцитарная инфильтрация. Пациентка направлена на дальнейшее консультирование к фтизиатру. При дальнейшем обследовании у фтизиатра данных, подтверждающих внегочную форму туберкулеза, не получено.

При физикальном осмотре у пациентки отмечаются типичные герпетические высыпания на ягодичной области. Методом ПЦР в мазке-соскобе подтвержден ВПГ 2-го типа.

Выставлен диагноз «рецидивирующий генитальный герпес, тяжелое течение».

Назначена этиотропная противогерпетическая терапия в супрессивном режиме – валацикловир (Валвир) 500 мг 1 раз в день в течение года. На фоне проводимой терапии в течение 12 мес пациентка жалоб не предъявляет.

Пациентки с невропатической болью, ассоциированной с герпес-вирусной инфекцией, относятся к разряду трудных пациентов, оказываясь одновременно «на стульях» у врачей двух или трех специальностей, теряя основной диагноз. В клинической практике врачи различных специальностей сталкиваются с пациентами, страдающими хронической болью, локализуемой в худшем случае в одной половине тела. Выполнение специальных методов исследования (компьютерная и магнитно-резонансная томография) практически никогда не определяет патологических изменений [10]. K.Kallio-Laine и соавт. продемонстрировали, что у ВПГ-позитивных пациентов реактивация вирусной инфекции может сопровождаться невропатической болью различной выраженности и интенсивности с широкой вариабельностью топической локализации [11].

В период обострения герпетической инфекции в продромальном периоде около 70–80% пациентов предъявляют жалобы на боль, которая может носить постоянный или приступообразный характер, как правило, в области пораженных дерматомов, в зоне которых впоследствии при классическом течении заболевания появляются кожные высыпания. Интенсивность БС определяется степенью вовлеченности периферических нервов в патологический процесс. В большинстве случаев боль описывается как жгучая, стреляющая, колющая или пульсирующая, некоторые больные чувствуют боль только при прикосновении или жалуются на выраженный кожный зуд, нередко парестезии в пораженных участках.

При объективном осмотре могут быть выявлены расстройства чувствительности в виде гиперестезии, гипостезии или анестезии и др. Расстройство чувствительности в большинстве случаев ограничено областью поражения, однако весьма изменчивы по форме и интенсивности. Степень выраженности БС далеко не всегда коррелирует с тяжестью возможных кожных проявлений, которые могут отсутствовать при атипичном течении заболевания. При герпетическом поражении ганглиев пояснично-крестцовой области возникает боль, имитирующая панкреатит, холецистит, почечную колику, аппендицит, сальпингоофорит и другие острые воспалительные заболевания органов брюшной полости и малого таза [12]. В связи с развитием ганглиорадикулитов вызываются симптомы Нери, Лассега, Мацкевича, Вассермана. Характерной особенностью острой герпетической невралгии является аллодиния – боль, вызванная воздействием неболевого стимула, например прикосновением одежды [13].

У 10–20% больных возникает постгерпетическая невралгия, которая может длиться месяцы и годы, значительно снижая качество жизни. Выраженность острого БС увеличивается с возрастом. В практике гинеколога имеет значение факт того, что непосредственно женский пол и пожилой возраст являются факторами рис-

ка по сохранению боли. При постгерпетической невралгии восприятие боли пациентами может иметь крайне разнообразное описание: постоянная, спонтанная или периодическая, глубокая, тупая, давящая, колющая, стреляющая, жгучая или боль, похожая на удар током, боль при одевании или легком прикосновении.

БС, как правило, сопровождается нарушениями сна, потерей аппетита и снижением массы тела, хронической усталостью, депрессией, что приводит к социальной дезадаптации пациентов. В острой фазе реактивации герпетической инфекции БС носит смешанный (воспалительный и нейропатический) характер, в хронической фазе – это типичная нейропатическая боль [10].

Клинические проявления герпетической инфекции крайне разнообразны: несмотря на постулированную нейротропность, вирус также обладает практически универсальной эпителиотропностью, что клинически может проявляться в поражении роговицы, слизистых оболочек ротовой полости и половых органов, всех отделов желудочно-кишечного тракта (герпетические эзофагиты, энтериты, колиты, проктиты), брюшины, внутренних органов, особенно печени. Также имеются данные о герпетическом поражении эндотелия, клинически проявляющемся в виде мультиформной эритемы. Особенно тяжело герпетическая инфекция протекает у детей и иммунокомпрометированных лиц, поэтому в последнее время ВПГ и другие инфекции семейства *Herpesviridae* (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр) рассматриваются как оппортунистические инфекции, профилактика которых крайне необходима у пациентов из группы высокого риска перед началом лечения, обладающего иммуносупрессивным эффектом [3].

Клинический случай 3

Пациентка К., 33 года, обратилась с жалобами на привычную потерю беременности, постоянные тупые и тянущие боли в нижних отделах живота разной интенсивности.

В анамнезе 8 беременностей (1 – выкидыш, 1 – пузырный занос, 6 биохимических беременностей). Наблюдается у гинеколога с диагнозом «хронический сальпингоофорит», по поводу которого неоднократно назначалась антибактериальная, противовоспалительная и физиотерапия. Отмечает частые рецидивы генитального герпеса – более 6 раз в год, место излюбленной локализации – область крестца. Во время обострения герпетической инфекции использует местное лечение в виде мази с ацикловиром. Системная противовирусная терапия не назначалась из-за предполагаемого потенциального риска для плода ввиду ожидаемой беременности. Во время обследования по поводу бесплодия взят аспират из полости матки. Методом ПЦР в аспирационном материале обнаружен ВПГ 1-го типа.

В этом году была обследована у гастроэнтеролога, к которому обратилась с жалобами на примесь алой крови в кале, была выполнена фиброколоноскопия, после которой был установлен диагноз «обострение хронического язвенного колита». Получает Саломефальк, патогенетическую и симптоматическую терапию в течение длительного времени – без эффекта.

При обследовании выявлена ДНК ВПГ 1-го типа в плазме и, так как вирус обнаружен и в аспирационном материале тканей эндометрия, рекомендовано заморозить для ПЦР-диагностики часть биопсийного материала слизистой оболочки кишки. При исследовании биопсийного материала гастроэнтеролог исключил неспецифический язвенный колит. В биоптате слизистой кишки обнаружена как экспрессия антигенов ВПГ, так и ДНК ВПГ 1-го типа.

Выставлен диагноз «рецидивирующий генитальный герпес; герпетический колит; привычная потеря плода».

Назначена этиотропная противогерпетическая терапия в супрессивном режиме – валацикловир (Валвир) 500 мг 1 раз в день длительно. На фоне проводимой терапии в течение 18 дней купировались клинические проявления колита и БС. Применение валацикловира продолжено в супрессивном режиме в течение 3 мес с целью преградиварной подготовки.

Если герпетические поражения нижнего отдела генитального тракта, аногенитальной области, прямой кишки при генитальном герпесе не представляют труда в диагностике, то такие диагнозы, как герпетический эндометрит или сальпингофорит, гинекологами практически не выставляются, однако современные возможности лабораторной службы подтверждают наличие восходящих форм герпетической инфекции женских половых органов. Следует отметить, что диагностика острых воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта и внутренних органов герпетической этиологии ограничена возможностями лабораторной верификации диагноза с использованием инвазивных инструментальных методов, необходимых для забора материала, что оставляет право на выставление данных диагнозов лишь в высокооснащенных медицинских учреждениях [14].

В последние 2 года в научной литературе накапливаются сведения, что интерстициальный цистит как самостоятельная нозологическая форма, обозначенная в номенклатуре Международной классификации болезней 10, формирует патологию, обуславливающую СХТБ [15].

Несмотря на то, что этиологические факторы развития интерстициального цистита остаются окончательно не выясненными, зарубежные коллеги описывают случаи острой задержки мочи, ассоциированные с вирусной инфекцией, в том числе и герпетической, сопровождающиеся арефлексией детрузора. Характерно, что острая клиническая картина разворачивается на фоне хронической тазовой боли. Наличие герпес-вирусной инфекции в данных случаях подтверждено высокоинформативными методами лабораторной диагностики. Трудности диагностики причины острой задержки мочи у данных пациенток были связаны с отсутствием характерных герпетических высыпаний в момент физикального обследования. Стоит отметить, что при поражении ВПГ сакральных дерматомов S2–S4 нередко наблюдается нарушение функции мочевого пузыря по периферическому типу.

Клинический случай 4

Пациентка Н., 32 года, обратилась к гинекологу с жалобами на постоянные боли в нижних отделах живота с иррадиацией в нижние конечности, периодическое повышение температуры тела до субфебрильных значений, которая снижалась при приеме парацетамола и/или антибиотиков, также отмечалась гипералгезия кожи живота. Через 3 дня после очередного подъема температуры пациентка пожаловалась на появление затруднения при мочеиспускании и усилении боли.

В клиническом анализе мочи обнаружена гематурия, однако при этом биохимический анализ крови, посев крови, посев мочи, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза и компьютерная томография брюшной полости с контрастированием патологии не выявили. Через 2 нед после появления затруднений при мочеиспускании пациентке показана интермиттирующая самокатетеризация мочевого пузыря для купирования острой задержки мочи. Консультация урологом с выполнением уродинамического исследования диагностировало

атонию мочевого пузыря с отсутствием ощущения наполнения. При цистоскопии – гиперемия слизистой оболочки в области задней и боковой стенок мочевого пузыря. По данным электромиографии, функция сфинктеров не нарушена.

В ликворе и плазме методом ПЦР обнаружена ДНК ВПГ 1-го типа. Антитела иммуноглобулинов М и G к ВПГ 1-го типа были, соответственно, отрицательными и положительными, иммуноглобулины М и G к ВПГ 2-го типа и вирусу ветряной оспы были отрицательными.

Через 3 нед после начала обследования появились жалобы на отек левого века, офтальмологом выставлен диагноз «кератоувеит герпетической этиологии». Назначена системная противогерпетическая терапия. После 14 дней от начала терапии пациентка отметила отсутствие лихорадки, купирование БС, лабораторных данных за вирусемию ВПГ не было. Через 3 нед указанные жалобы полностью купированы [16].

При поражении ВПГ 2-го типа крестцовых ганглиев и/или сакральных дерматомов S2–S4, по данным электромиографии, достаточно часто нарушается функция тазовых органов, в частности уретральных и анальных сфинктеров. В литературе обозначен синдром Элсберга как острая задержка мочи при поражении нервов крестцового сплетения. Однако данный синдром в основном описан у больных опоясывающим герпесом и крайне редко – при поражении ВПГ 2-го типа, причем практически во всех описанных случаях имели место характерные кожные высыпания [17]. Приведенный клинический пример является одним из немногих случаев острой задержки мочи при атипичном течении герпетической инфекции, подтвержденным высокоинформативными методами лабораторной диагностики.

Многими авторами акцентируется, что герпетическую природу имеют многие этиологически не расшифрованные болезни. И еще у многих заболеваний герпетическая реинфекция из-за активации неспецифического противовирусного воспалительного ответа рассматривается как одно из возможных звеньев патогенеза. Например, в пользу роли воспаления в патогенезе радикулопатии свидетельствуют различные экспериментальные и клинико-лабораторные данные. Так, в структурах позвоночника, спинного мозга и периферической нервной системы имеются признаки нейродегенеративных процессов, наблюдаемых при воспалении, повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1 α , 1 β , 6, 8, фактора некроза опухоли α) и медиаторов воспаления (фосфолипаза A₂, лейкотриен B₄, тромбоксан, простагландин E₂) [18].

В настоящее время существуют 2 варианта терапии рецидивирующей герпетической инфекции: эпизодическая (циклическая) и превентивная (супрессивная). Эпизодическая терапия подразумевает пероральный прием препаратов в период продромы или в момент обострения инфекции. Этот метод используется у больных с редкими, клинически не выраженными обострениями или при наличии четко определяемого продромального синдрома. Эпизодическая терапия, несомненно, уменьшает тяжесть и продолжительность заболевания, успешна в короткий срок, но не предотвращает последующих рецидивов: рецидив может быть минимальным, но все же повторяется. Для большинства больных с частыми рецидивами превентивная профилактическая терапия более целесообразна, чем эпизодическое лечение. В супрессивном режиме прием валацикловира в дозе 500 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 4–12 мес предотвращает рецидивы заболевания (они становятся достаточно редкими, а у некоторых пациентов возможна ремиссия в течение нескольких лет) и обеспечивает психологическое пре-

имущество над лечением, проводимым во время обострений. Такой режим приема препаратов показан пациентам с редкими, но тяжелыми рецидивами, при наличии выраженных психосоциальных и психосексуальных реакций на обострение инфекции. Также в клинической практике имеет место применение коротких курсов супрессивной терапии – эпизодическая супрессивная терапия, когда лечение назначается на определенный период (например, на период отпуска, экзаменов, косметических или стоматологических процедур). Валациклоvir может использоваться в профилактике инфицирования генитальным герпесом здорового партнера, если его принимать в качестве супрессивной терапии в сочетании с использованием барьерной контрацепции [6].

Валациклоvir, представляющий собой L-валиновый эфир ацикловира, обеспечивает высокий уровень биодоступности препарата при приеме внутрь, повышая его биодоступность в 3,3–5,5 раза по сравнению с ацикловиrom. Достоинство валацикловира также состоит в том, что при пероральном приеме вне зависимости от приема пищи после последующего гидролиза в кишечнике и печени под действием фермента валациклоvir-гидролазы создаются концентрации ацикловира в сыворотке крови и других внутренних средах, эквивалентные тем, которые достигаются только при внутривенном введении ацикловира [19]. Именно это позволяет пациенту уменьшить число приемов препарата при рецидиве до 2 раз в день и при супрессивной терапии до 1 раза в день, что, несомненно, повышает комплаентность пациента. После приема внутрь валацикловира и его превращения в ациклоvir последний быстро распределяется по тканям организма: печень, почки, мышцы, легкие, секрет влагалища, спинномозговую жидкость и жидкость герпетических пузырьков, – где ингибирует синтез вирусной ДНК и, соответственно, блокирует репликацию вируса. Несмотря на необходимость при супрессивной терапии длительного приема препарата, доказано, что валациклоvir обладает оптимальным профилем безопасности: противопоказания связаны с жизнеугрожающими состояниями или тяжелыми инфекциями, побочные эффекты встречаются редко.

Литература

1. Dick ML. Chronic pelvic pain in women: assessment and management. *Aust Fam Physician* 2004; 33 (12): 971–6.
2. Halioua B, Malkin JE. Epidemiology of genital herpes – recent advances. *Eur J Dermatol* 1999; 9 (3): 177–84.
3. Van Der Pol B. Sexually transmitted infections in women. *Scand J Clin Lab Invest (Suppl)* 2014; 74 (244): 68–74.
4. Yamada S, Kameyama T, Nagaya S et al. Relapsing herpes simplex encephalitis: Pathological confirmation of viral reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 262–4.
5. Gadiant PM, Smith JH. The neuralgias: diagnosis and management. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14 (7): 459.
6. Генитальный герпес. Клинические рекомендации. Под ред. ААКубановой. Российское общество дерматовенерологов. М.: ДЭКС-Пресс, 2010.
7. Haanpää M, Paavonen J. Transient urinary retention and chronic neuropathic pain associated with genital herpes simplex virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83 (10): 946–9.
8. Prasad KM, Shirts BH, Yolken RH et al. Brain morphological changes associated with exposure to HSV1 in first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 105–13.
9. Schweinhardt P, Lee M, Tracey I. Imaging pain in patients: Is it meaningful? *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 392–400.
10. Banks WA, Watkins LR. Mediation of chronic pain: Not by neurons alone. *Pain* 2006; 124: 1–2.
11. Kallio-Laine K, Seppänen M, Lokki ML et al. Widespread unilateral pain associated with herpes simplex virus infections. *Pain* 2008; 9 (7): 658–65.
12. Lefrancq T, Orain I, Michalak S et al. Herpetic salpingitis and fallopian tube prolapsed. *Histopathology* 1999; 34 (6): 548–50.
13. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. ВЛГолубева. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
14. Wong JM, Huang PH, Wei SCB. Education and imaging: Gastrointestinal: Herpes vasculitis in an ulcerative colitis patient. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (3): 586.
15. Bosch PC, Bosch DC. Treating interstitial cystitis/bladder pain syndrome as a chronic disease. *Rev Urol* 2014; 16 (2): 83–7.
16. Mancino P, Dalessandro M, Falasca K et al. Acute urinary retention due to HSV-1: a case report. *Infez Med* 2009; 17 (1): 38–40.
17. Sakakibara R, Yamanishi T, Uchiyama T, Hattori T. Acute urinary retention due to benign inflammatory nervous diseases. *J Neurol* 2006; 253 (8): 1103–10.
18. Brisby H, Olmarker K, Larsson K et al. Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid and serum in patients with disc herniation and sciatica. *Eur Spine J* 2002; 11: 62–6.
19. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия. М.: Вузовский учебник; Инфра-М, 2012.

Падения – важный фактор риска переломов: причины и способы профилактики

И.А.Скрипникова

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения падение рассматривается как «происшествие, когда человек внезапно оказывается на земле или другой низкой поверхности, за исключением случаев, являющихся следствием нанесенного удара, потери сознания, внезапного паралича или эпилептического припадка» [1]. Падения и связанные с ним травмы среди пожилых людей представляют большую медицинскую и социальную проблему вследствие значительного увеличения продолжительности жизни людей, наблюдаемого в течение XX–XXI вв. Некоторые авторы называют склонность к падениям синдромом падений, которому подвержены люди, проживающие в разных условиях: независимо в своем доме, в домах престарелых или специальных лечебных учрежде-

ниях. Падения могут приводить к состояниям, исходом которых является потеря независимости, способности к самообслуживанию, инвалидность и даже смерть. Падения составляют одну из основных причин госпитализаций или поступления в дом престарелых, даже при отсутствии серьезных повреждений [2]. Частота падений увеличивается с возрастом [3], и особую значимость склонность к падениям приобретает у людей, страдающих остеопорозом. Именно при остеопорозе небольшая травма, такая как падение с высоты своего роста, приводит к периферическим переломам. В проспективном исследовании было показано, что 90% переломов проксимального отдела бедра происходят во время падения с высоты своего роста [4]. Как минимум 30% людей старше 65 лет, живущих независимо, и бо-

лее 60% пожилых людей, проживающих в домах престарелых и специализированных лечебных учреждениях, падают ежегодно [5]. Хотя большинство падений у пожилых людей не приводят к тяжелым повреждениям, тем не менее 5–10% падений сопровождаются серьезными последствиями, такими как переломы [6]. Известно, что снижение минеральной плотности кости (МПК) на 1 SD повышает риск перелома в 2–2,5 раза, падение на бок повышает риск перелома шейки бедра в 3–5 раз. Если при этом удар приходится на область большого вертела, то риск увеличивается в 30 раз [7]. Переломы проксимального отдела бедра являются наиболее тяжелыми последствиями остеопороза: 20% пострадавших умирают в течение года и более 20% остаются инвалидами на продолжительное время [8]. По данным отечественных авторов, летальность в первый год после перелома бедра в 6 раз выше популяционной в той же возрастной группе. В некоторых регионах через 2 года после перелома смертность превышает 50%, испытывают потребность в посторонней помощи 65,5% пациентов и только 10% возвращаются к предшествующей активности [9].

Получить достоверные эпидемиологические данные по частоте падений сложно, так как если с переломами люди обращаются за медицинской помощью, то с менее серьезными повреждениями редко попадают в сферу внимания медиков. В связи с этим показатели частоты падений среди населения основаны на данных, регистрируемых ретроспективно, со слов самих пострадавших [10].

Поскольку Россия относится к странам с высоким риском остеопоротических переломов, а одной из основных причин периферических переломов являются падения, то факторы их риска, механизмы развития и возможности профилактики остаются объектами внимания разных специалистов в области остеопороза [11,12].

Причины падений

С целью проведения эффективных профилактических мероприятий крайне важно выделение групп вы-

сокого риска падений. Несмотря на то что причинно-следственную связь между факторами риска и падениями установить довольно сложно из-за неполной их регистрации, в настоящее время выделяют внутренние и внешние факторы риска.

Внутренние факторы риска:

- возраст 65 лет и старше [13];
- женский пол [13];
- этническая принадлежность: представители индоевропейских этнических групп в большей степени подвержены падениям по сравнению с африканцами и латиноамериканцами [4, 14];
- предшествующие падения и переломы [2, 15];
- нарушения двигательных функций, походки, равновесия [15, 16];
- низкая физическая активность [17, 18];
- мышечная слабость [15, 16, 19];
- психологическое состояние – страх падения [4, 14];
- нарушения зрения [20, 21];
- снижение МПК [22];
- когнитивные нарушения [23–25];
- хронические заболевания: сердечно-сосудистые расстройства, обструктивные заболевания легких, депрессия и артрит – каждое из этих состояний ассоциируется с повышением риска на 30% [4, 26, 27], гипотиреоз; сахарный диабет, анемия, заболевания почек или возрастное снижение функции почек, сопровождающиеся снижением клиренса креатинина ниже 65 мл/мин [6, 28–30]. Распространенность среди населения случаев падений, обусловленных сердечно-сосудистыми нарушениями, так как артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, инсульт в анамнезе неизвестны, однако у пострадавших от падений часто отмечалось головокружение [18]. В этой группе также нередко депрессия и недержание мочи [2, 18], нарушения питания, недостаток витамина D [26, 31, 32];
- патология стопы: деформации суставов, бурситы, боль в стопе [24];
- применение лекарственных препаратов (табл. 1) [33]. При назначении более четырех разных препаратов (полифармация) независимо от их типа значительно увеличивается риск падений [34, 35]. Параллельное применение 4 и более препаратов также ассоциируется с девятикратным увеличением риска нарушения когнитивных функций [36, 37] и развитием страха падений [14].

Внешние факторы:

- дефекты окружающей среды (скользкие полы, плохое освещение и т.п.) [38];
- характер обуви и одежды [38];
- плохо подобранные вспомогательные средства и приспособления для ходьбы [39].

Характер и интенсивность внешних факторов, определяемых образом жизни человека, находятся во взаимодействии с внутренними факторами. Причем сочетание нескольких факторов экспоненциально повышает риск падений у пожилых людей [4, 14].

Лекарственные препараты и полифармация вносят значимый вклад в формирование склонности к паде-

Таблица 1. Препараты или классы препаратов, повышающие риск падений*

Антидепрессанты** ***
Антипсихотики**
Бензодиазепины**
Антигипертензивные препараты:
• ИАПФ
• β-адреноблокаторы
Антигистаминные#
Антиконвульсанты**
Нестероидные противовоспалительные препараты
Глюкокортикоиды
Миорелаксанты
Наркотические анальгетики
Антиаритмические**
Дигоксин
Нитраты
Гипогликемические
Препараты от паркинсонизма
Блокаторы гистаминных H ₂ -рецепторов

* Не все перечисленные препараты или группы препаратов были оценены в проспективных контролируемых исследованиях, но должны учитываться в индивидуальной комплексной клинической оценке каждого пациента;

** опубликованы научные исследования, доказавшие связь с риском падений,

*** включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина,

особенно седативные, такие как Бенадрил или Атаракс (Пфайзер)

Таблица 2. Вопросник «Оценка риска падений»

1. Вы поскользнулись, спотыкались или падали в течение последних 6 мес?
2. Принимаете ли вы препараты, относящиеся к группам, перечисленным выше (см. табл. 1)?
3. Используете ли эти препараты в высоких дозах?
4. Отмечались ли побочные эффекты, перечисленные выше, например, сонливость?
5. Ваш возраст более 65 лет? (Пожилые пациенты чаще имеют побочные эффекты из-за нарушений абсорбции препарата и скорости элиминации из организма.)
6. Вы принимаете больше чем 1 препарат, повышающий риск падений?
7. Сложно ли вам постоянно наблюдаться у врача для мониторинга терапии?

ниям. Основными нежелательными явлениями препаратов, увеличивающими риск падений, являются следующие: сонливость, слабость, гипотензия, эффекты паркинсонизма, расстройства координации движений и походки, нарушения зрения. Теоретически прием любого препарата, который вызывает эти эффекты, может приводить к тяжелым исходам, если человек упадет: особенно это касается переломов у больных с остеопорозом и геморрагических инсультов у больных с гипертензией.

R.Leipzig и соавт. еще в 1999 г. опубликовали 2 мета-анализа, в которых показали строгую ассоциацию психотропных препаратов с падениями, в то время как кардиологические препараты, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторы, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и анальгетики, показали слабую связь или ее отсутствие. Только антиаритмические средства класса IA коррелировали с падениями [40, 41]. Тем не менее надо отметить, что все исследования, вошедшие в метаанализ, не были рандомизированными и контролируемые (РКИ). В недавних исследованиях отмечался протективный эффект ИАПФ и β-адреноблокаторов на костную массу, однако при более высоких значениях МПК по сравнению с пациентами, не принимающими эти группы препаратов, периферические переломы развивались чаще [42–44]. По-видимому, этот парадокс между повышением МПК и увеличением количества переломов связан с побочными явлениями препаратов, повышающими риск падений. Чаще подвержены падениям были пациенты, принимающие антигипертензивную терапию, которые раньше имели переломы или другие повреждения вследствие падений [45]. Несмотря на то что постоянное использование антигипертензивных препаратов нечасто сопровождается побочными эффектами, такими как ортостатическая гипотония, головокружения и слабость, индивидуальные случаи нельзя игнорировать, поскольку они могут привести к более тяжелым последствиям, чем основное заболевание. Однако врачи не обращают внимание на потенциальные побочные эффекты и не предупреждают пациентов о возможности их развития. Вероятно, это обусловлено не только недооценкой важности падения как существенного фактора риска перелома или других последствий, но и отсутствием информации об эффективных способах профилактики падений. Тем не менее риск падений можно легко оценить с помощью вопросника (табл. 2).

Пациентам, у которых выявляются указанные симптомы и признаки, показано проведение мероприятий, направленных на профилактику падений.

Склонность к падениям у пожилых людей может быть компонентом такого варианта старения, как немощность или хрупкость (от англ. frailty). Синдром хрупкости характеризуется невозможностью организма пожилого человека противостоять стрессу и предшествует потере самостоятельности [46]. Согласно современным представлениям критериями синдрома хрупкости являются: потеря силы; замедление передвижений; потеря массы тела; нарушение баланса; ухудшение питания; снижение толерантности к физической нагрузке, выражающееся в быстрой утомляемости и слабости; снижение когнитивных способностей [47, 48]. Клиницистам важно знать и диагностировать этот феномен, поскольку он обратим и своевременное его распознавание может вернуть человеку качество жизни, повысить его силу, сделать менее уязвимым к внешним факторам, предотвратить падения и избежать фатальных исходов.

Следствием разных заболеваний скелетно-мышечной системы является нарушение осанки человека и походки, замедление которой может быть одним из проявлений синдрома хрупкости. Изменения походки

зачастую заключаются в развитии неустойчивости, снижении скорости ходьбы, укорочении шага, шарканья. Основными признаками, позволяющими квалифицировать нарушения равновесия и ходьбы, являются следующие: изменения позы, равновесие в покое, реактивные поструральные двигательные реакции, поддерживающие равновесие тела при изменении его позы [46].

Другим компонентом немощности является снижение мышечной силы вследствие уменьшения мышечной массы и нарушения процессов нейромышечной передачи [19]. Потеря мышечной массы в связи с возрастными изменениями функции мышц называется саркопенией (от греч. *sarx* – плоть, *penia* – потеря).

Для того чтобы оценить риск падений, используются специальные тесты, позволяющие судить о наличии мышечной слабости или возможности сохранять равновесие. Однако на сегодняшний день отсутствует валидированный тест, который бы применялся повсеместно. Наиболее часто у амбулаторных пациентов используются следующие функциональные тесты: «встань и иди», «вставание со стула», тандем-тест на устойчивость походки или способности удерживать равновесие при ходьбе и тандем-тест для оценки способности удерживать равновесие в покое [49, 50].

Для выполнения теста «встань и иди» необходимо сесть в свободной позе на стул стандартной высоты (не более 46 см), затем встать и пройти вперед 3 шага, развернуться назад, снова пройти к стулу и сесть. Хронометраж проводится в секундах. Если на выполнение теста тратится более 10–12 с, то у пациента высокий риск падений. Чтобы выполнить тест «вставание со стула», нужно свободно сесть на стандартный стул, скрестив руки на груди, затем встать со стула и снова сесть 5 раз подряд так быстро, насколько это возможно. При затрачивании на выполнение теста более 10 с или невозможности выполнения пробы риск падений считается высоким.

Чтобы оценить возможность сохранения равновесия в покое, тест выполняется стоя, глаза открыты, руки в произвольном положении. Ступни ног поставить последовательно одну за другой, чтобы носок задней стопы касался пятки передней. Зафиксировать положение и стоять в течение 10 с. Изменение положения стоп считается невыполнением теста. Для правильной оценки можно делать не более трех попыток. Для оценки устойчивости походки необходимо стопы поставить на одну линию, как в предыдущем тесте. Пройти 3 м обычным шагом туда и обратно, не отклоняясь от прямой линии. Оценивается равномерность ходьбы (максимально допустимое отклонение 4%) и равновесие (пошатывание при повороте – клинический признак плохого равновесия).

Профилактика падений

Систематические обзоры и метаанализы свидетельствуют о том, что по крайней мере 15% падений у пожилых людей можно предотвратить [51]. Результаты исследований в области профилактики падений среди пожилых людей, проживающих дома, показали, что для предотвращения одного случая перелома профилактическими мероприятиями надо охватить от 5 до 25 человек, что выгодно отличается от ряда медицинских профилактических программ [52]. Несмотря на проведение программ профилактики падений среди стационарных больных, РКИ их эффективности до сих пор не проводилось. Также не были проведены специальные исследования по оценке риска переломов в результате снижения частоты падений, поскольку для этого нужны очень большие контингенты.

В настоящее время проводится много профилактических программ, и наиболее убедительные результаты показали те программы, которые охватывали от-

дельные группы риска и использовали комплексные мероприятия в сочетании с индивидуальным подходом [53, 54]. Среди специфических мероприятий эффективными оказались пересмотр перечня принимаемых лекарственных препаратов, а также выявление и коррекция нежелательных явлений, таких как ортостатическая гипотония и головокружения. Основываясь на результатах разных профилактических программ, есть основания полагать, что они должны быть разными для людей, проживающих дома, в домах престарелых или находящихся в стационарах.

Для людей, проживающих в домашних условиях, наиболее эффективны тренировки равновесия и походки, а также регулярные ревизии списка принимаемых лекарственных препаратов с внесением изменений, правильное использование вспомогательных приспособлений, лечение ортостатической гипотензии, адекватное лечение имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы и нарушений зрения, снижение дозы или отмена психотропного препарата, устранение неблагоприятных факторов окружающей среды [2, 25, 52, 53]. При этом следует принимать во внимание, что помимо тренировок равновесия и ревизии назначаемых препаратов с обязательной коррекцией все остальные меры самостоятельно не снижают риск падений и должны являться частью комплексных программ.

Для людей, проживающих в домах престарелых, хорошо себя зарекомендовали (с высокой степенью доказательности) профилактические программы, включающие: назначение препаратов витамина D и кальция [55, 56]; упражнения для равновесия, коррекции походки и правильного использования вспомогательных приспособлений; ревизию принимаемых препаратов и внесение корректив, особенно в отношении психотропных препаратов; оценку состояния питания и назначение необходимых добавок; программы обучения персонала (в отличие от профилактических программ у людей, проживающих дома); улучшение факторов окружающей среды; занятия психологической поддержки перенесенных падений; применение протекторов бедра.

В настоящее время проведено немного исследований, в которых изучалось влияние на частоту падений отмены препарата или сокращения количества принимаемых препаратов. В одном исследовании, где были отменены седативные препараты и сокращено общее количество лекарственных средств, используемых пациентами, продемонстрировано снижение риска падений на 31% [57]. В других исследованиях, где ограничивали использование психотропных, сердечно-сосудистых препаратов и анальгетиков, также было показано снижение риска падений у пожилых людей [58–60]. Более того, предпринимаются попытки воздействия на риск падений с помощью медикаментозных вмешательств.

Поскольку одной из основных причин падений является ограничение функциональных возможностей в процессе старения, развития саркопении, ухудшения нервно-мышечной проводимости и когнитивных функций, контроль и коррекция этих нарушений играет важную роль в профилактике падений. Среди возможных причин ухудшения мышечных функций рассматривается менопауза, андропауза, соматопауза, дефицит некоторых витаминов (витамина D и V_{12}) и гормонов (дефицит тестостерона и гипотиреоз) [61–63].

Применение гормона роста у пожилых людей не сопровождалось увеличением мышечной массы и силы [64], а использование тестостерона у мужчин с гипогонадизмом способствовало повышению мышечной силы [65]. В метаанализе 9 РКИ по изучению влияния нативного витамина D на риск падений был показан небольшой эффект, заключающийся в снижении риска

на 8%, однако по сравнению с пациентами, которые не получали холекальциферол, различия были незначительными [66]. Слабый эффект нативного витамина D связывают с его недостаточной биологической активностью в организме по сравнению с активной формой (D-гормоном). В другом метаанализе, куда были включены 14 РКИ, было показано, что активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) снижают риск падений на 21% (относительный риск – ОР=0,79; 95% доверительный интервал – ДИ 0,64–0,96) по сравнению с холекальциферолом (ОР=0,94; 95% ДИ 0,87–1,01) [67], причем эффективность D-гормона была показана в условиях нормального уровня 25(ОН) витамина D, в которых нативный витамин D не работает. Таким образом, альфакальцидол с высокой степенью доказательности предупреждает падения и снижает риск переломов у пациентов с первичным и глюкокортикоидным остеопорозом. Наибольший эффект от лечения альфакальцидолом в дозе 1 мкг/сут был показан у пожилых людей с возрастным снижением скорости клубочковой фильтрации менее 65 мл/мин (у них отмечено снижение риска падений на 71%) [68].

Заключение

Падения – важная социальная проблема пожилых людей, так как они могут быть первым проявлением еще не выявленного заболевания, следствием проводимой терапии, причиной периферических переломов и серьезных травм мягких тканей. Профилактика падений имеет важное значение, поскольку они могут способствовать росту заболеваемости и смертности и нанести большой ущерб самому пациенту, его родственникам и требовать от общества значительных затрат, связанных с госпитализацией, амбулаторным лечением и реабилитацией. Меры по профилактике падений будут эффективными при условии правильного формирования целевых групп для предупреждения падений и ответственности врачей первичного звена здравоохранения, гериатров и других узких специалистов. Повышению эффективности профилактических программ будет способствовать комплексирование с другими мероприятиями, такими как программа профилактики ишемической болезни, где применение физических упражнений одновременно служит и профилактике падений. В рамках комплексных программ проще осуществлять контроль за назначением лекарственных средств, повышающим склонность к падениям.

Литература

1. Kellogg International Working Group. The prevention of falls in later life. *Danish Medical bulletin* 1987; 34 (4): 1–24.
2. Tinetti ME. *Clinical practice. Preventing falls in elderly persons.* *N Engl J Med* 2003; 348: 42–9.
3. Campbell AJ, Borrie ML, Spears GF et al. Risk factors for falls in a community – based prospective study of people 70 years and older. *J Gerontol* 1989; 44: M112–M117.
4. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S et al. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. *A prospective study.* *JAMA* 1989; 261: 2663–8.
5. Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med* 2002; 18: 141–58.
6. Tinetti ME, Williams CS. Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *N Engl J Med* 1997; 337: 1279–84.
7. Robinovitch SN, Inkster L, Maurer J et al. Strategies for avoiding hip impact during sideways falls. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1267–73.
8. Cumming RG. Falls and fractures in the elderly. *Drugs Aging* 1998; 12: 43–53.
9. Меньшикова ЛВ, Храпцова НА, Еришова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования). *Остеопороз и остеопатия.* 2002; 1: 8–11.
10. Graham HJ, Firth J. Home accidents in older people: role of primary health care team. *BMJ* 1992; 305: 30–2.
11. Лесняк О.М. Падения как важная составная часть проблемы переломов у пожилых людей. *РМЖ* 2008; 17: 1142–6.

12. Беляя ЖЕ., Рожинская ЛЯ. Падения – важная социальная проблема пожилых людей: основные механизмы развития и пути предупреждения. *РМЖ* 2009; 17 (24): 1614–21.
13. Robbins AS et al. Predictors of falls among elderly people. Results of two population-based study. *Arch Internal Med* 1989; 149: 1628–33.
14. Friedman SM et al. Falls and fear of falling: which came first? A longitudinal prediction model suggests strategies for primary and secondary prevention. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (8): 1329–35.
15. Graafmans W et al. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 2001; 143: 1136–9.
16. Gregg EF, Pereira MA, Caspersen SJ. Physical activity, falls and fractures among older adults: a review of the epidemiologic evidence. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 883–93.
17. O'Loughlin J et al. Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 342–54.
18. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guidelines for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 664–72.
19. Rantanen T et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA* 1999; 281: 558–60.
20. Ivers RQ et al. Visual impairment and falls in older adults: the Blue Mountains Eye Study. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 58–64.
21. Lord SR, Daybaw J, Howland A. Multifocal glasses impair edge-contrast sensitivity and depth perception and increase the risk of falls in older people. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (11): 1760–6.
22. Jarvinen TLN, Sievanen H, Khan KM et al. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ* 2008; 336: 124–6.
23. Van Schoor NM et al. Different cognitive functions in relation to falls among older persons. Immediate memory as an independent risk factor for falls. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 855–62.
24. Van Doorn C et al. Dementia as a risk factor for falls and injuries among nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51 (9): 1213–8.
25. Tinetti ME, Speechley M, Ginter S. Risk factors for falls among elderly persons living in community. *N Engl J Med* 1988; 319: 1701–7.
26. Laulor DA, Patel R, Ebrahim S et al. Association between falls in elderly women and chronic diseases and drug use: cross-sectional study. *BMJ* 2003; 327: 712–7.
27. Tinetti M et al. Risk factors for serious injury during falls by older persons in the community. *J Am Geriatr Soc* 1996; 43: 1214–21.
28. Luukinen H et al. Predictors for recurrent falls among the home-dwelling elderly. *Scand J Prim Health Care* 1995; 13: 294–9.
29. Barret-Connor E, Weiss TW, McHorney CA et al. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Osteoporos Int* 2009; 20: 715–22.
30. Dukas L, Schacht E, Runge M. Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis. *J Osteoporos Int* 2009.
31. Larsson F. Effect of dietary supplementation on nutritional status and clinical outcome in 501 geriatric patients: a randomized study. *Clin Nutr* 1990; 9: 179–84.
32. Meunier P. Prevention of hip fractures by correcting calcium and vitamin D insufficiencies in elderly people. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 75–8.
33. Riefkobl EZ, Pham D, Htathber L et al. Medication and falls in the elderly: a review of the evidence and practical considerations. *P&T* 2003; 28 (11): 724–33.
34. Feder G et al. Guidelines for the prevention of falls in older people. *BMJ* 2000; 321: 1007–11.
35. Robbins AS et al. Predictors of falls among elderly people. Results of two population-based studies. *Arch Internal Med* 1989; 149: 1628–33.
36. Koski K et al. Physiological factors and medications as predictors of injurious falls by elderly people: a prospective population-based study. *Age and ageing* 1996; 25: 29–38.
37. Koski K et al. Risk factors for major injurious falls among the home-dwelling elderly by functional abilities. *Gerontology* 1998; 44: 232–8.
38. Lord SR, Sherrington C, Menz HB. Falls in older people: risk factors and strategies for prevention. Cambridge University Press 2000.
39. Dean E, Ross J. Relationships among cane fitting, function, and falls. *Physical therapy* 1993; 73: 494–504.
40. Leipzig RM, Cumming RC, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis. Part I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 30–9.

41. Leipzig RM, Cumming RC, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis. Part II. Cardiac and analgetic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 40–50.
42. Butt DA, Mamdani M, Austin PC et al. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. *Osteoporos Int* 2013.
43. Скрипникова ИА., Собченко КЕ., Косматова ОВ. и др. Влияние сердечно-сосудистых препаратов на кость и возможность их использования для профилактики остеопороза. *Рациональная фармакотерапия*. 2012; 8 (4): 587–94.
44. Собченко КЕ., Скрипникова ИА., Новиков ВЕ. и др. Изучение ассоциации антигипертензивной и липидснижающей терапии с костной массой в зависимости от факторов риска остеопороза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 5: 49–55.
45. Tinetti ME, Han L, Lee DSH et al. Antihypertensive medications and serious injuries in a national representative sample of older adults. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (4): 588–95.
46. Фролова Е.В., Корытнина Е.М. Комплексная оценка состояния здоровья пожилого человека. *Методические указания*. СПб., 2013.
47. Fried LP et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol Med Sci* 2004; 59 (3): 255–63.
48. Ferrucci L et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: A consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 625–34.
49. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 119–26.
50. Berg KO, Wood-Dauphinese SL, Williams JL et al. Measuring Balance in the elderly: Validation of instrument. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85 (7): 1128–35.
51. Oliver D, Connelly JB, Victor CR et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007; 334: 82.
52. Lord SR, Sherrington C, Menz HB. Falls in older people: risk factors and strategies for prevention. *Cambridge University Press*, 2000.
53. Close J et al. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 93–7.
54. Campbell AJ et al. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 775–83.
55. Jackson C, Gaugris S, Sen SS et al. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med* 2007; 100: 185–92.
56. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Additive benefit of higher testosterone levels and vitamin D plus calcium supplementation in regard to fall risk reduction among older men and women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1307–14.
57. Tinetti ME, Baker DL, McAvay G et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331 (13): 821–7.
58. Haumschild MJ, Karfonta TL, Haumschild MS et al. Clinical and economic outcomes of fall-focused pharmaceutical intervention program. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 1029–32.
59. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM et al. Psychotropic medication withdrawal and home-based exercise program to prevent falls: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 850–3.
60. Alsop K, MacMahon M. Withdrawing cardiovascular medications at a syncope clinic. *Postgrad Med J* 2001; 77: 403–5.
61. Lindenbaum L, Rosenberg IH, Wilson PWF et al. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 2–11.
62. Dhese JK, Montz C, Close JCT et al. A rationale for vitamin D prescription in a falls clinic population. *Age Ageing* 2002; 31: 267–71.
63. Lang T, Streeper T, Cawthon P et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *J Osteoporos Int* 2009; epub ahead of printing.
64. Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing* 2004; 33: 548–55.
65. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal man. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2839–53.
66. Jackson C, Gaugris S, Sen SS et al. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med* 2007; 100: 185–92.
67. Richey F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcific Tissue Int* 2008; epub ahead of print.
68. Dukas L, Schacht E, Mazon Z et al. Treatment with alfalcaldol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteoporos Int* 2005; 16: 198–203.

Гормональная контрацепция и микронутриенты: задача, требующая решения

И.В.Кузнецова¹, Д.И.Бурчаков²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России;

²ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Гормональная контрацепция – эффективный метод предохранения от нежеланной беременности, обладающий к тому же разнообразными лечебными и профилактическими эффектами. Однако известна и другая сторона действия контрацептивных гормонов, часто внушающая опасения и вынуждающая женщин отказываться от ее приема, а врачей – от рекомендаций ее применения. Можно ли предотвратить осложнения и побочные реакции от приема контрацептивов? Бесспорно, в первую очередь следует помнить о критериях приемлемости методов контрацепции, но даже при соблюдении всех правил применения метода гарантировать отсутствие нежелательных реакций невозможно. Понимание механизмов возникновения этих побочных эффектов базируется на изучении особенностей включения экзогенных гормонов в метаболические процессы, происходящие в организме, в том числе события, происходящие на уровне тканей. Нормальная жизнедеятельность клеток напрямую зависит от функционирования биохимических цепочек,

в которые включены витамины и микроэлементы. Применение гормонов может создать прецедент дефицита этих важных субстанций и привести к тканевому окислительному стрессу. В настоящем обзоре рассматриваются вероятные тканевые последствия применения гормональных контрацептивов и возможные пути преодоления негативных эффектов дефицита микронутриентов.

Планирование семьи

Планирование семьи – это не просто способ отложить беременность. Контрацепция всегда имела большое значение в жизни общества, недаром первые способы предотвращения беременности описаны еще в египетских и финикийских папирусах. Эффективная контрацепция с точки зрения государства – инструмент управления рождаемостью и численностью населения, с позиций медицины – способ улучшения здоровья граждан, для семьи – возможность строить свою жизнь без ущерба для каждого ее члена. Удобные и

безопасные методы контрацепции появились только в конце XX в., однако и они несовершенны.

Из всех методов предохранения от беременности гормональная контрацепция – самая молодая и самая эффективная. Сегодня оральные контрацептивы (ОК) стоят в ряду наиболее назначаемых лекарственных средств в мире [1]. Современная гормональная контрацепция развивалась по пути повышения эффективности и улучшения переносимости [2], и сейчас она признается достаточно безопасной, однако по мере снижения актуальности ярких побочных эффектов становятся очевидными ранее скрытые опасности приема контрацептивов, и в первую очередь – дефицит витаминов [3, 4]. В 1980-х и 1990-х годах появилось несколько классических исследований, в которых было доказано, что ОК приводит к потерям витаминов и минералов. Самыми уязвимыми оказались витамины В₂, В₆, В₁₂, фолиевая кислота, витамин С, магний, цинк и селен. Но вслед за этим появился еще один вопрос, который неизбежно встает перед исследователями: насколько важны в клинической практике витаминно-дефицитные состояния, которые провоцирует прием ОК? Иными словами, стоит ли обращать внимание на эти биохимические нюансы?

Предположить вовлеченность витаминного дефицита в развитие побочных эффектов контрацепции нетрудно. Например, межменструальные кровотечения и кровомазанье в спонтанных циклах и при использовании контрацепции могут быть обусловлены недостатком витаминов А, группы В, С, Е и цинка [5]. Известно, что витамины С и Е определяют чувствительность тканей к половым гормонам [6], следовательно, их гиповитаминоз может ухудшить общее состояние тканевой репродуктивной системы, особенно при дополнительном дефиците витамина А, необходимого для регенерации слизистых оболочек и защиты от их повреждения. Дефицит цинка способен привести к дисрегуляции секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликуло-стимулирующего гормонов (ФСГ), а недостаточность пиридоксина и фолиевой кислоты – к нарушению тканевых эффектов стероидных гормонов.

Прибавка в массе тела во время приема контрацептивных таблеток главным образом объясняется неправильным режимом питания и физической активности [7]. В питании современных женщин, отдающих предпочтение рафинированным продуктам, исходно заложен дефицит многих витаминов и микроэлементов, а на фоне приема ОК он усугубляется и приводит к набору массы тела. Ключевыми факторами могут быть дефицит магния, участвующего в обмене глюкозы, цинка, выступающего в роли кофактора инсулина (при нехватке цинка глюкоза, усвоенная с пищей, менее адекватно распределяется в организме, создавая предпосылки для предиабета), и пиридоксина, который благодаря влиянию на стероидные гормоны участвует в жировом обмене.

Контрацептивы в 3–5% случаев вызывают небольшое повышение артериального давления или приводят к ухудшению течения существующей гипертонической болезни. Одной из причин такой реакции может быть дефицит магния, микроэлемента, который тесно связан с регуляцией артериального давления [8]. Дефицит магния – один из самых распространенных в популяции микронутриентных дефицитов, и его усугубление на фоне приема ОК может привести к нежелательным последствиям со стороны сердечно-сосудистой системы.

Прием гормональных контрацептивов часто сопровождается чувством напряжения или болезненного нагрубания молочных желез (мастодиния, масталгия). Эти отклонения могут быть частично обусловлены дефицитом пиридоксина. У некоторых женщин на фоне приема ОК появляются пигментные пятна, особенно

на открытых частях тела, подвергающихся воздействию солнечного света. Этот побочный эффект, как и выпадение волос, может быть связан с дефицитом биотина и селена.

Но какие именно витаминные дефициты особенно вероятны и нежелательны при использовании гормональной контрацепции? Чтобы дать ответ на этот вопрос, надо ближе познакомиться с витаминами.

Фармакологические свойства и особенности витаминов и микроэлементов Витамин А

Витамин А представляет собой небольшую группу веществ, обладающих общим строением и происхождением (ретинол, дегидроретинол, ретиналь, ретиноевая кислота). В ходе эволюции организм млекопитающих закрепил семейство витамина А в роли физиологических адапторов. Транспортной формой семейства является ретинол, который различные ткани преобразуют в соответствии со своими потребностями. Так, в сетчатке ретиналь стабилизирует зрительный белок опсин, одновременно способствуя увлажнению глаз, что предохраняет сетчатку от травм [9].

На уровне генома клетки витамин А обеспечивает непрерывную регенерацию слизистых оболочек и повреждений кожи, в том числе от солнечных ожогов. Регенеративный потенциал витамина А важен для обеспечения фолликулогенеза и нормальных циклических процессов в эндометрии. Являясь мощным ростовым фактором, витамин А вносит значительный вклад в эмбриональное развитие, регулируя позвоночный морфогенез, органогенез (в частности, морфогенез сердца), тканевой гомеостаз [10, 11] через воздействие на дифференциацию и апоптоз клеток [12].

Основные депо витамина А находятся в печени, где для этого существуют специализированные клеточные популяции. Ретиноиды необходимы и для поддержания функций самой печени, где происходит ретиноид-зависимые процессы регенерации и регуляции апоптоза гепатоцитов. Всасывание витамина А зависит от поступающей дозы: при ее увеличении с 4000 до 100 000 МЕ относительное количество всасываемого витамина снижается со 100 до 10%, что направлено на предохранение от А-витаминной интоксикации [13]. Гиповитаминоз А возникает в результате алиментарного дефицита, особенно во время бедного каротиноидами зимне-весеннего периода или ограничения потребления жиров. При заболеваниях гепатобилиарной системы, кишечника, мальабсорбции нарушается поступление и депонирование витамина А. В генезе гиповитаминоза А участвует дефицит витамина Е, призванного препятствовать окислительной дегградации витамина А, и цинка, способствующего превращению витамина А в его активную форму.

Ключевой симптом гиповитаминоза – резкое ухудшение остроты зрения в сумеречной среде. Характерное снижение эластических свойств эпидермиса, себорея, себорейный дерматит, акне [14]. Слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отвечают на дефицит витамина А острыми и хроническими воспалительными заболеваниями и повышением риска рака. Гиповитаминоз А повышает риск формирования патологии шейки матки и эндометрия, эндометриоза (при эндометриозе нарушается экспрессия генов, характерных для дефицита витамина А), доброкачественных заболеваний и рака молочных желез.

В гинекологической практике обеспечение витамина А требуется женщинам, страдающим от проблем с кожей, предъявляющим жалобы на болезненные менструации, имеющим патологию эндометрия. Витамин А должны получать курящие женщины, а также пациентки групп риска рака репродуктивных органов. Дотация

витамина А принесет пользу пациенткам, имеющим проблемы со зрением, женщинам, проживающим в жарком климате, получающим чрезмерную инсоляцию [15].

Витамин Е

Название «токоферол» объединяет несколько ненасыщенных спиртов, из которых наиболее активным является α -токоферол. В клетках животных α -токоферол присутствует в составе всех биологических мембран, где обеспечивает химическую стойкость фосфолипидов перед свободнорадикальным окислением. Витамин Е имеет высокое сродство к липидным пероксидам и является одним из важнейших защитных агентов антиоксидантной системы – комплекса веществ, призванных улавливать и нейтрализовывать непрерывно образующиеся свободные радикалы. В серии классических экспериментов было показано критическое значение α -токоферола для поддержания здоровья репродуктивной системы и адекватной функции фетоплацентарной системы в ходе беременности. В клинических исследованиях доказана связь гиповитаминоза Е с повышенной частотой преэклампсии и гестационного диабета [16].

Витамин Е всасывается в тощей кишке; в качестве его депо выступает жировая клетчатка. Благодаря своим антиоксидантным свойствам витамин Е проявляет синергизм в отношении других витаминов. В свою очередь, регенерация самого α -токоферола происходит при участии витамина С (в цитоплазме), и в присутствии последнего наблюдается усиление антиканцерогенного действия витамина Е.

Дефицит витамина Е обычно возникает на фоне дефицита других антиоксидантов, в частности витамина С. Проявления этого состояния многообразны [17]: страдает репродуктивная функция, поражается сердце, возникают жировая дистрофия печени и дистрофия скелетной мускулатуры, в том числе диафрагмы.

Индивидуальную потребность в токофероле сложно рассчитать, потому что она зависит от количества жирных кислот в пище [18]. Задачи токоферола – укрепить антиоксидантную систему и защитить систему крови от гиперкоагуляции, что особенно важно при использовании гормональной контрацепции. Его применение целесообразно в период высокой умственной и физической нагрузки, при хронических заболеваниях, способствующих развитию окислительного стресса (особенно сахарный диабет и дислипидемии). В гинекологии витамин Е широко применяется при заболеваниях репродуктивной сферы, бесплодии, нарушениях менструального цикла.

Витамин В₁

Среди витаминов группы В первым был открыт витамин В₁, который объединяет под общим названием несколько родственных молекул – тиаминов. Тиамины – короткоживущие молекулы, стабилизирующие пируватдегидрогеназу – «фермент-привратник» цикла Кребса. В связи с этим постоянное потребление витамина В₁ является необходимым условием выживания любой животной клетки [19].

Дефицит витамина В₁ ведет к накоплению молочной и пировиноградной кислот из-за дестабилизации цикла Кребса с опасными последствиями в виде энергетического голодания и метаболического ацидоза. Кроме этого, витамин В₁ участвует в синтезе ацетилхолина, а также регуляции трансмембранного переноса ионов Na⁺, что делает его важным агентом в работе нервной системы. Показано влияние тиамина на высшую нервную деятельность, способность к обучению и когнитивные функции в целом.

Витамин В₁ поддерживает ключевой гепатопротекторный механизм – восстановление окисленного глю-

татиона, необходимого для обезвреживания токсических метаболитов на стадии конъюгации. Потребность в витамине В₁ повышается во время острых заболеваний (включая период реконвалесценции), при физических нагрузках, в период беременности и кормления, а также у пациентов с гипертиреозом [20].

Крайнее проявление дефицита В₁ – болезнь бери-бери: нарушение углеводного обмена с накоплением молочной и пировиноградной кислот. При этом наблюдаются обширные полиневриты вплоть до парезов и параличей, кардиомиопатия, дисфункция ЖКТ. Менее выраженный и постепенно прогрессирующий дефицит В₁ выражается в психоневрологических (раздражительность, эмоциональная лабильность, депрессия, снижение памяти), желудочно-кишечных (потеря аппетита, тошнота, запоры, гепатомегалия) и сердечно-сосудистых жалобах (утомляемость, одышка при нагрузке, артериальная гипотония, тахикардия) [17].

Минимальная потребность в тиамине составляет примерно 0,5 мг на 1000 ккал энергетических затрат. В современных условиях большее значение имеют его метаболические, нежели чисто энергетические функции, поэтому дотируемая доза может увеличиваться [21]. Тиамин – водорастворимый витамин, и его избыток легко выводится из организма. Верхний порог приема не установлен, а токсический эффект может возникнуть только при внутривенном введении больших доз витамина. Применение тиамина целесообразно для женщин, переживающих период выраженной эмоциональной и психологической нагрузки, активно занимающихся спортом или имеющих физические нагрузки на работе. Назначение тиамина показано при возникновении симптомов усталости, вялости, астении и снижения аппетита, нарушениях со стороны ЖКТ в силу снижения всасывания тиамина, на фоне терапии диуретиками в силу ускорения почечного клиренса. При использовании ОК происходит снижение уровня всех витаминов группы В [22], поэтому дотация тиамина в составе комплексных препаратов оправдана.

Витамин В₂

Рибофлавин, витамин В₂, объединяет под собой свободный рибофлавин, флавиномононуклеотид и флавинадениндинуклеотид. В организме человека эти вещества являются кофакторами более 60 ключевых ферментов метаболизма, управляющих такими фундаментальными явлениями, как цепь переноса электронов (основная система клеточного дыхания) и β -окисление жирных кислот [23]. Дополнительную ценность флавином придает то, что они выступают функциональными партнерами ряда других витаминов. Совместно с витамином А они обеспечивают адаптацию сетчатки к зонам с низкой освещенностью, а также защиту покровных тканей. Важность рибофлавина для регенераторных процессов эпидермиса показана в экспериментах на животных моделях, где депривация В₂ приводила к удлинению периода заживления покровных ран на 5 сут в сравнении с контрольной группой.

Рибофлавин поступает в организм с продуктами питания, в которых он распределен очень неравномерно. Больше всего его в дрожжах, а в одной порции печени содержится несколько суточных доз. При этом рибофлавин очень мало во фруктах и овощах. Традиционно считается, что рибофлавин много в молоке («лактофлавин»), однако при обработке молока теряется до 20% витамина [24]. Наконец, рибофлавин очень чувствителен к свету.

Не только в России, но и в западных странах значительная часть населения получает с питанием только 3/4 необходимого витамина В₂. Потребность в рибофлавине, как и во всех витаминах группы В, увеличивается на фоне приема ОК. Дефицит рибофлавина и его

«родственников» приводит к снижению массы тела, слабости, нарушению сумеречного зрения и конъюнктивиту. При прогрессировании возникают многочисленные кожные симптомы, связанные с нарушением регенерации, а в более тяжелых случаях – энтеропатии и энцефалопатии.

Применение рибофлавина целесообразно у женщин, соблюдающих любую форму диеты, подверженных психологическим нагрузкам, нуждающимся в восполнении дефицита витамина А. Применение витамина В₂ у пациенток с мигренью достоверно уменьшает частоту и интенсивность приступов, как и потребность в приеме лекарств [25]. Поскольку головная боль, в том числе мигрень без ауры, является одним из побочных эффектов приема ОК, дотация рибофлавина может предотвратить это нежелательное явление.

Витамин В₆

Активностью витамина В₆ обладает группа соединений, производных пиридина (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин), объединяемых общим названием «пиридоксин» [26] и включенных более чем в 100 ферментных реакций организма [27, 28]. Витамин В₆ – партнер ключевых ферментов аминокислотного метаболизма и энергообеспечения мышечных сокращений (кофермент гликогенфосфорилазы). Кроме того, витамин В₆ поддерживает информационную интеграцию тканей, участвуя в обмене медиаторов, включая γ-аминомасляную кислоту, катехоламины, серотонин, простагландины и гистамин. Физиологическая функция витамина В₆ состоит в подавлении сигнальных путей провоспалительной фракции перечисленных медиаторов, что отражается падением острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка и гомоцистеина) [29].

Гены, регулирующие перечисленные процессы, находятся под контролем эстрогенов, и дефицит пиридоксина сдвигает сигнальные пути в провоспалительную фазу. Для пациенток, получающих эстрогены, также существенно, что пиридоксин контролирует агрегацию тромбоцитов в ответ на классические стимуляторы (аденозиндифосфат и тромбин), тем самым предотвращая избыточное тромбообразование [30]. Кроме того, витамин В₆ обладает противоопухолевым действием и модулирует эффекты стероидных гормонов на ядерном уровне, выступая важным защитным фактором от эстрогензависимой избыточной пролиферации. При сравнении трех групп женщин в группе с наибольшим уровнем потребления витамина В₆ риск развития рака молочной железы оказался на 36% ниже [31]. Также известно, что присутствие витамина В₆ в эритроцитах необходимо для поддержания оксигенации крови: пиридоксаль повышает сродство гемоглобина к кислороду. Серия метаанализов показывает, что прием пиридоксина облегчает течение предменструального синдрома, включая отечность, масталгию и гипотимию.

Потребность в пиридоксине повышается при приеме антидепрессантов, а также у лиц, употребляющих алкоголь, курильщиков, при избытке в рационе триптофана, метионина, цистеина, у пациентов с кишечными инфекциями. Профилактика гиповитаминоза В₆ актуальна для всех женщин, получающих гормональную контрацепцию, поскольку половые стероиды негативно влияют на уровень витамина, снижая усвоение В₆ из пищи, ускоряя катаболизм активных форм витамина, нарушая фосфорилирование витаминов В₆, усиливая деградацию пиридоксальфосфата, уровень которого снижается в отсутствие дотаций витаминов на 75% [32]. Витамин В₆ – это самое уязвимое звено метаболизма на фоне приема ОК.

Дефицит витамина В₆ проявляется гипотимией, раздражительностью, повышением уровня тревожности,

инсомнией [17]. Характерны фациальный дерматит, себорея, глоссит, хейлоз с вертикальными трещинами губ, стоматит. Встречаются тошнота и рвота, полиневриты верхних и нижних конечностей, вторичный иммунодефицит ввиду снижения популяции Т-лимфоцитов. Вхождение в беременность в состоянии дефицита создает благоприятную почву для развития сосудистых осложнений, нарушений углеводного обмена и развития нервной системы у детей [33].

Назначение пиридоксина показано всем женщинам, получающим гормональную контрацепцию, целесообразно у женщин с тревожностью и нарушениями сна на фоне стресса, при наличии кожных проблем, подозрении на дефицит других витаминов. Женщины с наследственным отягощением по ожирению и сахарному диабету нуждаются в витамине В₆ как заблаговременной профилактике гестационного диабета [29]. Лечебные свойства витамина В₆ используются у больных с предменструальным синдромом.

Фолиевая кислота

Фолиевая кислота (витамин В₉, В₁₁) – это вещество, необходимое для самых важных функций жизни, а именно репликации, репарации и эпигенетической регуляции (метилирования) ДНК. В печени человека фолиевая кислота метаболизируется до тетрагидрофолиевой кислоты, являющейся кофактором ферментных систем, осуществляющих перенос углеводородных радикалов, биосинтез пуриновых и пиримидиновых оснований.

У взрослого организма дефицит фолиевой кислоты наносит наиболее очевидный ущерб быстро обновляющимся клеточным популяциям, в первую очередь тканям костного мозга [17]. Классическое следствие гиповитаминоза В₉ – мегалобластная анемия – показывает значение фолиевой кислоты для нормального клеточного цикла. По тем же причинам (пролиферация костного мозга) фолиевая кислота необходима для репродукции иммунной системы, способствуя развитию лейкоцитарного ростка. Особое значение фолаты имеют для профилактики осложнений беременности и пороков внутриутробного развития, среди которых дефекты нервной трубки, пороки сердца и мочеполового тракта [34]. Предотвращение этих осложнений требует создания депо фолатов на этапе прегравидарной подготовки и продолжения дотации витамина В₉ во время беременности.

В настоящее время фолиевая кислота активно применяется в составе витаминных комплексов для беременных и даже ОК. При этом используются 2 вида витамина. Синтетическая фолиевая кислота (в аннотациях обозначается как фолиевая кислота) – проверенный способ дотации фолатов. Попадая в организм, фолиевая кислота подвергается серии ферментных реакций, в результате которых образуются как депо-формы, так и активные формы. Все основные исследования эффективности и безопасности фолиевой кислоты были проведены именно на синтетической фолиевой кислоте. Токсические эффекты фолиевой кислоты не описаны, но при ее фармакологическом избытке проявляется блокировка действия эндогенных фолатов, что влечет за собой множественные и не до конца оцененные клеточные и метаболические последствия [35]. В конце 1990-х годов была запатентована еще одна форма витамина В₉. Это левомефолат (левовращающий изомер, L-метилфолат), который в аннотациях обычно обозначается как кальция левомефолат. Левомефолат не нуждается в ферментных преобразованиях, и преимущество его состоит в высокой биодоступности и возможности компенсации дефицита фолата у женщин, имеющих полиморфизмы гена *MTHFR*, который кодирует ферменты, активирующие фолиевую кислоту [36]. Представления об эффективности и

безопасности левомефолата опираются на данные по фолиевой кислоте, что методически не вполне корректно. До получения дополнительных сведений применение левомефолата в составе витаминных комплексов и контрацептивов более обосновано у женщин с дефектами системы ферментов *MTHFR*.

Современная культура приготовления пищи, опирающаяся на термическую обработку, ведет к разрушению 90% фолиевой кислоты, содержащейся в пищевых продуктах. Дефицит фолатов усугубляется употреблением гормональных контрацептивов [4], гепатотоксичных антибиотиков, алкоголя. Признаками дефицита фолиевой кислоты и показаниями к ее назначению являются субклинические нарушения углеводного и жирового обмена, нарушения эритропоэза, усталость и дезадаптация – неспособность переносить физические и умственные нагрузки. Фолиевая кислота – обязательный элемент прегравидарной подготовки и профилактики дефектов развития плода.

Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ объединяет несколько корриноидов – органических веществ, формирующих хелатный комплекс с кобальтом; в естественной среде встречается 5'-аденозилкобаламин и метилкобаламин [37]. Витамин В₁₂ играет разрешающую роль в допуске субстратов в цикл Кребса – фундамент энергетического обмена. Кроме того, витамин В₁₂ обеспечивает регенерацию тетрагидрофолата путем реакций трансметилирования и является незаменимым физиологическим партнером фолиевой кислоты, регулирующей воспроизведение и репарацию генома. В результате дефицит витамина В₁₂ ведет к полному комплексу симптомов фолатного гиповитаминоза – мегалобластной анемии, усугубленной неврологической (полинейропатия) и психической (бред, галлюцинаторный синдром и др.) патологией [17]. Самым грубым и не соответствующим тяжести анемии осложнением гиповитаминоза В₁₂ является фуникулярный миелоз – дегенерация задних и боковых столбов спинного мозга с расстройством глубокой чувствительности, заднестолбовой атаксией и спастическими парезами конечностей. От обеспеченности цианокобаламином зависит широкий спектр эмоциональных и познавательных способностей. Витамин В₁₂ актуален и при нарушениях сна, так как способствует купированию бессонницы и адаптации к смене режима сна и бодрствования.

Потребность в витамине В₁₂ повышена у нескольких категорий лиц, среди которых женщины, использующие гормональную контрацепцию. Ряд исследований показал сниженное значение витамина В₁₂ у женщин, принимающих ОК, по сравнению с теми, кто не использует гормональную контрацепцию [38]. Еще больший отрицательный эффект на уровень витамина оказывает чисто прогестагенная контрацепция медроксипрогестерона ацетатом, как было продемонстрировано в сравнительных исследованиях [4]. Дотация витамина В₁₂ целесообразна в группах женщин, испытывающих высокие физические и эмоциональные нагрузки, придерживающихся вегетарианского образа питания, а также имеющих повышенную потребность в фолиевой кислоте, поскольку два эти вещества эффективны только в тандеме. Следует рекомендовать витамин В₁₂ женщинам, получающим препараты калия или калийсберегающие диуретики, потому что калий препятствует всасыванию цианокобаламина, а также женщинам, получающим нейролептики, которые способствуют ускорению клиренса метионина.

Биотин

В 1940 г. был описан биотин – молекула, содержащая три асимметричных атома углерода и способная принимать форму восьми стереоизомеров. Биологической

активностью из них обладает только D-биотин, он же – единственный стереоизомер, который встречается в природе. Биотин содержится почти во всех продуктах животного и растительного происхождения, наиболее богаты им печень, почки, молоко, желток яйца [39]. Суточная потребность в биотине у человека составляет 10–300 мкг, и в обычных условиях человек получает достаточное количество биотина в результате бактериального синтеза в кишечнике.

Биотин – кофермент карбоксилаз, среди которых особенно важна пируваткарбоксилаза – ключевой фермент синтеза глюкозы в митохондриях, обеспечивающая также транспорт жирных кислот для липогенеза. При недостаточном поступлении биотина с пищей его начинают синтезировать бактерии кишечника, поэтому выраженный дефицит биотина возможен на фоне приема антибиотиков и при других состояниях, связанных с гибелью бактерий. Умеренный дефицит биотина возникает за счет его плохого усвоения на фоне употребления алкоголя или при избытке в пище термически обработанных жиров.

При дефиците биотина у человека развиваются явления специфического дерматита, характеризующегося покраснением и шелушением кожи, а также обильной секрецией сальных желез (себорея) [17]. Также возможно выпадение волос, поражение ногтей, боли в мышцах, усталость, сонливость и депрессия. Симптомы избытка биотина не описаны.

Биотин полезен девушкам и молодым женщинам на фоне становления менструального цикла для избавления от избыточной потливости и профилактики выпадения волос, женщинам с избыточной массой тела, пациентам, получающим терапию по поводу кандидозного вульвовагинита. В любом возрасте биотин улучшает состояние волос и ногтей, их рост, снижает их ломкость и хрупкость. Биотин рекомендуется кормящим матерям, дети которых имеют проблемы с кожей (дерматит) в силу дефицита биотина в молоке, особенно при подкорме смесями, не содержащими биотин.

Витамин С

Витамин С используется во многих областях медицины в профилактических и лечебных целях [40]. Желание дотировать витамин С понятно: человеческий организм лишен ферментной системы, позволяющей другим животным синтезировать его. Кроме того, витамин С практически не депонируется, поэтому его стабильное потребление с пищей является условием выживания.

Витамин С – жизненно важный фактор стрессовой адаптации. Эволюционно сформировано несколько звеньев, обслуживаемых аскорбиновой кислотой. К ним относятся секреция кортиколиберина, который стимулирует выработку адренкортикотропного гормона и кортизола, секреция тиролиберина, регулирующего секрецию тиреотропного гормона и функцию щитовидной железы. Витамин С регулирует системные адаптивные механизмы, включая свертывающую систему крови, ангиогенез и проницаемость капилляров, синтез и созревание матрикса соединительной ткани [41]. Витамин С улучшает способность организма усваивать кальций и железо, а также связывать и выводить токсичные металлы – медь, свинец и ртуть, оказывает протективное действие по отношению к другим витаминам (в присутствии адекватного количества витамина С значительно увеличивается химическая стабильность витаминов В₁, В₂, А, Е и фолата). Витамин С поддерживает антиоксидантную систему (с сопутствующим антиканцерогенным действием). Существуют данные, показывающие профилактическую роль витамина С в отношении рака толстой кишки, пищевода, мочевого пузыря и эндометрия. Совместно с кальцием витамин С участвует в секреции ЛГ и ФСГ, ре-

гулируя в гонадотрофах гипофиза специальный трансмембранный канал. Вместе с витамином Е аскорбиновая кислота защищает яйцники от токсического воздействия и окислительного стресса [42]. Нормальное обеспечение репродуктивной системы витамином С необходимо для восстановления овуляции после завершения курса оральной контрацепции.

Суточная потребность человека в витамине С колеблется в зависимости от ряда причин: возраст, пол, выполняемая работа, гестация и лактация, климатические условия, образ жизни. Тяжелая форма дефицита витамина С – цинга. Умеренный дефицит витамина С проявляется склонностью к анемии, замедлением заживления ран, воспалением десен, увеличением массы тела и ослаблением эмали зубов. Дефицит витамина С может способствовать развитию эклампсии и гестоза.

Применение аскорбиновой кислоты целесообразно у женщин с компрометированным антиоксидантным статусом, в особенности при метаболических заболеваниях, при сниженном иммунитете, для профилактики последствий окислительного стресса на фоне приема оральной контрацепции [42].

β-Каротин

Семейство каротиноидов представлено β-каротином – предшественником 50% витамина А в организме. Каротиноиды – вещества растительного происхождения, они липофильны и имеют цвет. β-Каротин – оранжево-красный, его особенно много в моркови и яичном желтке.

Долгое время считалось, что β-каротин – это просто провитамин, но сейчас известно, что он эффективно улавливает и нейтрализует опасную форму свободных радикалов – синглетный кислород, образующийся в коже при облучении ультрафиолетом. При этом регенерация молекулы β-каротина происходит с выделением тепла, без участия других антиоксидантных факторов или угрозы продолжения цепной реакции окисления. Кроме нейтрализации синглетного кислорода β-каротин способен прерывать реакции перекисного окисления липидов, приостанавливать возрастную дегенерацию желтого пятна, снижать риск развития рака молочной железы.

У пациентов, получающих препараты, блокирующие поступление холестерина (орлистат и секвестранты желчных кислот), прием β-каротина необходимо назначать отдельно, так как он требует липидной фазы для адекватного всасывания. Ингибиторы протонной помпы также снижают биодоступность β-каротина. Сочетание с алкоголем препятствует работе ферментной системы, преобразующей β-каротин в ретинол, и потенцирует развитие гепатотоксического эффекта.

β-Каротин хранится в печени и жировой ткани. При необходимости он конвертируется в витамин А, активные метаболиты которого регулируют взаимодействие генов, принимающих участие в процессах роста и дифференцировки клеток во время морфогенеза, в том числе на ранних стадиях внутриутробного развития [12].

Прием β-каротина полезен женщинам, подвергающимся избыточной инсоляции, курильщицам, всем лицам, имеющим показания к применению витамина А или дефицит каротиноидов в питании.

Магний

Магний – металл, часто встречаемый в природе. В человеческом теле содержится примерно 25 г магния, большая его часть (65%) депонирована в костях, около 1% – во внеклеточной жидкости различных тканей. Магний – типичный внутриклеточный ион. Он всасывается в тонком кишечнике, и у здорового человека этот процесс протекает независимо от концентрации кальция или фосфатов. Магний фильтруется почками и

активно реабсорбируется в петле Генле. Магний выполняет функцию кофактора примерно для 300 ферментов, прямо или косвенно участвует практически во всех анаболических и катаболических процессах, обеспечении процессов возбуждения в нервных клетках и сокращения гладкой и поперечнополосатой мускулатуры [43].

Магний в большом количестве содержится в продуктах, не входящих в повседневный рацион: шпинат, семена подсолнечника, тофу. В пище, прошедшей промышленную обработку, уровень магния снижается, что создает предпосылки для развития его дефицита. Суточная потребность по разным оценкам может достигать 300–400 мг. Здесь необходимо учитывать возможные потери: активное потовыделение, использование диуретиков или злоупотребление алкоголем ведут к избыточному выделению магния с мочой. Во время беременности потребность также возрастает примерно на 40 мг.

Во время приема ОК отмечается достоверное и доказанное снижение уровня магния [3, 4], обусловленное непосредственным влиянием стероидов на его гомеостаз через регуляцию экспрессии одного из основных транспортных каналов магния – ионного канала TRPM6. На этом фоне за счет умеренного, но ощутимого нарушения функций, требующих участия магния, возникает благодатная почва для развития метаболических нарушений, артериальной гипертензии. Если выраженный дефицит магния (с нейромышечными отклонениями и тетанией) встречается редко, то умеренный дефицит магния способствует повышению соматического и психологического напряжения, росту тревоги, усталости. Дефицит магния подрывает адаптационные возможности организма, что особенно опасно в переходных периодах жизни.

Передозировка магния возможна только при активном введении больших доз. В терапевтических дозах магний помогает в терапии судорог, тревожных расстройств, гипертензии и сокращений миометрии. Однако более эффективной является профилактика дефицита магния. Магний полезен женщинам, переносящим высокую эмоциональную нагрузку, пациенткам с предменструальным дисфорическим расстройством или другими колебаниями настроения, больным субкомпенсированным или компенсированным сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Цинк

В теле человека содержится 1,5–2,5 г цинка, который в основном содержится в костях, коже и волосах (70%), в меньшей степени – в печени, почках и мышцах. Гомеостаз цинка зависит от его абсорбции в кишечнике. При дефиците металла в системе активируются белки, которые, с одной стороны, способствуют транспорту цинка через цитозоль, а с другой – служат его кишечным депо. Абсорбция цинка зависит от сопутствующих компонентов. Так, много цинка содержится в зерне, но клетчатка затрудняет его усвоение [38]. Также этому мешают медь, железо, кальций и тяжелые металлы, а аминокислоты и цитрат улучшают усвоение.

Известно более 100 цинкзависимых ферментов, в том числе карбогидраза эритроцитов, алкогольдегидрогеназа и щелочная фосфатаза, по которой определяют функциональный статус цинка. Кроме того, металл входит в состав факторов транскрипции и гистонов, необходимых для процессинга ДНК. Цинк есть в рецепторах гормонов, в частности эстрогенов и гормонов щитовидной железы. В яичниках он вместе с витаминами осуществляет защитный антиоксидантный эффект [40].

Дефицит цинка приводит к задержке роста, потере аппетита и нарушениям иммунитета. В более тяжелых случаях возможны нарушения полового развития, по-

теря массы тела, нарушения вкусового восприятия, поражения глаз, кожи. Женщины, принимающие ОК, нуждаются в цинке по двум причинам. Во-первых, доказано, что ОК снижают запасы цинка [3]. Во-вторых, цинк играет важную роль в работе эстрогеновых рецепторов. При связывании молекулы эстрогена на поверхности клетки рецептор димеризуется и транспортируется в ядро клетки, где связывается с эстрогенреагирующими элементами в составе геномной ДНК. Связывание с ДНК осуществляется за счет специального ДНК-связывающего домена, содержащего цинк. Это так называемый «цинковый палец», который принимает участие в распознавании сигнальных молекул. Таким образом, с точки зрения активности рецептора, дефицит цинка имеет такой же функциональный эффект, как и дефицит стероидных гормонов.

Показаниями к применению цинка являются условия, способствующие или отражающие его дефицит (частые обильные менструации, избыточная потливость, активная физическая нагрузка), ограничения питания, в особенности вегетарианства, нарушения менструального цикла, связанные с функциональными отклонениями в действии ЛГ и ФСГ.

Селен

Селен попадает в организм человека из почвы с растительной пищей [38]. Однако количество селена в разных почвах отличается – так, в США в 100 г муки 100 мкг селена, а в Германии – только 2 мкг. Россия относится к числу стран, почва которых бедна селеном. Селен входит в состав многих белков, среди которых глутатионпероксидаза (ключевой фермент антиоксидантной системы, восстанавливающий токсичную перекись водорода до молекулы воды), дейодиназа тиреоидных гормонов (фермент, контролирующей основной обмен через конверсию тироксин → трийодтиронин), тиреодоксинредуктаза (фермент, контролирующей наложение дисульфидных мостиков, основного средства стабилизации внеклеточных белков).

Глутатионпероксидаза эффективна только вместе с супероксиддисмутазой, а также витаминами Е и С. Селен – это замыкающее звено, без которого антиоксидантная система распадается. При этом дефицит витамина Е усугубляет клинические последствия нехватки селена. Таким образом, дефицит селена подрывает эффективность целого ряда других антиоксидантов и является их необходимым фармакологическим спутником.

Дефицит селена нарушает нормальную работу антиоксидантной системы организма. Нехватка селена в суточном рационе приводит к развитию болезни Кашина–Бека, характерной атрофией, дегенерацией и некрозом хрящевой ткани. Дисфункция селензависимых дейодиназ потенциально ведет к полной картине гипотиреоза, включая снижение когнитивных функций, образование зоба, и привычному невынашиванию беременности. В исследованиях последних лет была показана корреляция дефицита селена с развитием туберкулеза, вероятно, за счет ослабления иммунной функции [44].

Селен в составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК) полезен женщинам с нарушениями функции щитовидной железы, метаболическими заболеваниями (ожирение, диабет), преэклампсией в анамнезе, а также всем женщинам, нуждающимся в укреплении антиоксидантной системы, в том числе и для нормальной работы яичников, где селен осуществляет защитные функции наравне с цинком [40]. Так как применение комбинированных и чисто прогестагенных контрацептивов сопровождается редукцией уровня селена [3], женщинам, использующим гормональную контрацепцию, следует рекомендовать его дополнительный прием.

Окислительный стресс

Одна из актуальнейших проблем, которая в настоящее время активно изучается, имеет название «окислительный стресс» – состояние, возникающее при нарушении баланса между прооксидантами, т.е. веществами, вызывающими окисление, и антиоксидантной системой организма. Окислительный стресс является способом адаптации организма к сложным и экстремальным условиям, позволяющим предотвратить интоксикацию, ускорить заживление ран и обновление организма на всех уровнях. Иными словами, окислительный стресс изначально имеет полезную адаптивную функцию. К сожалению, в ряде случаев при воздействии на организм прооксидантных стрессоров баланс оксидантов и антиоксидантов нарушается, и образование свободных радикалов выходит из-под контроля [45].

Свободные радикалы представляют собой молекулы, обладающие повышенной реакционной способностью. Свободные радикалы участвуют в массе важных процессов – переносе электронов, обновлении клеточных мембран, рождении и смерти клеток, проведении нервного импульса. Они необходимы для осуществления жизненных процессов, однако их количество не должно превышать определенного порога.

Для контроля агрессивных свободных радикалов нужна система защиты. Ее главное звено – антиоксиданты, соединения, способные тормозить свободно-радикальное окисление и нейтрализовать свободные радикалы. Основные антиоксиданты – ферменты (каталаза, супероксиддисмутаза и др.) защищают организм от агрессии свободных радикалов на всех уровнях. Для работы этих ферментов нужны микроэлементы и витамины, которые являются неотъемлемой частью антиоксидантной системы.

Окислительный стресс приводит к множеству проблем со здоровьем. Наиболее известная из них – атеросклероз, в патогенезе которого лежит окисление жиров в стенках сосудов с образованием бляшек и сужением просвета сосудов. При высокой активности свободных радикалов в организме начинают происходить аномальные реакции, например избыточное гликирование белков – процесс, при котором нормальный белок связывается с глюкозой. Такие белки теряют свою нормальную функцию, а при далеко зашедшем процессе не поддаются расщеплению, навсегда «захламляя» внутреннюю среду организма. В худшем случае они связываются с рецепторами и нарушают передачу информации в разных органных системах.

Прием гормональных контрацептивов может привести к усилению окислительного стресса [46]. Патогенез до конца не известен, но предполагается участие следующих механизмов. Нарушение соотношения медь/цинк возникает за счет повышения уровня меди в печени и активации образования свободных радикалов. Снижение уровня β-каротина происходит в результате его активного превращения в ретинол. Стероиды прямо воздействуют на гены, управляющие синтезом ферментов-антиоксидантов [46]. Следовательно, на фоне приема ОК организм нуждается в витаминах и микроэлементах. Они могут, с одной стороны, поддержать ферменты-антиоксиданты, а с другой – подавить уже имеющиеся свободные радикалы. Это особенно важно для женщин с факторами риска: курящих, с избыточной массой тела или старше 35 лет.

Одним из патофизиологических механизмов реализации окислительного стресса является увеличение уровня гомоцистеина, в метаболизме которого участвуют витамины В₁₂, В₆, фолиевая кислота [47]. При нарушениях метаболизма гомоцистеина вследствие дефектов ферментов, участвующих в метаболических реакциях, или дефицита необходимых витаминов, го-

моцистеин накапливается внутри клеток и поступает во внеклеточное пространство, а затем в плазму. Повышенные концентрации гомоцистеина являются цитотоксичными. Гомоцистеин может повреждать стенки сосудов, делая их поверхность рыхлой и подготавливая ее к осаждению холестерина и кальция с образованием атеросклеротической бляшки. Гипергомоцистеинемия ассоциирована с повышенным тромбозообразованием. Во время беременности повышенные уровни гомоцистеина могут стать причиной спонтанного аборта, преэклампсии, венозной тромбоэмболии.

Гипергомоцистеинемия является результатом комплексного дефицита витаминов группы В (прежде всего фолатов, В₆ и В₁₂) [48]. Гомоцистеин, продукт обмена метионина, должен быть превращен в другие, безопасные молекулы. Для превращения в метионин необходим фермент метионинсинтаза и 5-метилтетрагидрофолат, полученный из фолиевой кислоты. При дефиците фолиевой кислоты гомоцистеин не сможет превратиться в метионин, и тогда с помощью витамина В₆ он может конвертироваться в цистатионин и цистеин. Но если у женщины не хватает и этого витамина, гомоцистеин будет накапливаться и отрицательно действовать на клетки и ткани всего организма. При приеме ОК снижение уровня витаминов группы В увеличивает риск патологии, зависимой от гипергомоцистеинемии.

Каким образом предотвратить потерю витаминов?

Возможно ли осуществить это с помощью питания, рационального в современных условиях жизни? Рекомендации такого рода в мире существуют [49]. Но эволюционно в поведении человека закрепилась любовь к продуктам, содержащим углеводы и жиры. Эти самые выгодные нутриенты содержат максимальное количество энергии, необходимой для обеспечения клеточного дыхания и жизни в целом. В древнем мире углеводы и жиры были труднодоступны, и тогда в условиях постоянного риска голода организм человека выработал инструменты консервации калорий.

В современных развитых странах риск количественного голода, т.е. недоедания, ликвидирован. Если у человека есть средства, он может, не прилагая дополнительных усилий, получить столько углеводистой и жиросодержащей пищи, сколько он хочет. Но продукты проходят многоступенчатую обработку, и витамины с микроэлементами на этом пути теряются. Закрепляет неверное пищевое поведение реклама вредных продуктов (майонез, газированная вода, соки и пр.). В этих условиях человеку без специальных знаний особенно трудно возместить дефицит нутриентов, возникший в силу технического прогресса и развития цивилизации, т.е. качественный голод.

Таким образом, современное питание характеризуют три проблемы: качественный, а не количественный голод; избыток продуктов с консервантами, красителями и усилителями вкуса; избыток простых углеводов и жиров.

Нарушения программы развития

Проблемы современного питания, прежде всего хроническое отсутствие тех или иных микронутриентов, на каждом из этапов становления женского организма могут привести к нарушениям программы развития [50]. Дефицит эссенциальных микронутриентов в возрасте 12–14 лет приводит к задержке менструации даже у девочек с нормальными ростовыми характеристиками. Дефицит микронутриентов в 14–17 лет нарушает становление менструальной функции, приводя к нарушению ритма менструаций, дисменорее, дисфункциональным маточным крово-

течениям. Дефициты микронутриентов в детородном возрасте существенно повышают риск формирования врожденных пороков развития и неудачных исходов беременности. Следовательно, обеспеченность организма девушек и молодых женщин микронутриентами является чрезвычайно важным резервом поддержания их соматического и репродуктивного здоровья. При этом обследование обеспеченности витаминами С, В₁, В₂ у детей Санкт-Петербурга выявило дефицит витамина С у 56% обследованных, В₁ – 66%, В₂ – 32%, т.е. дети, в частности девочки, перед вступлением в период полового созревания зачастую уже находятся в состоянии дефицита витаминов [51]. Среди школьников 14–18 лет дефициты витамина С установлены у 25%, витамина А – 41%, а фолатов – 89% обследованных. У молодых женщин 20–30 лет недостаточное потребление витамина В₁ было установлено у 42%, витамина В₆ – 48%, цинка – 61%, селена – 84%, фолатов – 90% обследованных. Таким образом, девочки 14–18 лет и молодые женщины, которым могут быть назначены ОК для коррекции нарушений менструального цикла или контрацепции, заведомо находятся в состоянии дефицита витаминов [52].

Показания к применению ВМК

В ряде ситуаций условная недостаточность питания усугубляется и требует дотации микронутриентов. Таким образом, показаниями к назначению ВМК в гинекологической практике становятся: применение гормональной контрацепции, невынашивание беременности и бесплодие, нарушения менструального цикла, проведение заместительной терапии по поводу необратимого дефицита эстрогенов.

Многочисленные дискуссии ведутся по поводу применения витаминов и минералов в комплексе или в виде отдельных компонентов. При этом сторонники раздельного приема не принимают во внимание фактор синергизма витаминов. В сбалансированных ВМК разные молекулы поддерживают действие друг друга и помогают всем компонентам комплекса лучше усвоиться. Самый известный пример такой синергии – триада нейротропных витаминов. Витамины В₁, В₆, В₁₂ эффективны даже при отсутствии их дефицита в связи с активным участием этих веществ в обеспечении нормальной работы нервной системы. Вместе они оказывают не чисто витаминное, а практически лекарственное действие. Важно не забывать также о следующих синергизмах. Витамин А нуждается в витаминах Е и С для защиты от окисления, в цинке – для перевода в активную форму. Витамин С восстанавливает витамин Е и В₃ до активной формы, защищает витамин В₁ и В₂ от преждевременного разрушения. Витамин Е защищает витамин А от окисления и нуждается в витамине С для восстановления, селен и витамин Е усиливают антиоксидантное действие друг друга. Витамин В₁ нуждается в магнии для перевода в активную форму, в витамине С – для защиты от разрушения. Витамин В₂ ускоряет усвоение и превращение витамина В₆ в активную форму, образует соединение с цинком, увеличивая его эффективность, улучшает зрение и состояние кожи совместно с витамином А. Витамин В₆ лучше и быстрее действует в комбинации с витамином В₂, наиболее эффективен в комбинации с витаминами В₁₂ и В₁. Витамин В₃ (фолиевая кислота) нуждается в витамине С для сохранения в тканях, оптимально усваивается только в комбинации с витамином В₁₂. Витамин В₁₂ способствует разрушению избыточного витамина В₆, необходим для эффективного ферментного превращения фолатов. Магний нужен для перевода витамина В₁ в активную форму, витамин В₆ способствует усвоению магния, проникновению и удержанию его в клетках, а витамин В₂ увеличивает биодоступность цинка. Селен усиливает антиоксидантное действие витамина Е.

Лавита

Для поддержки нормальных концентраций витаминов на фоне приема ОК был специально создан лекарственный препарат Лавита, сбалансированный с учетом преимущественных нарушений микронутриентного баланса у данной категории женщин и направленный на поддержание нормального функционирования репродуктивной системы и максимально быстрое ее восстановление для достижения беременности. Дозы витаминов и микроэлементов в Лавите подобраны с учетом суточной потребности и дополнительного снижения их уровней на фоне применения контрацепции. Целевые установки применения Лавиты предполагают следующие направления:

1. На фоне приема ОК необходима гепатопротекция, так как прием стероидов может негативно отразиться на функции печени. Витамин А регулирует рост и развитие гепатоцитов. Витамины С и Е стабилизируют функцию митохондрий в печени и защищают ткань печени от окислительного стресса. Витамины группы В участвуют в работе множества ферментов печени и особенно важны при риске нарушений углеводного обмена.
2. Овуляция – единственный компонент менструального цикла, на который направлена контрацепция, остальные процессы не должны страдать во время приема ОК. Витамины С и Е, цинк и магний регулируют менструальный цикл, включаясь в синтез и секрецию наиважнейших репродуктивных гормонов – гонадолиберина, ЛГ и ФСГ. Хронический дефицит этих витаминов приводит к ослаблению эндокринной регуляции менструального цикла и задерживает его восстановление после отмены ОК.
3. Прием витаминного комплекса, содержащего витамин группы В, снижает уровень стресса и выраженность симптоматики предменструального синдрома и других ассоциированных нарушений менструального цикла, позволяя повысить лечебный эффект ОК и снизить вероятность негативных побочных реакций.
4. Фолиевая кислота необходима для профилактики врожденных пороков развития, особенно у женщин с гиповитаминозом и другими факторами риска (возраст старше 35, курение, нарушение углеводного обмена). Фолиевая кислота наиболее эффективна в сочетании с другими витаминами группы В и цинком, которые входят в состав Лавиты.
5. При избыточной массе тела и отягощенной наследственности прием ОК может спровоцировать нарушение углеводного и жирового обмена. Магний и цинк стабилизируют функцию инсулина. Селен, витамины С и Е выступают в качестве антиоксидантов. Биотин не позволяет повышенному сахару оказать негативное влияние на слизистые оболочки, а витамин А защищает сетчатку и сосуды глаз. В целом комплекс помогает предотвратить изменения в сосудах и подавляет окислительный стресс.
6. Применение ВМК улучшает состояние кожи: витамин С и Е способствуют быстрому заживлению ран и царапин и устранению темных кругов вокруг глаз. Биотин и цинк улучшают здоровье волос, а также помогают нормализовать функцию потовых желез, особенно у девушек. Также они помогают вылечить акне и угревую сыпь. Этому способствуют и другие компоненты, которые улучшают обмен жиров и углеводов, например, магний. В целом применение ВМК Лавита способствует положительным эффектам использования ОК и устраняет их негативное действие.
7. Питание женщин, проживающих в крупных городах, часто не соответствует потребностям их организма. Избыток жиров и углеводов создает нагрузку на обмен, с которой не может справиться истощен-

ная дефицитом витаминов антиоксидантная система. Лавита позволяет компенсировать дефицит витаминов и микроэлементов, пока женщина принимает постепенные шаги к улучшению своего питания.

Таким образом, применение гормональной контрацепции, несмотря на ее эффективность, безопасность и разнообразие лечебно-профилактические свойства, сопровождается метаболическими изменениями, которые могут снизить приверженность ее приему и стать причиной нежелательных последствий [53]. Одновременное использование препарата Лавита, восполняющего дефицит тех активных субстанций, уровень которых доказанно редуцируется во время приема ОК, может стать решением проблемы некоторых побочных реакций и осложнений контрацепции.

Литература

1. Brunton LL, Blumenthal DK, Murri N et al. In: Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. XII ed. New York, 2011.
2. Shulman LP. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: S9–13.
3. Akinloye O, Adebayo TO, Oguntibeju OO et al. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Ind Med J* 2011; 60 (3): 308–15.
4. Berenson AB, Rabman M. Effect of hormonal contraceptives on vitamin B₁₂ level and the association of the latter with bone mineral density. *Contraception* 2012; 86 (5): 481–7.
5. Jafari A, Abedi P, Sayabi M, Torkasvand R. The effect of vitamin B₁ on bleeding and spotting in women using an intrauterine device: A double-blind randomized controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2014; 19 (3): 180–6.
6. Lebovitz O, Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (6): 409–14.
7. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003987.
8. Afsar B, Elsurur R. The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8 (1): 28–35.
9. Громова ОА, Ребров ВГ, Артамонова ВП. Витамины и микроэлементы в офтальмологии. РЦЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО, 2009.
10. Xing X, Tao F. Advance of study on vitamin A deficiency and excess associated with congenital heart disease. *Wei Sheng Yan Jiu* 2008; 37 (6): 754–6.
11. Mark M, Gbyselinck NB, Chabbon P. Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissection of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 451–80.
12. Mark M, Gbyselinck NB, Chabbon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. Part 1. *Nucl Recept Signal* 2009; 7: 2–5.
13. Ребров ВГ, Громова ОА. Витамины, макро- и микроэлементы. М: ГЭОТАР-МЕД, 2008.
14. Akhtar S, Ahmed A, Randhawa MA et al. Prevalence of vitamin A deficiency in South Asia: causes, outcomes, and possible remedies. *J Health Popul Nutr* 2013; 31 (4): 413–23.
15. Song O, Saurat JH. Topical Retinoids in Skin Ageing: A Focused Update with Reference to Sun-Induced Epidermal Vitamin A Deficiency. *Dermatology* 2014 May 9. [Epub ahead of print].
16. Fares S, Sethom MM, Khouaja-Mokrani C et al. Vitamin A, E, and D deficiencies in tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors. *Pediatr Neonatol* 2014; 55 (3): 196–201.
17. Baumgartner MR. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B₁ and E. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1799–810.
18. Knapik JJ, Steelman RA, Hoedebecke SS et al. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of dietary supplement use by military personnel. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14 (1): 143.
19. Manzetti S, Zhang J, van der Spoel D. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. *Biochemistry* 2014; 53 (5): 821–35.
20. Ventura A, Mafe MC, Bourguet M, Tornero C. Wernicke's encephalopathy secondary to hyperthyroidism and ingestion of thiaminase-rich products. *Neurologia* 2013; 28 (4): 257–9.
21. Pacal L, Kuricova K, Kankova K. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: Is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation? *World J Diabetes* 2014; 5 (3): 288–95.
22. Wilson SM, Bivins BN, Russell KA, Bailey LB. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ status. *Nutr Rev* 2011; 69: 572–83.
23. Chowdhury NP, Mowafy AM, Demmer JK et al. Studies on the mechanism of electron bifurcation catalyzed by electron transferring flavoprotein (Etf) and butyryl-CoA dehydrogenase (Bcd) of *Acidaminococcus fermentans*. *J Biol Chem* 2014; 289 (8): 5145–57.
24. Dror DK, Allen LH. Dairy product intake in children and adolescents in developed countries: trends, nutritional contribution, and a review of association with health outcomes. *Nutr Rev* 2014; 72 (2): 68–81.
25. Zenciri B. Comparison of the effects of dietary factors in the management and prophylaxis of migraine. *J Pain Res* 2010; 3: 125–130.
26. McCormick D. Vitamin B₆. IX ed. Present Knowledge in Nutrition. Ed. R.R. Bowman B. Washington DC. International Life Sciences Institute, 2006.
27. Mackey A, Davis S, Gregory J. Vitamin B₆. X ed. Modern Nutrition in Health and Disease. Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R, Eds. Baltimore MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
28. Middttun O, Hustad S, Schneede J et al. Plasma vitamin B₆ forms and their relation to transsulfuration metabolites in a large, population-based study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86 (1): 131–8.
29. Shen J, Lai CQ, Mattei J et al. Association of vitamin B-6 status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the Boston Puerto Rican Health Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (2): 337–42.
30. Wu Y, Liu Y, Han Y et al. Pyridoxine increases nitric oxide biosynthesis in human platelets. *Int J Vitam Nutr Res* 2009; 79 (2): 95–103.
31. Chou YC, Chu CH, Wu MH et al. Dietary intake of vitamin B(6) and risk of breast cancer in Taiwanese women. *J Epidemiol* 2011; 21 (5): 329–36.
32. Morris MS, Picciano MS, Jaques PF, Selhub J. Plasmapyridoxal 5'-phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1446–54.
33. Candito M, Rivet R, Herbeth B et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neuraltube defects: a multicenter case-control study. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 1128–33.
34. Mosley BS, Cleves MA, Siega-Riz AM et al. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid for tification in the United States. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 9–17.
35. Neuhouser ML, Nijhout HF, Gregory JF 3rd et al. Mathematical modeling predicts the effect of folate deficiency and excess on cancer-related biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20 (9): 1912–7.
36. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica* 2014; 44 (5): 480–8.
37. Yamada K. Cobalt: its role in health and disease. *Met Ions Life Sci* 2013; 13: 295–320.
38. Riedel B, Bjorke-Monsen AL, Ueland PM, Schneede J. Effects of oral contraceptives and hormone replacement therapy on markers of cobalamin status. *Clin Chem* 2005; 51: 778–81.
39. Imaeda N, Kuriki K, Fujiwara N et al. Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr, and Mo) and biotin revealed by a survey of four-season 7-consecutive day weighed dietary records in middle-aged Japanese dietitians. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2013; 59 (4): 281–8.
40. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs* 2013 (Suppl. 6): S8–11.
41. Gurgun SG, Erdogan D, Elmas C et al. Chemoprotective effect of ascorbic acid, α -tocopherol, and selenium on cyclophosphamide-induced toxicity in the rat ovary. *Nutrition* 2013; 29 (5): 777–84.
42. Zal F, Mostafavi-Pour Z, Amini F, Heidari A. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. *Contraception* 2012; 86 (1): 62–6.
43. Romani AM. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci* 2013; 13: 49–79.
44. Ramakrishnan K, Shenbagarathai R, Kavitha K et al. Selenium levels in persons with HIV/tuberculosis in India, Madurai City. *Clin Lab* 2012; 58 (1, 2): 165–8.
45. Pagano G, Talamanca AA, Castello G et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondrial-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014.
46. De Groote D, Perrier d'Hauterive S, Pintiaux A et al. Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18–35 years old. *Contraception* 2009; 80 (2): 187–93.
47. Hoffman M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. *Med Hypotheses* 2011; 77 (6): 1088–93.
48. Maron BA, Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med* 2009; 60: 39–54.
49. Reynolds CJ, Buckley JD, Weinstein P, Boland J. Are the dietary guidelines for meat, fat, fruit and vegetable consumption appropriate for environmental sustainability? A review of the literature. *Nutrients* 2014; 6 (6): 2251–65.
50. Alvarez Uribe MC, Usategui Penuela RM, Lopez Bedoya C et al. Plasma retinol concentration according to pubertal maturation in school children and adolescents of Medellin, Colombia. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58 (3): 456–61.
51. Завьялова АН, Булатова ЕМ. и др. Обеспеченность витаминами и возможности диетической коррекции полигиповитаминоза у школьников Санкт-Петербурга. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2011; 4.
52. Воронцов ИМ. Педиатрия Максима. 2007; 51.
53. Palmery M, Saraceno A, Vaiarelli A, Carlomango G. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1804–13.

Руководство по ведению пациенток с синдромом патологических вагинальных выделений (ЮСТИ/ВОЗ, 2011)*

Авторы: Jackie Sherrard¹, Gilbert Donders², David White³

Главный редактор: Jorgen Skov Jensen⁴

¹Department of Genitourinary Medicine, Churchill Hospital, Oxford, UK;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Regional Hospital H Hart Tienen, University Hospital Gasthuisberg Leuven, and University Hospital Citadelle Liege, Belgium;

³The Department of Sexual Medicine, Birmingham Heartlands Hospital Heart of England NHS Teaching Trust, Birmingham, UK;

⁴STI Research and Development, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

Введение

Состояния, наиболее часто сопровождающиеся вагинальными выделениями:

- бактериальный вагиноз (БВ);
- трихомониаз (относится к инфекциям, передаваемым половым путем, – ИППП);
- вульвовагинальный кандидоз (ВВК).

Кроме того, ряд физиологических и патологических состояний (цервицит, аэробный вагинит, атрофический вагинит, мукоидная дисплазия) может приводить к возникновению вагинальных выделений. Перечисленные состояния стоит учитывать при отрицательных результатах обследования на специфические инфекции. Клиническая картина и симптомы заболеваний неспецифичны. У части женщин выделения из влагалища могут быть обусловлены дерматозами, аллергическими реакциями, механическим раздражением. Хламидийный или гонококковый цервицит также может приводить к развитию патологических вагинальных выделений.

Данное руководство является пересмотром Руководства по ведению пациенток с синдромом патологических вагинальных выделений 2001 г.

Этиология и пути передачи

Бактериальный вагиноз

БВ – наиболее частая причина патологических вагинальных выделений среди женщин репродуктивного возраста. БВ встречается и у женщин в период менопаузы; у детей обнаруживается крайне редко [1–8]. Распространенность БВ среди женщин европеоидной расы – 5–15%, среди женщин негроидной расы – 45–55%, среди азиаток – 20–30% (в этой группе распространенность изучена недостаточно).

У женщин, предпочитающих секс с женщинами, обнаруживаются одинаковые типы лактобацилл; женщины этой группы относятся к группе повышенного риска развития БВ [9].

При развитии БВ происходит активное размножение анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов (например, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* spp.) во влагалище, что приводит к замещению нормальной лактофлоры и увеличению значений pH. Кроме того, недавние исследования с использованием полимеразной цепной реакции показали, что часто при БВ обнаруживаются такие некультивируемые микроорганизмы, как BVAB 1, 2, 3, *Atopobium* spp. В связи с тем, что получить чистую культуру этих микроорганизмов невозможно, чувствительность к антибактериальным препаратам не изучена.

Для БВ характерны спонтанные обострения и ремиссии. Несмотря на то, что БВ не относится к ИППП, показана взаимосвязь между активностью половой жизни и развитием заболевания. В данный момент существует 2 теории, объясняющие развитие рецидивов БВ:

1) снижение количества лактобацилл происходит из-за внешних воздействий, таких как частые спринцевания, частая смена pH в связи с половыми контактами и др.;

2) лактобациллы могут поражаться определенными типами вирусов, что замедляет реколонизацию влагалища нормальной лактофлорой. В результате этого ускоряются рост и размножение анаэробных микроорганизмов.

У ряда женщин при сниженном количестве лактобактерий и увеличенных значениях pH доминирует аэробная флора кишечника (*Escherichia coli*, стрептококки группы В, *Staphylococcus aureus*). Такое состояние называется аэробным вагинитом, при котором часто определяется несколько микроорганизмов одновременно. Аэробный вагинит – воспалительный процесс с хроническим течением (с периодами обострений и ремиссий).

Вульвовагинальный кандидоз

ВВК в 90% случаев вызывается *Candida albicans* (в остальных случаях – не-*albicans* видами, например *Candida glabrata*) [10, 11]. Хотя бы 1 эпизод ВВК развивается в течение жизни у 75% женщин. Бессимптомными носителями грибов рода *Candida* являются 10–20% женщин; среди беременных этот показатель достигает 40% [12, 13].

Трихомониаз

Trichomonas vaginalis – жгутиковое простейшее, паразитирующее на слизистых оболочках половых органов. Среди взрослых передается только половым путем. Инфекция может поражать только влагалище или уретру пациента. Стоит отметить, что поражение уретры выявляется у 90% пациенток с трихомониазом, в то время как только в уретре инфекционный процесс локализуется в менее чем 5% случаев. Ответной реакцией макроорганизма наиболее часто является увеличение количества полиморфноядерных лейкоцитов.

Клиническая картина

Существуют классические жалобы и объективные признаки, выявляемые при БВ, ВВК и трихомониазе, однако зачастую эти признаки отсутствуют или неспецифичны для каждой инфекции [22, 23]. Диагностика БВ и ВВК основывается на сочетании клинических признаков и результатов лабораторных исследований

*Перевод Т.А.Румянцевой. Научная редакция д-ра мед. наук, проф., президента Гильдии специалистов по ИППП «ЮСТИ РУ» М.А.Гомберга.

Таблица 1. Субъективные признаки БВ, ВВК, трихомониаза

Бактериальный вагиноз	Вульвовагинальный кандидоз	Трихомониаз
≈50% – бессимптомное течение	10–20% – бессимптомное течение	10–50% – бессимптомное течение
Обильные выделения с «рыбным» запахом	Зуд Жжение	Выделения с неприятным запахом Зуд/раздражение
	Выделения без запаха	Дизурия
	Поверхностная диспареуния	Редко – боли внизу живота

Таблица 2. Объективные признаки БВ, ВВК, трихомониаза

Бактериальный вагиноз	Вульвовагинальный кандидоз	Трихомониаз
Белые гомогенные выделения, покрывающие стенки влагалища и преддверие	Гиперемия вульвы	Гиперемия вульвы
Отсутствие воспаления	Трещины вульвы	Вагинит
	Творожистые выделения без запаха	Пенистые (до 70%) желтые (10–30%) выделения
	Сопутствующие поражения кожи наружных половых органов	«Клубничная шейка» в 2% случаев
	Отек вульвы	5–15% без патологических изменений

(которые различаются между собой по чувствительности и специфичности); табл. 1, 2.

Осложнения

БВ повышает риск развития воспаления постгистерэктомической культуры влагалища [14–16]; постабортного эндометрита [17–21]; самопроизвольных аборт на 13–24-й неделе гестации [24–27]; преждевременных родов [28–43]; а также повышает вероятность заражения ИППП, в особенности генитальным герпесом и ВИЧ [44–52]. В одном из проведенных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) было показано, что терапия метронидазолом не приводила к снижению частоты преждевременных родов по сравнению с контрольной группой (плацебо) [53], в то время как в двух других исследованиях было показано увеличение частоты преждевременных родов в группе, получавшей метронидазол для лечения БВ [54, 55]. Кроме того, по данным двух метаанализов, метронидазол повышает вероятность развития осложнений беременности и родов [56, 57]. В то же время, несмотря на то, что более ранние РКИ не показывали снижения частоты преждевременных родов при лечении БВ клиндамицином [58–61], в трех недавно проведенных РКИ показан положительный эффект клиндамицина (снижение частоты преждевременных родов) при приеме как внутрь, так и интравагинально [62–64]. В связи с тем, что данные исследований по скринингу и лечению БВ во время беременности противоречивы, формулирование четких рекомендаций на этот счет затруднительно. Беременные с клиническими проявлениями БВ должны пройти обычный курс терапии (уровень доказательности В), в то время как бессимптомным беременным лечение назначать не стоит.

В ряде исследований было показано, что урогенитальный трихомониаз ассоциирован с такими осложнениями, как преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, низкий вес ребенка при рождении [65, 66]. Эти результаты требуют дальнейшего подтверждения. Кроме того, полученные данные указывают на то, что терапия метронидазолом во время беременности не снижает вероятности развития патологии беременности и раннего неонатального периода, а в некоторых исследованиях было показано, что применение метронидазола повышает риск преждевременных родов, а также рождения детей с низкой массой тела. Из проведенных исследований невозможно извлечь исчерпывающей информации относительно риска применения метронидазола во время беременности, поэтому сделать заключение об опасности

назначения препарата не представляется возможным [54, 67]. В связи с этим обследование бессимптомных лиц не рекомендовано (II A). Некоторые специалисты рекомендуют назначать лечение метронидазолом не ранее 37-й недели гестации. Беременных пациенток необходимо консультировать на предмет использования барьерных методов контрацепции, а также возможности повторного заражения после проведения терапии. По некоторым данным, трихомониаз повышает риск заражения ВИЧ [68–70].

Диагностика

Лабораторные исследования должны проводиться всем женщинам с признаками патологического процесса в области вульвы и/или влагалища (III C) [71–77]. Если материально-техническое обеспечение не позволяет проводить исследования всем пациенткам, то обязательно обследовать пациенток при:

- обнаружении *T. vaginalis* при проведении цитологического исследования;
- обнаружении *T. vaginalis* у полового партнера;
- безуспешном эмпирическом лечении патологических вагинальных выделений;
- выраженных и/или рецидивирующих симптомах заболевания.

Проводить обследование бессимптомных женщин на наличие БВ и/или ВВК не следует.

Лабораторные исследования

Лабораторные тесты используются для подтверждения диагноза БВ, ВВК или трихомониаза (табл. 3). Материалом для исследования служит мазок с латеральной стенки влагалища. Для получения мазка применяются зонды-тампоны (тип волокна зонда не имеет значения). По возможности необходимо производить микроскопию нативного препарата непосредственно после получения материала (осуществляется врачом во время приема пациента).

Диагностика бактериального вагиноза (II B) [77–82]

A. Клинические критерии (критерии Амселя):

- 1) гомогенные серо-белые выделения;
- 2) pH вагинальных выделений более 4,5;
- 3) «рыбный» запах (непосредственно выделений или при добавлении 10% KOH);
- 4) наличие «ключевых» клеток при микроскопии нативного препарата.

B. Баллы Ньюджента основаны на микроскопии мазка, окрашенного по Граму, с оценкой соотношения

Таблица 3. Диагностические исследования при наличии патологических вагинальных выделений

	Бактериальный вагиноз	Вульвовагинальный кандидоз	Трихомоноз
pH вагинальных выделений	>4,5	Любое значение	>4,5
Микроскопия нативного препарата	Ключевые клетки (95% пациенток)	Псевдогифы (40–60% пациенток)	Жгутиковые простейшие (40–80% пациенток)
		Бластоспоры (добавление КОН к нативному препарату позволяет разрушить клетки эпителия, что облегчает визуализацию гифов и спор грибов)	
Микроскопия препарата, окрашенного по Граму	См. баллы Ньюджента и уровни Хэй-Айсон	Споры, псевдогифы (≥60% пациенток с клиническими проявлениями)	
Аминотест (появления «рыбного» запаха при добавлении 10% раствора КОН к выделениям)	Положительный	Отрицательный	Чаще положительный

различных морфотипов. В настоящее время этот метод считается «золотым стандартом» в диагностике БВ. Ответ выдается в виде баллов от 0 до 10. Нормальное состояние биоценоза влагалища соответствует 0–3 баллам, 4–6 баллов – промежуточное состояние, более 6 баллов – БВ. При анализе не учитываются морфотипы, не связанные с БВ; клиническая интерпретация промежуточных состояний затруднена.

С. Уровни Хэй-Айсон также основаны на микроскопии мазка, окрашенного по Граму, но позволяют более полно отразить состояние вагинальной флоры, чем баллы Ньюджента. Ответ выдается в виде степени нарушения микрофлоры от 0 до 4.

Уровень 0 – эпителиальные клетки, бактерии отсутствуют. Указывает на недавно проведенный курс антибиотикотерапии.

Уровень I (норма) – нормальная вагинальная микрофлора (доминирует морфотип лактобацилл).

Уровень II (промежуточное состояние) – смешанная бактериальная флора; наличие лактобацилл совместно с морфотипом *Gardnerella* и/или *Mobiluncus*.

Уровень III (БВ) – доминирует морфотип *Gardnerella* и/или *Mobiluncus*; малое количество или полное отсутствие лактобацилл.

Уровень IV – грамположительные кокки; лактобациллы не определяются. (Аэробный вагинит.) [83]

Диагностика вульвовагинального кандидоза (Ш В) [71–76, 84–87]

- Отрицательный результат аминотеста позволяет предположить наличие ВВК (сочетание ВВК с БВ и трихомонозом не распространено), но не является диагностическим критерием для ВВК.
- Споры и/или псевдогифы при микроскопии нативного препарата (чувствительность 40–60%).
- Споры и/или псевдогифы при микроскопии окрашенного по Граму препарата (чувствительность 65%).
- Рост *Candida* spp. при микробиологическом посеве. По возможности необходимо проводить дифференцировку между *albicans* и не-*albicans* видами. При проведении прямой инокуляции в среду Сабуро в результате необходимо указывать интенсивность роста (слабый, умеренный, обильный), так как она коррелирует со специфичностью исследования.
- Повторное выявление одного вида *Candida* (обычно *C. glabrata*) указывает на сниженную чувствительность микроорганизма к используемому препарату.

Диагностика трихомоноза (Ш В) [88–96]

А. Прямое обнаружение *T. vaginalis* при микроскопии нативного или окрашенного акридиновым оранжевым

мазка из заднего свода влагалища (чувствительность 40–70%). Микроскопическое исследование необходимо проводить как можно быстрее после получения материала, так как трихомонады быстро теряют подвижность в препарате.

В. Микробиологическое выделение культуры *T. vaginalis* (чувствительность 95% и более).

С. Разработаны методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) для выявления ДНК *T. vaginalis*. Чувствительность и специфичность МАНК составляет ≈100%.

Трихомонады могут обнаруживаться при проведении цитологического исследования. В проведенных метаанализах показано, что чувствительность метода составляет около 58% при достаточной специфичности [95]. При высокой распространенности трихомоноза в популяции рекомендуется назначать лечение в случае обнаружения *T. vaginalis* в ходе цитологического исследования. Если наличие трихомоноза маловероятно (распространенность 1% и менее), результат цитологического исследования необходимо подтверждать с помощью микробиологического исследования или МАНК (1а А).

Лечение

Информация и рекомендации для пациента

Трихомоноз. В связи с тем, что трихомоноз передается половым путем, необходимо провести обследование и на другие ИППП. Рекомендуется половое воздержание до окончания лечения и получения результатов контрольных анализов всех партнеров.

Бактериальный вагиноз. Необходимо объяснить пациентке, что точная причина развития БВ не установлена; несмотря на то, что есть взаимосвязь между частотой развития БВ и половой активностью, БВ не является ИППП.

Медикаментозная терапия

Показания к лечению БВ:

- Наличие жалоб.
- Положительный результат микроскопии (даже в отсутствие симптомов) у ряда беременных женщин (преждевременные роды и/или самопроизвольный аборт во II триместре беременности в анамнезе).
- Подготовка к хирургическим вмешательствам.
- Возможно назначение терапии пациенткам без жалоб при получении положительного результата микроскопии. После лечения такие пациентки могут отмечать изменение характера вагинальных выделений.
- Лечение половых партнеров не показано.

Показания к лечению вульвовагинального кандидоза:

- Пациентки с жалобами при обнаружении дрожжеподобных грибов при микроскопии или бактериологическом посеве.

- Лечение бессимптомных лиц не показано.
- Лечение бессимптомных половых партнеров не показано.

Показания к лечению трихомониаза:

- Положительный результат исследования на *T. vaginalis* вне зависимости от наличия/отсутствия клинических признаков воспаления.
- Лечение половых партнеров пациентов с подтвержденным трихомониазом.

Схемы лечения

Схемы лечения бактериального вагиноза и трихомониаза (Ia A) [97–113]

Схемы выбора:

- метронидазол по 400–500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–7 дней

или

- метронидазол 2 г внутрь однократно

или

- тинидазол 2 г внутрь однократно.

Во время лечения данными препаратами следует исключить прием алкоголя из-за возможности развития дисульфирамоподобной реакции. После завершения лечения необходимо воздерживаться от приема алкоголя в течение 24 ч при лечении метронидазолом, 72 ч – при лечении тинидазолом.

Нитроимидазолы – единственный класс препаратов, рекомендованный для лечения трихомониаза; принимается внутрь или парентерально (большинство штаммов *T. vaginalis* чувствительны к данным препаратам). В связи с тем, что нередко определяется поражение уретры и вестибулярных желез, необходимо назначать системное лечение (метронидазол в виде геля не рекомендован для лечения трихомониаза). Схема, при которой препарат принимается однократно, дешевле длительного курса, а также позволяет обеспечить приверженность пациента лечению. В то же время, по некоторым данным, частота выявления неэффективности терапии выше при однократном приеме, в особенности при одновременном лечении партнеров. В 20–25% случаев возможна самопроизвольная элиминация возбудителя. При наличии аллергии на метронидазол показано назначение десенсибилизаторов [114, 115].

При лечении БВ метронидазол и клиндамицин (внутри или местно) демонстрируют одинаковую эффективность при сравнении результатов через 1 нед (RR 1,01, 95% CI 0,69–1,46) и 1 мес после лечения (RR 0,91, 95% CI 0,70–1,18). Излечение после 5 дней приема метронидазола или клиндамицина наступает у 58–88% пациентов. При сравнении схем приема препаратов (внутри или во влагалище) не было обнаружено достоверной разницы в частоте выявления неэффективности терапии через 1 нед и 1 мес после лечения. В то же время в большинстве исследований показано, что клиндамицин реже приводит к развитию побочных реакций по сравнению с метронидазолом (RR 0,75, 95% CI 0,56–1,02).

Сравнение путей введения препаратов. Побочные реакции наблюдаются при введении препаратов во влагалище реже, чем при системном лечении, в связи с тем что биодоступность при местном применении составляет 50% от дозы, принимаемой внутрь. Была показана одинаковая эффективность при приеме метронидазола внутрь 400 мг 2 раза в сутки 7 дней и вагинально 500 мг на ночь 7 дней (через 4 нед эффективность составила 74 и 79% соответственно). В проведенном РКИ по сравнению двух путей приема метронидазола эффективность терапии, оцениваемая через 1 мес после лечения, составила 71% для обоих путей введения препарата.

В ряде РКИ сравнивалась эффективность применения клиндамицина вагинально и метронидазола

внутри. Клиническое выздоровление наступало в 66–83% случаев при использовании клиндамицина (крем), в 68–87% случаев – при приеме метронидазола внутрь. Кроме того, при сравнении метронидазола внутрь, 0,75% крема с метронидазолом и 2% крема с клиндамицином были получены близкие значения эффективности (85, 75, 86% соответственно), не было обнаружено различий в частоте возникновения побочных реакций. При сравнении вагинального и оральной форм клиндамицина также была показана одинаковая эффективность, частота развития побочных реакций была немного ниже при местном применении.

Альтернативные схемы лечения бактериального вагиноза:

- метронидазол гель вагинальный (0,75%) 1 раз в сутки в течение 5 дней

или

- клиндамицин крем вагинальный (2%) 1 раз в сутки в течение 7 дней

или

- клиндамицин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Как в креме с клиндамицином, так и в геле с метронидазолом содержатся минеральные масла, снижающие прочность презервативов. В связи с этим не рекомендуется использование барьерных методов контрацепции во время применения данных препаратов (вагинально). Редким, но тяжелым осложнением при приеме клиндамицина (внутри или вагинально) является псевдомембранозный колит (лечение колита – ванкомицин или метронидазол).

Схемы лечения вульвовагинального кандидоза (IIA) [13, 116, 117]

Системное и местное назначение препаратов одинаково эффективно при лечении ВВК. При любом пути введения препарата (внутри или интравагинально) в 80–90% случаев наступает клиническое и микробиологическое выздоровление. Во время беременности следует использовать местные препараты.

Однократное применение препарата не менее эффективно, чем пролонгированные курсы лечения. При крайне ярко выраженной клинической картине заболевания рекомендован повторный прием 150 мг флуконазола через 3 дня после приема 1-й дозы. Такая схема не влияет на частоту развития рецидивов.

Схемы для приема внутрь:

- флуконазол 150 мг однократно;
- итраконазол 200 мг 2 раза в сутки (1 день).

Схемы для интравагинального введения препаратов:

- клотримазол (вагинальные таблетки) по 500 мг или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней;
- миконазол (вагинальные суппозитории) 1200 мг однократно или 400 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней;
- эконазол (вагинальные суппозитории) 150 мг однократно.

Существуют и другие антимикотические препараты для лечения ВВК, но они или также относятся к азоловым, или труднодоступны (нистатин, нелicensed препараты). Нанесение препаратов на область вульвы не повышает эффективность интравагинальных средств, но некоторые пациентки предпочитают такую комбинацию путей введения. Если основной жалобой пациентки является зуд, возможно использование мазей, содержащих гидрокортизон, для быстрого облегчения состояния пациентки. Смягчающие средства также помогают снять симптомы ВВК. При применении антимикотических препаратов внутрь возможно местное использование косметического увлажняющего крема, что экономически более целесообразно, чем использование глюкокортикостероидов, а также реже вызывает раздражение.

Комментарии [118–120]

Клинические испытания по применению метронидазола во время беременности относятся к категории В (исследования на животных не показали тератогенного влияния на плод, но контролируемых исследований на беременных женщинах не проводилось). Многочисленные исследования и метаанализы также не выявили тератогенного эффекта метронидазола. В связи с этим препарат может использоваться на любых сроках беременности и во время лактации, но при этом стоит избегать высоких доз метронидазола. При лечении кормящих женщин метронидазолом не следует прикладывать ребенка к груди во время всего курса терапии и в течение 12–24 ч после ее окончания. Такой подход снижает воздействие метронидазола на ребенка.

Клинические испытания по применению тинидазола во время беременности относятся к категории С (исследования на животных показали наличие тератогенного влияния на плод, но контролируемых исследований на беременных женщинах не проводилось). Таким образом, безопасность применения тинидазола у беременных женщин не доказана.

Во время беременности не следует применять системные антимикотические препараты. Нистатин (эффективность 70–90%) может использоваться в лечении пациенток при снижении чувствительности *Candida* к азоловым препаратам. Применение нистатина: суппозитории вагинальные 100 000 Ед по 1–2 суппозиториям на ночь в течение 14 дней (нистатин труднодоступен в некоторых странах Европы).

При обострениях кандидоза с крайне яркой клинической картиной рекомендуется назначение флуконазола 150 мг внутрь на 1 и 4-й дни лечения. Хронический ВВК, вызванный *C. glabrata*, требует назначения более длительных схем терапии (препарат выбора – нистатин в течение 21 дня; препараты 2-й линии – флуцитозин местно и/или амфотерицин В). Возможно применение вагинальных суппозиториях с борной кислотой (600 мг) 1 раз в сутки в течение 14–21 дней. Для оценки эффективности терапии следует проводить микробиологическое исследование с видовой дифференцировкой возбудителя, так как клиническое выздоровление может наступить только через несколько месяцев.

Обследование и лечение половых партнеров

Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз [121–123]. Обследование и лечение половых партнеров не рекомендуется.

Трихомониаз (Ib A) [124, 125]. Половым партнерам пациентов необходимо проводить полное обследование на ИППП, а также курс лечения трихомониаза вне зависимости от результатов лабораторных исследований. Если у полового партнера пациентки с трихомониазом обнаружен негонококковый уретрит при микроскопии, необходимо сначала провести курс терапии трихомониаза, а затем повторить исследование. Только после этого можно установить диагноз неспецифического уретрита. Необходимо объяснять пациентам и их партнерам важность использования барьерных методов контрацепции во время лечения и до получения результатов контрольных анализов (в том числе после окончания лечения в отсутствие симптомов до проведения контрольных исследований).

Наблюдение

Бактериальный вагиноз

Наблюдение требуется только при сохранении симптомов заболевания.

Если лечение назначалось беременной пациентке с целью снижения риска преждевременных родов, следует провести повторное исследование через 1 мес.

При повторном обнаружении БВ необходимо назначение лечения.

Лечение хронического рецидивирующего БВ [126–130]. При лечении БВ у большей части пациенток разовьется обострение заболевания через 3–12 мес после терапии вне зависимости от выбора препаратов. В одном из рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности приема метронидазола интравагинально 1 раз в неделю было показано, что такая схема эффективно снижает вероятность развития повторного эпизода БВ (отсутствие рецидивов у 70% пациенток в исследуемой группе; у 30% – в контрольной группе). Однако после прекращения поддерживающей терапии метронидазолом только у 35% женщин не наблюдалось развитие рецидивов в течение последующих 3 мес (у 20% – в контрольной группе). Кроме того, у пациенток, принимавших метронидазол интравагинально, чаще, чем в контрольной группе, обнаруживался ВВК ($p=0,02$) [103]. В ряде исследований показана эффективность применения вагинальных пробиотиков для предотвращения развития рецидивов в течение 6 мес. В одном из исследований проводилось сравнение эффективности метронидазола внутрь 2 раза в сутки и лактобактерий интравагинально 1 раз в сутки ежедневно. Эффективность оценивалась через 4 нед после терапии и была одинакова в 2 группах, при этом через 3 мес в группе, принимавшей лактобактерии, выявлялось меньшее количество рецидивов. Существует ряд исследований, оценивающих эффективность вагинального геля с молочной кислотой. В одном нерандомизированном неконтролируемом исследовании, проведенном на 49 женщинах со средним количеством обострений БВ за год, равным 4,4, было показано, что такой гель уменьшал число обострений до 0,6. Кроме того, в рандомизированном исследовании гель с молочной кислотой обладал такой же эффективностью, как и 0,75% гель с метронидазолом.

Вульвовагинальный кандидоз [131–137]

Наблюдение требуется при сохранении клинической картины заболевания после проведения терапии или при рецидивирующей форме ВВК. В таких случаях необходимо проведение бактериологического исследования с видовой дифференцировкой возбудителя. Также необходимо исключить другие возможные нозологии (например, дерматит вульвы).

Лечение хронического рецидивирующего ВВК. Определение: возникновение 4 и более эпизодов ВВК в течение года. В таком случае необходимо:

- зафиксировать частоту обострений, установить диагноз, подтвердить его с помощью микробиологического исследования;
- исключить факторы риска (сахарный диабет, иммунодефицит, применение глюкокортикостероидов, частое применение антибактериальных препаратов).

В настоящее время проводится ряд исследований, направленных на установление оптимальной схемы лечения для пациенток с хроническим рецидивирующим ВВК. Текущие рекомендации: антимикотические препараты внутрь в течение 10–14 дней, затем в поддерживающем режиме (1 раз в неделю на протяжении 6 мес). У таких пациенток следует исключать дерматит/экзему вульвы, так как эти заболевания могут самостоятельно обуславливать развитие клинической картины или выявляться одновременно с ВВК. Следует рекомендовать применение увлажняющих гелей для интимной гигиены вместо обычного мыла. Применение чисто прогестинных оральных контрацептивов (Депо-Провера, Чарозетта), подавляющих овуляцию, может приводить к ухудшению состояния.

Трихомоноз

Наблюдение не требуется при элиминации признаков воспаления после проведения лечения, а также у исходно бессимптомных пациентов.

Персистенция/рецидив [138–141]:

1. Убедитесь в приверженности пациента лечению, исключите возможность выведения метронидазола из организма при рвоте.

2. Выясните возможность повторного инфицирования от нового партнера или отсутствия терапии у текущего полового партнера.

В большинстве случаев повторный курс стандартной терапии оказывается эффективным при персистенции и/или рецидиве инфекции.

Если повторный курс терапии оказывается неэффективным и исключены причины рецидивирования, перечисленные выше, следует исключить герпес-вирусную инфекцию или назначить эмпирическую терапию эритромицином или амоксицилином с целью элиминации β -гемолитического стрептококка до назначения очередного курса метронидазола (некоторые микроорганизмы, обнаруживающиеся в вагинальном отделяемом, могут вступать во взаимодействие с метронидазолом, снижая его эффективность).

В 2–5% случаев показана дозозависимая чувствительность трихомонад по отношению к метронидазолу. Несмотря на это, в подавляющем большинстве случаев происходит элиминация возбудителя при использовании тинидазола или увеличенных доз метронидазола. Устойчивость к высоким дозам метронидазола встречается крайне редко. Период полувыведения тинидазола длиннее, чем метронидазола; концентрация тинидазола в тканях органов урогенитального тракта выше таковой для метронидазола. Кроме того, для многих штаммов *T. vaginalis* минимальная подавляющая концентрация тинидазола ниже, чем метронидазола.

Возможные варианты терапии при неэффективности описанных выше схем:

1. Метронидазол 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней + метронидазол 1 г во влагалище или прямую кишку 1 раз в сутки в течение 7 дней.

2. Метронидазол (тинидазол) 2 г внутрь 1 раз в сутки в течение 3–5 дней.

3. Метронидазол внутривенно в высоких дозах.

4. Ниморазол 2 г внутрь + свечи с сульфонамидом 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Профилактика

Трихомоноз: необходимо объяснить пациенту, что использование презервативов при каждом половом контакте снижает риск заражения трихомонозом и другими ИППП.

Редакторский коллектив руководств по ИППП

Dr. Keith Radcliffe, Великобритания – главный редактор

Dr. Karen Babayan, Армения

Dr. Marco Cusini, Италия

Prof. Mikhail Gomberg, Россия

Dr. Michel Janier, Франция

Dr. Jorgen Skov Jensen, Дания

Prof. Harald Moi, Норвегия

Dr. Raj Patel, Великобритания

Prof. Jonathan Ross, Великобритания

Dr. Jackie Sherrard, Великобритания

Dr. Magnus Unemo, Швеция

Dr. Willem van der Meijden, Нидерланды

Dr. Simon Barton – представитель Европейского Союза Медицинских Специалистов, Великобритания

Dr. Lali Khotenashvili – представитель европейского отделения ВОЗ, Грузия

Dr. Marita van de Laar – представитель европейского подразделения CDC, Голландия

Prof. Martino Neumann – представитель EDF, Нидерланды

Dr. Angela Robinson – представитель Европейской ассоциации дерматовенерологов, Великобритания

Литература

- Akinbiyi AA, Watson R, Feyi-Waboso P. Prevalence of *Candida albicans* and bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women in South Yorkshire, United Kingdom. Outcome of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278 (5): 463–6.
- Oliveira FA, Pflieger V, Lang K et al. Sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, and candidiasis in women of reproductive age in rural Northeast Brazil: a populationbased study. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102 (6): 751–6.
- Fang X, Zbou Y, Yang Y et al. Prevalence and risk factors of trichomoniasis, bacterial vaginosis, and candidiasis for married women of child-bearing age in rural Shandong, Jpn. *J Infect Dis* 2007; 60 (5): 257–61.
- Koumans EH, Sternberg M, Bruce C et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis* 2007; 34 (11): 864–9.
- Bhalla P, Chawla R, Garg S et al. Prevalence of bacterial vaginosis among women in Delhi, India. *Indian J Med Res* 2007; 125 (2): 167–172.
- Dan M, Kaneti N, Levin D et al. Vaginitis in a gynecologic practice in Israel: causes and risk factors. *Isr J Med Assoc* 2003; 5 (9): 629–32.
- Lamont RF, Morgan DJ, Wilden SD, Taylor-Robinson D. Prevalence of bacterial vaginosis in women attending one of three general practices for routine cervical cytology. *Int J STD AIDS* 2000; 11 (8): 495–8.
- Schneider H, Coetzee DJ, Feblor HG et al. Screening for sexually transmitted diseases in rural South African women. *Sex Transm Infect* 1998; 74 (Suppl. 1): S147–S152.
- Marrazzo JM, Antonio M, Agnew K, Hillier SL. Distribution of genital *Lactobacillus* strains shared by female sex partners. *J Infect Dis* 2009; 199 (5): 680–3.
- Sobel JD. Pathogenesis and epidemiology of vulvovaginal candidiasis. *Ann NY Acad Sci* 1988; 544: 547–57.
- Holland J, Young ML, Lee O, Chen S. Vulvovaginal carriage of yeasts other than *Candida albicans*. *Sexually transmitted infections* 2003; 79 (3): 249–50.
- Lindner JG, Plantema FH, Hoogkamp K. Quantitative studies of the vaginal flora of healthy women and of obstetric and gynaecological patients. *J Med Microbiol* 1978; 11 (3): 233–41.
- Odds FC. *Candida and Candidosis. A review and bibliography*. Second ed. London: Bailliere Tindall; 1988.
- Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Forsum U, Pablson C. Clue cells in predicting infections after abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1991; 77 (3): 450–2.
- Persson E, Bergstrom M, Larsson PG et al. Infections after hysterectomy. A prospective nation-wide Swedish study. The Study Group on Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology within the Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75 (8): 757–61.
- Soper DE, Bump RC, Hurt WG. Bacterial vaginosis and trichomoniasis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163 (3): 1016–21.
- Charonis G, Larsson PG. Use of pH/whiff test or QuickVue Advanced pH and Amines test for the diagnosis of bacterial vaginosis and prevention of postabortion pelvic inflammatory disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85 (7): 837–43.
- Lasse AT, Adamu KR, Newman MJ, Opintab JA. Potential pathogens in the lower genital tract at manual vacuum aspiration for incomplete abortion in Korle Bu Teaching Hospital, Ghana. *East Afr Med J* 2004; 81 (8): 398–401.
- Miller L, Thomas K, Hughes JP et al. Randomised treatment trial of bacterial vaginosis to prevent post-abortion complication. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111 (9): 982–8.
- Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Dalaker K et al. Treatment with 2% clindamycin vaginal cream prior to first trimester surgical abortion to reduce signs of postoperative infection: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79 (5): 390–6.
- Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Thejls H et al. Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a double-blind, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166 (1 Pt 1): 100–3.
- Wolner-Hanssen P, Kreiger JN, Stevens CE et al. Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. *JAMA* 1989; 264: 571–6.
- Fouts AC, Kraus SJ. *Trichomonas vaginalis*: re-evaluation of its clinical presentation and laboratory diagnosis. *J Infect Dis* 1980; 141: 137–43.
- Oakeshott P, Hay P, Hay S et al. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *BMJ* 2002; 325 (7376): 1334.
- Donders GG, Van BB, Caudron J et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (2): 431–7.
- Bacterial vaginosis increases the risk of first trimester miscarriage. *BMJ* 1999; 319 (7204).

27. Ralpb SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ* 1999; 319 (7204): 220–3.
28. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994; 308 (6924): 295–8.
29. Donders GG, Van CK, Bellen G et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2009.
30. Thorp JM Jr, Dole N, Herring AH et al. Alteration in vaginal microflora, douching prior to pregnancy, and preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22 (6): 530–7.
31. Xu J, Holzman CB, Arvidson CG et al. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis, and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2008; 112 (3): 524–31.
32. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21 (3): 375–90.
33. Guaschino S, De SF, Piccoli M et al. Aetiology of preterm labour: bacterial vaginosis. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113 (Suppl. 3): 46–51.
34. Svare JA, Schmidt H, Hansen BB, Lose G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113 (12): 1419–25.
35. Vogel I, Thorsen P, Hogan VK et al. The joint effect of vaginal *Ureaplasma urealyticum* and bacterial vaginosis on adverse pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85 (7): 778–85.
36. Guerra B, Gbi T, Quarta S et al. Pregnancy outcome after early detection of bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128 (1–2): 40–5.
37. Goyal R, Sharma P, Kaur I et al. Bacterial vaginosis and vaginal anaerobes in preterm labour. *J Indian Med Assoc* 2004; 102 (10): 548–50, 553.
38. Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (6): 1509–19.
39. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 (1): 139–47.
40. Jacobsson B, Pernevi P, Chidekel L, Platz-Christensen JJ. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81 (11): 1006–10.
41. Purwar M, Ughade S, Bbagat B et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27 (4): 175–81.
42. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley PT et al. Changes in vaginal flora during pregnancy and association with preterm birth. *J Infect Dis* 1994; 170 (3): 724–8.
43. Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986; 67 (2): 229–37.
44. Choban VH, Baeten J, Benki S et al. A Prospective Study of Risk Factors for Herpes Simplex Virus Type 2 Acquisition among High-Risk HIV-1 Seronegative Kenyan Women. *Sex Transm Infect* 2009.
45. Atasbilli J, Poole C, Ndumbe PM et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a metaanalysis of published studies. *AIDS* 2008; 22 (12): 1493–501.
46. Van de Wijgert JH, Morrison CS, Cornelisse PG et al. Bacterial vaginosis and vaginal yeast, but not vaginal cleansing, increase HIV-1 acquisition in African women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48 (2): 203–10.
47. Gallo MF, Warner L, Macaluso M et al. Risk factors for incident herpes simplex type 2 virus infection among women attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 2008; 35 (7): 679–85.
48. Peipert JF, Lapane KL, Allsworth JE et al. Bacterial vaginosis, race, and sexually transmitted infections: does race modify the association? *Sex Transm Dis* 2008; 35 (4): 363–7.
49. Kaul R, Nagelkerke NJ, Kimani J et al. Prevalent herpes simplex virus type 2 infection is associated with altered vaginal flora and an increased susceptibility to multiple sexually transmitted infections. *J Infect Dis* 2007; 196 (11): 1692–7.
50. Brotman RM, Erbeling EJ, Jamsbidi RM et al. Findings associated with recurrence of bacterial vaginosis among adolescents attending sexually transmitted diseases clinics. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20 (4): 225–31.
51. Nagot N, Ouedraogo A, Defer MC et al. Association between bacterial vaginosis and Herpes simplex virus type-2 infection: implications for HIV acquisition studies. *Sex Transm Infect* 2007; 83 (5): 365–8.
52. Schwebke JR. Abnormal vaginal flora as a biological risk factor for acquisition of HIV infection and sexually transmitted diseases. *J Infect Dis* 2005; 192 (8): 1315–7.
53. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 2000; 342 (8): 534–40.
54. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001; 345 (7): 487–93.
55. Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J et al. Preterm labour – is bacterial vaginosis involved? *S Afr Med J* 2002; 92 (3): 231–4.
56. Guise JM, Mabon SM, Aickin M et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med* 2001; 20 (Suppl. 3): 62–72.
57. Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29 (1): 35–44.
58. Kurkinen-Raty M, Vuopala S, Koskela M et al. A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107 (11): 1427–32.
59. Guaschino S, Ricci E, Franchi M et al. Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent pre-term delivery: a randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110 (2): 149–52.
60. Joeseof MR, Hillier SL, Wikenjosastro G et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173 (5): 1527–31.
61. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J et al. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartur infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97 (5 Pt 1): 643–8.
62. Lamont RF, Jones BM, Mandal D et al. The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11 (4): 181–9.
63. Larsson PG, Fabraeus L, Carlsson B et al. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113 (6): 629–37.
64. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9362): 983–8.
65. Saurina GR, McCormack WM. Trichomoniasis in pregnancy. *Sex Trans Dis* 1997; 24: 361–2.
66. Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. *Sex Trans Dis* 1997; 24: 353–60.
67. Kigozi GG, Brabmbhatt H, Wabwire-Mangen F et al. Treatment of *Trichomonas* in pregnancy and adverse outcomes of pregnancy: a subanalysis of a randomized trial in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1398–400.
68. Sorvillo F, Kernott P. *Trichomonas vaginalis* and amplification of HIV-1 transmission. *Lancet* 1998; 351: 213–4.
69. Van Der Pol B, Kwok C, Pierre-Louis B et al. *Trichomonas vaginalis* infection and human immunodeficiency virus acquisition in African women. *J Infect Dis* 2008; 197 (4): 548–54.
70. McClelland RS, Sangare L, Hassan WM et al. Infection with *Trichomonas vaginalis* increases the risk of HIV-1 acquisition. *J Infect Dis* 2007 Mar 1; 195 (5): 698–702.
71. Schaaf VM, Perez-Stable EJ, Borchardt K. The limited value of symptoms and signs in the diagnosis of vaginal infections. *Arch Intern Med* 1990; 150 (9): 1929–33.
72. Abbott J. Clinical and microscopic diagnosis of vaginal yeast infection: a prospective analysis. *Ann Emerg Med* 1995; 25 (5): 587–91.
73. Bergman JJ, Berg AO, Schmeeweiss R, Heidrich FE. Clinical comparison of microscopic and culture techniques in the diagnosis of *Candida* vaginitis. *J Fam Pract* 1984; 18 (4): 549–52.
74. Eckert LO, Hawes SE, Stevens CE et al. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol* 1998; 92 (5): 757–65.
75. Sonnex C, Lefort W. Microscopic features of vaginal candidiasis and their relation to symptomatology. *Sexually transmitted infections* 1999; 75 (6): 417–9.
76. Zdolsek B, Hellberg D, Froman G et al. Culture and wet smear microscopy in the diagnosis of low-symptomatic vulvovaginal candidosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58 (1): 47–51.
77. Landers DV, Wiesenfeld HC, Heine RP et al. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (4): 1004–10.
78. Platz-Christensen JJ, Larsson PG, Sundstrom E, Wikvist N. Detection of bacterial vaginosis in wet mount, Papanicolaou stained vaginal smears and in Gram stained smears. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74 (1): 67–70.
79. Thomason JL, Gelbart SM, Anderson RJ et al. Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162 (1): 155–60.
80. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74 (1): 14–22.
81. Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002; 78 (6): 413–5.
82. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29 (2): 297–301.
83. Donders GG. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 34–43.
84. Hopwood V, Crowley T, Horrocks C et al. Vaginal candidosis: relation between yeast counts and symptoms and clinical signs in non-pregnant women. *Genitourin Med* 1988; 64 (5): 331–4.
85. Odds FC, Webster CE, Riley VC, Fisk PG. Epidemiology of vaginal *Candida* infection: significance of numbers of vaginal yeasts and their biotypes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 25 (1): 53–66.
86. Odds FC, Webster CE, Mayuranathan P, Simmons PD. *Candida* concentrations in the vagina and their association with signs and symptoms of vaginal candidosis. *J Med Vet Mycol* 1988; 26 (5): 277–83.

87. Priestley CJ, Jones BM, Dbar J, Goodwin L. What is normal vaginal flora? *Genitourin Med* 1997; 73 (1): 23–8.
88. Bickley LS, Krisber KK, Punsalang A et al. Comparison of direct fluorescent antibody, acridine orange, wet mount and culture for detection of *Trichomonas vaginalis* in women attending a public sexually transmitted disease clinic. *Sex Trans Dis* 1989; 127–31.
89. Kreiger JN, Tam MR, Stevens CE et al. Diagnosis of trichomoniasis: comparison of conventional wetmount examination with cytological studies, cultures, and monoclonal antibody staining of direct specimens. *JAMA* 1988; 259: 1223–27.
90. Kreiger JN, Viridams M, Stegel N et al. Risk assessment and laboratory diagnosis of trichomoniasis in men. *J Infect Dis* 1992; 166: 1362–66.
91. Schmid GP, Matheny LC, Zaidi AA et al. Evaluation of six media for the growth of *Trichomonas vaginalis* from vaginal secretions. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1230–3.
92. Gelbart SM, Tbmason JL, Osypowski PJ et al. Growth of *Trichomonas vaginalis* in commercial culture media. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 962–4.
93. Madico G, Quinn TC, Rompalo A et al. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection by PCR using vaginal swab samples. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3205–10.
94. Mayta H, Gilman RH, Calderon MM et al. 18S ribosomal DNA based PCR for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2683–7.
95. Weise W, Patel SC et al. A meta-analysis of the Papanicolaou smear and wet mount for the diagnosis of vaginal trichomoniasis. *Am J Med* 2000; 108: 301–8.
96. Crucitti T, Van Dyck E, Tebe A et al. Comparison of culture and different PCR assays for detection of *Trichomonas vaginalis* in self collected swab specimens. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 393–8.
97. Kurobara ML, Kwong FK, Leberz TB, Klaustermeyer WB. Metronidazole hypersensitivity and oral desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 279–80.
98. Pearlman MD, Yasbar C, Ernst S, Solomon W. An incremental dosing protocol for women with severe vaginal trichomoniasis and adverse reactions to metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 934–6.
99. Bistoletti P, Fredricsson B, Hagstrom B, Nord CE. Comparison of oral and vaginal metronidazole therapy for nonspecific bacterial vaginosis. *Gynecol Obstet Invest* 1986; 21 (3): 144–9.
100. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsofa FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in nonpregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD006055.
101. Schindler EM, Thamm H, Ansmann EB et al. [Treatment of bacterial vaginitis. Multicenter, randomized, open study with tinidazole in comparison with metronidazole]. *Fortschr Med* 1991; 109 (5): 138–40.
102. Voorspoels J, Castels M, Remon JP, Temmerman M. Local treatment of bacterial vaginosis with a bioadhesive metronidazole tablet. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105 (1): 64–6.
103. Hanson JM, McGregor JA, Hillier SL et al. Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy. *J Reprod Med* 2000; 45 (11): 889–96.
104. Brandt M, Abels C, May T et al. Intravaginally applied metronidazole is as effective as orally applied in the treatment of bacterial vaginosis, but exhibits significantly less side effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141 (2): 158–62.
105. Schmitt C, Sobel JD, Meriwether C. Bacterial vaginosis: treatment with clindamycin cream versus oral metronidazole. *Obstet Gynecol* 1992; 79 (6): 1020–3.
106. Andres FJ, Parker R, Hosein I, Benrubi GI. Clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis: a prospective double-blind clinical trial. *South Med J* 1992; 85 (11): 1077–80.
107. Fischbach F, Petersen EE, Weissenbacher ER et al. Efficacy of clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1993; 82 (3): 405–10.
108. Paavonen J, Mangioni C, Martin MA, Wajszczuk CP. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (2): 256–60.
109. Ferris DG, Litaker MS, Woodward L et al. Treatment of bacterial vaginosis: a comparison of oral metronidazole, metronidazole vaginal gel, and clindamycin vaginal cream. *J Fam Pract* 1995; 41 (5): 443–9.
110. Mikamo H, Kawazoe K, Izumi K et al. Comparative study on vaginal or oral treatment of bacterial vaginosis. *Chemotherapy* 1997; 43 (1): 60–8.
111. Schwebke JR, Desmond RA. A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (2): 213–9.
112. Milani M, Barcellona E, Agnello A. Efficacy of the combination of 2 g oral tinidazole and acidic buffering vaginal gel in comparison with vaginal clindamycin alone in bacterial vaginosis: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109 (1): 67–71.
113. Forna F, Gulmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
114. Hager D, Brown ST, Kraus SJ et al. Metronidazole for vaginal trichomoniasis seven day vs single-dose regimens. *JAMA* 1980; 244: 1219–20.
115. Thin RN, Symonds MAE, Booker R et al. Double-blind comparison of a single dose and a five day course of metronidazole in the treatment of trichomoniasis. *Brit J Vener Dis* 1979; 55: 354–6.
116. Watson MC, Grimsbaw JM, Bond CM et al. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109 (1): 85–95.
117. Watson MC, Grimsbaw JM, Bond CM et al. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). [Update of Cochrane Database Syst Rev 2001; 1: CD002845; 11279767]. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD002845.
118. Burtin P, Taddio A, Adburnu O et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 525–9.
119. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 322–7.
120. Caro-Paton T, Carvajal A, de Diego IM et al. Is metronidazole teratogenic: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 179–82.
121. Bisschop MP, Merkus JM, Scheygrond H, Van Cutsem J. Co-treatment of the male partner in vaginal candidosis: a double-blind randomized control study. *J Obstet Gynaecol* 1986; 93 (1): 79–81.
122. Fong IW. The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole. *Genitourin Med* 1992; 68 (3): 174–6.
123. Colli E, Landoni M, Parazzini F. Treatment of male partners and recurrence of bacterial vaginosis: a randomised trial. *Genitourin Med* 1997; 73 (4): 267–70.
124. Lyng J, Christensen J. A double blind study of treatment with a single dose tinidazole of partners to females with trichomoniasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60: 199–201.
125. Dykers JR. Single dose metronidazole treatment for trichomonal vaginitis – patient and consort. *N Eng J Med* 1975; 293: 23–4.
126. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (5): 1283–9.
127. Larsson PG, Stray-Pedersen B, Rytting KR, Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health* 2008; 8: 3.
128. Marcone V, Calzolari E, Bertini M. Effectiveness of vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* following conventional metronidazole therapy: how to lower the rate of bacterial vaginosis recurrences. *New Microbiol* 2008; 31 (3): 429–33.
129. Wilson JD, Shamm SM, Brady SK et al. Recurrent bacterial vaginosis: the use of maintenance acidic vaginal gel following treatment. *Int J STD AIDS* 2005; 16 (11): 736–8.
130. Simoes JA, Babamondes LG, Camargo RP et al. A pilot clinical trial comparing an acid-buffering formulation (ACIDFORM gel) with metronidazole gel for the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61 (2): 211–7.
131. Spinillo A, Pizzoli G, Colonna L et al. Epidemiologic characteristics of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 1993; 81 (5 Pt 1): 721–7.
132. Dennerstein GJ. Depo-Provera in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Reprod Med* 1986; 31 (9): 801–3.
133. Sobel J, Wiesenfeld H, Martens M et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *New Engl J Med* 2004; 351 (9): 876–83.
134. Reef SE, Levine WC, McNeil MM et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1993. [Review] [97 refs]. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl. 1): S80–S90.
135. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. A prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *New Engl J Med* 1986; 315 (23): 1455–8.
136. Sobel JD. Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis with maintenance fluconazole. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 37: 17–34.
137. Neves NA. Successful treatment of refractory recurrent vaginal candidiasis with cetirizine plus fluconazole. *J Low Genit Tract Dis* 2005; 9 (3): 167–70.
138. Das S, Huegnsberg M, Shabmanesh M. Treatment failure of vaginal trichomoniasis in clinical practice. *Int J STD AIDS* 2005; 16: 284–6.
139. Crowell AL, Sanders-Lewis KA, Secor WE. In Vitro Metronidazole and Tinidazole Activities against Metronidazole-Resistant Strains of *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1407–9.
140. Sobel JD, Nyirjesy P, Brown W. Tinidazole Therapy for Metronidazole-Resistant Vaginal Trichomoniasis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1341–6.
141. Mammen-Tobin A, Wilson JD. Management of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* – a new approach. *Int J STD AIDS* 2005; 16: 488–90.

Приложение 1 Анализ литературы

Был проведен анализ литературы за 1966–2009 гг. с использованием ресурса Medline. Ключевые слова для поиска: вульвовагинальный кандидоз, вагинальный кандидоз, *Candida*, *Trichomonas vaginalis*, трихомониаз, бактериальный вагиноз, неспецифический вагинит, нарушение микрофлоры влагалища, влагалищный дисбиоз. Статьи, полученные в результате поиска, были просмотрены и отсортированы вручную. Источники литературы, на которые ссылались авторы данных статей, также были проанализированы.

Проведен поиск по базе данных Кокран. Ключевые слова для поиска: вульвовагинальный кандидоз, вагинальный кандидоз, *Candida*, *Trichomonas vaginalis* у женщин, бактериальный вагиноз.

В анализ также были включены руководство CDC по лечению ИППП и национальные руководства Великобритании по смежным темам (www.bashh.org).

Приложение 2 Уровни доказательности

Ia – доказательства получены в результате метаанализа большого числа хорошо спланированных РКИ.

Ib – доказательства получены в результате не менее одного РКИ.

IIa – доказательства получены в результате не менее одного хорошо спланированного нерандомизированного испытания.

IIb – доказательства получены в результате не менее одного хорошо спланированного научного исследования другого типа.

III – доказательства получены в результате хорошо спланированных неэкспериментальных (описательных) исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования, исследования по типу «случай–контроль».

IV – доказательства получены из отчетов экспертных комиссий, мнения и/или опыта клинической практики признанных специалистов.

Степени рекомендаций

A (уровни доказательности Ia, Ib).

Требует наличия не менее одного РКИ среди достаточного количества грамотных исследований, результаты которых подтверждают друг друга в отношении данной рекомендации.

B (уровни доказательности IIa, IIb, III).

Требует наличия хорошо спланированных клинических исследований в отсутствие РКИ в отношении данной рекомендации.

C (уровень доказательности IV).

Требует наличия отчетов экспертных комиссий, мнения и/или опыта клинической практики признанных специалистов. Указывает на отсутствие исследований должного качества в отношении данной рекомендации.

Приложение 3

Конфликт интересов

Jackie Sherrard: не заявлен.

Gilbert Donders: автор не имеет прямой финансовой заинтересованности в темах, обсуждаемых в данном руководстве, но является консультантом и/или членом экспертной комиссии следующих компаний: Alfa Wasserman, Bayer Schering, Medinova, Glaxo Smith Kline.

David White: не заявлен.

Jorgen Skov Jensen: не заявлен.

Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология

С.И.Роговская

Кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России; кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ, Москва

Патологические состояния шейки матки (ШМ) включают в себя прежде всего диспластические/злокачественные процессы и целый ряд других доброкачественных образований. Вирус папилломы человека (ВПЧ) – этиологический фактор рака ШМ и предраковых состояний вульвовагинального эпителия – выявляется у 40–60% женщин с хроническими цервицитами (ХЦ) и нарушенным микробиоценозом влагалища [1–3]. Вирус нарушает структуру слизистой оболочки, делая ее уязвимой для других возбудителей, поддерживает воспаление, индуцирует супрессию иммунитета и, как доказано, нередко сочетается с другими абсолютными и относительными патогенами. Как показал метаанализ 2012 г., включающий базы данных Cochrane Library, PubMed, CINAHL и EMBASE, большинство исследований демонстрируют повышение относительного риска манифестации ВПЧ-инфекции и, следовательно, дисплазии ШМ на фоне рецидивирующего бактериального вагиноза (БВ) [4, 5].

Следует, однако, помнить, что жалобы пациентки на бели и дискомфорт в области вульвы и влагалища не всегда являются следствием воспалительных процессов. Этот факт требует качественного сбора анамнеза и адекватного обследования в целях постановки правильного диагноза.

Требуют исключения факты обильных физиологических выделений; наличие или использование в сексу-

альной практике инородных тел, атрофического процесса; гормональных нарушений, кожных и соматических болезней, имеющих клинические проявления в области гениталий (склероатрофический лихен, плоскоклеточная гиперплазия, красный плоский лишай, псориаз и т.п.), особенно контактного дерматита простого и аллергического (например, при использовании латекса, мыла, парфюмерии) [6].

Классифицировать этиологические факторы, вызывающие воспаление ШМ, влагалища и вульвы, можно также следующим образом [6]:

- Инфекционные поражения специфической этиологии.
- Воспалительный процесс неспецифической этиологии.
- Механическая травма.
- Физическое воздействие.
- Химическое воздействие.
- Реакция на опухоль, злокачественное новообразование.
- Воспаление, связанное с системным заболеванием (описан, например, вагинит при узловом полиартериите).

Уровень основного поражения при воспалительных заболеваниях определяется возбудителями, и последующая направленная терапия может варьировать. Так, в мире накоплена достаточная база доказательных

данных о том, что возбудителями, инициирующими цервициты в 1/2 случаев, являются гонококковый или хламидийный фактор, поэтому антибактериальные средства должны включать данный спектр микроорганизмов. Воспалительные заболевания верхних отделов половых путей при их хроническом течении также могут иметь симптоматику в области влагалища и ШМ, однако требуют особой серьезной терапии. Наиболее часто выявляются следующие поражения влагалища: БВ – в 22–50% случаев патологических вагинальных выделений, кандидозный вульвовагинит – в 17–39%; трихомонадный вагинит – в 4–35% случаев [5, 7, 8].

Характер воспаления определяется спецификой возбудителя, клинически может быть диффузным и локальным. На основании клинико-морфологической картины заболевания различают острый и хронический цервицит/вагинит. Морфологические особенности цервицита определяются выраженностью патологических изменений в эпителиальном и стромальном компонентах ШМ, характером и длительностью течения воспалительного процесса [4, 5].

Ввиду схожести воспалительных изменений влагалищной части ШМ с воспалительными реакциями слизистой оболочки влагалища экзоцервицита некоторые авторы называют кольпитами или вагинитами. Вагинит часто сопутствует цервициту. Особенно часто встречается хронический цервицит/вагинит, который выявляют у каждой третьей женщины с лейкореей [6].

Острый воспалительный процесс

Острый воспалительный процесс характеризуется отеком, гиперемией, болью, обильными выделениями и резким началом. Кольпоскопически можно видеть выраженные сосудистые поражения, и обычно постановка диагноза «острый цервицит» проблем не вызывает. При остром воспалении слизистая оболочка рыхлая, ярко-красного цвета, при контакте легко травмируется и кровоточит. При этом в заднем своде и на стенках влагалища скапливаются различные выделения. Ранним стадиям воспалительного процесса свойственны полнокровие сосудов, экссудативные явления, интенсивная инфильтрация лейкоцитами, часто – нейтрофильными гранулоцитами. При слабовыраженном воспалении многослойный плоский эпителий (МПЭ) может остаться интактным [5, 6].

При диффузном остром цервиците/вагините на фоне гиперемии и отека слизистой оболочки определяются диффузно расположенные красные точки и пятна на большом протяжении. После адекватного лечения картина быстро возвращается к норме. При эндоцервиците определяется гиперемия вокруг наружного отверстия шеечного канала, откуда вытекает гомогенная гнойная слизь. Биопсия осуществляется, как правило, после лечения острого процесса.

При выраженном воспалении в эпителиальных клетках отмечаются дистрофические изменения с вакуолизацией цитоплазмы и ядер клеток. Некротические изменения вызывают изъязвление, появление эрозий ШМ, наличие гнойного или серозно-гнойного экссудата на поверхности экзоцервикса. При цитологическом анализе мазка по Папаниколу и при кольпоскопическом осмотре бывает трудно поставить правильный диагноз при остром воспалении. Диффузная васкуляризация не позволяет увидеть характерные особенности МПЭ, картина смазанная [5, 9].

Острое воспаление сменяется обычно процессом репарации, однако при воздействии ряда экзо- и эндогенных факторов регенерация может замедляться и извращаться, поэтому полноценного разрешения не происходит, нормальная структура тканей не восстанавливается, остаются клеточная инфильтрация, полнокровность капилляров, в результате чего образуются наботовы кисты, капсула которых уплотняется и

фиброзируется. Это создает значительные затруднения для попадания внутрь антибактериальных средств, что обуславливает неэффективность терапевтических мер [5, 10].

Нередко, когда возникают затруднения в оценке характера изменения клеток (реактивный полиморфизм клеточных элементов или атипия, обусловленные канцерогенезом), следует рекомендовать противовоспалительную терапию с обязательной повторной кольпоскопией и прицельной биопсией ШМ. В течение всего времени лечения диагноз остается под вопросом [5, 6].

Хронизация процесса

Клинические сложности возникают при хронизации процесса. Воспалительные изменения при тяжелом ХЦ могут сопровождаться дезорганизацией структурных особенностей МПЭ и стромы, полиморфизмом клеточных элементов. Нарушения в структуре соединительной ткани при хроническом вагините неизбежно ведут к появлению дистрофических изменений в клетках МПЭ с последующей вакуолизацией ядер и цитоплазмы и изменению ферментативных процессов, уменьшению и даже полному временному исчезновению гликогена в тканях. При хроническом процессе в большей мере поражается строма: происходит инфильтрация ее клетками, сосуды полнокровны и расширены. Пролiferация фиброзной ткани приводит к тому, что шейка при ХЦ нередко выглядит гипертрофированной, рельеф ее поверхности меняется [5, 10].

В эпителии экзоцервикса наряду с дистрофическими изменениями отмечается усиление пролиферации клеток, особенно парабазального слоя, а в зоне трансформации – гиперплазия резервных клеток. Подобная морфологическая картина иногда ошибочно интерпретируется как цервикальная интраэпителиальная неоплазия. Однако, в отличие от последней, при цервиците в цилиндрическом эпителии почти всегда наблюдаются клетки воспалительного инфильтрата.

Цилиндрический эпителий более уязвим для воспаления [1]. Иногда в результате хронического воспалительного процесса поверхность эндоцервикса имеет вид мелких сосочковых образований, можно наблюдать и изменения ядер клеток с нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения. Симптомы ХЦ при кольпоскопии представлены участками ацетобелого эпителия с нежной мозаикой и пунктацией, четко ограниченными или расплывчатыми йод-негативными участками [1, 6]. Проба Шиллера демонстрирует распространенную крапчатость, когда на фоне темного МПЭ остаются йод-негативными мелкие множественные вкрапления или мозаичные линии (йод-позитивные мозаика и пунктация). Иногда картина более специфическая, в зависимости от этиологического фактора. Наблюдается неадекватная реакция на тесты, манифестация признаков цервикальной интраэпителиальной неоплазии без ее наличия.

Воспалительные процессы ШМ и влагалища редко бывают изолированными и часто сочетаются с самыми разными видами патологических процессов (эктопиями, полипами, участками гиперкератоза, дисплазиями и т.д.), что обуславливает наличие порочного круга. Не ликвидировав один процесс, трудно справиться с другим. Этот факт рассматривается как причина того, что деструктивные методы лечения на фоне цервицита также нередко бывают малоэффективными. ХЦ могут беспокоить женщину на протяжении месяцев и даже лет. Клинически они сопровождаются постоянными белями, кратковременным и неполным эффектом противовоспалительной терапии. Такие пациентки нередко обращаются к разным врачам, не

однократно получают антибактериальную терапию, при этом спектр выявляемых возбудителей может изменяться [8].

Диагностика

Диагностика острых заболеваний при своевременном обращении к врачу сегодня понятна и достаточно проста. Диагностика *хронических воспалительных процессов* ШМ остается сложным процессом. Для этиологической верификации используются бактериоскопический метод (самый доступный и дешевый), микробиологический культуральный метод с подбором антибактериальных средств, серологический, полимеразной цепной реакции. В ряде ситуаций полезными могут быть аминный тест при вагинозе, иммуноферментный анализ, методы прямой и непрямой флуоресценции, кольпоскопия, цитологический [1, 5–7].

Цитологический метод диагностики позволяет оценить клиническую ситуацию и дифференцировать воспалительный процесс от злокачественного. Однако если после противовоспалительной терапии подобные изменения цитологически продолжают определяться, следует производить биопсию из участков с кольпоскопически наиболее выраженной картиной воспаления. Биопсия (если есть показания) при остром воспалении должна быть отсрочена и сделана после купирования острого процесса, при ХЦ биопсия возможна [1, 5, 8].

Врачебная тактика

Тактика врача определяется этиологией воспаления и стадией процесса. Обычно для правильной постановки диагноза используют дополнительные методы обследования и проводят терапию специфическими препаратами, иногда – вместе с половыми партнерами. Следует подчеркнуть, что лечить инфекционные заболевания сегодня следует с учетом данных доказательной медицины с помощью препаратов, которые доказали свою клиническую эффективность. В целом схемы лечения в соответствии с рекомендациями разных медицинских обществ схожи, но имеют особенности [10–13].

Терапия ХЦ должна быть комплексной, поэтапной и принимать во внимание возможность микстинфекции. Первоочередным методом терапии ХЦ представляется этиотропное лечение, основанное на данных обследования [10, 14].

Особое место занимают воспалительные процессы на фоне атрофии эпителия, которые могут взаимно затруднять и диагностику, и лечение [1], так как наблюдаются тонкий ранимый эпителий, неадекватная реакция на тесты, очаговые и диффузные изменения, стандартное лечение может быть малоэффективным, и требуется назначение гормональных препаратов [6]. Следует помнить также, что рост лактобактерий стимулируется эстрогенами.

Роль микробиоценоза и методы его коррекции

В процессе лечения ВПЧ-ассоциированных поражений ШМ, протекающих на фоне различных воспалительных процессов, важным представляется процесс реабилитации – коррекция нарушенного вагинального микробиоценоза. Показано, что даже после успешного лечения антибиотиками, направленными против анаэробов, у 15–30% пациенток в течение 3 мес возникает рецидив независимо от попыток лечения половых партнеров пациенток. Проведенная многоцентровая апробация различных схем терапии неспецифических бактериальных поражений вульвы и влагалища продемонстрировала сопоставимую эффективность всех препаратов, примененных в качестве противoinфекционной терапии. Однако даже после этого у значи-

тельной части пациенток не прекращались симптомы, говорящие о нарушении вагинального биоценоза (повышение pH, дефицит лактобактерий). Именно эти женщины составляют группу риска по развитию рецидива заболевания. По данным Alexander Swidsinski и соавт. после лечения метронидазолом в 20–30% случаев рецидив возникает через 3 мес после успешного лечения, в 50–70% – в течение года, в 80% – в течение 9 мес после лечения [9].

Изолированное применение антибактериальной либо антисептической терапии не только не снижает частоту дисбиотических нарушений, но и, наоборот, повышает риск инфекционно-воспалительных заболеваний. Причина данного парадокса заключается в том, что назначаемые препараты усугубляют уже имеющийся дисбаланс вагинального биоценоза и тем самым наносят больший вред здоровью женщины, чем отсутствие такого лечения вообще. Соответственно, профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний в качестве обязательного этапа должна включать восстановление биоценоза влагалища после завершения эффективного курса противомикробной терапии [14].

Безусловно, важное значение имеет коррекция биоценоза влагалища и лечение сопутствующих бактериальных инфекций с учетом данных микробиологических исследований. Отмечено, что после антибактериальной терапии нередко наблюдаются возникновение резистентности к антибиотикам, рост лактобактерий, не продуцирующих H₂O₂. Иногда при умеренном БВ достаточно назначения средств, создающих условия для восстановления собственной лактофлоры в виде препаратов лактобактерий. Как показал метаанализ Н. Huang и соавт. 2013 г., включающий базы данных Cochrane Library, PubMed, CINAHL и EMBASE, большинство исследований демонстрируют более высокую эффективность терапии БВ, если на втором этапе применяется лечение пробиотиками или другими средствами [15]. Однако большинство препаратов этой группы содержит лактобактерии кишечного происхождения, которые находятся в биологически неактивном состоянии и начинают работать не сразу.

Причины рецидивирования

Продолжаются поиски причины рецидивов БВ и, следовательно, других воспалительных заболеваний ШМ и влагалища, которыми сегодня считают снижение чувствительности микрофлоры к метронидазолу и антибиотикам, формирование бактериальных пленок, повышающих резистентность к стандартной терапии, сохранение щелочной среды во влагалище после лечения (pH > 4,5) и снижение местной иммунной защиты [9, 12, 16]. Поддерживание адекватной кислой среды во влагалище рассматривается как ключевой фактор снижения частоты рецидивов БВ и цервиковагинитов, так как многочисленными работами показано, что при сохранении щелочной среды во влагалище после лечения отмечается отсутствие или малое количество лактобактерий, превалирование кишечной флоры, наличие множественных эпителиальных клеток, смешанная флора, создаются условия для размножения микоплазм, трихомонад, повышения количества лейкоцитов.

Наличие бактериальных пленок с *Gardnerella vaginalis* – характерная особенность БВ. Их также следует активно разрушать, в том числе и в целях более активного обновления эпителия при персистирующей ВПЧ-инфекции и развитии диспластических состояний. Биопленки разрушаются гораздо быстрее при низком pH, а *G. vaginalis* генетически не приспособлена жить в кислой среде, поскольку у нее отсутствует ген ArsR, отвечающий за приспособляемость к кислой pH [10, 16, 17].

Каким образом можно активно разрушать бактериальные пленки и при этом поддерживать адекватную кислую среду, не позволяющую активировать патогенную микрофлору? Предпринимаются попытки воздействовать ультразвуковым методом, обработкой кавитационными растворами, введением во влагалище средств, подкисляющих среду, в том числе молочной кислоты, и др.

Совсем недавно появился новый эффективный метод лечения БВ – особая интравагинальная форма аскорбиновой кислоты 250 мг (Вагинорм-С®). Особенностью препарата является то, что за счет снижения pH влагалища до нормальных значений подавляется рост анаэробной микрофлоры и одновременно стимулируется рост собственных лактобактерий рода *Lactobacillus*. Для лечения БВ легкой и средней степени тяжести обычно достаточно 6 дней.

Исследованиями показано, что аскорбиновая кислота уже в первые сутки восстанавливает естественную кислую среду во влагалище, благодаря особенной форме таблетки поддерживает необходимый pH в течение суток, способствует разрушению бактериальных пленок и блокирует рост условно-патогенной флоры, создает условия для роста нормальной микрофлоры влагалища (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*). При снижении pH влагалища в течение нескольких дней происходит выраженное подавление роста анаэробных бактерий и восстановление нормальной флоры (*L. acidophilus*, *L. gasseri*) [18, 19].

Важно подчеркнуть, что ВПЧ-инфекция и процессы неоплазии инициируются на фоне изменений в иммунной системе, которые требуют коррекции. Достоинством препарата Вагинорм-С® является доказанный факт, что аскорбиновая кислота активирует местный иммунитет (модуляция секреции интерлейкинов-2 и 6, активация хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов и макрофагов) [14, 19].

Показано, что после введения вагинальной формы аскорбиновой кислоты уже через 24 ч отмечается нормализация pH (4,3), КОН-тест отрицательный, бактериоскопически отмечается нормальная вагинальная флора. В неосложненных ситуациях и особенно при беременности данный препарат может быть рекомендован в качестве монотерапии.

В различных других ситуациях Вагинорм-С® быстро снижает pH во влагалище, тем самым способствует разрушению биопленки и дает возможность для работы антибактериальных препаратов, которые воздействуют более эффективно на патогенные бактерии, вышедшие из биопленки. Кроме этого, благодаря тому, что Вагинорм-С® поддерживает постоянную кислую среду, восстанавливается рост собственных лактобактерий [5, 14].

Отмечено, что частота рецидивов БВ при применении Вагинорма-С была минимум в 3,6 раза ниже на каждом этапе наблюдения [18].

Таким образом, препарат может назначаться в виде трех вариантов: 1) 1 таблетка интравагинально на ночь после курса антимикробной терапии или во время лечения системными препаратами; 2) 1 таблетка интравагинально на ночь (для закисления среды и разрушения бактериальных пленок, образованных *G. vaginalis*), затем курс антимикробной терапии и затем еще 5 таблеток Вагинорма-С для поддержания кислого pH и активации местных иммунных реакций; 3) как монотерапия.

В заключение следует отметить, что при клинической манифестации вагиноза/вагинита диагноз в отношении цервикальной патологии и ВПЧ-инфекции может быть искажен, могут наблюдаться ложнопозитивная цитология, ложнопозитивная кольпоскопия, высокий риск осложнений после биопсии и абляции. Поэтому для повышения лечебно-диагностиче-

ской эффективности при патологии эпителия манипуляции на ШМ и влагалище целесообразно осуществлять при скорректированном состоянии микробиоценоза.

Литература

1. Полонская Н.Ю., Rogovskaya S.I. Анатомия и физиология шейки матки, влагалища, вульвы. В кн.: Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И.Роговской, Е.В.Литовой. М.: Статус Презенс, 2014.
2. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2013; 2 (18).
3. Rogovskaya S.I., Sbabalova I.P., Mikheeva I.V. et al. Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination Implementation in Russian Federation, the Western Countries of the Former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia. Vaccine 2013; 31S: H46–58.
4. Кира Е.Ф., Муслимова С.З. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины (обзор литературы). СПб, 2001.
5. Радзинский В.Е. Бактериальный вагиноз. В кн.: Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И.Роговской, Е.В.Литовой. М.: Статус Презенс, 2014.
6. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Доброкачественные заболевания шейки матки. В кн.: Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И.Роговской, Е.В.Литовой. М.: Статус Презенс, 2014.
7. Анкирская А.С. Неспецифический вагинит. Гинекология. 2005; 4: 15–8.
8. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. Всегда ли и только ли антибиотики? Cons. Med. 2011; 13 (6): 52–5.

9. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 97.e1–97.
10. Sobel JD. Vaginitis in adult women. Obstet Gynecol Clin North Am 2009; 17 (4): 851–79.
11. Гомберг М.А. Европейские стандарты ведения женщин с ИППП. В кн.: Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И.Роговской, Е.В.Литовой. М.: Статус Презенс, 2014.
12. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. J Infect Dis 2006; 194 (6): 828–36.
13. www.cdc.org
14. Petersen EE, Genet M, Caserini M, Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomized, double blind, placebo controlled study. Arzneimittel-forschung 2011; 61 (4): 260–5.
15. Huang H et al. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: A meta-analysis of randomized clinical trials Arch Gynecol Obstet 12.19.2013.
16. An D, Parsek MR. The promise and peril of transcriptional profiling in biofilm communities. Curr Opin Microbiol 2007; 10 (3): 292–6.
17. Yoshimura K, Morotomi N, Fukuda K et al. Intravaginal microbial flora by the 16S rRNA gene sequencing. Am J Obstet Gynecol 2011; 205 (3): e1–9.
18. Буданов П.В. и др. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11 (2): 58–62.
19. Громова О.А. и др. Молекулярные механизмы разрушения бактериальных пленок при топическом применении аскорбиновой кислоты. Гинекология. 2012; 12 (6): 36–41.
20. Sherrard J, Donders G, White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011.

Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин

В.Н.Кузьмин

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Среди вирусных заболеваний инфекция, обусловленная вирусами простого герпеса (ВПГ), занимает одно из ведущих мест, что определяется повсеместным распространением вируса: 90% инфицированных ими человеческой популяции, пожизненной персистенцией ВПГ в организме инфицированных, значительным полиморфизмом клинических проявлений герпетической инфекции, торпидностью к существующим методам лечения.

Генитальный герпес (ГГ), являясь частным случаем ВПГ-инфекции, относится к одному из наиболее распространенных заболеваний, передаваемых половым путем, и отличается от других болезней этой группы пожизненным носительством возбудителя в организме человека (латенцией), что обуславливает высокий процент формирования рецидивирующих форм болезни.

Заболеваемость ГГ во всем мире и России постоянно растет, что в значительной мере связано с распространением бессимптомной и недиагностированной форм болезни, но этот объективный процесс, к сожалению,

не сопровождается радикальным изменением отношения к этому заболеванию как врачей, так и населения.

Этиология и патогенез

Различают две основные антигенные группы ВПГ – 1 и 2-го типа. При этом штаммы, относящиеся к одному и тому же антигенному типу, могут отличаться по иммуногенности, вирулентности, устойчивости к воздействию разных химических и физических факторов, что в конечном итоге определяет особенности клинических проявлений болезни. Штаммы ВПГ 1-го типа чаще удается выделить при поражении кожи лица, верхних конечностей, штаммы ВПГ 2-го типа – при генитальной локализации очагов, хотя прямой связи между антигенной специфичностью и локализацией клинических проявлений герпеса не обнаруживается.

Источником ВПГ-инфекции является больной или вирусоноситель. Вирус передается воздушно-капельным, контактным, трансфузионным путями и при трансплантации органов. Во время беременности ин-

фицирование плода может происходить трансплацентарным и трансцервикальным (восходящим) путями.

Установлено, что в 40% случаев первичное инфицирование ВПГ происходит воздушно-капельным путем в раннем детском возрасте, при этом источником инфекции, как правило, являются члены семьи, имеющие активные признаки герпетической инфекции.

Основными звеньями патогенеза герпетической инфекции являются:

1. Инфицирование сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы и пожизненная персистенция ВПГ в них.

2. Поражение иммунокомпетентных клеток, ведущее к вторичному иммунодефициту.

3. Тропизм ВПГ к эпителиальным и нервным клеткам, обуславливающий полиморфизм клинических проявлений герпетической инфекции.

Вирус начинает размножаться в месте инокуляции – входные ворота инфекции (кожа, красная кайма губ, слизистые оболочки полости рта, половых органов, конъюнктивы), – где появляются типичные пузырьковые высыпания, и проникает в кровяное русло и лимфатическую систему. На ранних этапах герпетической инфекции вирусные частицы внедряются также в нервные окончания кожи или слизистой оболочки, продвигаются центростремительно по аксоплазме, достигают периферических, затем сегментарных и регионарных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где пожизненно сохраняются в латентном состоянии в нервных клетках.

Инфицирование сенсорных ганглиев является одним из важных этапов в патогенезе герпетической инфекции. При герпесе лица – это чувствительные ганглии тройничного нерва, при герпесе гениталий – ганглии люмбосакрального отдела позвоночника, служащие резервуаром вируса для его половой передачи. Распространение ВПГ в центробежном направлении во время рецидива определяет анатомическую фиксацию очагов поражения при рецидивах простого герпеса.

Рецидивирующее течение инфекции наблюдается у 30–50% населения, инфицированного ВПГ. Рецидивирующим герпесом (РГ) страдают представители всех возрастных групп.

Прогрессирующее течение ВПГ-инфекции заключается в появлении более тяжелых клинических симптомов с увеличением длительности заболевания, а также вовлечении в инфекционный процесс органов и систем.

Обострения герпетической инфекции могут быть спровоцированы переохлаждением, инсоляцией, физической или психической травмой, приемом алкоголя, гормональными циклами.

Частота и интенсивность обострений при РГ варьируют в широких пределах и зависят от вирулентности и патогенности возбудителя, а также сопротивляемости организма человека. Заболевание чаще протекает как локальный процесс, высыпания обычно носят ограниченный, реже – распространенный характер.

Таким образом, особенностями герпетической инфекции являются пожизненное носительство ВПГ в организме, рецидивирующий характер и прогрессирующее течение заболевания.

Простой герпес может протекать в локальной и распространенной формах. Распространенная форма РГ встречается несколько реже локальной и характеризуется одновременным появлением нескольких очагов поражения на отдаленных участках кожно-слизистого покрова или вовлечением в патологический процесс прилежащих к очагу поражения тканей.

Появление у больных во время рецидивов наряду с герпетическими высыпаниями симптомов интоксика-

ции, обусловленных вирусемией (общая слабость, недомогание, субфебрильная температура тела, увеличение и болезненность периферических лимфатических узлов), указывают на диссеминацию инфекционного процесса, неспособность иммунной системы локализовать процесс, что может встречаться как при локальной, так и при распространенной формах РГ.

Рецидивирующие формы герпеса оказывают негативное воздействие на иммунную систему больного. ВПГ, развивающийся в иммунокомпетентных клетках крови, ведет к вторичному иммунодефициту, что клинически проявляется в частых простудных заболеваниях, снижении работоспособности, появлении субфебрильной температуры тела, лимфоаденопатии, психостении. Рецидивирующий ГГ (РГГ), нарушая нормальную половую жизнь пациентов, нередко является причиной нервно-психических расстройств, приводит к семейным неурядицам.

Вирусемия у женщин во время беременности может явиться причиной гибели плода, мертворождения: герпес-вирусы вызывают до 30% спонтанных абортос в ранних сроках беременности и свыше 50% поздних выкидышей, занимают второе место после вируса краснухи по тератогенности.

К настоящему времени получены доказательства, что ВПГ нередко является этиологическим фактором воспалительных заболеваний центральной нервной системы (менингоэнцефалит, ганглионеврит), ЛОР-органов, легких (хронический бронхит), сердечно-сосудистой системы (пери- и миокардит, возможно, ишемическая болезнь сердца), желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы. Поражение кожи и слизистых оболочек – самое распространенное клиническое проявление герпетической инфекции, а поражение ВПГ гениталий относится к одному из наиболее частых заболеваний, передаваемых половым путем.

Клиническая картина генитального герпеса

Согласно существующей международной классификации различают первичный ГГ и РГГ, последний, в свою очередь, подразделяется на типичную и атипичную клинические формы и бессимптомное вирусовыделение.

Термин «генитальный герпес» предполагает наличие очага поражения на коже и слизистых оболочках наружных половых органов. С развитием вирусологических методов исследований стали появляться сведения о «бессимптомных» и «атипичных» формах болезни. Диагноз «бессимптомная форма ГГ» ставится на основании результатов вирусологического обследования при выделении ВПГ из отделяемого урогенитального тракта, при этом симптомы поражения кожи и видимых слизистых оболочек гениталий отсутствуют.

Диагноз «атипичная форма ГГ» ставится гинекологами для обозначения хронического воспалительного процесса внутренних гениталий (кольпит, вульвовагинит, эндоцервицит и т.д.) при наличии лабораторно подтвержденной герпетической природы заболевания, в отличие от типичной картины болезни, при которой на слизистой оболочке этих органов имеются очаги поражения с везикулезно-эрозивными элементами. Вместе с тем из этой группы выпадают герпетические поражения уретры, анальной области и ампулы прямой кишки, хотя эти органы анатомически и функционально тесно связаны с половой сферой.

Инфицирование гениталий у взрослых обычно происходит в результате половых контактов. Самая высокая заболеваемость ГГ зарегистрирована в возрастной группе 20–29 лет. Повышенному риску развития ГГ подвергаются лица, начинающие половую жизнь в раннем возрасте и имеющие много половых партнеров.

Клинические проявления ГГ более выражены у серонегативных лиц, чем у серопозитивных, что свидетельствует о влиянии иммунного ответа, сформировавшегося на герпетическую инфекцию ВПГ 1-го типа в детском возрасте, тяжесть клинических проявлений герпеса при инфицировании гениталий ВПГ 2-го типа.

В большинстве случаев первичное инфицирование гениталий протекает бессимптомно, впоследствии превращаясь в латентное носительство герпес-вируса или рецидивирующую форму ГГ. Однако в случаях клинически выраженного дебюта первичный ГГ обычно проявляется после 1–10-дневного инкубационного периода и отличается от последующих рецидивов более тяжелым и продолжительным течением.

Типичная клиническая картина первичного ГГ характеризуется появлением на слизистых оболочках половых органов и прилежащих участках кожи сгруппированных везикулезных элементов, возникающих на эритематозном фоне. Через 2–4 дня везикулы вскрываются, образуя мокнущие эрозии, реже – язвочки, эпителизирующиеся под коркой или без ее образования. Субъективно больных беспокоят зуд, жжение, болезненность в области очага поражения. У части из них отмечается повышение температуры тела до 38°C, болезненное увеличение паховых лимфоузлов. Длительность острого периода при первичном ГГ может достигать 3–5 нед.

РГГ является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний мочеполовой системы.

Болезнь трудно поддается терапии, характеризуется хроническим течением, нарушением половой функции пациента, что нередко приводит к развитию неврастения. У женщин герпетические высыпания могут появляться на больших и малых половых губах, слизистой оболочке влагалища, шейки матки, в промежности и анальной области, нередко поражается кожа ягодиц и бедер. Заболевание сопровождается появлением и развитием симптомов интоксикации (субфебрильная температура, общая слабость и недомогание), увеличением и болезненностью паховых лимфатических узлов (чаще с одной стороны).

Для РГГ характерно раннее вскрытие везикул с образованием эрозивных поверхностей, выраженной субъективной симптоматикой (боль, зуд, жжение в очаге). РГГ отличается тяжелым течением; часто рецидивирующие формы болезни встречаются у 50–75% пациентов.

Типичная форма РГ наружных гениталий характеризуется ярко выраженными симптомами болезни, классическим развитием очага поражения (эритема, образование везикул, развитие эрозивно-язвенных элементов, эпителизация) и субъективными ощущениями, проявляется повторяющимися пузырьковыми высыпаниями. Очаги поражения обычно носят ограниченный, реже – распространенный характер и локализуются на одном и том же участке кожи или слизистой оболочки. Частые обострения РГГ нередко сопровождаются нарушением общего состояния больных. За 12–48 ч могут появляться местные и общие продромальные явления: зуд, чувство жжения, болезненность в местах будущих высыпаний, региональный лимфаденит, симптомы интоксикации, обусловленные вирусемией (головная боль, озноб, недомогание, субфебрильная температура).

Наличие везикулярных или эрозивных высыпаний на коже и слизистой гениталий, выраженная субъективная симптоматика (зуд, жжение) позволяет врачам визуально поставить диагноз РГГ, своевременно назначить лечение и информировать больного об инфекционном характере заболевания и опасности заражения полового партнера.

Необходимо отметить, что под воздействием проводимой терапии типично протекающий РГГ может значительно видоизменяться и приобретать abortивное течение. При этом элементы в очаге поражения минуют отдельные стадии развития. В этих случаях очаг поражения может быть представлен папулезным элементом, микроэрозией, отечным пятном на эритематозном фоне. Помощь в постановке диагноза при обращении больного с abortивно протекающим РГГ может оказать правильно собранный анамнез, в котором имеются указание на наличие у пациента в прошлом типичных для герпеса высыпаний.

Атипичные формы РГГ, в значительной мере осложняющие постановку диагноза, обусловлены рядом факторов:

- 1) изменением цикла развития герпетических элементов в очаге поражения;
- 2) необычной локализацией очага и анатомическими особенностями подлежащих тканей;
- 3) преобладанием субъективных ощущений в очаге.

При атипичных формах РГГ преобладает какая-либо одна из стадий развития воспалительного процесса в очаге (эритема, образование пузырей), или один из компонентов воспаления (отек, геморрагия, некроз), или субъективная симптоматика (зуд), которые и дают соответствующее название атипичной форме РГГ (эритематозная, буллезная, геморрагическая, некротическая, зудящая). По интенсивности клинических проявлений атипичные формы могут протекать бурно как манифестные (буллезная, язвенно-некротическая) или как субклинические (микротрещины). И если при атипичных формах РГГ, проявляющихся образованием везикул и эрозий, в которые могут трансформироваться пузыри и язвы с присоединением, например, некротического компонента, можно заподозрить ГГ, то при клинических формах, которые не сопровождаются нарушением кожно-слизистого покрова, или очаг поражения имеет непривычную форму, диагноз устанавливается с большим трудом.

Атипичные формы герпеса наружных гениталий у женщин встречаются чаще, чем у мужчин.

При отечной форме РГГ очаг поражения на слизистой оболочке вульвы представлен гиперемией и диффузным отеком.

Для «зудящей» формы РГГ характерно периодическое локальное появление выраженного зуда и/или жжения в области наружных гениталий при незначительной гиперемии слизистой оболочки вульвы в очаге.

К атипичным формам РГГ относится и ВПГ-инфекция, проявляющаяся единичными глубокими рецидивирующими трещинами слизистой оболочки и подлежащих тканей малых и больших половых губ, сопровождающимися резкой болезненностью.

Субклиническая (малосимптомная) форма РГГ является микросимптоматикой: кратковременным (менее суток) появлением одной или нескольких микротрещин, сопровождающихся незначительным зудом. Иногда субъективные ощущения отсутствуют, что снижает обращаемость больных в лечебные учреждения и затрудняет диагностику.

Субклиническая форма выявляется обычно при вирусологическом обследовании половых партнеров пациентов с каким-либо заболеванием, передаваемым половым путем, или при обследовании супружеских пар с нарушением фертильности.

Клинический диагноз при abortивном течении, атипичной и субклинических формах РГГ затруднен и может быть поставлен только при использовании вирусологических методов исследования.

В эпидемиологическом аспекте именно эти клинические формы герпеса гениталий являются наиболее опасными для распространения герпетической ин-

фекции, когда на фоне минимальных клинических проявлений болезни происходит выделение ВПГ в окружающую среду, а отсутствие выраженной симптоматики позволяет больным вести активную половую жизнь и инфицировать половых партнеров.

Особенностью ГГ женских половых органов является многоочаговость. В патологический процесс нередко вовлекаются нижний отдел мочеиспускательного канала, слизистая оболочка ануса и прямой кишки. Вовлечение в инфекционный процесс этих органов может происходить вторично, вслед за возникновением герпеса наружных гениталий, а может протекать как изолированное поражение.

Герпетическая инфекция органов малого таза

По особенностям клинических проявлений герпетические поражения органов малого таза целесообразно разделить на:

- 1) герпес нижнего отдела урогенитального тракта, анальной области и ампулы прямой кишки;
- 2) герпес верхнего отдела полового тракта.

Герпес нижнего отдела урогенитального тракта, анальной области и ампулы прямой кишки (поражение слизистых оболочек входа во влагалище, влагалища, влагалищной части шейки матки, цервикального канала, уретры, мочевого пузыря, анальной области и ампулы прямой кишки) проявляется в двух клинических формах: очаговой, характеризующейся появлением типичных для простого герпеса слизистых оболочек везикулезно-эрозивных элементов, и диффузной, при которой патологический процесс протекает по типу неспецифического воспаления.

Герпес уретры и мочевого пузыря. Герпетический уретрит субъективно проявляется болями и рези в начале мочеиспускания, дизурическими явлениями. При осмотре наблюдаются гиперемия наружного отверстия уретры, наличие скудных слизистых выделений; при уретроскопии в передней части уретры иногда удается обнаружить мелкие поверхностные эрозии, катаральное воспаление. Ведущими симптомами герпетического цистита являются цисталгия, появление болей в конце мочеиспускания, дизурические явления.

Герпес анальной области и прямой кишки. Очаг поражения в анальной области обычно представляет собой рецидивирующую трещину, что нередко является поводом для диагностических ошибок. Такие больные с ошибочным диагнозом «трещина заднего прохода» попадают к хирургам. Зудящая форма герпеса ануса и герпетическое поражение геморроидальных узлов также трудны для диагностики.

Поражение анальной области может возникнуть первично как самостоятельное заболевание или вторично – в результате затекания отделяемого влагалища и мацерации слизистой оболочки ануса при наличии у пациентки герпетического кольпита, сопровождающегося обильной экссудацией.

При поражении сфинктера и слизистой оболочки ампулы прямой кишки (герпетический проктит) больных беспокоят зуд, чувство жжения и болезненность в очаге поражения, возникают мелкие эрозии в виде поверхностных трещин с фиксированной локализацией, кровоточащие при дефекации. При ректоскопии определяется катаральное воспаление, иногда эрозии.

Диагностировать герпетический проктит бывает особенно трудно. Мы наблюдали больных с РГ анальной области, у которых начало заболевания было связано с периодическим появлением скудных слизистых, иногда сукровичных выделений из прямой кишки, которые по времени совпадали с резкими распирающими болями в области сигмы и метеоризмом, сопровождавшимися сильным зудом в анальной области. В дальнейшем у этих пациенток стали появляться кровоточа-

щие трещины в анальной области. На основании данных ретро- и колоноскопии (в ряде случаев с биопсией) и результатов вирусологического обследования этим больным был поставлен диагноз «герпетический проктит, РГ анальной области».

Герпес верхнего отдела полового тракта (поражение матки, маточных труб). Типичная клиническая картина герпетических поражений органов верхнего отдела мочеполового тракта проявляется симптомами неспецифического воспаления. Обычно больные предъявляют жалобы на выделения из влагалища, периодически появляющиеся боли в малом тазу, области проекции матки, яичников. Эти пациентки длительное время без эффекта лечатся у гинекологов антибактериальными и противогрибковыми препаратами. При этом значительное число женщин, у которых отсутствуют выделения и субъективная симптоматика, вообще не обращаются к врачу и длительное время остаются источником распространения инфекции.

Такие диагнозы, как «ВПГ-эндометрит», «ВПГ-сальпингоофорит», врачами практически не ставятся. В то же время восходящие формы герпетического поражения внутренних половых органов у женщин подтверждаются обнаружением ВПГ в эндометрии, маточных трубах и крестцово-маточных связках. Установить реальную частоту поражения внутренних половых органов очень сложно, так как у 25–40% женщин (по некоторым данным, до 60%) заболевание протекает бессимптомно. Можно предположить, что эта патология встречается значительно чаще, чем диагностируется.

Для субклинической формы герпеса внутренних гениталий типично отсутствие у пациентки жалоб, иногда имеются указания на периодически появляющиеся необильные слизистые выделения из влагалища. При гинекологическом осмотре симптомы воспаления не выявляются. При динамическом лабораторном исследовании мазков отделяемого канала шейки матки, влагалища и уретры периодически выявляется повышенное количество лейкоцитов (до 200–250 и выше в поле зрения), свидетельствующее о наличии воспалительного процесса. При вирусологическом исследовании мазков методом иммунофлюоресценции в лейкоцитах определяется антиген ВПГ.

Бессимптомная форма герпеса внутренних гениталий характеризуется отсутствием у больных каких-либо жалоб на половую сферу, объективных клинических данных, подтверждающих воспаление. При лабораторном исследовании отделяемого урогенитального тракта выделяется ВПГ, в то время как в мазках признаков воспаления (лейкоцитоза) нет.

Бессимптомная форма герпеса внутренних гениталий выявляется у 20–40% женщин, страдающих РГ ягодицы и бедра. Это важное обстоятельство необходимо учитывать при планировании беременности у женщин с этой формой РГ в связи с существующей вероятностью развития во время беременности осложнений ВПГ-инфекции.

Осложнения генитального герпеса

У каждой четвертой пациентки, страдающей РГГ, развиваются осложненные формы болезни. Осложнения могут быть локальные и системные.

К локальным осложнениям ГГ относится комплекс симптомов, состоящий из повышенного травматизма, сухости и образования болезненных кровоточащих трещин на слизистых оболочках наружных половых органов, возникающих при механическом раздражении. Эти симптомы появляются через несколько лет после начала заболевания и затрудняют половую жизнь пациенток. Наиболее часто поражаются область задней спайки и слизистая оболочка входа во влагалище.

Вовлечение в инфекционный процесс нервной системы встречается у каждой третьей пациентки, страдающей ГГ, что обусловлено нейротропизмом ВПГ и тем фактом, что именно ганглии вегетативной нервной системы являются депо ВПГ в организме человека. Необходимо отметить, что болевой синдром при РГГ занимает особое место. Обращает на себя внимание частое отсутствие объективных данных при гинекологическом обследовании, свидетельствующих о воспалении внутренних половых органов. При этом пациентки предъявляют жалобы на периодически возникающие тянущие боли внизу живота, в области проекции яичников, иррадиирующие в поясничную область и прямую кишку, боли в промежности. В ряде случаев болевой синдром может имитировать клиническую картину острого живота. Длительно существующий болевой синдром вызывает у пациентов снижение половой потенции и либидо.

Этот феномен, как правило, связан с имеющейся у больных специфической герпетической невралгией тазового нервного сплетения.

Особенности болевого синдрома при РГГ определяются свойствами нервных образований, вовлеченных в инфекционный процесс. Раздражение парасимпатических волокон вызывает у больных субъективные ощущения в виде жжения, являющегося патогномичным симптомом при рецидивах ГГ. При герпесе бедер и ягодиц нередко встречается повышение поверхностной болевой чувствительности кожи (гиперестезия), субъективно воспринимаемое больным как покалывания, ощущение ползания мурашек. Клинические проявления ганглиорадикулита проявляются тянущими болями по задней поверхности бедра, что обусловлено вовлечением в патологический процесс седалищного нерва.

Диагностика

Достоверно поставить диагноз ВПГ-инфекции позволяет только вирусологическое исследование.

Существующие методы лабораторной диагностики простого герпеса принципиально делятся на две группы:

- 1) выделение и идентификация ВПГ или выявление антигена возбудителя из инфицированного материала;
- 2) выявление вирус-специфических антител в сыворотке крови.

Материалами для лабораторных анализов могут служить содержимое везикул, соскоб со дна эрозии, слизистой уретры, стенок влагалища, канала шейки матки, ануса, отделяемое урогенитального тракта, ампулы прямой кишки.

Частота выявления ВПГ в материалах из разных отделов урогенитального тракта у женщин варьирует. Чаще вирус удается выделить из отделяемого канала шейки матки, реже – из влагалища и уретры. Вирус редко определяется одновременно во всех образцах, полученных от больной, поэтому для уменьшения диагностических ошибок необходимо исследовать максимальное число образцов от одной пациентки.

Частота выделения ВПГ у женщин в значительной мере зависит от фазы менструального цикла. Более чем у 70% пациенток, страдающих простым герпесом, ВПГ выделяется в начале лютеиновой фазы. В это же время отмечается усиление клинических проявлений ВПГ-инфекции у основного числа больных. Реже ВПГ выделяется в пред- и постменструальных периодах (у 12–30% больных). Частота выявления ВПГ у больных в остальные дни менструального цикла снижается до 5–8%. Значительный разброс в выявлении антигена ВПГ у женщин в разные дни менструального цикла показывает, что отрицательный результат однократного вирусологического исследования не может полностью

исключить диагноз ГГ. При подозрении на ВПГ-инфекцию необходимо проводить повторное 1 раз в 7 дней 2–4 раза в течение месяца вирусологическое исследование отделяемого мочеполовой системы у пациенток.

Выделение ВПГ на культуре клеток. При выделении вируса в культуре клеток диагноз ставится на основании характерного цитопатического действия, которое оказывает ВПГ на клетки. Для выделения ВПГ *in vivo* можно использовать 12–13-дневные куриные эмбрионы и лабораторных животных, у которых развиваются типичные для ВПГ-инфекции симптомы.

Серологические методы. Диагностическая ценность серологических методов при простом герпесе различна и зависит от формы инфекции (первичная, рецидивирующая), состояния реактивности организма больного, длительности заболевания и ряда других факторов.

В ответ на внедрение ВПГ в организм начинается продукция специфических иммуноглобулинов (Ig) класса М, которые определяются на 4–6-й день после инфицирования и достигают максимального значения на 15–20-е сутки. С 10–14-го дня начинается продукция специфических IgG, несколько позднее – IgA, IgM и IgA сохраняются в организме человека недолго (1–2 мес), IgG – в течение всей жизни (серопозитивность).

Диагностическое значение при первичной герпетической инфекции имеет выявление IgM и/или четырехкратное увеличение титров специфических IgG в парных сыворотках крови, полученных от больной с интервалом 10–12 дней.

РГ обычно протекает на фоне высоких показателей IgG, свидетельствующих о постоянной антигенной стимуляции организма больного. Появление IgM у такой пациентки говорит об обострении болезни.

Для установления ВПГ-инфекции в диагностически сложных случаях необходимо комплексное вирусологическое обследование больных, включающее обнаружение антигена и анализ серологических показателей в динамике. Постановка диагноза ВПГ-инфекции только на основании серологического исследования может повлечь за собой диагностическую ошибку, так как низкие титры противогерпетических IgG не всегда доказывают отсутствие активной герпетической инфекции. Выявление же титров IgG выше средних является показанием к дополнительному обследованию пациентки с целью подтверждения или исключения диагноза ВПГ-инфекции.

Лечение генитального герпеса

Современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ из организма человека, поэтому методы лечения простого герпеса направлены на предотвращение/восстановление тех нарушений, которые вызывает активация ВПГ в организме.

В настоящее время существуют два основных направления в лечении простого герпеса:

- а) использование этиопатогенетической противовирусной терапии, основное место в которой отводится ациклическим нуклеозидам – ацикловиру, валацикловиру, фамцикловиру;
- б) комплексный метод лечения, включающий иммунотерапию (специфическую и неспецифическую) в сочетании с противовирусной терапией.

Ациклические нуклеозиды

Этиопатогенетическая терапия основывается на способности химиотерапевтических препаратов избирательно нарушать процесс взаимодействия ВПГ и клетки, включаться в цикл развития только ВПГ на стадиях синтеза вирусной ДНК и сборки вирусных частиц, тормозя их репродукцию, что приводит в конечном итоге к вирусостатическому эффекту. Химиотерапия зани-

мает ведущее место при острой герпетической инфекции, протекающей с поражением центральной нервной системы и других систем и органов, при герпесе новорожденных. Велико значение противовирусных средств при лечении рецидивирующих форм простого герпеса с поражением кожи, слизистых оболочек:

- ацикловир – 0,2 г внутрь 5 раз в день 5 дней;
- валацикловир – 0,5 г внутрь 2 раза в день 5 дней;
- фамцикловир – 0,25 г внутрь 2 раза в день 5 дней.

Ацикловир нашел свое применение для лечения всех форм герпетической инфекции. Наличие нескольких лекарственных форм (мазь, таблетки, крем, суспензия, раствор для внутривенного введения) позволяют широко и эффективно использовать препарат в медицинской практике.

На основе ацикловира разработан более эффективный противогерпетический препарат валацикловир (L-валиновый эфир ацикловира). Именно это позволяет пациенту уменьшить число приемов препарата при рецидиве до 2 раз в день (в отличие от ацикловира, который принимают 5 раз в день) и принимать валацикловир 1 раз в день при супрессивной терапии.

Иммунотерапия генитального герпеса

Нарушение иммунного ответа – важнейшее звено в патогенезе простого герпеса. Как правило, заболевание протекает на фоне подавления иммунных реакций: отмечаются снижение общего количества Т- и В-клеток, изменение их функциональной активности, нарушения в макрофагальном звене иммунитета, в системе интерферона. Коррекция нарушений неспецифического и специфического звеньев иммунитета – одно из направлений в комплексной терапии простого герпеса.

Неспецифическая иммунотерапия включает в себя использование:

- 1) Ig;
- 2) интерферонов и препаратов индукторов интерферона;
- 3) препаратов, стимулирующих Т- и В-звенья клеточного иммунитета и фагоцитоз.

Для лечения РГ применяют Ig человеческого нормальный. Препарат содержит достаточное для достижения терапевтического эффекта количество специфических противогерпетических антител.

Первым препаратом, обладающим противовирусным действием, стал интерферон. Широкий спектр противовирусной активности, отсутствие резистентных к интерферону штаммов вирусов предопределили перспективу его использования как средства этиопатогенетической терапии простого герпеса.

Свое развитие идея интерферонотерапии нашла в использовании индукторов эндогенного интерферона и создании генно-инженерных интерферонов.

Способностью индуцировать интерферон обладает большая группа природных и синтетических соединений. Индуцируют выработку интерферона иммуномодуляторы – левамизол, дибазол, витамин В₁₂, пирогенал, продигозан, являющиеся препаратами выбора при лечении герпеса.

Изучение противовирусной активности ряда препаратов растительного происхождения, относящихся к классу полифенолов: алпизарина, флакозида, хелепи-

на, – выявило их противовирусный эффект и интерферониндуцирующую активность.

Именно индукцией интерферона объясняется положительный терапевтический эффект описываемых препаратов при многих вирусных заболеваниях (РГ, гриппе, аденовирусной инфекции), что позволяет рекомендовать их как для монотерапии в неосложненных случаях РГ, так и в комплексном лечении герпетических вирусных инфекций, особенно у больных, страдающих частыми простудными заболеваниями и острыми респираторными вирусными инфекциями.

К середине 1980-х годов в результате достижений генной инженерии была создана целая серия рекомбинантных интерферонов, представляющих собой разные субтипы α_2 -интерферонов. Для лечения разных форм РГ используется отечественный рекомбинантный альфа-2 α интерферон (Реаферон), который выпускается в инъекционной форме.

Наиболее часто применяемый, в виде ректальных суппозиторий, интерферон человеческого рекомбинантный альфа-2 β (Виферон), обладает антивирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью. При герпетической инфекции оптимально применение Виферона (1 000 000 МЕ) по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч в течение 10 дней. При рецидивах герпеса лечение может быть продолжено.

Анализ многолетних наблюдений за больными, страдающими РГГ, показывает, что наиболее выраженный терапевтический эффект достигается при комплексном подходе к терапии, который должен включать в себя несколько этапов:

- 1) противовирусная терапия в сочетании с иммунокоррекцией и интерферонотерапией с учетом данных иммунологического обследования и изучения интерферонового статуса;
- 2) противорецидивное лечение противогерпетической вакциной в сочетании с иммуномодуляторами и симптоматическое использование противовирусных препаратов;
- 3) применение адаптогенов, повторные курсы вакцинации (ревакцинация), симптоматическое использование противовирусных препаратов.

Вместе с тем даже при таком комплексном подходе встречаются случаи с низкой терапевтической эффективностью, проявляющиеся:

- 1) торпидностью к проводимой терапии, когда, несмотря на проводимое противовирусное и иммунокорректирующее лечение, которое включает вакцинацию, частота и интенсивность рецидивов герпеса у больных остается прежней;
- 2) сохранением симптомов стойкого нарушения общего самочувствия (слабость, недомогание, психастения) и снижения трудоспособности на фоне достигнутого в результате лечения выраженного улучшения в клиническом течении РГ (уменьшение частоты и длительности рецидивов).

Таким образом, тактика врача акушера-гинеколога и смежных специалистов, основанная на применении комплекса лечебно-профилактических мероприятий по диагностике и лечению герпетической инфекции, позволяет снизить частоту осложнений, улучшить репродуктивную функцию у женщин и обеспечить рождение здоровых детей.



Рациональный подход к терапии воспалительных заболеваний органов малого таза

Д.И.Трухан¹, Л.В.Тарасова²

¹ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России;

²ФГБОУ ВПО Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова, Чебоксары

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают первое место в структуре гинекологических заболеваний, составляя 60–65% всей гинекологической патологии [1–3].

В Российской Федерации это вторая по значимости (после кровотечений) причина госпитализации в гинекологические отделения, а затраты на их диагностику и лечение составляют 50–60% от всех расходов на оказание гинекологической помощи населению [4, 5]. Общее число пациенток с данным диагнозом достигает 1 млн ежегодно.

К ВЗОМТ относится весь спектр воспалительных процессов верхнего отдела репродуктивного тракта у женщин. Они могут быть представлены как одной нозологической формой (эндометрит, сальпингит, оофорит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит), так и любыми их сочетаниями [1–3].

ВЗОМТ – одна из наиболее распространенных групп заболеваний, встречающихся среди женщин репродуктивного возраста [1]. За последнее десятилетие во всех странах мира отмечается рост ВЗОМТ до 10–15% в общей популяции женщин репродуктивного периода и на 25% – у применяющих внутриматочные контрацептивы [6].

Актуальность проблемы обусловлена прежде всего тем, что инфекции из данной группы сопровождаются рядом значимых для здоровья женщины отдаленных последствий. Среди пациенток, перенесших эпизод ВЗОМТ, отмечается повышенный риск бесплодия, внематочной беременности, развития хронических тазовых болей и рецидива инфекции [7, 8].

Значимость инфекционного фактора

В акушерстве, гинекологии и неонатологии инфекционные заболевания занимают особое место [1]. В своей практической деятельности российский акушер-гинеколог около 70% рабочего времени тратит на решение и преодоление инфекционных проблем: от ВЗОМТ и профилактики послеродовых и перинатальных инфекционных заболеваний до вагинитов и бактериальных вагинозов [9].

Для ВЗОМТ характерна полимикробная этиология с преобладанием возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (60–70% случаев), – хламидий (*Chlamydia trachomatis* – 25–30%) и гонококков (*Neisseria gonorrhoeae* – 25–50%). Вызывать ВЗОМТ способны *Trichomonas vaginalis* и микоплазменная инфекция (*Mycoplasma hominis*, *M. genitalium* и *Ureaplasma urealyticum*). Кроме них причиной воспаления могут быть ассоциации неспорообразующих грамотрицательных (бактероиды, превотеллы, фузобактерии) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (пептострептококки и клостридии), аэробной грамотрицательной (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактерии) и реже грамположительной (стрептококк, энтерококк, стафилококк) микробной флоры [3, 6, 8, 10].

Рациональная фармакотерапия: проблемы и решения

Современная терапия ВЗОМТ немыслима без применения разных антибактериальных средств. В клинической практике для лечения ВЗОМТ используется несколько классов antimicrobных препаратов, как правило, применяющихся в комбинациях, – это β-лактамы (ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины), макролиды, фторхинолоны, линкозамиды, аминогликозиды, тетрациклины, нитроимидазолы [3, 6, 11].

Однако к назначению антибактериальных препаратов необходимо подходить обдуманно, помня о возможности развития многочисленных побочных реакций, одной из которых является развитие антибиотикоассоциированной диареи (ААД), развивающейся приблизительно у 25% больных, получающих антибиотики [13–16].

Антибиотикоассоциированная диарея

Под ААД понимают не менее трех эпизодов неоформленного стула на протяжении 2 последовательных и более дней на фоне приема антибактериальных препаратов или в течение 1 мес после их приема [17–20].

Наиболее часто ААД развивается в результате избыточного роста бактерий при подавлении облигатной кишечной микрофлоры антибактериальными препаратами. Этиологическим фактором развития такой диареи являются *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp.

Варианты

Выделяют два основных клинических варианта ААД: идиопатическую и диарею, ассоциированную с инфекцией *C. difficile*, или псевдомембранозный колит, на который приходится от 10 до 20% всех случаев ААД [13, 18].

В качестве причин развития ААД в развитых странах лидируют производные пенициллина и цефалоспорины, что обусловлено их широким применением. Диарея чаще возникает при пероральном назначении антибиотиков, но ее развитие возможно и при парентеральном и даже трансвагинальном применении [14, 22].

Диарею, вызываемую анаэробной флорой, способны провоцировать почти все антибиотики, кроме ванкомицина [21]. Наиболее частые случаи псевдомембранозного колита зарегистрированы на фоне применения цефиксима (15–20%), ингибиторозащищенного амоксициллина (10–25%), ампициллина или клиндамицина (5–10%), реже – при использовании других цефалоспоринов (2–5%), макролидов (эритромицин, кларитромицин), тетрациклинов, фторхинолонов (1–2%) [13, 18–20].

Дополнительный риск

Риск развития псевдомембранозного колита возрастает при использовании одновременно нескольких ан-

тибиотиков, длительном курсе антибиотикотерапии, применении высоких доз антибиотиков, длительной госпитализации и пребывании в одной палате с больным, имеющим манифестную форму инфекции *C. difficile* [14, 22–24].

К другим факторам риска формирования псевдомембранозного колита относятся женский пол, пожилой возраст, коморбидные и иммунодефицитные состояния (заболевания органов пищеварения, хроническая болезнь почек, злокачественные новообразования, аспирационная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, дивертикулярная болезнь, остеомиелит, кандидозы, ВИЧ-инфекция и др.), инвазивные процедуры и оперативные вмешательства на органах брюшной и грудной полости [22–24].

В последние годы к факторам риска развития *C. difficile*-ассоциированной инфекции стали относить ожирение [25], прием антидепрессантов [26], ингибиторов протонной помпы [24] и H₂-гистаминоблокаторов [27].

ААД относится к госпитальным инфекциям, так как основная масса эпизодов диареи, обусловленной *C. difficile*, представляет собой случаи внутрибольничной диареи. Дополнительным фактором внутрибольничного распространения инфекции *C. difficile* служит заражение фекально-оральным путем (перенос медицинским персоналом или при контакте между больными). Возможно также заражение при эндоскопическом исследовании [13].

Амбулаторная практика

В последнее время ААД все чаще стала развиваться среди здоровых лиц, получающих лечение в амбулаторно-поликлинических условиях [14, 24]. Риск развития идиопатической ААД прежде всего зависит от дозы применяемого антибактериального препарата.

Проявления

Клиническая симптоматика не имеет специфических особенностей. Как правило, отмечается нерезко выраженное послабление стула. Заболевание протекает без повышения температуры тела и лейкоцитоза в крови и не сопровождается появлением патологических примесей в кале (крови и лейкоцитов). При эндоскопическом исследовании отсутствуют воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки. В большинстве случаев идиопатическая ААД не приводит к развитию осложнений.

При псевдомембранозном колите отмечается стул 10–20 раз в сутки, обильный, водянистый, без запаха, с прожилками сине-зеленого гноя. Диарея сопровождается абдоминальными болями, лихорадкой (до 38–39°C), высоким лейкоцитозом (до 10–20×10⁹/л). Экссудативная энтеропатия, вызывающая потерю белка через кишечник, часто является причиной развития гипоальбуминемии и отеков. При эндоскопическом исследовании сигмовидной кишки обнаруживаются повреждения слизистой оболочки, ее деструкция и образование так называемых псевдомембран (желтовато-зеленоватых бляшек фибрина), а при микроскопическом исследовании кала – большое количество лейкоцитов.

У пожилых и ослабленных больных заболевание протекает тяжело, нередко с летальным исходом. В отдельных случаях вся слизистая оболочка может покрываться слоем наложений, плотно с ней связанных. Из-за гнойного расплавления пленки могут отторгаться и обнажается изъязвленная поверхность. При легком течении псевдомембранозного колита обнаруживаются признаки катарального воспаления – полнокровие и отек слизистой кишечника.

Актуальность проблемы ААД и псевдомембранозного колита в настоящее время обусловлена появлением

новых вирулентных, резистентных к лечению штаммов *C. difficile*.

По данным крупного эпидемиологического исследования, проведенного в США [28], нозокомиальная инфекция, которая вызвана *C. difficile*, занимает третье место среди нозокомиальных инфекций, уступая лишь инфекции в области хирургического вмешательства и незначительно катетерассоциированным инфекциям мочевыводящих путей, значительно превосходя катетерассоциированные инфекции кровотока и вентиляторассоциированную пневмонию.

Высокая распространенность ААД предполагает целесообразность разработки эффективных мер ее профилактики.

Профилактика

В последних систематических обзорах и метаанализах [29, 30] исследований, размещенных в Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований [Cochrane Central Register of Controlled Trials), базах данных MEDLINE, EMBASE, CINAHL, DARE, CENTRAL, PubMed, AMED, MANTIS, TOXLINE, ToxFILE, NTIS, AGRICOLA, базе данных по прикладной и современной медицине (Allied and Complementary Medicine Database), Web of Science] оценки эффективности и безопасности пробиотиков в профилактике возникновения ААД у детей и взрослых пациентов, получающих антибиотики показано, что профилактическое применение пробиотиков приводит к значительному снижению частоты развития ААД без повышения частоты возникновения клинически значимых нежелательных явлений.

В рекомендациях WGO (World Gastroenterology Organization, Всемирной организации гастроэнтерологов), опубликованных в 2011 г., отмечено, что для профилактики и лечения ААД доказана эффективность только двух пробиотиков: *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus* GG [31]. На сегодняшний день наиболее эффективным пробиотиком для профилактики ААД является *S. boulardii* [32, 33].

Энтерол®

В РФ пробиотик *S. boulardii* представлен препаратом Энтерол®, рекомендованным рядом международных профессиональных медицинских ассоциаций, таких как WGO, NICE (British National Institute for Health and Clinical Excellence), ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), Iberic-Latin American Guidelines (Испания, Португалия и Латинская Америка) [34].

Дрожжевые грибы *S. boulardii* не разрушаются под воздействием кислой среды желудка и обладают генетически детерминированной устойчивостью ко всем группам антибиотиков в концентрациях, намного более высоких, чем обычно применяемые в терапевтической практике. При одновременном приеме с антибиотиками, активными в отношении анаэробов, жизнеспособные *S. boulardii* выделяются с калом. При этом количество жизнеспособных *S. boulardii* даже увеличивается – фактически в 2 раза [35], что позволяет использовать *S. boulardii* одновременно с антибактериальной терапией, например с антихеликобактерными средствами при комплексной терапии язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* [36].

Особенности

Штамм *S. boulardii* тропического происхождения, выделенный из кожуры некоторых тропических плодов, обладает оптимальной температурой развития выше 30°C, что соответствует температурным параметрам в просвете кишечника. После приема единичной дозы *S. boulardii* сохраняются в кишечнике человека 36–60 ч. При курсовом (ежедневном) приеме устойчивая кон-

центрация достигается в течение 3 дней и поддерживается на постоянном уровне в течение всего времени приема препарата [13, 17].

Для профилактики диареи препарат *S. boulardii* (Энтерол®) может использоваться с 1-го дня антибиотикотерапии независимо от времени приема антибиотиков, однако интервал между приемом антибиотиков и пробиотиков, содержащих бактерии, должен составлять не менее 6 ч.

Основные эффекты

Профилактическое действие *S. boulardii* обусловлено целым рядом эффектов:

1. Иммуномодулирующим – улучшение местной иммунной защиты посредством увеличения продукции секреторного иммуноглобулина А и мукозной слизи в кишечнике [37, 38].

2. Цитопротективным и трофическим – обусловленные синтезом полиаминов (спермина и спермидина) [37, 39].

3. Регуляции пищеварения – увеличение продукции короткоцепочечных жирных кислот, тормозящих развитие условно-патогенных штаммов в кишечнике, в результате чего улучшается пристеночное пищеварение, угнетаются гнилостные процессы в кишечнике, подавляется синтез аммиака, ароматических аминов, эндогенных канцерогенов [40].

4. Противовоспалительным – снижение выработки провоспалительных цитокинов [41–43].

5. Нормализации нарушений кишечного микробиоценоза [44].

Лабораторные и клинические исследования показывают высокую биологическую эффективность препарата *S. boulardii* (Энтерол®): прием Энтерола снижает

риск развития ААД в 2 раза, а вероятность возникновения ААД, ассоциированной с *C. difficile*, – в 3 раза [45].

Препарат *S. boulardii* (Энтерол®) совместно с антибактериальными препаратами (ванкомицин или метронидазол), подавляющими рост популяции *C. difficile*, используется в комплексном лечении псевдомембранозного колита.

Лечебный эффект *S. boulardii* обусловлен:

1. Прямым антимикробным действием *S. boulardii* не только в отношении *C. difficile*, но и других микроорганизмов, способных вызвать ААД (*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа intestinalis* и др.) [22, 32, 34, 46].

2. Антитоксическим действием *S. boulardii*, обусловленным синтезом протеолитического фермента протеазы, которая расщепляет вырабатываемые *C. difficile* токсины А, В и фосфатазы, дефосфорилирующей эндотоксины *E. coli* [47–49].

3. Антисекреторным действием *S. boulardii*, связанным с продукцией белка, который не обладает протеолитической активностью, но способен ингибировать синтез циклического аденозинмонофосфата, что ведет к снижению секреции воды и электролитов в просвет кишечника и уменьшению диареи [47, 50].

Безопасность

Безопасность применения препарата Энтерол® для профилактики и лечения ААД обусловлена тем, что *S. boulardii* не образует колоний в просвете кишечника, не проникают за пределы кишечной трубки в мезентериальные лимфоузлы и другие органы, не вызывают гистологических изменений слизистой оболочки кишечника и полностью выводятся из организма через

2–5 дней после прекращения приема препарата [22, 34, 46, 51].

Многочисленные исследования демонстрируют высокий уровень безопасности *S. boulardii* и эффективности для профилактики [22, 52–58] и лечения [22, 34, 46, 59, 60] ААД в педиатрической практике.

Режим применения

Каждая доза (250 мг) препарата Энтерол® содержит примерно 5 млрд жизнеспособных клеток *S. boulardii*. Для профилактики ААД препарат Энтерол® назначается в суточной дозе 1 капсула 2 раза в сутки на протяжении 7–10 дней. В комплексном лечении псевдомембранозного колита препарат Энтерол® назначается в суточной дозе 1 г (2 капсулы 2 раза в сутки) на протяжении 3–4 нед.

Профилактика ААД любой этиологии при лечении ВЗОМТ заключается прежде всего в рациональном использовании антибактериальных препаратов, а также одновременном включении в схемы лекарственной терапии доказательно эффективных пробиотиков, снижающих риск развития ААД и других нарушений кишечного микробиоценоза.

Литература

1. Серов В.Н., Тихомиров А.Л. *Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов. Методическое пособие.* М., 2002.
2. Яглов В.В., Прилепская В.Н. *Воспалительные заболевания органов малого таза в практике врача-гинеколога. Гинекология.* 2007; 3: 18–21.
3. Рафальский В.В., Довгань Е.В., Остроумова М.В. Подходы к рациональному выбору антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Гинекология.* 2010; 3: 6–11.
4. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Тяжелые бактериальные инфекции в акушерстве и гинекологии. *Инфекции и антимикробная терапия.* 2004; 3: 89–92.
5. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. *Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии. Инфекции и антимикробная терапия.* 2004; 3: 80–8.
6. *Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов. Методическое руководство для врачей.* Под ред. В.Е.Радзинского, Р.С.Козлова, А.О.Духина. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013.
7. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. *Комплексное лечение смешанных генитальных инфекций. Гинекология.* 2004; 6: 14–7.
8. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Чилова Р.А. *Инфекции в акушерстве и гинекологии: диагностика и антимикробная химиотерапия. Пособие для врачей.* М., 2006.
9. *Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии. II Общероссийский конгресс с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии».* <http://www.remedit.ru/news/detail.php?ID=51085>
10. Ершов Г.В., Бочкарев Д.Н., Смоленов И.В. *Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2004; 2: 193–9.
11. Яковлев С.В. *Инфекции в акушерстве и гинекологии. Гинекология.* 2002; 6: 246–9.
12. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии.* М., 2007.
13. Шульпекова Ю.О. *Антибиотикоассоциированная диарея. Врач.* 2009; 3: 30–4.
14. Лузина Е.В., Ларева Н.В. *Ассоциированная с антибиотиками диарея в клинической практике. Терапевтический архив.* 2013; 2: 85–8.

15. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение.* СПб.: СпецЛит, 2013.
16. Трухан Д.И., Викторова И.А. *Внутренние болезни. Гастроэнтерология.* СПб.: СпецЛит, 2013.
17. Шифрин О.С. *Антибиотикоассоциированные поражения кишечника. Справочник поликлинического врача.* 2005; 4: 38–41.
18. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. *Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2007; 3: 65–70.
19. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. *Антибиотикоассоциированная диарея. Cons. Med.* 2007; 6: 1–6.
20. Костюкевич О.И. *Антибиотикоассоциированная диарея: мифы и реальность. Рус. мед. журн.* 2009; 7: 459–63.
21. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. *К вопросу выбора антибиотика для госпитального формуляра. Cons. Med.* 2013; 12: 18–23.
22. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. *Применение Saccharomyces boulardii в современной клинической практике. Cons. Med.* 2013; 8: 38–44.
23. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. *Антибиотикоассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия. Архив внутренней медицины.* 2013; 2: 46–53.
24. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM et al. *Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection, 2009 Through 2011. JAMA Intern Med* 2013; 173 (14): 1359–67.
25. Bishara J, Farah R, Mograbi J et al. *Obesity as a risk factor for Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis* 2013. <http://antibiotic.ru/index.php?article=2323>
26. Rogers MA, Greene MT, Young VB et al. *Depression, antidepressant medications, and risk of Clostridium difficile infection. BMC Med* 2013; 11 (1): 121.
27. Tleyjeh IM, Abdulbak AA, Riaz M et al. *The Association between histamine 2 receptor antagonist use and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS One* 2013; 8 (3). <http://antibiotic.ru/index.php?article=2312>
28. *Surgical sites top list of hospital-acquired infections. ID Week* 2013. Abstract 497. <http://antibiotic.ru/index.php?article=2369>
29. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ et al. *Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med* 13 2012. <http://antibiotic.ru/index.php?article=2273>
30. Hempel S, Newberry SJ, Maber AR et al. *Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA* 2012; 307 (18): 1959–69.
31. *World Gastroenterology Organization. Probiotics and prebiotics: Practice Guideline 2011.* <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>
32. McFarland LV. *Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients. World J Gastroenterol* 2010; 16 (18): 2202–22.
33. Kee VR. *Clostridium difficile infection in older adults: a review and update on its management. Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10 (1): 14–24.
34. Антоненко О.М. *Современная пробиотическая терапия в педиатрии с позиций доказательной медицины. Cons. Med. Педиатрия (Прил.).* 2013; 1: 44–7.
35. Буторова Л.И., Калинин А.В. *Применение энтерола в клинической практике: механизмы действия и показания. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2005; 5: 34–7.
36. Malfertbeiner P, Megraud F, O'Morain C et al. *Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report. Gut* 2012; 61: 646–64.
37. Jahn HU, Ullrich R, Schneider T et al. *Immunological and trophic effects of Saccharomyces boulardii on the small intestine in healthy human volunteers. Digestion* 1996; 57: 95–104.
38. Buts JP. *Twenty-five years of research on Saccharomyces boulardii trophic effects: updates and perspectives. Dig Dis Sci* 2009; 54: 15–8.

39. Buts JP, De Keyser N, De Raedemaeker L. *Saccharomyces boulardii* enhances rat intestinal enzyme expression by endoluminal release of polyamines. *Pediatr Res* 1994; 36: 522–7.
40. Oirard-Pipau F, Pompei A, Schneider S et al. Intestinal microflora, short chain and cellular fatty acids, influence of a probiotic *S. boulardii*. *Microb. Ecology Health Dis* 2002; 14: 220–7.
41. Daban S. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterobacterial *Escherichia coli* induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun* 2003; 71 (2): 766–73.
42. Chen X, Kokkotou EG, Mustafa N et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits ERK1/2 mitogen-activated protein kinase activation both in vitro and in vivo and protects against *Clostridium difficile* toxin A-induced enteritis. *J Biol Chem* 2006; 281: 24449–54.
43. Pothoulakis C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30 (8): 826–33.
44. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian J Pediatr* 2009; 46 (6): 491–6.
45. Surawicz CM, McFarland LV, Elmer G et al. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with vancomycin and *Saccharomyces boulardii*. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1285–7.
46. Корниенко ЕА. Механизмы воздействия антибиотиков на кишечник, роль Энтерола в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей. *Фарматека*. 2010; 2: 33–7.
47. Pothoulakis C, Kelly C, Joshi M. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A and enterotoxigenicity in rat ileum. *Gastroenterol* 1993; 103: 1108–15.
48. Castagliuolo I, LaMont JT, Nikulasson ST, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun* 1996; 64: 5225–32.
49. Buts JP, Dekeyser N, Stilmant C et al. *Saccharomyces boulardii* produces in rat small intestine a novel protein phosphatase that inhibits *Escherichia coli* endotoxin by dephosphorylation. *Pediatr Res* 2006; 60: 24–9.
50. Czerucka D, Roux I, Rampal P. *Saccharomyces boulardii* inhibits secretagogue-mediated adenosine 3'5' cyclic monophosphate induction in intestinal cells. *Gastroenterol* 1994; 106: 65–72.
51. De Vrese M, Marteau PR. Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea. *J Nutr* 2007; 137 (3 Suppl. 2): 803–11.
52. Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD004827.
53. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149: 367–72.
54. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006; 175: 377–83.
55. Jones K. Probiotics: preventing antibiotic-associated diarrhea. *J Spec Pediatr Nurs* 2010; 15 (2): 160–2.
56. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD004827.
57. Kaminska E. Effectiveness and safety of probiotics in children on the basis of clinical trials. *Med Wieku Rozwoj* 2012; 16 (3): 240–51.
58. Vandenplas Y, de Greef E, Devreker T et al. Probiotics and prebiotics in infants and children. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15 (3): 251–62.
59. Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr* 2009; 168 (3): 253–65.
60. Shan LS, Hou P, Wang ZJ et al. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes* 2013; 4 (4): 329–34.

Климактерический синдром: возможности терапии

О.В.Чулкова, Е.А.Чулкова
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

В развитых странах за последние 50 лет отчетливо прослеживается тенденция к увеличению продолжительности жизни населения, и в первую очередь женской его части. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения уже в 2015 г. 46% женского населения Земли будут составлять женщины в возрасте старше 45 лет. В России в настоящее время возрастная группа 40–69 лет представлена 26 млн женщин (В.П.Сметник, 1995). В этой возрастной группе нередко начинается развиваться климактерический синдром (КС), который в той или иной степени ухудшает не только здоровье, но и качество жизни женщины. В связи с этим остро стоит вопрос о возможности предоставления пациенткам эффективных и в то же время безопасных методов лечения.

Механизм

Климактерий является закономерным процессом перехода от репродуктивного возраста женщины к пожилому, когда на фоне общего биологического старения организма происходит изменение функциональной активности многих его систем, среди которых эндокринная система не является исключением. Но, несмотря на то, что это естественный процесс старения организма, его течение у 40–70% женщин сопровождается патологическими симптомами. Постепенная инволюция паренхимы яичников связана со снижением выработки ими половых гормонов (эстрадиола, прогестерона и андрогенов). В ответ на снижение функции яичников уменьшается ингибирующее влияние эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму обратной связи. Постепенное снижение, а в дальнейшем и прекращение функции яичников не приводит к абсолютному дефициту эстрогенов. В этот период жизни женщины эстрогены образуются в периферических тканях из андрогенов, секретируемых надпочечниками или яичниками. Чем интенсивнее происходит образование эстрогенов в периферических тканях, тем менее выражен проявление КС. Таким образом, при физиологическом течении климактерического периода нарушение циклических процессов в репродуктивной системе происходит постепенно, и организм успевает адаптироваться к этим изменениям [1].

Проявления

К наиболее частым проявлениям, сопровождающим возрастную недостаточность женских половых гормонов, относятся расстройства со стороны вегетативной нервной системы, атрофические изменения стенки влагалища, кожных и слизистых покровов, следствием чего являются урогенитальные хронические воспалительные заболевания. Доказано, что в 75% случаев развитие постменопаузального остеопороза связано именно с недостатком эстрогенов, которые непосредственно участвуют в ремоделировании костной ткани, тормозят ее резорбцию.

Известно, что до наступления менопаузы женщины реже страдают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с мужчинами. С возрастом частота ССЗ у женщин и мужчин уравнивается, а затем и превышает таковую у мужчин. В постменопаузе ССЗ являются основной причиной смертности женщин в США и дру-

гих развитых странах. Каждая вторая женщина умирает от ишемической болезни сердца или инсульта, в то время как от рака молочной железы (РМЖ) – 1 из 25 женщин. В России уровень смертности от ССЗ у женщин составляет 63%. Кроме этого, к 70-летнему возрасту 40% женщин имеют не менее одного перелома, обусловленного остеопорозом; 50% женщин в возрасте 55–60 лет страдают от урогенитальных расстройств.

Далеко не последнее место в патологии климакса занимают эмоциональные расстройства. Это связано с тем, что эстрогены играют определенную роль в нормальном функционировании нейротрансмиттерных систем, отвечающих за формирование эмоций. Аффективные расстройства, такие как депрессия, разные тревожные состояния, отягощают течение КС и негативно сказываются на качестве жизни женщины [2, 3].

Таким образом, все многообразие симптомов, характерных для КС, можно объединить в три симптомокомплекса:

- **нейровегетативный** – колебания артериального давления (АД), головная боль, сердцебиение, потливость, сухость кожи, приливы, нарушения сна;
- **метаболический** – ожирение, изменение функции щитовидной железы, дисгормональная гиперплазия щитовидной железы, жажда, атрофия гениталий;
- **психоэмоциональный** – утомление, снижение работоспособности, рассеянность, снижение памяти, раздражительность, плаксивость, расстройство аппетита, преобладающее плохое настроение, нарушение полового влечения [4].

Терапевтические возможности

Основной целью терапии в климактерии является ликвидация дефицита эстрогенов и возникших вследствие этого нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных нарушений. В настоящее время методом выбора при лечении женщин в климактерии является проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с использованием синтетических или натуральных эстрогенов, их аналогов. Вместе с тем, очень многие женщины имеют относительные и абсолютные противопоказания к применению ЗГТ или изначально отказываются принимать гормоны вследствие предшествующего негативного опыта, а также возможного риска развития онкологических заболеваний гениталий и молочной железы, других рисков и побочных эффектов. Очевидно также, что в пре-, пери- и раннем постменопаузальном периоде, когда яичники еще синтезируют гормоны в незначительном количестве, наиболее целесообразным является лечение климактерических расстройств негормональными препаратами. В связи с этим актуальной является проблема подбора и применения негормональных адекватных методов лечения климактерических расстройств, цель которых заключается в положительном терапевтическом эффекте и отсутствии риска развития злокачественных образований и побочных явлений [5].

Фитоэстрогены

В настоящее время все более пристальное внимание обращено к фитоэстрогенсодержащим лекарствен-

ным средствам, применяемым для лечения климактерических расстройств [6, 7]. Фитоэстрогены – это растительные компоненты, отвечающие натуропатическим требованиям и обладающие эстрогенной активностью. Известно, что растительные эстрогены обладают не только доказанной на сегодняшний день способностью предупреждать климактерические нарушения, но и важным профилактическим действием в отношении риска развития РМЖ, ССЗ и остеопороза. Ранее в экспериментальных и стандартизированных клинических исследованиях показано положительное влияние фитоэстрогенов на снижение коэффициента атерогенности, уровня холестерина в стенке артерий, площади атеросклеротических бляшек в интима коронарных артерий, пролиферации и угнетение эстрогениндуцированной пролиферации, приводящее к уменьшению риска развития рака эндометрия и РМЖ, доказана их положительная роль в профилактике ССЗ у женщин в постменопаузе [3, 8].

Эффекты изофлавонов

Среди разных классов фитогормонов наибольшей эстрогенной активностью обладают изофлавоны – натуральные компоненты, содержащиеся в некоторых растениях. Изофлавоны оказывают противовоспалительное, противосклеротическое и противоаллергическое действие. Также известно, что в основе развития атеросклероза, ССЗ лежит воспалительный процесс. Важную роль в его развитии играет нуклеарный фактор – NF-κB, который влияет на выработку цитокинов и других протеинов острой фазы воспаления. В исследованиях Мураока и соавт. было доказано, что противовоспалительное действие изофлавонов реализуется за счет ингибирования NF-κB. Таким образом, изофлавоны оказывают положительный эффект на состояние сосудистой стенки артерий и уровень холестерина крови, тем самым снижая риск возникновения атеросклероза [9].

Изофлавоны активно участвуют в обменных процессах костной ткани. В то же время в ряде исследований показано, что изофлавоны способны стимулировать развитие остеобластов (клеток, отвечающих за рост костной ткани) – свойство, не характерное для самих эстрогенов. Это позволяет предотвратить процесс резорбции костной ткани и развития остеопороза [1, 4].

Фитоэстрогены способны подавлять пролиферацию клеток РМЖ за счет воздействия на процессы метаболизма витамина D₃, средства с рецепторами эстрогена β и ингибирования ароматазы. Их эффективность подтверждается снижением маммографической плотности, которая является диагностическим критерием риска РМЖ [1, 3].

Таким образом, можно утверждать, что изофлавоны могут быть адекватной альтернативой общепринятой ЗГТ. Из фитоэстрогенов наиболее часто используют препараты, содержащие цимицифугу (*Cimicifuga racemosa*). Экстракт цимицифуги является фитоэстрогенным селективным модулятором эстрогенных рецепторов, при взаимодействии с генами, регулируемые эстрогенами, оказывает селективное эстрогеноподобное действие на определенные органы.

Климактоплан Н

Фитоэстрогенными свойствами обладает комплексный гомеопатический препарат Климактоплан Н, который содержит не только цимицифугу, но и оптимальную комбинацию других компонентов: *Sepia*, *Ignatia*, *Sanguinaria*. Комплекс нескольких составляющих с разными механизмами действия приводит к синергическому эффекту при лечении соматических и психических расстройств, характерных для КС.

Следует отметить, что Климактоплан Н зарегистрирован в десятках стран мира и с большим успехом

многие годы применяется в клинической практике. Эффективность препарата доказана многочисленными клиническими исследованиями, проведенными в разных странах.

Выводы относительно эффективности и переносимости препарата Климактоплан Н были сделаны на основании многочисленных исследований, включая результаты открытого клинического исследования, в котором приняли участие 39 пациенток с КС средней и тяжелой степени и артериальной гипертонией 1 и 2-й степени, находящихся в периоде постменопаузы [10]. Длительность артериальной гипертонии у этих женщин составляла более 10 лет. До включения в исследование всем пациенткам была подобрана антигипертензивная терапия (β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, моно- или комбинированная терапия. Они также получали Климактоплан Н по 2 таблетки 3 раза в день в течение 4–12 нед. Уже через 2 нед лечения по результатам мониторингов АД отмечалось достоверное снижение среднесуточного и максимальной суточной частоты сердечных сокращений (ЧСС), а к концу наблюдения эти показатели уменьшались на 6,5 и 12% соответственно. Отмечалась положительная динамика показателей систолического (САД) и диастолического АД (ДАД): к 12-й неделе лечения: снижение среднего суточного САД достигало 5,9% ($p=0,0001$), а среднего суточного ДАД – 13,5% ($p=0,0001$) по сравнению с исходными данными. Через 12 нед терапии гипотензивными препаратами в сочетании с Климактопланом Н всем пациенткам повторялись суточное мониторирование АД и исследование функции магистральных сосудов. По мнению исследователей, описанные изменения, вероятно, были связаны с позитивным влиянием терапии Климактопланом Н на проявления нейровегетативного симптомокомплекса, что привело к уменьшению вариабельности АД, ЧСС и других симптомов.

Эффективность Климактоплана Н подтверждена в многоцентровом клиническом исследовании, в котором участвовали 172 пациентки в возрасте от 40 до 60 лет в пре- и постменопаузе. Женщины отмечали типичные для КС жалобы. Климактоплан Н назначали по 2 таблетки 3 раза в день в течение 4 нед, затем по 1 таблетке 3 раза в день в последующие 4 нед. После курса терапии Климактопланом Н выраженность перечисленных симптомов снижалась на 40–60%. У 80% женщин наблюдалось достоверное снижение частоты приливов, головных болей, сердцебиения, повышенного потоотделения [2].

Было проведено клиническое исследование, в котором приняли участие 63 женщины в пре- и постменопаузе в возрасте 40–71 год, с разными проявления-

ми КС [9]. У 7,3% была типичная форма КС. Атипичная форма, трансформированная из предменструального синдрома, наблюдалась у 11,4%, с проявлением климактерической кардиомиопатии – 20,3%, симпатоадреналовыми кризами – 4,1% и сочетанная форма – 56,9% (сочетание с гипертонической болезнью, стенокардией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени). Продолжительность терапии КС составила 12 мес. Особенности эмоциональной сферы определяли с помощью цветового краткого теста Люшера. Тяжесть депрессивных расстройств оценивали по шкале Гамильтона (Мосолов, 1995). А также была проведена сравнительная оценка влияния сочетанной терапии ЗГТ + Климактоплан Н и только ЗГТ у 60 больных.

Уже через 6 мес приема Климактоплана Н при балльной оценке по шкале Гамильтона у 74% пациенток снизилась выраженность депрессивных расстройств. По данным теста Люшера, эмоциональное состояние изменилось в лучшую сторону у 87,5% наблюдаемых. Следует также отметить, что Климактоплан Н оказывал влияние и на урогенитальные расстройства, которые хотя и не были столь выраженными, но все же 18 (28,6%) женщин отметили урежение эпизодов недержания мочи, у 26 (41,3%) исчезла или снизилась выраженность диспареунии. При сравнении сочетанной ЗГТ с Климактопланом Н и только ЗГТ авторы показали, что при применении сочетанной терапии тяжесть депрессивных состояний уменьшилась по шкале Гамильтона почти в 3 раза, тогда как при применении ЗГТ – менее чем в 2 раза, что, по-видимому, связано с тем, что ЗГТ мало влияет на депрессивные расстройства, а иногда и вызывает их.

Таким образом, был сделан вывод, что включение Климактоплана Н в схему лечения, снимая выраженность симптомов в психоэмоциональной сфере, способствует усилению действия гормональных препаратов. Клинически включение Климактоплана Н при использовании ЗГТ проявляется снятием состояния депрессии, улучшением сна, отсутствием чувства тревоги, раздражительности [9].

Заключение

Многие женщины, страдающие климактерическими расстройствами, заинтересованы в альтернативных методах общепринятой ЗГТ, опасаясь рисков, в том числе и риска развития онкологических заболеваний. Необходимо отметить, что ряду пациенток ЗГТ противопоказана из-за сопутствующей соматической патологии. Применение препарата Климактоплан Н оказывает положительное влияние на проявления нейровегетативного симптомокомплекса, что приводит к уменьшению вариабельности АД и ЧСС, снижает психоэмоциональное напряжение, тем самым значительно улучшая качество жизни пациенток.

Таким образом, Климактоплан Н является эффективным альтернативным методом лечения КС, особенно его легкой и среднетяжелой формы. Применение препарата позволяет не только эффективно купировать проявления КС, но и значительно улучшить качество жизни женщин.

Литература

1. Доброхотова Ю.Э. и др. Альтернативная коррекция климактерических расстройств. *Менопауза*. 2008; 4: 14–7.
2. Серов В.Н. Климактерический период: нормальное состояние или патология. *РМЖ*. 2002; 18: 10–5.
3. Simoncini T, Garibaldi S, Fu XD et al. Effect of phytoestrogens derived from red clover on atherogenic adhesion molecules in human endothelial cells. *Menopause* 2005.
4. Avis NE, Brambilla D, McKiway SM, Vass KA. Longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from Massachusetts Womens Health Study. *Ann Epidemiol* 1994; 4 (3), 214–20.

Врачу на заметку!

Примерные портреты пациенток, которым целесообразно рекомендовать прием препарата Климактоплан Н:

- возраст 47–54 года, заметные нейровегетативные проявления климактерического синдрома: нарушение терморегуляции, приливы, покраснение лица, чувство нехватки воздуха, снижение памяти, работоспособности;
- возраст 55–64 года, проявления психоэмоционального симптомокомплекса: потеря интереса к жизни, сложности в общении с выросшими детьми, усталость, часто чувство раздражения, ощущение физического и душевного истощения.

Прим. ред.



5. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progesterin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2002; 288: 321–33.

6. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М., 2001.

7. Hidalgo LA, Chedraui PA et al. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Gynecol Endocrinol 2005; 21 (5): 257–64.

8. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. М., 2003.

9. Стрижова Н.В., Шарапова О.В. Использование климактопана в лечении климактерического синдрома. РМЖ. 2002; 18: 52–5.

10. Можейко М.Е., Потанина М.В., Сударева Н.В., Семенова Н.Е., Попова А.В. Артериальная гипертензия и климактерический синдром у женщин в постменопаузе: особенности лечения. Клиническая геронтология. 2008; 3: 25–8.

«Не бойтесь знать. Спешите действовать!»

Программа Women First – комплексная образовательная инициатива, реализуемая компанией «Эбботт Лэбораториз» по всему миру и стартовавшая в России.

Ее цель – повышение уровня знаний российских женщин о женском здоровье и улучшение качества медицинской помощи посредством проведения информационно-образовательных мероприятий и тренингов как для врачей, так и для пациентов.

В рамках программы Women First и под эгидой Международного общества по изучению менопаузы и Российского общества по менопаузе в Санкт-Петербурге 26–27 апреля прошли дни гормональной терапии с участием ведущих международных и российских экспертов.

Исследование «Инициатива во имя здоровья женщин»: 12 лет спустя

Выступление **В.П.Сметник** – доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, главного научного сотрудника отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад.

В.И.Кулакова», президента Российской ассоциации гинекологов-эндокринологов и Российской национальной ассоциации по менопаузе – было посвящено проблеме совершенствования и развития менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в период, последующий после получения результатов крупномасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI), выполненного в группе женщин, получавших комбинированную эстроген-прогестагенную терапию или монотерапию эстрогенами. Важность результатов WHI – в демонстрации сокращения риска ишемической болезни сердца (ИБС), рака молочной железы, инсульта и, что наиболее важно, снижения общей смертности на 30% на фоне терапии конъюгированными эстрогенами (КЭЭ). В течение последних 12 лет были получены и широко обсуждались не только результаты детального реанализа WHI, но и отдаленные результаты исследования уровня кальцификации коронарных артерий (WHI-CACS – Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study) у женщин, рандомизированно получавших монотерапию эстрогенами в ходе WHI, окончательные результаты крупнейшего наблюдательного исследования здоровья медсестер (Nurses' Health Study – NHS), четырехлетнего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (KEEPS – Kronos Early Estrogen Prevention Study) и других наиболее важных доказательных исследований последних лет. Многочисленные экспертные советы международных ассоциаций по менопаузе пришли к заключению о необходимости



уточнения показаний, условий и длительности проведения МГТ.

Основной принцип проведения МГТ сегодня – выбор наиболее безопасных препаратов, которые можно применять у женщин с разной экстрагенитальной патологией. Безопасность особенно важна, учитывая, что МГТ должна проводиться длительно с целью профилактики метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, особенно у женщин из группы риска.

В течение длительного периода времени совершенствование средств для МГТ в основном было связано с прогестагенным компонентом (отсутствии эффектов, связанных со стимуляцией или блокированием андрогенных рецепторов, метаболическая нейтральность). Сегодня в арсенале врача имеется и наиболее приближенный к натуральному прогестерону дидрогестерон – метаболически нейтральный препарат, не снижающий системного протективного действия эстрогенов.

Определена эффективность разных режимов МГТ, появились новые лекарственные формы (гели, трансдермальные терапевтические системы и др.); созданы комбинированные препараты, содержащие аналоги натуральных половых гормонов: низкие и ультранизкие дозы эстрогенов в комбинации с гестагеном. Пример – препарат Фемостон®, в составе которого аналог натурального эстрогена в виде 17β-эстрадиола в сочетании с D-изомером натурального прогестерона –

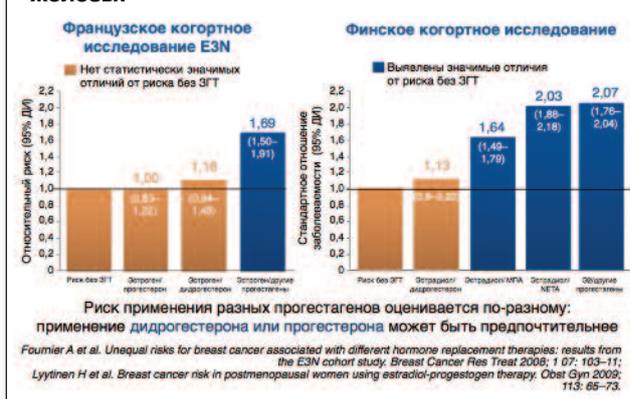
уточнения показаний, условий и длительности проведения МГТ.

Основной принцип проведения МГТ сегодня – выбор наиболее безопасных препаратов, которые можно применять у женщин с разной экстрагенитальной патологией. Безопасность особенно важна, учитывая, что МГТ должна проводиться длительно с целью профилактики метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, особенно у женщин из группы риска.

В течение длительного периода времени совершенствование средств для МГТ в основном было связано с прогестагенным компонентом (отсутствии эффектов, связанных со стимуляцией или блокированием андрогенных рецепторов, метаболическая нейтральность). Сегодня в арсенале врача имеется и наиболее приближенный к натуральному прогестерону дидрогестерон – метаболически нейтральный препарат, не снижающий системного протективного действия эстрогенов.

Определена эффективность разных режимов МГТ, появились новые лекарственные формы (гели, трансдермальные терапевтические системы и др.); созданы комбинированные препараты, содержащие аналоги натуральных половых гормонов: низкие и ультранизкие дозы эстрогенов в комбинации с гестагеном. Пример – препарат Фемостон®, в составе которого аналог натурального эстрогена в виде 17β-эстрадиола в сочетании с D-изомером натурального прогестерона –

Рис. 1. Выбор прогестагена и риск рака молочной железы.



дидрогестероном. Все это, в конечном итоге, отразилось на востребованности МГТ и росте частоты назначений. Имеющиеся сегодня доказательные данные свидетельствуют о том, что средства МГТ эффективны и безопасны для лечения менопаузальных симптомов и профилактики долговременных дегенеративных заболеваний: остеопороза, сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета типа 2, для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности в четко обозначенной популяции женщин (в пери- и ранней постменопаузе).

Аналог натурального прогестерона – дидрогестерон – нейтральный и, соответственно, наиболее безопасен в отношении потенциального риска развития рака молочной железы на фоне МГТ. Это подтверждается данными, полученными как в когортном исследовании E3N, выполненном во Франции, так и в исследовании финских ученых (2009 г.) – отсутствие повышения риска заболеваемости раком молочной железы на фоне терапии 17β-эстрадиолом/дидрогестероном (Фемостон®) (рис. 1).

Кроме того, установлено, что и гинекологический риск на фоне такой терапии не выше, чем при отсутствии МГТ. Пациентки и врачи боятся рака, но забывают о том, что основной причиной смерти в России остается смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, а ожирение повышает риск ИБС на 30–65% и риск смерти в 5 раз.

Согласно обновленным методическим рекомендациям Международного общества по изучению менопаузы (2013 г.), МГТ – неотъемлемая часть стратегии сохранения качества и продолжительности жизни женщины. Если МГТ начата своевременно, в период, когда «окно терапевтических возможностей» открыто – в первую очередь для предупреждения рисков со стороны сердечно-сосудистой системы, ее длительность должна определяться индивидуально при участии хорошо информированной пациентки, лечащего врача с учетом оценки пользы и рисков (Международное общество по изучению менопаузы, 2011 г.).

Определение стадии менопаузы и выбор тактики на первой консультации после наступления менопаузы

«Определение этапа старения репродуктивной системы – ключевой момент для выбора препаратов для лечения патологических проявлений менопаузы», – считает **Tobie de Villiers** (ЮАР) – экс-президент Международного общества по изучению менопаузы, член научного комитета Международного фонда по остеопорозу (Committee of Scientific Advisors International Osteoporosis Foundation).

Международное общество по изучению менопаузы поддерживает выделение стадий репродуктивного возраста по критериям STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop – Рабочая группа по изучению этапов старения репродуктивной системы у женщин). Согласно этим критериям в старении репродуктивной системы выделяются репродуктивная стадия, период менопаузального перехода (ранний и поздний) и собственно постменопауза (ранняя, поздняя), причем нулевой точкой отсчета в этой системе считается последняя менструация, означающая окончание репродуктивного периода и начало постменопаузы.

Эти стадии были представлены **Tobie de Villiers** с точки зрения продолжительности и характера менструального цикла и использования дополнительных критериев, например, биохимических маркеров, данных ультразвукового обследования и клинических симптомов (рис. 2).



Современные данные свидетельствуют о том, что рекомендации STRAW могут быть применимы к большинству женщин. Результаты проведенных к настоящему времени эпидемиологических и клинических исследований подтвердили, что процесс старения репродуктивной системы, несмотря на влияние демографических факторов, образа жизни и индекса массы тела, проходит по четко очерченной и предсказуемой схеме.

Критерии STRAW облегчают точный подход к систематическим исследованиям и ведению женщин в переходном периоде и постменопаузе. Первая консультация после наступления менопаузы должна быть частью общей стратегии, включая рекомендации по ведению образа жизни (диета, необходимость физических упражнений, отказ от курения, снижение потребления алкоголя). Назначение заместительной гормональной терапии должно быть индивидуальным, соответствовать симптоматике и целям профилактики разных заболеваний, так же, как и анамнезу, результатам исследований, предпочтениям и ожиданиям женщины.

Критерии STRAW облегчают точный подход к систематическим исследованиям и ведению женщин в переходном периоде и постменопаузе. Первая консультация после наступления менопаузы должна быть частью общей стратегии, включая рекомендации по ведению образа жизни (диета, необходимость физических упражнений, отказ от курения, снижение потребления алкоголя). Назначение заместительной гормональной терапии должно быть индивидуальным, соответствовать симптоматике и целям профилактики разных заболеваний, так же, как и анамнезу, результатам исследований, предпочтениям и ожиданиям женщины.

Вазомоторные симптомы менопаузы

Pauline M. Maki – доктор медицины, профессор Иллинойского университета и президент Национального общества по менопаузе (США) представила

Рис. 2. Основные положения по репродуктивному старению +10: разделение по стадиям репродуктивного старения у женщин.

	Менархе				Менопауза							
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2		-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Терминология	Репродуктивный период				Менопаузальный переход		Поздний	Ранняя			Поздняя	
Длительность					Вариабельна		1–3 года	2 года (1+1)		3–6 лет		Далее
Основные критерии					Вариабельная длина		Интервалы аменореи ≥80 дней					
Менструальный цикл					Разница ≥7 дней между соседними циклами							
Поддерживающие критерии												
Эндокринные												
ФСГ					Вариабельно*		>25 МЕ/л	Вариабельно*		Стабильно		
АМГ					Низкое		Низкое	Низкое		Очень низкое		
Ингибин В					Низкое		Низкое	Низкое		Очень низкое		
Количество антральных фолликулов					Низкое		Низкое	Очень низкое		Очень низкое		
Описательные характеристики												
Симптомы							Вазомоторные симптомы	Вазомоторные симптомы		Повышение частоты симптомов урогенитальной атрофии		

Примечание. *Анализ крови на 2–5-й день менструального цикла. **Ожидаемый уровень. ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; АМГ – антимюллеровский гормон, ↑ – повышение.

Harlow et al. STRAW+10 Staging Reproductive Aging Climacteric, Fertil Steril, JCEM, Menopause 2012.

Рис. 3. Связь приливов с клиническими проявлениями.

- Снижение минеральной плотности костной ткани¹
- Сердечно-сосудистые нарушения
 - Снижение поток-опосредованного расширения плечевой артерии²
 - Более выраженная кальцификация аорты²
 - Увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий³
 - Снижение вагусного контроля сердца⁴
- Психологические изменения
 - Ухудшение качества жизни, связанное со здоровьем⁵
 - Нарушения сна⁶
 - Депрессивные проявления и тревожные расстройства⁷

¹Crandall et al. *J Bone Miner Res* 2009; 26 (4): 840–49. ²Thurston et al. *Circulation* 2008; 118 (12): 1234–40. ³Thurston et al. *Menopause* 2011; 18 (4): 352–8. ⁴Thurston et al. *Menopause* 2012; 19 (4): 406–125. ⁵Avis et al. *Menopause* 2009; 16 (5): 860–9. ⁶Kravitz et al. *Sleep* 2008; 31(7): 879–90. ⁷Bromberger et al. *Am J Epidemiol* 2003; 158 (4): 347–56.

аудитории сообщение, касающееся наиболее ранних и, пожалуй, самых распространенных менопаузальных проявлений – вазомоторных симптомов (приливов и ночной потливости). Их частота варьирует от одного эпизода в месяц до нескольких в течение суток, тяжелые проявления наблюдаются у 10–15% женщин, а максимальная частота приходится на период менопаузального перехода.

Физиологические механизмы, приводящие к развитию вазомоторных симптомов, до сих пор не установлены. Тем не менее проведенные исследования позволили определить не только локализацию областей головного мозга, ответственных за их генерирование, но и сравнить частоту вазомоторных проявлений у жительниц разных стран и этнических групп. Общие характеристики естественного



перехода от пре- к постменопаузе были прицельно и глубоко изучены в ходе проспективного мультиэтнического исследования Study of Women Across the Nation (SWAN), а его результаты свидетельствовали о том, что у женщин с приливами наблюдаются более серьезные нарушения здоровья (состояния костной ткани, сердечно-сосудистой системы, психоэмоциональной сферы и др.) и заметное снижение качества жизни по сравнению с женщинами, у которых вазомоторные проявления менопаузы отсутствуют (рис. 3).

Профессор Маки познакомила аудиторию и с результатами собственного исследования, касающегося объективной регистрации частоты приливов. Так, амбулаторное мониторирование состояния электропроводности кожи показало, что женщины не сообщают о 42% эпизодов приливов.

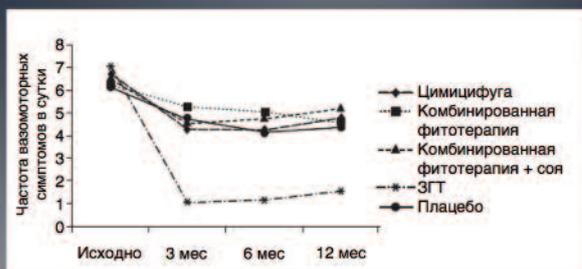
В заключение профессор Маки привела данные исследования, показавшего, что так называемые фитопрепараты не уменьшают выраженность вазомоторных симптомов.

Таким образом, только менопаузальная гормональная терапия (МГТ) может считаться наиболее эффективным способом терапии вазомоторных расстройств (рис. 4).

Изменения сердечно-сосудистой системы и метаболические нарушения при менопаузе

До недавнего времени проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) считалась приоритетной исключительно для мужчин, во многом вследствие более

Рис. 4. Фитопрепараты не уменьшают выраженность вазомоторных симптомов.



Newton et al. *Annals of Internal Medicine* 2006; 145: 869–79.

позднего их развития у женщин. Кроме того, данные многочисленных опросов свидетельствуют о том, что примерно 35% женщин больше всего боятся рака молочной железы, считая именно это заболевание ведущей причиной смерти, и только 5% опасаются развития ССЗ.

Но, несмотря на то, что рак молочной железы является достаточно часто встречающимся заболеванием, в действительности оно приводит к смерти только в 4% случаев, а примерно 45% всех смертей женщин в европейских странах наступает в результате сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, инсульты, инфаркты).

Особенности сердечно-сосудистой патологии у женщин в менопаузе – тема выступления специалиста в области метаболических нарушений **John C. Stevenson** – лектора Национального института сердца и легких Имперского колледжа Лондона (National Heart and Lung Institute, Imperial College London) и руководителя клиники заболеваний сердца Королевского госпиталя Бромптона (Royal Brompton Hospital), члена правления Британского общества по менопаузе (British Menopause Society) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology). По его мнению, риск развития ССЗ у женщин в основном связан с метаболическими факторами: метаболизмом глюкозы и инсулина, нарушениями липидного обмена, уровнем артериального давления и др. У женщин существует дополнительный и уникаль-

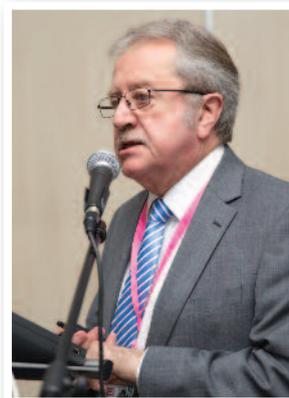
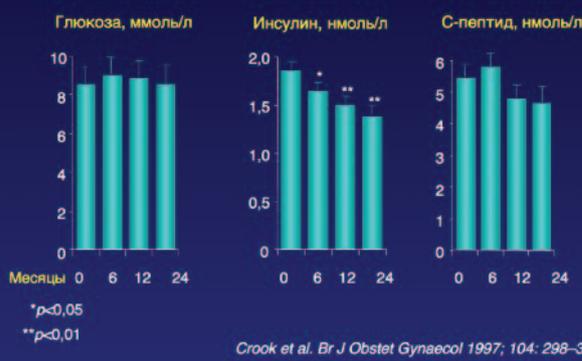
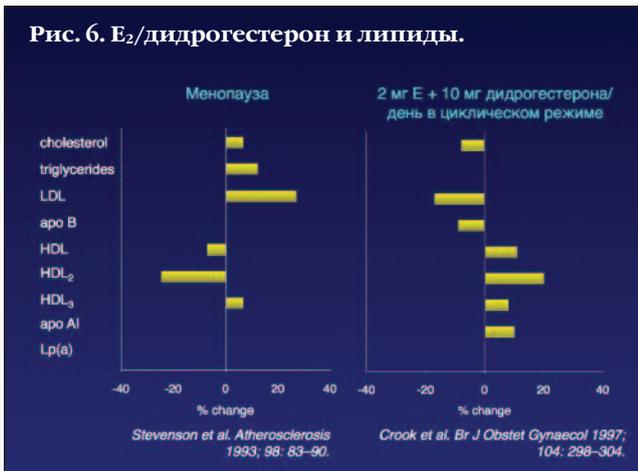


Рис. 5. E₂/дидрогестерон.



Crook et al. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 298–304.



ный фактор риска – снижение функции яичников при наступлении менопаузы.

Данные научных исследований свидетельствуют о том, что у некурящих женщин в период менопаузального перехода ИБС возникает редко, но заболеваемость у женщин в постменопаузе выше; у женщин же с преждевременной менопаузой риск ИБС в 2 раза выше по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступила в ожидаемое время, примерно в возрасте 51 года.

Наличие проявлений метаболического синдрома в виде совокупности биохимических и гормональных нарушений, возникающих на фоне инсулинорезистентности – основного нарушения, ассоциированного с дислипидемией, центральным (абдоминальным) ожирением и артериальной гипертензией, безусловно, существенно повышает риск развития ИБС и сахарного диабета типа 2.

Так, например, снижение уровня эстрогенов способствует ухудшению показателей липидного обмена: повышению уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и снижению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). К периоду постменопаузы постепенно нарастает инсулинорезистентность; увеличивается масса тела, происходит перераспределение жировых отложений с относительным увеличением доли жира в области живота (абдоминальное ожирение).

Уменьшение выработки эстрогенов приводит к эндотелиальной дисфункции, способствует образованию атеросклеротических бляшек, что в совокупности с возникающими нарушениями гемостаза повышает риск развития ИБС.

Оценка глобального сердечно-сосудистого риска в период менопаузального перехода должна стать рутинной частью стандартной консультации врача акушера-гинеколога. Все женщины с клиническими про-

явлениями метаболического синдрома должны получить рекомендации по изменению образа жизни и характера питания. Данные выполненных исследований подтверждают, что менопаузальная гормональная терапия, начатая в период менопаузального перехода или вскоре после наступления (в течение 7 мес) менопаузы позволяет реально минимизировать риск сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. Так, циклический прием комбинированных препаратов, содержащих эстрадиол и дидрогестерон, способствует снижению уровня ЛПНП, а уровень ЛПВП возрастает. Заметно повышается и чувствительность тканей к инсулину (рис. 5, 6), что, безусловно, очень благоприятно отражается на состоянии здоровья женщин.

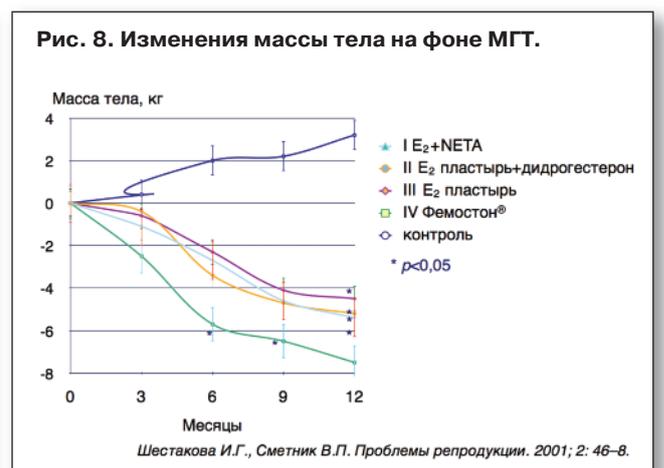
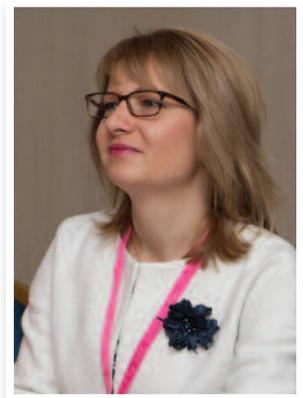
Дополнительные полезные эффекты менопаузальной гормональной терапии: скрытые таланты давней знакомой

Уже начиная с середины 1990-х годов благодаря огромной работе Российской ассоциации по менопаузе МГТ в нашей стране стала «золотым стандартом» лечебных состояний, связанных с дефицитом половых гормонов.

«К большому сожалению, для многих недостаточно информированных врачей до сих пор сложно положить на чаши весов пользу и риски МГТ и объективно оценить их значимость для конкретной пациентки», – констатирует **И.Г.Шестакова**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПКМР ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов».

Задача врача – грамотно интерпретировать данные авторитетных исследований, ведь из-за неадекватной трактовки их результатов 30–40% женщин не получают терапию с доказанной эффективностью, а 20–25% пациенток будут использовать неэффективную или даже опасную терапию.

Дефицит половых гормонов имеет множество самых разнообразных проявлений, и помимо классических вазомоторных и психоэмоциональных симптомов, урогенитальной атрофии и т.д., связанных с менопаузой, из-за которых страдает качество жизни женщины, могут возникнуть и так называемые «неклассические». В их числе изменения кожи: гиперпигментация, морщины, снижение эластичности, сухость; суставные и мышечные боли; заболевания пародонта, синдром «сухого глаза», также негативно отра-



жающиеся на качестве жизни женщины. При неклассических симптомах менопаузы нередко ни пациентка, ни ее врач не связывают подобные симптомы с дефицитом половых гормонов, и зачастую таким пациенткам ставится неверный диагноз, назначается большое количество неэффективных лекарственных средств. А ведь этим женщинам можно помочь своевременным назначением МГТ.

Основной компонент комбинированных препаратов для проведения МГТ – эстрогены, эффективно купирующие симптомы климактерического синдрома и обеспечивающие профилактику постменопаузального остеопороза. Основное показание для использования прогестагенов в составе МГТ – защита эндометрия от пролиферативного влияния эстрогенов. Особенности прогестагенного компонента имеют большое значение при индивидуальном выборе МГТ. Наиболее благоприятными свойствами обладает дидрогестерон – метаболически нейтральный гестаген, не оказывающий влияния на андрогенный статус женщины. Это имеет особое значение, учитывая возможность возникновения в период менопаузального перехода гипо- или относительной гиперандрогении, когда дополнительное подавление или активация андрогеновых рецепторов могут усугубить гормональный дисбаланс.

Результаты проведенных исследований подтверждают благоприятное влияние комбинации эстрадиол/дидрогестерон на состояние кожи, а данные исследования, проведенного И.Г.Шестаковой под руководством профессора В.П.Сметник, продемонстрировали выраженный клинический эффект разных комбинаций эстрадиол/дидрогестерон (в виде циклических и монофазной форм препарата Фемостон®) у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом (прибавкой массы тела в период менопаузы): в течение года гормональной терапии (МГТ) у них отмечено снижение массы тела и уменьшение абдоминального ожирения (рис. 7, 8).

И.Г.Шестакова убеждена в том, что, назначая гормональную терапию, врач должен понимать, что он лечит не приливы жара, а женщину с приливами жара, у которой может быть множество других проявлений климактерия.

МГТ не только облегчает «классические» симптомы менопаузы и предотвращает развитие остеопороза, но и способствует уменьшению массы абдоминально-висцерального жира, сохраняет эластичность кожи и улучшает состояние волос. В нескольких наблюдательных исследованиях отмечено, что МГТ эффективна при болях в суставах и может снижать риск развития колоректального рака и дегенеративных заболеваний сетчатки.

МГТ – часть общей стратегии по поддержанию здоровья женщин в период климактерия, эта терапия способствует мотивации поддерживать здоровый образ

жизни. Обоснованное и индивидуальное назначение МГТ не только улучшает самочувствие женщины, но и способствует сохранению ее здоровья и поддержанию качества жизни.

Здоровье костей и менопауза

Согласно данным Medlinks.ru около 10% всей женской популяции на сегодняшний день составляют женщины постменопаузального возраста. Ежегодно к их числу прибавляется 25 млн, а к 2020 г. ожидается увеличение этой цифры до 47 млн. Прогнозируется, что к 2030 г. число женщин старше 50 лет составит 1,2 млрд.

«Поздние симптомы климактерического периода ассоциированы с состоянием костной ткани, – считает **Tobie de Villiers**, – а одним из основных их проявлений является постменопаузальный остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности костной массы и микроархитектурными нарушениями костей, приводящими к повышенной хрупкости костей и, как следствие, к увеличению риска переломов».

Прогрессирующая потеря костной ткани начинается уже в первые 2–3 года после естественной или хирургической менопаузы, в результате чего через 10–15 лет после выключения функции яичников резко повышается риск переломов костей, инвалидизации и смертности.

В развитии постменопаузального остеопороза наиболее важную роль играют масса костной ткани к наступлению менопаузы и скорость потери костной ткани с возрастом. Низкая пиковая масса костной ткани и ускоренная потеря ее в постменопаузе на фоне дефицита половых гормонов ведут к развитию остеопороза. Снижение костной массы ниже критического уровня приводит к риску остеопоротических переломов уже при падении с высоты собственного роста.

Рис. 10. FRAX: факторы риска.



Рис. 9. Остеопороз у женщин в постменопаузе: критерии ВОЗ.

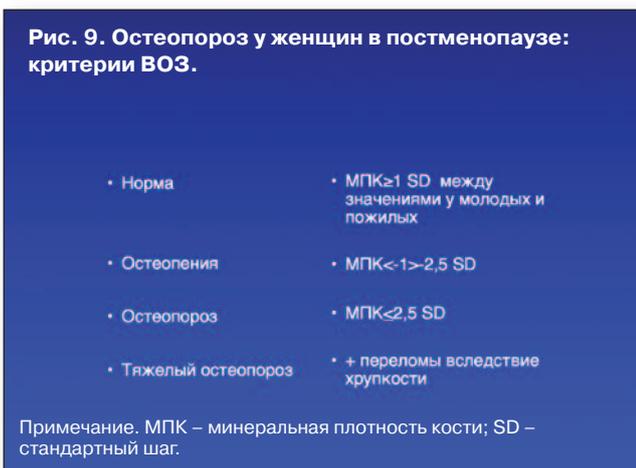
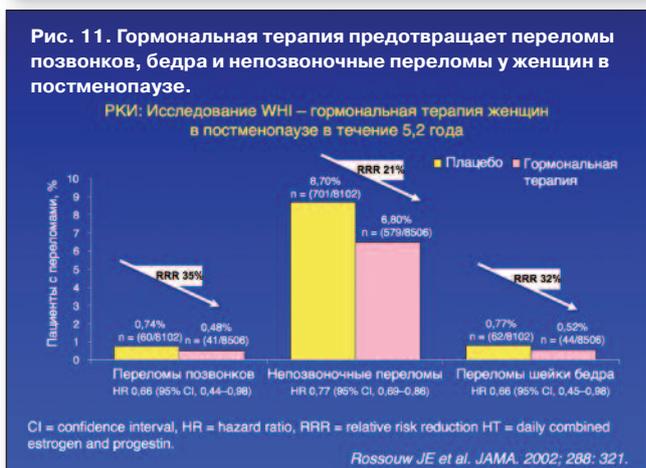


Рис. 11. Гормональная терапия предотвращает переломы позвонков, бедра и позвоночные переломы у женщин в постменопаузе.



В соответствии с изменениями плотности костной ткани при снижении ее на 10% риск переломов позвонков и проксимальной части бедренной кости возрастает в 2–3 раза.

Наиболее частыми зонами повреждения при остеопорозе являются запястья, позвонки, бедренные кости. Нарастание риска переломов после 50 лет достигает 40%, причем старение популяции ведет к непропорциональному увеличению переломов. Таким образом, постменопаузальный остеопороз – важная социально-экономическая проблема, причина страданий и инвалидизации, снижения качества жизни женщин.

По данным проведенных в 2010 г. исследований, экономические потери, связанные с остеопоротическими переломами в развитых западноевропейских государствах (Испания, Швеция, Франция, Германия, Италия, Великобритания) оцениваются в 31 млрд евро. В России среди лиц в возрасте старше 50 лет остеопороз выявлен у 30,5–33,1% женщин. Сложность ранней клинической диагностики объясняется нередко бессимптомным или малосимптомным течением и часто выявляется при обследовании по поводу переломов костей (рис. 9).

Диагностировать повышенный риск переломов у женщин можно при наличии факторов риска (рис. 10).

Прочность кости можно определить непрямым методом с помощью оценки минеральной плотности костной ткани, для чего предпочтительнее использовать неинвазивный метод центральной двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA).

Несмотря на то, что риск переломов желательно рассчитывать с учетом и клинических факторов риска, и результатов DXA-денситометрии, решение о необходимости терапии принимается только на основании оценки факторов риска. Международным фондом остеопороза был разработан своеобразный калькулятор оценки вероятности возникновения перелома.

Для лечения больных с остеопоротическими переломами проведение DXA-денситометрии не обязательно. Снижение T-критерия < -2,5 в поясничной области позвончика и/или проксимальном отделе шейки бедра также считается показанием для антирезорбтивной терапии. Калькулятор FRAX особенно полезен для принятия решения о начале терапии больных с остеопенией.

Говоря о возможностях помощи пациентам с остеопорозом, следует иметь в виду, что в случае необходимости диета и модификация образа жизни считаются первым этапом терапии.

В числе фармакотерапевтических мероприятий либо ингибция костной резорбции (эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, бисфосфонаты), либо стимулирование создания новой костной ткани. Выбор определяется индивидуальными

особенностями пациентки. Результаты исследования WHI показали, что проведение МГТ предотвращает переломы у женщин в постменопаузальном периоде (рис. 11).

Таким образом, и МГТ, и другие препараты для восстановления костей эффективны в предотвращении потери костной ткани и переломов при менопаузе.

Депрессия, тревожные расстройства и изменения когнитивной функции, связанные с менопаузой

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что женщины в сравнении с мужчинами имеют более высокий риск развития тяжелых депрессий. Изменения гормонального уровня оказывают важное влияние на настроение женщины. Именно поэтому депрессия у женщин чаще развивается во время глубоких гормональных перестроек: во время менструального цикла, в послеродовом периоде, климактерии, считает доктор **Pauline M. Maki** (рис. 12).

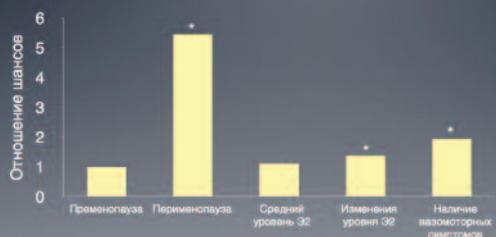
В ряде исследований изучалось влияние половых стероидов на центральную нервную систему (ЦНС). Установлено, что половые гормоны оказывают мощное воздействие на ЦНС не только благодаря связыванию со специфическими внутриядерными рецепторами, но и благодаря значительному влиянию на синтез, секрецию, обмен важнейших нейротрансмиттеров (серотонина, катехоламинов, γ -аминомасляной кислоты и нейропептидов, в том числе эндогенных опиоидов).

Принимая во внимание существование таких особенностей, в ряде клинических исследований оценивалось влияние колебаний уровней стероидных гормонов и экзогенной гормональной терапии на настроение, уровень тревожности и когнитивную функцию.

Результаты Межнационального исследования здоровья женщин (Study of Women's Health Across the Nation – SWAN) показали, что риск депрессивных симптомов, депрессии и тревожных расстройств в 2–3,5 раза возрастает при наличии вазомоторных симптомов, в частности, приливов.

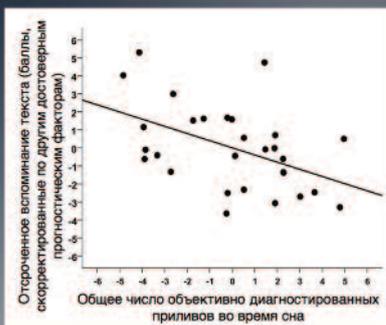
Существуют доказательства того, что эстрогены улучшают настроение у женщин в перименопаузе с депрессивными симптомами и/или депрессивными расстройствами. Так, результаты одного из разделов исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative Memory Study – WHIMS) – единственного рандомизированного исследования влияния гормональной терапии и первичной профилактики деменции подтверждают точку зрения о целесообразности назначения гормональной терапии не позднее пери- и ранней постменопаузы. Согласно результатам наблюдательных исследований, начало МГТ с момента наступления менопаузы или у женщин

Рис. 12. Риск депрессии возрастает в период менопаузального перехода: исследование старения яичников (Penn Ovarian Aging Study).



Freeman EW et al. Arch Gen Psychiatry 2006; 63 (4): 375–82.

Рис. 13. Реальная частота приливов является прогностическим фактором ухудшения вербальной памяти.



29 женщин среднего возраста (в среднем 53 лет) с умеренно выраженными и тяжелыми приливами

Количество часов сна также позволяет прогнозировать ухудшение памяти

Maki et al. Menopause 2008; 15 (5): 848–56.

более молодого возраста в постменопаузе ассоциировано со снижением риска развития болезни Альцгеймера (Международное общество по изучению менопаузы, 2013 г.), в то время как МГТ, назначенная женщинам старшего возраста (старше 65 лет) в поздней постменопаузе, по-видимому, не оказывает благоприятного влияния на память и когнитивные способности.

Таким образом, нейропротективный эффект гормональной терапии зависит от времени начала лечения относительно времени наступления менопаузы или возраста.

Приливы могут вносить вклад в нарушение памяти в период перехода к менопаузе. Их реальная частота – прогностический фактор ухудшения вербальной памяти (рис. 13).

Наличие вазомоторных проявлений, в частности, приливов коррелирует с когнитивными расстройствами, и, в частности, с нарушением памяти у женщин среднего возраста.

Соответственно, назначение МГТ с целью коррекции вазомоторных проявлений (уменьшение частоты приливов) климактерического периода может оказывать положительное влияние на когнитивные функции.

Существует ли «окно терапевтических возможностей» для начала менопаузальной гормональной терапии?

Гипертензия, курение, дислипидемия, сахарный диабет, высокий индекс массы тела и метаболический синдром – мощные предикторы сердечно-сосудистых событий.

Плацибо-контролируемое исследование вторичной профилактики (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study – HERS) не смогло продемонстрировать преимущества применения МГТ в снижении риска

смерти или нефатального инсульта. В ходе исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI), включавшего преимущественно здоровых женщин в постменопаузе, относительно свободных от сердечно-сосудистых заболеваний и рандомизированных для получения комбинации эстроген + прогестерон либо плацебо, также не было обнаружено доказательств преимущества МГТ в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий.

Противоречивые результаты обсервационных и рандомизированных исследований, по мнению доктора **John C. Stevenson**, связаны с различиями в отборе пациентов, режимом введения гормонов и биологическим действием гормонов в разные периоды жизни женщины. Немаловажны и различия между исследуемыми популяциями, причинами применения МГТ в них. Так, в обсервационных исследованиях женщины первоначально выбирали МГТ для устранения симптомов менопаузы, а впоследствии, возможно, принимали решение продолжить терапию по другим причинам. Отсутствие менопаузальных симптомов, с другой стороны, является необходимым условием для включения в рандомизированные исследования. Эта кажущаяся небольшой разница имеет большое значение, так как женщины, имеющие симптомы, часто моложе, при этом наличие симптомов предполагает существование недостатка влияния эстрогена на несколько органов или систем.

Метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ) показал достоверное снижение частоты ИБС у женщин, начавших МГТ в возрасте до 60 лет (рис. 14).

Многолетнее рандомизированное исследование МГТ, начатой с ранних сроков менопаузы, также продемонстрировало достоверное снижение частоты наступления комбинированных сердечно-сосудистых заболеваний. Рандомизированное пилотное исследование применения низких доз заместительной гормональной терапии у пожилых женщин (Collins, 2006) не показало какого-либо отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему.

На основании экспериментальных и клинических исследований была сформулирована концепция «удобного момента», или «окна терапевтических возможностей», согласно которой начало МГТ в возрасте, близком ко времени наступления менопаузы, потенциально способно предупредить развитие ИБС.

По убеждению доктора Stevenson, МГТ значительно повышает качество жизни женщин в период постменопаузы, и именно на этот вид терапии возлагают надежды в плане профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Перемены в жизни? Время подумать о себе

Отчетливо проявившаяся во второй половине XX в. тенденция к увеличению продолжительности жизни послужила причиной того, что современная популяция женщин проводит 1/3 жизни в состоянии постменопаузы.

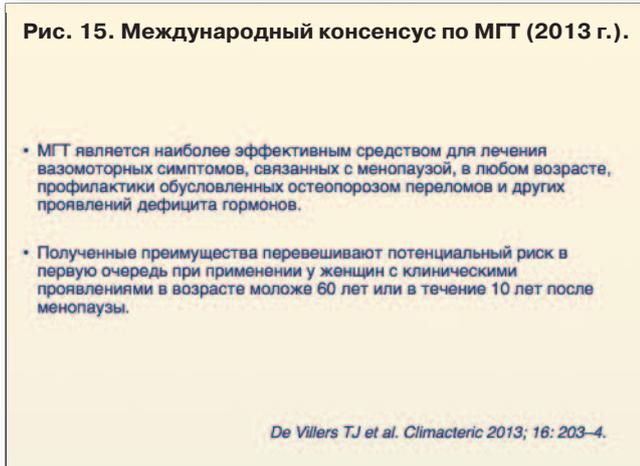
В том, что с возрастанием продолжительности жизни особое медико-социальное значение приобретают разнообразные аспекты, определяющие качество жизни женщин этого возраста, убеждена **Я.З.Зайдиева** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель

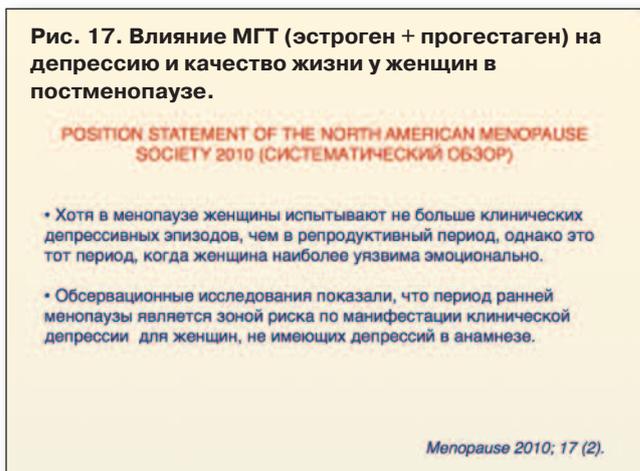


Рис. 14. МГТ и ИБС: метаанализ.



Рис. 15. Международный консенсус по МГТ (2013 г.).





отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИИАГ».

Менопауза – закономерное физиологическое состояние, однако гормональные сдвиги, происходящие в этот период, в частности, снижение половых гормонов, вырабатываемых яичниками, вносят существенный вклад в патогенез многих «возрастных» заболеваний у женщин, отражаются на качестве их жизни.

Наиболее значимые последствия и клинические проявления эстрогенного дефицита, оказывающие значительное влияние на качество жизни женщин, объединены в понятие «менопаузальный синдром». В их числе вегето-невротические проявления, урогенитальные нарушения, сексуальная дисфункция, дистрофические изменения кожи, высокий риск развития атеросклероза и ИБС, остеопороз. Время появления и степень выраженности этих симптомов/состояний подвержены значительным индивидуальным колебаниям, но вместе с тем подчинены определенной хронологической закономерности в последовательности их проявления.

Адаптация к эстрогендефицитному состоянию в периоде менопаузального перехода, наряду с появлением типичных менопаузальных симптомов, сопровождается взаимосвязанными функциональными, структурными и обменными изменениями в органах, тканях, сосудах. Для многих женщин это означает проявление в более поздний период жизни значимых проблем.

Все больше внимания в последнее время уделяется не только определению четких показаний для начала МГТ, исходному состоянию здоровья женщин и оценке потенциальных факторов риска развития соматических заболеваний, но и индивидуальному подбору дозы, времени начала, режима, пути введения гормонов, что в значительной мере определяет эффективность и безопасность терапии (рис. 15).

Необоснованный страх врачей перед гормональной терапией лишает многих женщин старших возрастных групп возможности достойно прожить зрелые годы, существенно снижает качество их жизни (рис. 16, 17).

Тактика ведения больных с мастопатией

Е.В.Мусина, И.Ю.Коган

ФГБУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Профилактика, диагностика и лечение заболеваний молочных желез (МЖ) – актуальная современная медико-социальная проблема, что обусловлено неуклонным ростом частоты онкологической патологии, занимающей лидирующее место в структуре новообразований среди женского населения. Ежегодно в мире выявляется около 1,38 млн новых случаев рака МЖ (РМЖ) и 458 тыс. случаев смерти от данного заболевания (2008 г).

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется около 50 тыс. новых случаев РМЖ и более 22 тыс. женщин погибают от данного заболевания.

Факторы риска

Выделяют факторы риска развития РМЖ: пол (соотношение заболевших женщин и мужчин составляет 135:1), возраст (77% женщин на момент установления диагноза были старше 50 лет); особенности акушерско-гинекологического анамнеза: раннее менархе (до 11 лет), поздняя менопауза (после 54 лет), отсутствие

родов, первые роды в возрасте старше 35 лет, искусственные аборт (до первых родов), отсутствие лактации; генетические факторы (наличие родственников, имеющих РМЖ; мутации генов BRCA1; BRCA2); экзогенные факторы (ионизирующее излучение, химические канцерогены, избыточное потребление животных жиров, высококалорийная диета); ожирение в постменопаузальном периоде. Показано, что пролиферативные формы фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) также являются фактором риска РМЖ [19, 20, 37]. Однако в настоящее время не существует общепринятых подходов к ведению и лечению больных с ФКБ МЖ.

Согласно приказу Минздрава России от 03.12.2012 №1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», регламентирующему организацию массовых регулярных онкомаммологических профилактических осмотров женщин, основные функции в этом процессе несут врачи-рентгенологи и акушеры-гинекологи поликлинического звена. В их обязанность входит ре-

гулярное обследование всех женщин, находящихся в возрастном интервале с 39 лет, с периодичностью раз в 2 года.

Фиброзно-кистозная болезнь

ФКБ – наиболее частое заболевание МЖ, с которым сталкиваются специалисты.

ФКБ – заболевание, характеризующееся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей МЖ с патологическим соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов (Всемирная организация здравоохранения, 1984).

Обследование

Прежде чем приступить к исследованию МЖ у женщин в репродуктивном возрасте, необходимо уточнить фазу менструального цикла. Целесообразно проводить физикальное обследование в I фазе цикла – на 5–7-й день менструального цикла, так как во II фазе из-за нагрубания желез велика вероятность диагностических ошибок.

Физикальное обследование дополняют ультразвуковым и/или рентгенологическим исследованием МЖ. Исследование у женщин репродуктивного возраста (до 40 лет) осуществляется на 5–7-й дни менструального цикла. У женщин старше 41 года более информативным считается рентгенологическое исследование – маммография, в связи с инволютивными изменениями ткани МЖ, однако по показаниям оба метода могут дополнять друг друга.

При исключении злокачественного процесса пациентки с ФКБ находятся под динамическим наблюдением. Что касается лечения, то хирургические методики, ранее часто применяемые, не явились эффективным методом лечения заболевания [37]. Хирургическое вмешательство не затрагивает механизмы развития заболевания, не является патогенетически оправданным. Поэтому часто происходит прогрессирование патологического процесса, в том числе с формированием новых участков локализации [18].

Современные консервативные способы, в том числе с применением медикаментозных средств, разнообразны по своему механизму действия и приме-

няются в большинстве случаев для снижения клинических симптомов заболевания (масталгии). Большинство авторов считают, что лечение мастопатии должно быть комплексным и длительным, с учетом гормональных, метаболических особенностей больной, сопутствующих заболеваний. Однако чаще всего выбор лекарственного препарата является эмпирическим (см. рисунок).

Патогенетическая терапия

Проведенные в последние годы исследования, направленные на изучение механизмов развития заболевания, позволяют только подойти к разработке основных направлений патогенетически ориентированного лечения этого заболевания. В частности, до настоящего времени многие исследователи считают, что ведущая роль в развитии ФКБ принадлежит нарушению функции яичников, которая определяется у 72–90% больных [8, 19, 20]. По данным разных авторов, у женщин с ановуляцией частота ФКБ составляет от 27,6 до 53% [6], при недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) – около 19,2% [5]. У 2/3 больных репродуктивного возраста с пролиферативными формами фиброзно-кистозных изменений выявляется гормональная недостаточность яичников [10].

Считается, что нарушение соотношения между эстрогенами и прогестероном, имеющее место при овариальной недостаточности, является важным звеном в патогенезе развития дисгормональных заболеваний, в том числе мастопатии [7, 31]. Так, в некоторых работах было показано, что эстрадиол не только стимулирует пролиферацию эпителия МЖ [30, 31], но и ингибирует апоптоз опухолевых клеток [27]. Абсолютная или относительная гиперэстродиолия, недостаточность прогестеронового воздействия приводят к пролиферации соединительнотканного и эпителиального компонентов МЖ. Вследствие данных процессов возможно развитие обструкции млечных протоков, увеличение альвеол и формирование кистозных полостей.

До настоящего времени до конца не уточнена патогенетическая роль гиперпролактинемической недостаточности яичников в развитии мастопатии. У 52%



больных с гиперпролактинемией отмечается развитие гиперпластических процессов в МЖ [7]. Известно, что пролактин синтезируется не только лактотрофами передней доли гипофиза, но возможен и локальный синтез этого гормона в эпителии МЖ, что делает возможным его ауто- или паракринное воздействие на ее ткань. Существуют данные о том, что пролактин влияет на процессы пролиферации, апоптоза, дифференцировки клеток в процессе маммогенеза [2, 44]. Так, под его влиянием происходит ускорение прохождения клеткой клеточного цикла. При этом в клетке увеличивается содержание циклинов D₁, E, A, B₁, снижается экспрессия ряда Кip-ингибиторов. Последние, как известно, тормозят различные комплексы циклинзависимых киназ 2 (ЦЗК2), ответственные за вход и продвижение клетки по S-фазе клеточного цикла, и активность комплексов циклин В/ЦЗК2, определяющих вступление клетки в митоз. Кроме этого, пролактин способен замедлять процесс программированной клеточной гибели [44]. Однако о механизме этого влияния к настоящему времени известно мало.

По данным Н.Bohnet (1977 г.), пролактин способен стимулировать синтез рецепторов к эстрадиолу в ткани МЖ. Есть данные и о том, что пролактин может модулировать васкуляризацию в МЖ, стимулируя в ней рост капилляров [2]. В эксперименте показана связь между повышенной секрецией пролактина и ростом опухоли в МЖ [44]. Вместе с этим, согласно результатам некоторых исследований, у большинства больных с ФКБ содержание пролактина в крови находилось в пределах нормативных значений [10, 44].

Таким образом, наличие гормональной недостаточности яичников у больных с ФКБ послужило основой для применения гормональных препаратов, в частности гестагенов, во II фазе менструального цикла.

Фитопрепараты

Среди фитопрепаратов в последние годы при фиброзно-кистозной мастопатии с успехом применяют растительные негормональные препараты, например препарат Мастодинон®.

Свое действие препарат оказывает благодаря активным компонентам, выделенным из плодов *Vitex agnus castus* (авраамово дерево, витекс священный, прутняк обыкновенный), *Caulophyllum thalictroides* (стеблелист василистниковидный), *Syclamen* (фиалка альпийская), *Ignatia* (грудошник горький), *Iris* (касатик разноцветный), *Lilium tigrinum* (лилия тигровая).

Мастодинон® обладает допаминергической активностью за счет стимуляции в лактотрофных клетках гипофиза D₂-допаминовых рецепторов, что приводит к снижению выработки пролактина в передней доле гипофиза и устранению гиперпролактинемии. Повышенная концентрация пролактина нарушает секрецию гонадотропинов, в результате чего могут возникать нарушения созревания фолликулов, овуляции и образования желтого тела, что в дальнейшем приведет к дисбалансу между эстрадиолом и прогестероном и нарушению менструального цикла, мастодинии.

Пролактин оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в молочных железах, усиливая образование соединительной ткани и вызывая расширение молочных протоков. Снижение его уровня способствует обратному развитию патологических процессов в молочных железах и купирует болевой синдром. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов приводит к нормализации второй фазы менструального цикла и, как следствие, нормализации соотношения между эстрадиолом и прогестероном. Кроме этого, растительные компоненты, содержащиеся в Мастодиноне, положительно воздействуют на психическую деятель-

ность пациенток, снимая симптомы раздражительности, волнения [9].

Результаты двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтвердили высокую эффективность Мастодинона в уменьшении выраженности клинических проявлений ФКБ. У 70% больных, принимающих Мастодинон®, согласно визуальной аналоговой шкале, снижалась интенсивность масталгии [46]. Л.В.Сутурина и соавт. в 2012 г. описали антиоксидантные свойства Мастодинона. В основной группе исследования (с Мастодиноном) через 3 мес применения препарата наблюдалось уменьшение выраженности масталгии в 4 раза (от 54,36 до 13,36 мм по визуальной аналоговой шкале). В основной группе исследования через 3 мес уменьшалась концентрация продуктов перекисного окисления липидов на фоне снижения соотношения окисленного и восстановленного глутатиона – с 1,12±0,06 до 0,99±0,41. Также в основной группе через 3 мес увеличилась общая антиокислительная активность сыворотки крови, изменились параметры антиоксидантов: токоферола, ретинола, аскорбата. Показанные в исследовании антиоксидантные свойства растительного препарата Мастодинон® наряду с другими вышеописанными механизмами могут обуславливать его клиническую эффективность при диффузной мастопатии [22].

Недавно полученные экспериментальные данные доказали, что *Vitex agnus castus* взаимодействует не только с допаминовыми, но и с опиоидными рецепторами, что также может объяснять эффективность препарата на основе *Vitex agnus castus* в лечении масталгии [23].

Гормональные препараты

Применение гормональных препаратов при лечении ФКБ основано на их антиэстрогенном действии (антиэстрогены), способности угнетать гормональную и овуляторную функцию яичников (антигонадотропины, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона), снижении выработки пролактина (агонисты допаминовых рецепторов). Их эффективность в терапии ФКБ можно расценивать как неоднозначную, что связано с наличием спектра серьезных побочных эффектов этих препаратов.

В настоящее время некоторыми исследователями подтверждается факт улучшения состояния МЖ у женщин с доброкачественными заболеваниями при использовании комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [3]. Подсчитано, что в США использование гормональных контрацептивов ежегодно предупреждает госпитализацию по поводу мастопатии 20 тыс. женщин [18].

У подавляющего большинства пациенток, принимающих КОК, не наблюдается роста фолликулов и возрастания в связи с этим концентрации эстрадиола в перiovуляторный период. Отсутствие овуляции и формирования желтого тела обеспечивает также низкую концентрацию эстрадиола в крови и во вторую половину менструального цикла. Его среднее содержание в течение всего цикла находится в пределах, характерных для ранней фолликулярной фазы.

Результаты некоторых экспериментальных исследований свидетельствуют о возможном позитивном эффекте современных гестагенов, входящих в состав КОК, на МЖ. Так, было показано, что некоторые гонаны, входящие в состав большинства современных КОК (дезогестрел), не влияют на активность ферментов синтеза эстрогенов в МЖ [41]. Более того, по данным R.Druckmann (2003 г.), дезогестрел и гестоден угнетают эстрогениндуцированную пролиферативную активность клеток РМЖ (линия MCF-7), а левоноргестрел не влияет на нее [27]. Представители гонанов могут угнетать функциональную активность

эстрогеновых рецепторов (ЭР), локализованных в опухолевых клетках МЖ. Так, дезогестрел снижает активность их α -ЭР [38], а левоноргестрел усиливает экспрессию β -ЭР [38].

Некоторые гестагены взаимодействуют с глюкокортикоидными рецепторами (гестоден), рецепторами к альдостерону (гестоден, дроспиренон), препятствуя задержке жидкости в организме. Это определяет, например, положительный клинический эффект при использовании КОК, содержащих данные гестагены при нагрубании и боли в МЖ у пациенток с ФКБ или отечной формой предменструального синдрома [13].

В когортном исследовании в Канаде выявлено, что применение гормональной контрацепции снижает риск развития пролиферативной формы ФКБ без атипии, однако не влияет на риск развития атипичных форм гиперплазии [42]. Считается, что позитивный эффект гормональных контрацептивов в отношении риска заболеваний МЖ наблюдается через 2 года от начала использования КОК и увеличивается при длительном приеме препаратов [4].

Результаты исследования Cancer and Steroid Hormone (CASH) в 1986 г. не выявили взаимосвязи между использованием оральных контрацептивов и риском развития РМЖ (относительный риск 1,0; 95% доверительный интервал 0,9–1,1) [39]. В 1996 г. метаанализ данных 54 эпидемиологических исследований (обследованы 53 297 женщин с РМЖ и 100 239 без данного заболевания) установил, что риск развития РМЖ при использовании ГК незначительно возрастает относительно общепопуляционного: во время использования относительный риск составил 1,24 (1,15–1,33); спустя 1–4 года после прекращения применения – 1,16 (1,08–1,23), спустя 5–9 лет – 1,07 (1,02–1,13) – и сравним с общепопуляционным через 10 лет после прекращения использования средств ГК – 1,01 (0,96–1,05). В исследовании не было установлено влияния длительности приема препаратов, их состава, дозы эстрогенного и/или гестагенного компонентов. Было отмечено, что женщины, начинающие использование ГК до 20-летнего возраста, в течение 5 лет после ее прекращения имеют более высокий риск развития злокачественной опухоли [24, 32].

В 2002 г. было проведено популяционное исследование типа «случай–контроль» Womens Contraceptive and Reproductive Experiences (Womens CARE) 4575 женщин, имеющих РМЖ, и 4682 женщины, его не имеющие (возрастной интервал 35–64 года). В результате установлено, что относительный риск РМЖ у женщин во время использования гормональных контрацептивов не отличается от общепопуляционного 1,0 (0,8–1,3); при использовании гормональных контрацептивов в анамнезе – 0,9 (0,8–1,0). На величину риска не влияли возраст начала приема контрацептивов менее 20 лет, длительность приема, в том числе до первой беременности, закончившейся родами, доза эстрогенного компонента (этинилэстрадиол, местранол), тип гестагенного компонента (эстраны, гонаны и др.), данные семейного анамнеза, индекс массы тела [12].

В 2003 г. опубликованы данные большого когортного исследования, проведенного в Норвегии (в исследовании включены 98 362 женщины, у 851 из них был диагностирован инвазивный РМЖ). Было установлено, что риск РМЖ возрастал при использовании гормональных контрацептивов, содержащих более 50 мкг этинилэстрадиола, при увеличении длительности приема КОК: более 10 лет – 1,4 (1,09–1,79), при увеличении кумулятивной дозы эстрогенов, входящих в состав контрацептива, а также при увеличении кумулятивной дозы гонана III поколения (левоноргестрела), входившего в состав КОК (1,28–1,31). При этом было показано, что риск развития злокачественной опухоли не менялся с увеличением кумулятивной дозы других

гестагенов (дезогестрела, а также норэтистерона, мегестрола и хлормегестрола) [25].

Таким образом, имеется незначительное количество данных о применении гормональных препаратов у пациенток с мастопатией. Кроме этого, использование большинства из вышеперечисленных средств сопровождается появлением нежелательных для данной группы больных побочных эффектов. Это ограничивает клиническое использование тамоксифена, даназола, бромкриптолина, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении больных, страдающих ФКБ МЖ.

Кроме КОК позитивное действие на состояние МЖ оказывают гестагены, препараты, применение которых наиболее патогенетически обосновано.

Применение гестагенов при ФКБ основано на данных о наличии относительного или абсолютного дефицита прогестерона у больных с данной патологией. В последнее время создано большое количество препаратов, обладающих прогестагенным действием, но различающихся химической структурой и биологическими эффектами [12, 26, 29].

Препараты для перорального применения (например, микронизированный прогестерон, дидрогестерон), учитывая их первичный эффект прохождения через печень, могут обладать метаболическими свойствами, которые проявляются влиянием на систему гемостаза, сердечно-сосудистую систему, обмен липидов, углеводов [33, 45]. Сведений об эффективности применения этих препаратов в лечении ФКБ недостаточно.

Несмотря на то, что терапия гестагенами является наиболее патогенетически обоснованной, нет объективных критериев оценки эффективности лечения. Оценка эффективности терапии препаратами прогестерона в большинстве исследований основывалась на субъективных данных (чаще – уменьшении болевого синдрома, изменении консистенции МЖ при пальпации).

Таким образом, больные с диффузными формами ФКБ подлежат не только динамическому наблюдению, но и назначению им терапии, направленной на улучшение состояния ткани МЖ и при необходимости устранение симптомов ФКБ (гестагены, комбинированные оральные контрацептивы, Мастодинон®).

Литература

1. Андреева Е.Н., Леднева Е.В. Основные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы. *Акушерство и гинекология*. 2002; 6: 7–9.
2. Антонова Е.Г. Особенности гормональной функции яичников при фиброзно-кистозной мастопатии у женщин репродуктивного возраста. *Материалы V Российского форума «Мать и дитя»: тезисы докладов*. М., 2003; с. 287.
3. Беспалов В.Г. Лечение мастопатии и первичная профилактика рака молочной железы. *Лечащий врач*. 2007; 5: 88–9.
4. Будрина Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез. *Терапевтический архив*. 1998; 70 (10): 37–41.
5. Будрина Л.М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов. *Маммология*. 1991; 1: 12–9.
6. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. М.: Медицина, 1980.
7. Журавлева Т.Б. Дисгормональные гиперплазии и опухоли, их видовой специфичность. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1966.
8. Ильин А.Б., Бескровный С.В. Молочная железа как орган репродуктивной системы женщины. *Акушерство и женские болезни*. 2000; 2: 51–2.
9. Коган И.Ю., Мясникова М.О. *Диагностика и лечение мастопатии*. СПб., 2010.
10. Коган И.Ю. Гиперпластические процессы в молочных железах у женщин (патогенез, прогнозирование течения). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2008.
11. Коган И.Ю., Мусина Е.В. Местное применение микронизированного прогестерона у больных репродуктивного возраста с мастопатией. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 102–6.
12. Коломойцева Т.Н., Орлова О.А. Доброкачественные заболевания молочной железы. *Возможности гормональной контрацепции: методические рекомендации*. Пермь, 2010.

13. Лекарева Т.М. Роль половых стероидных гормонов и пролактина в патогенезе предменструального синдрома. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007.
14. Маммология. Национальное руководство. Под ред. Харченко В.П., Рожкова Н.И. М., 2009.
15. Мусина Е.В. Механизмы влияния и эффективность препаратов прогестерона при фиброзно-кистозной болезни молочных желез в репродуктивном возрасте. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011.
16. Мусина Е.В., Коган И.Ю., Попов Э.Н. Эффективность трансдермального использования прогестерона при лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2011; 60 (5): 72–6.
17. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Мастодиния: возможности терапии с применением микронизированного прогестерона. *Клин. практика*. 2010; 3: 84–90.
18. Савельева И.С. Молочные железы и гормональная контрацепция. *Гинекология*. 1999; 1 (2): 14–6.
19. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение). СПб.: Питократ, 1992.
20. Семиглазов В.Ф. Мастопатия – угроза малигнизации? *Terra Medica Nova* 2005; 2: 52–6.
21. Сидоренко Л.Н. Мастопатия: психосоматические аспекты. 2-е изд. Л.: Медицина, 1991.
22. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании препарата Мастодинон. *Акушерство и гинекология*. 2012; 8 (1).
23. 17th International Congress Phytopharm 2013, Vienna, Austria, July 8-10, 2013: Receptor Targeting Activities for Vitex Agnus Castus Dry Extract (BNO 1095) as Active Component of AGNUCASTON.
24. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347 (9017): 1713–27.
25. Dumeaux V et al. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: A large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105: 844–50.
26. Schindler AE et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46 (Suppl. 1): S7–S16.
27. Cunha GR, Cooke PS, Kurita T. Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses. *Arch Histol Cytol* 2004; 67: 417–34.
28. Hilakivi-Clarke L et al. Do estrogens always increase breast cancer risk? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80: 163–74.
29. Druckmann R. Progestins and their effects on the breast. *Maturitas* 2003; 46 (Suppl. 1): S59–S69.
30. Foidart JM et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil Steril* 1998; 69: 963–9.
31. Pike MC et al. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15 (1): 17–35.
32. Further results Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives. *Contraception* 1996; 54 (3): 1S–106S.
33. Grabam JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocrine Reviews* 1997; 18 (4): 502–19.
34. Tzingounis V et al. Incidence of benign and malignant breast disorders in women taking hormones (contraceptive pill or hormonal replacement therapy). *Anticancer Res* 1996; 16 (6C): 3997–4000.
35. Lafaye C, Aubert B. Action de la progesterone locale dans les mastodynies benignes. *J Gynecol Obstet Boil Reprod* 1978; 7: 1123–39.
36. McGonigle KF, Huggins GR. Oral contraceptives and breast disease. *Fertil Steril* 1991; 56 (5): 799–819.
37. Management of Breast Diseases. Eds. M Kaufmann, Jatoi Ismail. N.Y.: Springer, 2009.
38. Rabe T, Diedrich K. *Manual on Assisted Reproduction*. Berlin: Springer-Verlag, 2000.
39. Jickl SS et al. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 59: 618–21.
40. Charreau I et al. Oral contraceptive use and risk of benign breast disease in a French case-control study of young women. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2 (2): 147–54.
41. Pasqualini JR. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas* 2003; 46 (Suppl. 1): S45–S54.
42. Percutaneous absorption of steroids. Eds. P. Mauvais-Jarvis, J. Wepierre. London: Academic Press, 1980.
43. Roban TE, Miller AB. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer* 1999; 82 (2): 191–6.
44. Peters F et al. Serum prolactin levels in patients with fibrocystic breast disease. *Obstet Gynecol* 1984; 64 (3): 381–5.
45. Shyamala G et al. The Progesterone Receptor and Its Isoforms in Mammary Development. *Molecular Genetics and Metabolism* 1999; 68: 182–90.
46. Wuttke W et al. Treatment of cyclical mastalgia with medicinal product containing Agnus castus. Results of randomized, placebo-controlled, double blind study, 1997.

Дисменорея с позиций доказательной медицины

Е.А.Межевитинова, П.Р.Абакарова, А.Н.Мгерян

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

Боль внизу живота – самая распространенная жалоба в гинекологической практике. Этот симптом очень неспецифичен, так как возникает при многих заболеваниях. Поскольку концентрация чувствительных нервных ганглиев в области таза невелика, болевые импульсы, идущие от органов малого таза, плохо дифференцируются в центральной нервной системе, и часто боль кажется иррадиирующей. Иногда женщина чувствует боль после устранения ее причины (фантомная боль). Обследуя пациентку с жалобами на боль внизу живота, необходимо учитывать и индивидуальное восприятие боли, и разный порог болевой чувствительности.

Боль

Органы таза иннервирует вегетативная нервная система. Висцеральная боль в брюшной полости локализована нечетко, так как сенсорные импульсы сразу от нескольких органов поступают в один и тот же сегмент спинного мозга. Существуют три проводящих пути, передающих сенсорную информацию от органов таза:

- 1) парасимпатические нервы передают сенсорную информацию в спинной мозг через подчревное сплетение от многих органов, таких как верхняя треть влагалища, шейка матки, нижний сегмент матки, задняя часть уретры, треугольник мочевого пузыря, нижние отделы мочеоточника, кардинальные связки, ректосигмоидальный отдел, дорсальная поверхность наружных половых органов;
- 2) симпатические нервы передают импульсы в спинной мозг через подчревное и нижнее брыжеечное сплетение от следующих образований: дно матки, проксимальная часть фаллопиевой трубы, широкие маточные связки, верхняя часть мочевого пузыря, червеобразный отросток, слепая кишка, терминальная часть толстой кишки;
- 3) верхнее брыжеечное сплетение передает импульсы в спинной мозг от яичников, латеральной части маточных труб, верхней части мочеоточников.

Поскольку боль внизу живота часто трудно описать, необходим тщательный сбор анамнеза.

Важные характеристики:

- возникновение (острое или постепенное);
- локализация, сопутствующие симптомы (например, жар, озноб, анорексия, тошнота, рвота или кровотечение);
- связана ли боль с менструальным циклом;
- представляет ли опасность для жизни, требуются ли реанимационные мероприятия;
- имеется ли связь с беременностью.

Практически каждая женщина хоть раз в жизни сталкивалась с таким состоянием, как болезненные менструации.

Этой патологии в литературе даны разные наименования. В российских справочниках используется термин «альгодисменорея», подразумевающий болезненность (algia-) месячных кровотечений, не имеющих органической причины. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра болезненные менструации закодированы термином «дисменорея» [порочные (dys-) месячные (menos-) кровотечения (thoe-)]. Этот термин более правомочен, так как им можно обозначать весь широкий спектр нейровегетативных, обменно-эндо-

кринных и психоэмоциональных отклонений процесса менструации.

Этиопатогенетические особенности

У некоторых женщин болевой синдром во время менструации выражен настолько сильно, что они оказываются полностью нетрудоспособными. Частота дисменореи у женщин в возрасте 14–44 лет составляет 43–90%, из них 10% нетрудоспособны от нескольких часов до 1–4 дней.

Дисменорея подразделяется на первичную и вторичную. Под первичной понимают болезненные менструации при отсутствии патологических изменений со стороны половых органов.

Первичная дисменорея

Этиология первичной дисменореи до настоящего времени неясна. Полагают, что она обусловлена дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, корково-подкорковых взаимоотношений и сопровождается нарушением синтеза эстрогенов, прогестерона, нейротрансмиттеров и других биологически активных соединений. Многочисленные исследования показали роль нарушения сократительной способности матки, внутриматочного давления, маточного кровотока и появления медиаторов боли в возникновении первичной дисменореи. Болезненные сокращения матки у женщин с дисменореей связаны с интенсивной сократительной активностью миометрия, что приводит к повышенной продукции простагландинов (ПГ) в условиях гипоксии. Механическое давление или химические последствия гипоксии могут активировать маточные афферентные волокна, которые проводят в последующем информацию в центральную нервную систему таким образом, что это может провоцировать боль. Кроме гипоксии, повышенной сократительной активности матки и увеличения внутриматочного давления существует ряд других факторов, которые могут оказывать существенное влияние на процесс возникновения боли. Таким фактором может быть прямая активация маточных афферентных волокон разными химическими субстанциями (ПГ и лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты, вазопрессин), влияющими на метаболизм эйкозаноидов. Среди теорий, объясняющих развитие первичной дисменореи, ведущее место принадлежит простагландиновой [1, 3, 6], согласно которой возникновение первичной дисменореи связывают с высоким уровнем ПГ_{2α} и ПГЕ₂ и/или увеличением соотношения фракций тромбоцитарного фактора (ПГ_{2α}/ПГЕ₂) в менструальном эндометрии [2, 3]. Во время лютеиновой фазы менструального цикла миометрий выделяет ПГ, являющиеся мощными стимуляторами его сократительной функции. Для возникновения болевого ощущения необходимо раздражение нервных окончаний биологически активными веществами, главным образом из группы кининов, ПГ и ионами Ca²⁺ и K⁺, в норме находящимися внутри клетки. Во время менструации нарушается проницаемость клеток, и биологически активные вещества выходят во внеклеточное пространство. Отторжение ткани ведет к увеличению их уровня в крови, что повышает сократительную способность матки, способствует спазму сосудов и локальной ишемии. Нарушение гемодинамики в области малого таза в виде

гипертензии (спазм сосудов и/или длительная вазодилатация и венозная застой) приводит к развитию гипоксии клеток. Накопление аллогенных веществ ведет к раздражению нервных окончаний и возникновению боли, ее усилению способствуют накопление в тканях ионов калия и высвобождение свободного кальция. Активность маточной мускулатуры характеризуется высоким активным и остаточным давлением и зависит во многом от концентрации свободного кальция в цитоплазме. Повышение его уровня стимулируется образованием ПГФ_{2α}, причем данный процесс гормонозависим. Под влиянием повышенной концентрации ПГ и ионов кальция и калия в матке может возникать ишемия других органов и тканей, что приводит к экстрагенитальным нарушениям в виде головной боли, рвоты, диареи, кардиалгий и тахикардии. Первичная дисменорея проявляется чаще в подростковом периоде. Симптомы возникают сразу же или через 6–12 мес после появления менструальных кровотечений. В другое время цикла боли не наблюдается. Боли, как правило, начинаются за 12–24 ч до или в 1-й день менструального цикла и продолжаются на протяжении первых 2–42 ч или в течение всей менструации. Боли часто схваткообразного характера, но могут носить ноющий, дергающий, распирающий характер и иррадиировать в прямую кишку. Часто сопровождаются эмоционально-психическими (раздражительность, анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса и др.), вегетативными (тошнота, отрыжка, икота, познабливание, ощущение жара, потливость, гипертермия, сухость во рту, частое мочеиспускание, тенезмы, вздутие живота и т.д.), вегетативно-сосудистыми (обмороки, головная боль, головокружение, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, боли в сердце, похолодание, чувство онемения рук и ног, отеки век, лица и др.) и обменно-эндокринными (рвота, ощущение ватных ног, общая резкая слабость, зуд кожи, боли в суставах, отеки, полиурия и т.д.) расстройствами. Боли проходят после окончания менструации.

Вторичная дисменорея

При вторичной дисменорее болезненные менструации обусловлены наличием гинекологических заболеваний, чаще всего это эндометриоз, воспалительные заболевания половых органов, миома матки, опухоли яичников, тазовые ганглионевриты, внутриматочная контрацепция, пороки развития половых органов, опущение внутренних половых органов, варикозное расширение вен малого таза, спаечный процесс в малом тазу, туберкулез гениталий и др. Боль может быть разной интенсивности, ноющего характера, способна начинаться до и заканчиваться после начала менструального кровотечения, может быть не связана с менструальным циклом, возникает у женщин более зрелого возраста и пр. [4–6]. С первого знакомства с пациенткой и до установления причины дисменореи врач проводит дифференциальную диагностику между двумя формами заболевания, используя комплекс разных методов исследования и ориентируясь на свои знания гинекологии в целом. При этом диагностический поиск должен идти по пути исключения вторичной дисменореи.

При эндометриозе отмечаются множественная локализация очагов, широкий диапазон симптомов (боль, диспареуния, гиперменорея, метроррагия, увеличение матки и яичников перед менструацией и т.д.), для боли характерна цикличность (возникновение за 5–7 дней до менструации, нарастание ее ко 2–3-му дню с последующим постепенным ее исчезновением после менструации). Наблюдается тенденция к прогрессированию процесса.

При миоме матки болевой синдром сопровождается кровотечением, анемией, учащенным мочеиспусканием, запорами и отеками нижних конечностей.

При острых воспалительных процессах вторичная дисменорея сопровождается подъемом температуры, изменениями в параметрах крови, выявляются возбудители воспалительного процесса, определяются соответствующие изменения в области придатков и матки. При хронических воспалительных процессах могут отмечаться изменения нервной системы по восходящему типу, которые клинически проявляются ганглионевритами (вирус простого герпеса, стафилококк), плекситами, невралгиями и нарушением функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы, триггерные зоны при этом Th10–L2; S2–S4, отмечается симптоматика спаечного процесса.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика должна предусматривать исключение как экстрагенитальной, так и гинекологической патологии, которая может сопровождаться острыми болями, в том числе возникающими и в период менструации. Из экстрагенитальных заболеваний это в первую очередь острый холецистит, аппендицит, почечная колика, острый пиелонефрит. Кроме того, дифференциальный диагноз необходимо проводить с синдромом Аллена–Мастерса, травматической нейропатией, пояснично-крестцовым радикулитом, невралгией копчикового сплетения, дивертикулитом, региональным энтеритом, спастическим колитом и другими состояниями.

При пояснично-крестцовом радикулите отмечается резкая или тупая боль в поясничной области с иррадиацией по ходу седалищного нерва, снижается чувствительность и появляется парестезия в этой области. Боль усиливается при перемене положения тела, движениях, чиханьи, подъеме тяжести. Отмечаются ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника, напряжение длинных мышц спины и болезненность паравертебральных точек.

При невралгии копчикового сплетения боль тупая, изнуряющая, с иррадиацией в прямую кишку, ягодицы, реже – поясницу, усиливается при ходьбе, быстром вставании, дефекации, давление на копчик при влагалищном исследовании усиливает боль. Эндосакральные блокады снимают боль.

При дивертикулитах боль тупая, преимущественно в надлобковой области внизу живота, чаще слева, возникает у женщин более старшего возраста, усиливается при принятии пищи, уменьшается после опорожнения кишечника, сопровождается поносами, запорами, метеоризмом, тошнотой, без рвоты. При пальпации отмечаются локальное напряжение мышц передней брюшной стенки и болезненность по ходу нисходящей и сигмовидной кишок.

Врачебная тактика

Тактика ведения больных с дисменореей – прежде всего точная диагностика ее причин.

Диагностика первичной дисменореи возможна только после тщательного гинекологического осмотра и соответствующего инструментального исследования, которые позволяют исключить органическую патологию тазовой области и таким образом дифференцировать первичную и вторичную дисменорею.

Методы исследования, очередность и необходимость проведения которых определяет врач для конкретной больной, представлены следующим образом: клиническое, гинекологическое обследование, анализ крови, мочи, биохимия крови, обследование по тестам функциональной диагностики, консультации смежных специалистов, ультразвуковое исследование гениталий, органов брюшной полости, гистероскопия (по показаниям), лапароскопия (по показаниям), электроэнцефалография, обследование на туберкулез.

По критериям качества доказательств оценки, классификации, диагностики и лечения, представленным в таблице (2005, 2014 гг.), к первичной дисменорее относятся подростки с диагностированной дисменореей в первые 6 мес от начала менархе, а также пациентки с ановуляторным циклом без пороков развития половых органов (IIA).

Диагноз вторичной дисменореи может быть установлен только при появлении симптомов на фоне предшествующих нормально протекающих, безболезненных менструаций (IIA).

Гинекологическому осмотру подвергаются пациентки, у которых отсутствует эффект от проводимой терапии или с подозрением на органическую патологию (IIIB).

Учитывая достаточно широкую распространенность дисменореи, но при этом редкую обращаемость к врачу по данной проблеме, необходимо ввести определенные вопросы, касающаяся дисменореи в историю болезни женщины (IIIB). У подростков с дисменореей, не живущих половой жизнью, гинекологическое обследование не является обязательным (IIID по принципам доказательной медицины).

Гинекологическое обследование необходимо проводить у женщин с подозрением на органическую патологию (IIIB).

Поскольку боль – главная причина, приводящая пациента к врачу, устранение ее имеет огромное значение.

В настоящее время используется как консервативное, так и хирургическое лечение. При первичной дисменорее основным методом лечения является фармакотерапия, при вторичной – используются и консервативное, и хирургическое лечение выявленного заболевания. С целью фармакотерапии применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гормональные контрацептивы, витамины, физиотерапевтические процедуры и т.д. Эффективность лечения первичной дисменореи напрямую зависит от понимания механизмов, лежащих в ее основе [7–8].

Антагонисты кальция подавляют выброс миометрием кальция, а β -адреномиметики активируют маточные β_2 -адренергические рецепторы и снижают сократимость матки. Высокочастотные токи могут рассматриваться в качестве дополнительного метода лечения у женщин, которым не подходят традиционные методы лечения (IIB). Низкочастотные и высокочастотные токи обеспечивают более эффективную помощь при дисменорее по сравнению с плацебо. В настоящее время нет достоверных данных по поводу положительного эффекта от иглоукалывания (IIB), нет никаких доказательств в поддержку спинной манипуляции в качестве эффективного лечения (IID) и местного согревания (IIB). Центральные факторы (головной и спинной мозг) играют важную роль в патофизиологии боли при первичной дисменорее. В некоторых случаях у этих больных отмечается существенный эффект плацебо. Могут использоваться витамин B₁ (IB), витамин E (IC), рыбий жир в сочетании с витамином B₁₂ (IC), магний (II-1 C) или витамин B₆ (II-1 C) и т.д.

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП в настоящее время являются одним из наиболее актуальных методов терапии первичной дисменореи при отсутствии противопоказаний к ним (IA) [9–10]. Первичная дисменорея эффективно устраняется ингибиторами синтеза ПГ в 70–80% случаев и еще в 10% случаев пероральными контрацептивными препаратами (IA) или контрацептивами длительного действия – Импланон, Мирена, Депо-Провера (IIB).

НПВП вошли в лечебную практику достаточно давно. Так, уже в конце 1970-х годов использовались напроксен и индометацин. В то время они применялись преимущественно у тех пациенток, которым были проти-

вопоказаны гормональные контрацептивы. При использовании индометацина хороший результат был получен у 71% пациенток в отличие от 40% при использовании аспирина и 21% – плацебо. С медицинской точки зрения в то время дисменорею рассматривали как психосоматическое страдание, которое требовало в большей степени вмешательства психоаналитика, чем медикаментозной коррекции. Недавние исследования биохимии ПГ и их роли в патофизиологии первичной дисменореи точно установили причину данного заболевания. Выяснилось, что в ее основе лежат биохимические нарушения, в отличие от вторичной дисменореи, при которой имеют место морфологические изменения. При первичной дисменорее повышенная продукция ПГ может быть снижена до нормального уровня использованием НПВП, блокирующих циклооксигеназу, уровень которой повышен во время менструации. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали эффективность этого класса препаратов, в частности фенаменов, производных индолуксусной и арилалкановой кислот. Основной эффект НПВП заключался в снижении уровня ПГ. В отдельных исследованиях установлено, что у некоторых женщин повышается продукция не ПГ_{2α}, а эндометриального лейкотриена. По данным литературы, в США 50% женщин детородного возраста страдают первичной дисменореей, что обуславливает потерю 600 млн рабочих часов и 2 млрд дол. ежегодно. Таким образом, эффективное, простое лечение данного заболевания не только улучшает качество жизни женщин, но и имеет положительный экономический эффект [11, 12].

Механизм действия НПВП: ингибирование активности фермента циклооксигеназы, катализирующее образование ПГ, мощных ингибиторов воспалительного процесса, из арахидоновой кислоты.

НПВП обладают анальгезирующим действием, и целесообразность их применения в течение первых 48–72 ч после начала менструации определяется тем, что, как показали исследователи, ПГ выделяются в менструальную кровь в максимальных количествах в первые 48 ч менструации. Они понижают содержание ПГ в менструальной крови и купируют дисменорею.

НПВП подразделяются на препараты короткого действия (с коротким периодом полувыведения до 4 ч) и длительного действия (с периодом полувыведения 12 ч и более). Среди широко применяемых при дисменорее препаратов наиболее распространены НПВП с коротким сроком полувыведения (аспирин, диклофенак, ибупрофен, индометацин и др.).

Основным путем введения НПВП при наличии дисменореи остается пероральный прием.

Применение НПВП в виде ректальных свечей не имеет особых преимуществ перед их пероральным применением, поскольку биодоступность препарата при этом снижается, снижается и эффективность, в результате необходима большая доза, и повышается риск возникновения проктита. Свечи целесообразно назначать при невозможности использования данного препарата перорально. Внутримышечное введение НПВП

возможно как средство быстрого купирования острой боли, однако длительное введение (более 2–3 дней) не рекомендуется, так как для НПВП характерно развитие мышечных некрозов в месте инъекции, развитие инфильтратов и нагноений.

На основании обзора, который был проведен по поисковым системам Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group trials register (2008 г.), Cochrane Central Register of Controlled Trials (1 квартал 2008, 2014 г.), MEDLINE (1966–2008 г.) и EMBASE (1980–2008 гг.), было установлено, что группа НПВП является наиболее эффективной в устранении боли при первичной дисменорее с учетом их побочных эффектов.

Хирургическое лечение

При отсутствии эффекта от проводимой терапии НПВП и комбинированными оральными контрацептивами у женщин с постоянной дисменореей необходимо проведение лапароскопической операции (ПЦ) [13].

Гистерэктомия следует проводить при невозможности или отсутствии эффекта от проводимой терапии, а также в том случае, если пациентка не планирует беременность (ПВ).

Ввиду того, что на сегодняшний день нет четких данных о терапевтическом эффекте нейрэктомии (пресакральной и ретросакральной) на симптомы дисменореи, необходимо тщательно взвесить ожидаемые результаты и возможные осложнения (ПЦ). Однако имеются данные, что хирургическое удаление гипогастрального нерва, т.е. проведение пресакральной нейрэктомии устраняет афферентную иннервацию из матки и является эффективным методом лечения первичной дисменореи в 95% случаев. Лапароскопическая резекция маточно-крестцовой связки не является альтернативным методом лечения, так как не оказывает терапевтического влияния на симптомы дисменореи (ПЦ).

Нимесулид

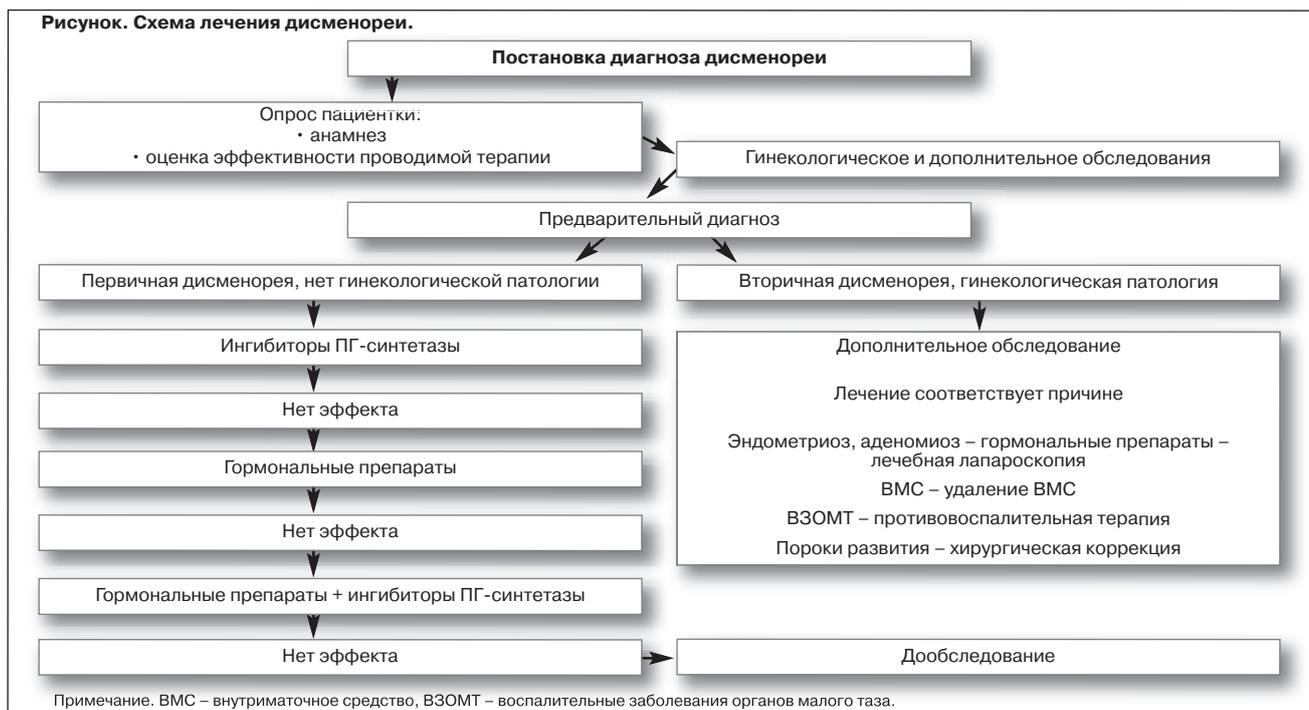
Одним из препаратов группы НПВП, зарекомендовавшим себя с лучшей стороны, является нимесулид (Нимесил®, 100 мг) в виде быстрорастворимых гранул (саше). Противовоспалительная активность препарата Нимесил® связана с ингибированием изофермента циклооксигеназы-2, регулирующего синтез ПГ в зоне воспаления. При высокой противовоспалительной активности препарат не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Кроме того, он обладает антигистаминным и антиоксидантным свойствами.

В обзорах представлены работы по использованию нимесулида в лечении первичной дисменореи. Авторами была исследована эффективность использования 200 мг в день нимесулида в сравнении с плацебо у 33 женщин с первичной дисменореей. Проводилась оценка внутриматочного давления, уровня ПГФ в менструальной жидкости и интенсивности боли. Нимесулид значительно снижал внутриматочное давление в период наибольшей болезненности, а уменьшение интенсивности боли было тесно связано со снижением сократительной активности матки. Уровень ПГФ₂

Таблица. Уровни доказательности

Категория доказательств	Источник доказательств	Определение
A	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на хорошо спланированных рандомизированных исследованиях, проведенных на достаточном числе пациентов, необходимом для получения достоверных результатов. Могут быть обоснованно рекомендованы для широкого применения
B	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях, однако число включенных пациентов недостаточно для достоверного статистического анализа. Рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию
C	Нерандомизированные клинические исследования	Доказательства основаны на нерандомизированных клинических исследованиях или исследованиях, проведенных на ограниченном числе пациентов
D	Мнение экспертов	Доказательства основаны на выработанном группой экспертов консенсусе по определенной проблеме

Рисунок. Схема лечения дисменореи.



снижался с 382 до 94 нг/мл ($p < 0,001$). Терапию оценили как очень эффективную у 28 женщин из 33 при использовании нимесулида, при использовании плацебо – у 9 из 27 ($p < 0,01$). При этом побочных эффектов не наблюдалось [14].

В научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России проводилось исследование, целью которого явилась оценка эффективности и профиля безопасности нимесулида при первичной дисменорее.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 молодых женщин в возрасте с 16 до 26 лет с жалобами на болезненные менструации. Было проведено одномоментное обследование состояния их здоровья для исключения органической патологии, т.е. вторичной дисменореи (ультразвуковое исследование органов малого таза, мазок на флору, анализ методом полимеразной цепной реакции на инфекции, рентген позвоночника). Женщины были рандомизированы на 2 группы по 30 человек. Пациенткам 1-й группы был назначен нимесулид (Нимесил®) по стандартной схеме: 100 мг (1 пакетик) 2 раза в день после еды в профилактическом режиме за 2–3 дня до ожидаемой менструации, прием продолжался в течение менструации; курс лечения составил 7 дней. Женщинам 2-й группы была назначена витаминотерапия. Пациенток обеих групп наблюдали в течение 6 менструальных циклов.

Результаты

Исследование показало, что применение нимесулида при первичной дисменорее эффективно, так как 24 женщины из 1-й группы не предъявляли жалоб за все время наблюдения, остальные 6 пациенток отмечали заметное снижение интенсивности болей и возникновение болевого синдрома не в каждом менструальном цикле. Ни одна женщина не отметила никаких побочных эффектов при приеме препарата нимесулид, 68% женщин были полностью удовлетворены использованием данного препарата, 30% – частично. Во 2-й группе 7 женщин (витаминотерапия) отметили некоторое улучшение состояния. У остальных эффекта не отмечено.

Выводы

Таким образом, первичная дисменорея – это нарушение менструального цикла, проявляющееся в боле-

вом синдроме во время менструального кровотечения, чаще встречается у подростков и молодежи. Вторичная дисменорея – это проявление патологии генитального аппарата.

НПВП, в частности нимесулид, приводит к исчезновению и уменьшению проявлений симптомов дисменореи, так как снижает уровень ПГ, сократительную активность матки, выраженность менструальной кровопотери, что приводит к повышению качества жизни женщины.

Дисменорея стоит на стыке разных медицинских дисциплин, что определяет необходимость эрудиции врача не только в области гинекологии, но и смежных специальностях, а также своевременного пересмотра врачебной тактики (см. рисунок).

Список использованной литературы

1. Бакулева Л.П., Кузьмина Т.И. и др. Альгодисменорея. Учебное пособие. М., 1988; с. 20.
2. Smith CA, Zhu X, He L, Song J. Acupuncture for dysmenorrhea. Online Pub Date 2011. Review.
3. Chan WY, Dawood MY, Fuchs F. Relief of dysmenorrhea with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect of prostaglandin levels in menstrual fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 102.
4. Делигеорозлу Э., Арвантинос Д.И. Некоторые подходы к изучению и лечению дисменореи. *Вестн. рос. ассоциации акушеров и гинекологов*. 1996; 4: 50–2.
5. Каннер Р.М. Секреты лечения боли. М.: Бином, 2006; с. 399.
6. Ylikorkala O, Dawood MY. New concept in dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 833.
7. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea. Online Pub Date 2009.
8. Zhu X, Proctor M, Bensoussan A et al. Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhoea. Editorial Group: Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group, 2010. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
9. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhea. Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group. Published Online: 20 Jan 2010.
10. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010; 1: CD001751.
11. Pinsonneault O, Lefebvre G. Sogc clinical practice guideline Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline 169. Published: December 2005.
12. Osayande AS, Mebulic S. Diagnosis and Initial Management of Dysmenorrhoea. 2014; 89 (5).
13. Proctor M, Lattbe P, Farquhar C et al. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. Online Publication: October 2005.
14. Кобеляцкий Ю.Ю., Кобеляцкая В.С. Первичная дисменорея – боль – НПВП. *Здоровье Украины*. 2005; 115.

Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека*

А.Г.Кедрова¹, С.А.Леваков¹, Н.Н.Челнокова²

¹ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва;

²Женская консультация ФГБУЗ МСЧ №170 ФМБА России, Королев

Современная медикаментозная терапия начальных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), включает большую группу иммунокорригирующих препаратов. Накопленный опыт их применения уже доказал хорошую эффективность, однако до сих пор на гинекологических форумах выбор препарата и схемы лечения вызывает бурные дискуссии, часто обусловленные большим количеством иммуномодуляторов при «жесткой конкуренции» фармакологических компаний. Благодаря развитию лабораторных методик, позволяющих определять ДНК-вирусную нагрузку, были получены новые данные в пользу иммуномодуляторов как препаратов, способствующих сокращению вирусной нагрузки и времени персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) в шейке матки. В то же время рекомендуемые схемы и режимы лечения крайне разноплановые, что приводит к неадекватному сочетанию нескольких иммуномодуляторов или недостаточному дозированию препарата. Такие подходы дискредитируют метод, приводя к путанице в сознании врачей и вызывая отрицательное отношение к медикаментозной терапии у женщин с низким уровнем поражения эпителия шейки матки [1]. Одним из наиболее изученных в нашей стране и мировой практике системных иммуномодуляторов, используемых при ПВИ с целью иммунокоррекции и элиминации ВПЧ, является инозин пранобекс. По данным исследований, противовирусное и иммуномодулирующее действие препарата позволяет до 98% случаев элиминировать ВПЧ, в том числе ВПЧ высокого онкогенного риска [2]. Эффективность инозина пранобекса отмечена как при клинической, так и при субклинической форме ПВИ (остроконечных кондиломах и цервикальной интраэпителиальной неоплазии – CIN). При CIN препарат оказывается эффективным как на ранних стадиях, в том числе в качестве монотерапии, так и на поздних – в составе комбинированной лекарственной и деструктивной терапии [3]. В комбинации с деструктивным лечением поражений шейки матки, вызванных ПВИ, снижает частоту рецидивов в 3 раза [4]. Обращает на себя внимание тот факт, что инозин пранобекс – единственный системный иммуномодулятор, официально включенный в российский Протокол ведения больных с папилломавирусной инфекцией [5]. В отношении же продолжительности применения препарата в качестве монотерапии при ПВИ наблюдаются некоторые разногласия в результате того, что данные литературы и регистрационные рекомендации допускают его использование как в течение 14, так и 28 дней. При этом сравнительные данные по эффективности и побочным эффектам

двух предложенных схем пока отсутствуют. В этой связи в реальной клинической практике встречаются пациенты, принимающие препарат всего 7–10 дней и в низких дозировках, что часто является недостаточным для достижения эффекта.

Исходя из всего сказанного нами была предпринята попытка изучить эффективность и переносимость препарата *Изопринозин (инозин пранобекс)* для лечения ВПЧ-ассоциированных начальных изменений эпителия шейки матки в 28- и 14-дневных режимах в сравнительном аспекте между собой и группой контроля.

Материал и методы

Нами отобраны 128 пациенток репродуктивного возраста, имеющих цитологические признаки легкой дисплазии шейки матки и/или кольпоскопические изменения эпителия. У всех выбранных больных патология ассоциировалась с ПВИ онкогенных типов, диагностированной с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Общими для всех пациенток критериями включения в исследование служили все перечисленные признаки:

- женщины от 20 до 50 лет с подтвержденным цитологическим диагнозом легкой дисплазии шейки матки или атипичными клетками неясного генеза, но с кольпоскопической картиной начальных поражений эпителия шейки матки;
- обнаружение ВПЧ-инфекции онкогенных 16 и/или 18-го типов вируса в количестве ≥ 3 Ig на 10^5 клеток методом ПЦР в режиме реального времени с помощью тест-системы «Амплиценс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT» [6];
- удовлетворительное общесоматическое состояние пациентки, соблюдающей адекватные меры контрацепции на период лечения;
- отсутствие противопоказаний для приема инозина пранобекса;
- информированное согласие пациентки об участии в исследовании и возможности прекращения лечения досрочно в случае побочных проявлений или других причин при устном отказе больной.

Критериями исключения служил один из нижеперечисленных признаков:

- наличие противопоказаний к приему инозина пранобекса;
- выявление серьезных сопутствующих заболеваний с нарушением функции печени, почек, гемопоэза;
- беременность или кормление грудью;
- любые интеллектуальные или другие нарушения, влияющие на способность адекватно дать согласие или следовать процедурам, предусмотренным протоколом;

* Статья впервые опубликована в журнале «Акушерство и гинекология», 2014 г., №8.

Подготовлена при поддержке ООО «Тева».

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2. Тел. +7495.6442234. Факс +7495.6442235/36; www.teva.ru

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов

Программы обследования	1-я группа 28 дней 50 мг/кг в сутки		2-я группа 14 дней 50 мг/кг в сутки		3-я группа контроль, наблюдение	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего женщин: 128	48		41		39	
Средний возраст, лет	25,6±2,6		27,6±3,7		28,5±2,6	
Цитологические изменения						
Норма или метаплазия	8	16,7	4	9,7	7	17,9
Дискератоз, лейкоплакия, атипия неясного генеза, ASCUS	11	22,9	9	21,9	6	15,4
Легкая дисплазия, LSIL	29	60,4	28	68,3	26	66,7
Данные расширенной кольпоскопии						
Норма	9	18,7	7	17,1	4	10,2
Признаки расширенной ЗТ, незавершенная ЗТ	8	16,7	6	14,6	9	23,1
Нежный ацетобелый эпителий, изменения легкой степени тяжести ¹	31	64,6	28	68,3	26	66,7
Расхождение кольпоскопического и цитологических заключений	5	10,4	7	17,1	6	15,4
Концентрация ДНК ВПЧ						
От 3 до 5 Iq на 10 ⁵ клеток	26	54,2	27	65,8	31	79,5
Более 5 Iq на 10 ⁵ клеток	22	45,8	14	34,1	8	20,5
Выявлены сопутствующие инфекции ²	18	37,5	13	31,7	11	28,2

Здесь и в табл. 2:

¹Кольпоскопических признаков для биопсии нет;

²чаще присутствовала смешанная флора (*Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Ureaplasma urealyticum*).

- прием любых иммунологических или нефротоксичных препаратов за 3 мес до начала исследования.

Все пациентки были разделены на 3 группы: большие 1-й группы (n=48) получали Изопринозин 28 дней; 2-й (n=41) – инозин пранобекс 14 дней; контрольная группа (3-я) состояла из 39 женщин, находящихся под динамическим наблюдением без медикаментозного лечения. *Инозин пранобекс* назначали в стандартной дозировке: 1 таблетка (500 мг) на 10 кг массы тела больной, обычная суточная доза – 6–8 таблеток, с разделением ее на 3 приема. Контроль групп женщин, получавших инозин пранобекс, проводился через 3 и 6 мес, при этом итоговые результаты были подведены по итогам 6 мес контроля, так как этот период был установлен для группы наблюдения. Оценка эффективности лечения, так же как первичная диагностика,

включала несколько методов: кольпоскопический динамический контроль изменений эпителия; цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса и определение динамики изменений по ВПЧ (ДНК) нагрузке. В качестве метода для выявления клинически значимой концентрации вируса и количественного определения его ДНК выполнялась ПЦР в режиме реального времени, тест – система «Амплиценс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT». Преимуществом методики является возможность совмещения двух тестов: детекции и количественного определения специфической ДНК 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типов ВПЧ, при концентрациях не менее 5×10³ копий/мл [6].

Кольпоскопия с регистрацией изображений и сравнение их в динамике производилась с использованием кольпоскопа Leisecap. Основные начальные из-

Таблица 2. Результаты обследования женщин с начальными изменениями эпителия шейки матки через 6 мес

Программы обследования	1-я группа 28 дней 50 мг/кг в сутки (n=48)		2-я группа 14 дней 50 мг/кг в сутки (n=41)		3-я группа контроль, наблюдение (n=39)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цитологические изменения						
Норма	37	77,1	23	56,1	14	35,9
Дискератоз, лейкоплакия, атипия неясного генеза, ASCUS	7	14,6	7	17,1	9	23,1
Легкая дисплазия, LSIL	4	8,3	11	26,8	16	41
Данные расширенной кольпоскопии						
Норма	39	81,3	33	80,5	23	59
Признаки расширенной ЗТ, незавершенная ЗТ	9	18,7	5	12,2	7	17,9
Нежный ацетобелый эпителий, изменения легкой степени тяжести	0	0	3	7,3	9	23,1
Концентрация ДНК ВПЧ						
Отрицательный тест	45	93,7	32	78,0	17	43,6
От 3 до 5 Iq на 10 ⁵ клеток	3	6,3	7	17,1	18	46,2
Более 5 Iq на 10 ⁵ клеток	0	0	2	4,9	4	10,2
Есть сопутствующие инфекции	4	8,3	3	7,3	5	12,8

менения эпителия шейки матки имели картину воспаления с «небольшой пунктирной или рисунком в виде полей, петель, колец», на которые мало действует уксусная кислота (максимально – «нежная ацетобелая реакция»). Также могли обнаруживаться небольшие фрагменты йод-негативных участков, свидетельствующие о незрелости эпителия. Переносимость инозина пранобекса и субъективное отношение к лечению оценивались в сравнительном аспекте между группами по результатам анкетирования больных. Статистическая обработка данных проводилась с учетом коэффициента *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Начальные ВПЧ-ассоциированные поражения эпителия шейки матки чаще встречались у молодых женщин, средний возраст составил $28,5 \pm 4,3$ года (табл. 1). По исходным сравниваемым характеристикам отобранные группы были практически однородны. По данным цитологического обследования у 64,8% женщин определялась легкая дисплазия эпителия (low grade squamous intraepithelial lesion – LSIL), у 35,2% обнаружены атипичные клетки неясного генеза (atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS) и кольпоскопические начальные признаки поражения эпителия. У всех больных, включенных в исследование, определялась клинически значимая ДНК вирусов, более 3 lg на 10^5 клеток человека. Расхождение кольпоскопического и цитологического заключений имелось у 14% больных, что можно связать с наличием признаков вульвовагинита или бактериального вагиноза или с разным типом зоны трансформации (ЗТ). Как известно, при ЗТ 1-го типа частота расхождений диагнозов минимальна, а при ЗТ 3-го типа, недостаточной визуализации, разночтения достигают 42% [7]. С учетом влияния признаков бактериального вагиноза на кольпоскопическую и цитологическую картину такие женщины дополнительно получали местное лечение Нео-Пенотраном в течение 7 дней. Также необходимо отметить, что у 34,4% больных определялся высокий титр ДНК, более 5 lg на 10^5 клеток человека, что, по данным многих авторов, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе – персистенции вируса [8].

Среди больных репродуктивного возраста с признаками ВПЧ-ассоциированных начальных изменений эпителия шейки матки, принимавших инозин пранобекс 14 или 28 дней, при контрольном осмотре через 6 мес (табл. 2) цитологическая норма была выявлена в 67,4% случаев, а в группе контроля – 35,9%, различия в группах достоверны ($p < 0,05$). При этом лучшие результаты получены в группе при 28-дневном режиме лечения, цитологическая норма – 77,1%, в то время как при 14-дневном режиме лишь 56,1%. Такая же тенденция наблюдалась и при кольпоскопической картине, где после проведения медикаментозной терапии положительная динамика отмечена у 80,9% пациенток в сравнении с группой контроля (59%), это достоверно лучший результат ($p < 0,05$). Молекулярный контроль по ДНК ВПЧ-нагрузке показал снижение вирусной нагрузки или элиминацию вируса после лечения у 77 (86,5%) женщин. Сравнивая этот критерий, мы получили преимущество 28-дневного курса лечения, так как в этой группе пациенток через 6 мес вирус не обнаружен у 93,7% женщин, а в группе 14-дневного лечения – 78,0%. Необходимо отметить, что за 6 мес самоэлиминация вируса зафиксирована и без лечения у 43,6% пациенток, что связано с естественным жизненным циклом вируса и активацией собственной иммунной системы. Однако скорость и эффективность противовирусной защиты были достоверно лучше в группах женщин, принимавших инозин пранобекс ($p < 0,05$). В нашем исследовании не было ни одного случая отказа от медикаментозного лечения, это еще раз подтверждает

хорошую переносимость препарата даже пролонгированного 28-дневного режима. Безусловно, такая высокая комплаентность достигалась тщательной работой с женщинами, объяснением им целей и задач терапии.

У всех больных, у которых, через 6 мес наблюдения имелись цитологические или кольпоскопические признаки аномального эпителия и определялась ПВИ, мы применили деструктивные методы лечения в основном методом петлевой эксцизии ЗТ (LEEP/LLETZ); табл. 3.

Выявление у части пациенток гистологического подтверждения более тяжелого повреждения эпителия может свидетельствовать об ошибке первичной диагностики, обычно связанной с одновременным присутствием эпителиальных повреждений разной степени тяжести, или о прогрессировании болезни.

Обсуждение

Современные данные о жизненном цикле онкогенных типов ВПЧ демонстрируют угнетение местного иммунитета за счет иммуносупрессивных свойств вирусных белков. Например, E5 блокирует антиген-презентативную функцию макрофагов, что снижает сигнал к производству основных цитокинов (интерферонов и интерлейкина-2), необходимых для работы врожденного иммунитета. Также вирусные белки за счет блока экспрессии индоламина-2,3-диоксигеназы и ингибирования экспрессии E-кадгерина снижают активность клеток Лангерганса и их способность выполнить презентацию вирусного антигена. В этом случае, даже достигнув лимфатических узлов, макрофаги не стимулируют эффекторные Т-клетки против вируса. При этом есть клинические признаки непродуктивного воспаления за счет увеличения численности и инфильтрации малофункциональными макрофагами, стимулированными инфицированными клетками эпителия, имеющими гиперэкспрессию трансформирующего ростового фактора бета (TGF-beta). Миелоидные ретикулоциты (Mo + CCR2) приводят к активации ангиогенеза за счет стимуляции: TGF, интерлейкин-10 и матричных металлопротеиназ [9]. Такой эволюционно выработанный механизм самозащиты позволяет вирусу существовать в эписомальной фазе достаточно длительный период, требуемый для количественного синтеза онкогенных белков E6/E7 [3]. При активации системы врожденного иммунитета и его нормальной работе клетки с эписомальной формой ВПЧ уязвимы для Т-киллеров. Механизмы «ухода» ВПЧ от иммунной системы, а также известное иммуносупрессивное действие ВПЧ обуславливают целесообразность применения и эффективность иммуномодуляторов.

Наш выбор иммуномодулятора основывался на клиническом опыте применения инозина пранобекса, который показал, что препарат имеет широкий спектр противовирусной активности, в том числе в борьбе с симптомами подострого склерозирующего панэнцефалита, при папилломавирусной инфекции, остроконечных кондиломах вульвы и влагалища [10–12]. Инозин пранобекс может задерживать прогрессирование ВИЧ-инфекции [13] и быть использован в качестве им-

Таблица 3. Применение деструктивных методов лечения через 6 мес

	1-я группа	2-я группа	Группа контроля
Число пациенток, нуждавшихся в дополнительных методах лечения	3	9	22
Гистологическое заключение			
Явления хронического цервицита	1	2	4
Легкая дисплазия	0	5	15
Умеренная дисплазия	2	2	3

мунорегуляторного средства для лечения иммунопатологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит [14] и гнездная алопеция [15]. Современное изучение фармакокинетических характеристик инозина пранобекса на группах добровольцев показало его рациональную фармакодинамику и безопасность клинического применения в дозировках до 100 мг/кг массы тела [16].

Преимущество препарата Изопринозин перед другими иммуномодуляторами состоит в том, что он обладает иммуномодулирующим действием в отношении разных звеньев иммунитета, нормализует функциональные способности клеток [13]. Наличие у препарата прямого противовирусного действия, связанного с нарушением транскрипции и репликации вирусных белков, позволяет снижать вирусную нагрузку, что при одновременной нормализации функциональной активности макрофагов приводит к ускорению элиминации ПВИ. Наши данные показали, что эффективность Изопринозина зависит от длительности курса и при 28-дневном режиме позволяет достигнуть элиминации вируса у 93,7% больных в течение 6 мес. По данным литературы, среднее время самоэлиминации вируса при хорошей работе иммунной системы достигается в среднем за 368–384 дня [17]. Необходимо отметить, что выбор данного режима лечения для выполненного клинического протокола был обусловлен накопленным клиническим опытом применения препарата. По данным многих авторов, истинное неэффективное лечение иммуномодуляторами не превышает 8–12% наблюдений, что, возможно, связано с другими проблемами вторичных иммунодефицитных состояний, например с генетическими особенностями HLA-антигена. До проведения исследования из собственной клинической практики мы анализировали случаи, когда женщина имела неудачный опыт применения инозина пранобекса, т.е. вирус и изменения эпителия определялись как до, так и после лечения. В основном таким пациентам назначались неправильный режим, короткие курсы или отмечался низкий комплаенс. Дозировки препарата 1,5–2 г/сут, сокращение времени его приема до 1 нед, а также его применение при умеренной и тяжелой дисплазии без деструктивных методов лечения не имели эффекта, а в дальнейшем сказывались на доверии пациентки врачу. Приходится констатировать тот факт, что в клинической практике приверженность женщин с ПВИ медикаментозному лечению в 20–30% случаев остается неудовлетворительной и в основном проблема заключается в отсутствии эффективной коммуникации врач–пациент [18].

Заключение

Текущее понимание особенностей существования ВПЧ в эпителии шейки матки, процесса развития ПВИ, вероятности ее регресса и прогрессирования определяет тактику терапии начальных повреждений шейки матки, ассоциированных с ВПЧ. По нашему опыту, Изопринозин *может быть рекомендован как препарат, используемый в режиме монотерапии* для лечения начальных поражений эпителия шейки матки (ASCUS, LSIL). Препарат продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость как 14-, так и 28-дневного режима лечения из расчета 500 мг (1 таблетка) на 10 кг массы тела больной в сутки. Поиск оп-

тимальных схем терапии показал преимущество 28-дневной схемы. Такой подход демонстрирует необходимость активной тактики при ведении пациенток с начальными поражениями эпителия шейки матки, ассоциированными с ВПЧ. Полученные различия в результатах лечения инозином пранобексом в зависимости от продолжительности курса демонстрируют важность соблюдения приверженности пациенток рекомендованной врачом терапии.

Литература

1. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И.Роговской, Е.В.Литовой. М.: StatusPraesens, 2014; с. 407.
2. Назарова Н.М., Бестаева Н.В., Прилепская В.Н. и др. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2012; 5: 10–6.
3. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. *Гинекология*. 2005; 7 (3): 170–73.
4. Роговская С.И., Теребнева Л.И. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. *Акушерство и гинекология*. 2013; 2.
5. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. Под ред. В.И.Кисина. М.: НБЮДИАМЕД, 2014.
6. Cuzick G, Ambroisin L, Cadman L. Performance of the Abbott Real-Time high-risk HPV test in women with abnormal cervical cytology smears. *Журн. мед. вирусологии*. 2010; 82 (7): 1186–91.
7. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В., Ермилова В.Д. Объективные причины гиподиагностики степени эпителиальной неоплазии при предраке и ранних формах рака шейки матки. Тезисы первой конференции Общества специалистов-онкологов по опухолям репродуктивной системы. М., 2011; с. 37–8.
8. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2012. *MMWR Recomm Rep* 2012; 59: 1–110.
9. Анисенкова Е.В., Бабаев А.А., Новиков В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы адаптивного иммунного ответа у больных CIN, микроинвазивным и инвазивным раком шейки матки. Материалы глобального онкологического форума EAFO. М., 2012; с. 95.
10. Sboenfeld Y, Meroni PL. The general Practice guide to autoimmune disease. PABST, 2012.
11. Gascon GG. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child Neuro* 2003; 18 (12): 819–27.
12. Tay SK. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. *Int J STD AIDS* 1996; 7: 276–80.
13. Georgala S, Katoulis A, Befon A et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial. *BJOG* 2006; 113: 1088–91.
14. De Simone C, Famularo G, Tzantzoglou S et al. Inosine pranobex in the treatment of HIV infection: a review. *Int J Immunopharmacol* 1991; 13 (Suppl. 1): S19–S27.
15. Brzeski M, Madbok R, Hunter JA et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of inosine pranobex in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 293–5.
16. Chen Mo, Yuan Zbang, Xiao-Ting Que. Pharmacokinetic study of inosiplex tablets in healthy Chinese volunteers by hypenated HPLC and tandem MS techniques. *J Pharm Anal* 2013; 3 (6): 387–93.
17. Insinga Ralph P, Erik J Dasbach, Elamin H Elbasha. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 119.
18. Хрянин А.А., Решетников О.В. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику и лечение. *Гинекология*. 2013; 15 (5).



Железодефицитные состояния у женщин: риски, диагностика и фармакотерапия

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность железодефицитных состояний в мире отмечается более чем у 3 млрд человек, а железодефицитная анемия (ЖДА) признана самым распространенным анемическим синдромом.

Наиболее высока потребность в железе:

- у детей первых лет жизни (0,6–1,5 мг/сут);
- в периоде пубертата, особенно у девочек в связи с началом менструаций (около 2 мг/сут);
- у женщин детородного возраста (от 1,5 до 2,5–3 мг/сут при обильных месячных);
- в период беременности, родов, лактации (5–10 мг/сут).

Чем выше суточная потребность в железе, тем более вероятно развитие его дефицита. Потери железа при каждой беременности, родах и за время лактации составляют 700–900 мг (до 1 г). Организм способен восстановить запасы железа в течение 4–5 лет. Если женщина повторно рождает раньше этого срока, у нее неизбежно развивается анемия.

Факторы, способствующие развитию ЖДА:

- снижение поступления железа в организм с пищей (вегетарианская диета, анорексия);

- хронические заболевания внутренних органов (с риском кровотечений);
- наличие заболеваний, проявляющихся хроническими носовыми кровотечениями (тромбоцитопатии, тромбоцитопеническая пурпура);
- гинекологические заболевания, сопровождающиеся обильными менструациями или маточными кровотечениями (эндометриоз, миома матки и т.д.);
- отягощенный акушерский анамнез (многорожавшие женщины, самопроизвольные выкидыши, кровотечения в предыдущих родах и др.);
- осложненное течение настоящей беременности (многоплодная беременность, ранний токсикоз, возраст младше 17 лет, первородящие старше 30 лет, артериальная гипотония, обострение хронических инфекционных заболеваний, гестоз, предлежание плаценты, ее преждевременная отслойка).

Последствия недостатка железа во время беременности

- Преждевременные роды, гипотония и слабость родовой деятельности, гипотонические кровотечения в родах, гнойно-септические заболевания в послеродовом периоде, гипогалактия.

- При уровне гемоглобина менее 90 г/л риск рождения маловесного ребенка повышается в 2 раза, а риск преждевременных родов – на 60%.
- При уровне гемоглобина менее 80 г/л риск внутриутробной гибели плода увеличивается в 3 раза.
- Дефицит железа в первые месяцы жизни может привести к необратимым нарушениям в умственном и психомоторном развитии ребенка. Согласно рекомендациям ВОЗ все беременные (II–III триместр) и кормящие (в первые 6 мес лактации) должны получать препараты железа в профилактической дозе 50–60 мг.

Принципы фармакотерапии

- Возмещение дефицита железа без применения лекарственных препаратов невозможно.
- Предпочтение отдается препаратам для перорального приема.
- Терапия не прекращается после нормализации уровня гемоглобина.
- Прибегать к гемотрансфузиям следует только по витальным показаниям.

Состав препаратов

Помимо собственно железа препараты для лечения ЖДА могут содержать и другие компоненты, например фолиевую кислоту/ее метаболиты (фолиновую кислоту), восполняющие недостаток фолатов в организме. Известно, что дефицит фолиевой кислоты – одна из наиболее распространенных проблем при беременности. При недостатке фолатов во время беременности или лактации железо усваивается хуже, и, наоборот, дефицит железа способствует развитию вторичного дефицита фолатов. Кроме того, дополнительное употребление фолиевой кислоты во время беременности достоверно снижает частоту пороков нервной трубки и других врожденных пороков развития плода.

Таким образом, применение комбинированных препаратов позволяет не только решить проблему профилактики или коррекции железодефицитных состояний, но и одновременно профилактирует потенциальные фолатзависимые осложнения при беременности.

Критерии лабораторной диагностики ЖДА

Биохимические критерии ЖДА	
Снижение концентрации сывороточного железа	<12,5 мкмоль/л
Повышение общей железосвязывающей способности сыворотки	69 мкмоль/л
Снижение коэффициента насыщения трансферрина железом	<17%
Снижение сывороточного ферритина	<30 нг/мл
Количество растворимых трансферриновых рецепторов	>2,9 мкг/мл
Морфологические характеристики эритроцитов	
Гемоглобин	<120 г/л
Цветной показатель	<0,85
Ретикулоциты	0,5–1%
MCV	≤78 фл
MCH	≤26 пг
RDV	≤15%
Пойкилоцитоз	

Коррекция гемостаза и гемодинамических нарушений в сосудах матки у пациенток с хроническими формами воспалительных заболеваний органов малого таза

Т.Ю.Пестрикова¹, И.В.Юрасов¹, Е.А.Юрасова¹, Т.Д.Ковалева², Е.В.Лосева³, Е.Б.Замотаева³

¹ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск;

²КГБУЗ родильный дом №1 Минздрава Хабаровского края, Хабаровск;

³Клинико-диагностическая лаборатория ООО «Юнилаб-Хабаровск»

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) продолжают составлять в структуре гинекологической патологии не менее 50–60%, несмотря на блестящие успехи фармакотерапии и многократные пересмотры клинических рекомендаций по диагностике и терапии. Пик заболеваемости приходится на активный репродуктивный возраст (17–28 лет) и четко ассоциирован с сексуальной активностью и видом контрацепции [1, 2].

В России женщины с ВЗОМТ составляют 60–65% от общего числа пациенток, обратившихся в женскую консультацию, и 30% пациенток, направляемых в стационар [3].

В литературных источниках имеются данные, свидетельствующие о возрастании частоты атеросклероза, диабета, коронарных заболеваний, гипертензии, эндометриоза, колоректального рака у женщин, ранее перенесших ВЗОМТ [4, 5]. По данным ряда исследователей, у женщин, перенесших ранее ВЗОМТ, частота рака яичников увеличивается в 2,78 раза [6].

ВЗОМТ оказывают прямое влияние на возникновение бесплодия, внематочной беременности, невынашивание беременности, приводит к снижению овариального резерва после хирургического вмешательства, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения [7, 8].

Вопросы лечения и реабилитации пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий остаются актуальными, так как рецидивы и хронизация воспалительных процессов ухудшают прогноз в отношении генеративной функции, что является важной социальной и экономической проблемой.

Все указанное явилось основанием для проведения настоящего исследования, целью которого были изучение эффективности комплексной терапии, включающей использование дипиридамола, а также оценка состояния гемостаза и гемодинамики в сосудах матки у пациенток с хроническими формами ВЗОМТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 49 пациенток с хроническими формами ВЗОМТ в возрасте от 18 до 35 лет, у которых в цервикальном канале была выявлена *Escherichia coli* в обильном росте.

Верификация ВЗОМТ была основана на жалобах пациенток (боли внизу живота, диспареуния, выделения из влагалища), данных бимануального исследования (болезненность при пальпации матки, придатков; «шарообразная» форма матки), а также на данных лабораторного (бактериоскопическое, бактериологическое исследование, метод полимеразной цепной реакции) и диагностического (ультразвуковое исследование – УЗИ органов малого таза) методов исследования.

УЗИ внутренних половых органов проводилось на аппарате «Aloka SSD 1000». Поиск ветвей маточных артерий в миометрии осуществляли по методике, описанной Е.В.Федоровой и А.Д.Липманом. На основании полученных при доплерометрии кривых скоростей артериального кровотока вычисляли значения систоло-диастолического отношения (СДО), пульсационного индекса (ПИ), индекса резистентности (ИР) для всех исследуемых сосудов матки [9, 10].

УЗИ проводилось при первичном обследовании пациенток и в процессе лечения каждые 3 мес.

Состояние отдельных параметров гемостаза определялось с помощью автоматического гематологического анализатора «Pentra 80», диагностических наборов фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул), автоматического коагулометрического анализатора «Sysmex CA-1500» (Япония). Определение D-димера проводилось с помощью автоматического анализатора «Immulate 2000».

В зависимости от схемы лечения пациентки были распределены на 2 идентичные по клиническому течению и результатам лабораторного исследования группы. Различие было обусловлено проводимой лечебной тактикой. Первую группу составили 25 пациенток, схема лечебных мероприятий для которых включала назначение антимикробных препаратов (джозамицин по 500 мг 3 раза в день, 10 дней) и иммуностимулирующего препарата, содержащего лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов *E. coli* (по 6 мг в 1 капсуле 1 раз в день утром, 30 дней). Во вторую группу вошли 24 пациентки, которыми в схеме лечения использовались только антимикробные препараты (джозамицин по 500 мг 3 раза в день, 10 дней).

В комплекс лечебных мероприятий пациенток с ВЗОМТ (1-я группа) помимо назначения антимикробной терапии был включен препарат дипиридамол (по 50 мг 3 раза в сутки, 21 день) в течение 3–6 менструальных циклов (после проведения антимикробной терапии). Дипиридамол у пациенток 2-й группы не применялся.

Анализ клинико-лабораторных данных, полученных в ходе исследования, проводился с вычислением среднего арифметического (M), средней ошибки среднего арифметического (m) и достоверной разницы между показателями (p) с учетом доверительной вероятности по критерию Стьюдента–Фишера.

Результаты и обсуждение

Большинство возбудителей инфекционного процесса (вирусы, бактерии) обладают тропностью к клеткам сосудистой стенки и повреждают их мембраны, что способствует формированию тромбов [11].

Кроме того, микробные агенты способны снижать эластичность и растяжимость стенок мелких артерий

Таблица 1. Характеристика параметров сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза у пациенток 1 и 2-й групп до и после антиагрегантной терапии

Параметры	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=24)	
	до лечения	после лечения (3 мес)	до лечения	после лечения (3 мес)
Сосудисто-тромбоцитарное звено				
1. Число тромбоцитов крови (10^9 /л)	179,67±15,42	238,00±12,99**	180,10±11,32	165,70±14,00
2. Агрескрин-тест, с	15,13±0,20	18,85±0,17***	15,46±0,35	15,13±0,22
Плазменно-коагуляционное звено				
1. Фибриноген, г/л	6,73±0,52	4,56±0,71*	5,79±0,82	5,82±0,32
2. ПВ, с	0,94±0,13	1,06±0,16	0,92±0,23	0,93±0,19
3. АЧТВ, с	31,20±0,55	33,98±0,99*	30,79±0,62	29,80±0,59
4. РМФК, мин	7,11±0,71	5,29±0,46*	7,65±0,92	7,79±0,53
5. ВСК, мин	4,89±0,41	5,94±0,48	4,81±0,53	4,98±0,56

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – разность показателей статистически значима. ПВ – протромбиновое время, ВСК – время свертывания крови.

Таблица 2. Характеристика показателей противосвертывающей и фибринолитической систем у пациенток 1 и 2-й групп до и после антиагрегантной терапии

Параметры	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=24)	
	до лечения	после лечения (3 мес)	до лечения	после лечения (3 мес)
Противосвертывающая система				
Антитромбин III, %	81,43±1,29	84,95±0,79*	82,19±1,34	81,59±0,87
Фибринолитическое звено				
XIIa-зависимый лизис, мин	10,89±0,43	9,45±0,87	10,67±0,82	10,62±0,75
D-димер	0,28±0,005	0,26±0,008*	0,29±0,007	0,29±0,005

Таблица 3. Показатели кровотока в сосудах матки у пациенток 1-й группы до лечения и на фоне проводимого лечения (3 и 6 мес)

Параметры	Данные до лечения	Данные через 3 мес лечения	Данные через 6 мес лечения
Показатели кровотока в маточных артериях			
СДО	6,48±1,08	3,92±0,91	2,59±0,21***
ИР	0,96±0,10	0,87±0,05	0,81±0,07
ПИ	2,86±0,73	2,31±0,48	1,90±0,15
Показатели кровотока в аркуатных артериях матки			
СДО	5,32±1,29	3,21±0,76	2,28±0,49***
ИР	0,85±0,09	0,76±0,04	0,69±0,05
ПИ	2,10±0,09	1,98±0,12	1,86±0,07*
Показатели кровотока в радиальных артериях матки			
СДО	3,69±0,89	2,48±0,81	2,00±0,61
ИР	0,80±0,07	0,74±0,03	0,63±0,03
ПИ	1,47±0,53	1,40±0,41	1,39±0,33

Таблица 4. Показатели кровотока в сосудах матки у пациенток 2-й группы до лечения и через 3 и 6 мес от начала лечения ВЗОМТ

Параметры	Данные до лечения	Данные через 3 мес лечения	Данные через 6 мес лечения
Показатели кровотока в маточных артериях			
СДО	6,53±1,108	6,12±0,94	5,41±0,45
ИР	0,94±0,14	0,90±0,09	0,88±0,08
ПИ	2,79±0,81	2,65±0,37	2,58±0,21
Показатели кровотока в аркуатных артериях матки			
СДО	5,15±1,49	5,21±0,58	4,98±0,47
ИР	0,89±0,10	0,86±0,12	0,77±0,10
ПИ	2,11±0,23	2,08±0,39	2,02±0,20
Показатели кровотока в радиальных артериях матки			
СДО	3,71±0,77	3,54±0,51	3,00±0,64
ИР	0,82±0,10	0,79±0,09	0,74±0,09
ПИ	1,43±0,42	1,40±0,45	1,39±0,29

малого таза, что приводит к застою крови вследствие затруднения ее оттока из артерий в вены. Замедление кровотока в малом тазу вызывает изменения стенок вен из-за разрастания в них соединительной ткани и потери эластичности, то есть приводит к формированию варикозного расширения выносящих вен [11, 12].

Такое нарушение микроциркуляции крови в целом приводит к повышению свертывающей способности крови (табл. 1, 2).

Как следует из данных, представленных в табл. 1, 2, показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза хотя и находились в пограничной зоне реверсных значений, но тем не менее свидетельствовали о том, что имеется определенная тенденция к повышению свертывающего потенциала крови у пациенток с ВЗОМТ. В результате проведенного лечения дипиридамолом (см. табл. 1) у пациенток 1-й группы нами были получены результаты, свидетельствующие о достоверной нормализации числа тромбоцитов ($p < 0,01$), агрескрина-теста ($p < 0,001$), фибриногена ($p < 0,05$), активированного частичного тромбопластинного времени – АЧТВ ($p < 0,05$), растворимого фибринмономерного комплекса – РНМК ($p < 0,05$).

Кроме этого, была обнаружена положительная динамика в показателях противосвертывающей системы крови ($p < 0,05$) и фибринолитического звена ($p < 0,05$) у пациенток 1-й группы (см. табл. 2).

У пациенток 2-й группы показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза (см. табл. 1), а также противосвертывающей системы и фибринолитического звена не имели тенденции к нормализации, а напротив, свидетельствовали о наличии повышенной активности свертывающего потенциала крови.

Изучение показателей гемодинамики в процессе проводимого нами лечения показало, что у пациенток 1-й группы (табл. 3) имелась тенденция к снижению по сравнению с исходными данными средних значений величин кривых скорости кровотока на всех уровнях сосудистой системы матки, что свидетельствовало о восстановлении кровотока в матке. Так, нами были получены достоверные данные, свидетельствующие о снижении через 6 мес СДО в маточных артериях ($p < 0,001$) и в аркуатных артериях матки ($p < 0,001$), а также снижение ПИ в аркуатных артериях матки ($p < 0,001$).

Как следует из данных, представленных в табл. 4, у пациенток 2-й группы не было выявлено достоверных изменений, свидетельствующих об улучшении кровотока в сосудах матки.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование позволило нам определить два важных момента:

- УЗИ и доплерометрия сосудов матки могут быть использованы как дополнительный метод диагностики исходных гемодинамических нарушений и оценки эффективности терапии у пациенток с ВЗОМТ.
 - Включение в комплексную терапию препарата дипиридамола позволяет достоверно улучшить состояние гемодинамики в сосудах матки у пациенток с ВЗОМТ.
- Положительная динамика в параметрах свертывающей системы крови и в показателях гемодинамики сосудов матки связана, по нашему мнению, с тем, что ди-

пиридамола является антиагрегантом, т.е. он препятствует склеиванию (агрегации) тромбоцитов и образованию тромбов. Кроме того, он является ангиопротектором, так как улучшает работу кровеносной системы, главным образом в области мелких кровеносных сосудов. Происходит это за счет расширения мелких артериол и снижения сопротивления их стенок кровотоку. Улучшение кровообращения у пациенток с ВЗОМТ обеспечивает удаление из очага воспаления токсических веществ, что способствует нормализации обмена веществ в тканях [13].

Помимо этого, дипиридамола обладает и еще одним действием: он стимулирует синтез в организме противовирусного белка интерферона и тем самым повышает сопротивляемость организма вирусным инфекциям (иммуномодулирующее действие), что также оказывает положительное влияние на лечение пациенток с ВЗОМТ [13, 14].

Кроме того, с током крови увеличивается поступление в очаг воспаления иммунных клеток. Все вместе способствует активизации воспалительного процесса и избавлению от инфекционного агента [13, 14].

Таким образом, исходя из нашего опыта, дипиридамола (препарат Курантил®) может быть рекомендован в качестве одного из компонентов комплексной терапии при лечении пациенток с ВЗОМТ.

Литература

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И.Кулакова, И.Б.Манухина, Г.М.Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Клиническая гинекология. Избранные лекции. Под ред. проф. В.Н.Прилепской. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
3. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тотюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. РМЖ. 2011; 19 (1): 46–50.
4. Hsu MI, Lin HW. Risk of colorectal cancer in women with pelvic inflammatory disease: a matched cohort study. *Int J Obstet Gynaecol* 2014; 121 (3): 337–42.
5. Payne SL, Hendrix MJ, Kirscbmann DA. Paradoxical roles for lysyl oxidases in cancer – a prospect. *J Cell Biochem* 2007; 101 (6): 1338–54.
6. Rasmussen CB, Faber MT, Jensen A et al. Pelvic inflammatory disease and risk of invasive ovarian cancer and ovarian borderline tumors. *Cancer Causes Control* 2013; 24 (7): 1459–64.
7. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Логутова Л.С. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М.: Миклош, 2006.
8. Sweet RL, Weisenfeld HS. *Pelvic inflammatory disease London and New York: Taylor-Francis*. 2006.
9. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология. В 3 т. Т. 3. М.: Видар, 2011.
10. Волков А.Е. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Ростов н/Д: Феникс, 2006.
11. Останин А.А., Арсеньева Л.С., Виноградова О.П., Останина Ю.А. Изменения в системе гемостаза при воспалительных заболеваниях органов малого таза. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2009; 2: 64–8.
12. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2008.
13. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии: практическое руководство. Под ред. И.С.Сидоровой, Т.В.Овсянниковой, И.О.Макарова. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
14. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифибринолитической терапии. *Лечащий врач*. 2012; 11: 35–40.



Венозные тромбоемболические осложнения

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) – тромбоз глубоких и/или подкожных вен (тромбофлебит) и тромбоемболия легочных артерий (ТЭЛА) – важнейшая клиническая проблема для врачей всех специальностей.

Вероятность тромбоза увеличивается, если у пациентки врожденная или приобретенная тромбофилия. В этом случае велик риск неожиданного венозного тромбоза и ТЭЛА (например, у молодых женщин, не имеющих серьезных клинических факторов риска). Инициировать ВТЭО у пациенток с тромбофилией могут состояния, сопровождающиеся повреждением тканей, изменением тонуса сосудов и гормонального фона: оперативные вмешательства, травмы, беременность и роды.

Беременность – фактор риска ВТЭО, причем в пределах 4–6 нед после родов опасность увеличивается в 5–15 раз в зависимости от способа родоразрешения, осложнений родов и послеродового периода. Ежегодно в структуре материнской смертности как в России, так и за рубежом возрастает доля погибших от ТЭЛА.

С ВТЭО можно столкнуться и после гинекологических операций, при септических состояниях, на фоне проводимой гормональной терапии.

Терапевтические мероприятия

Перед проведением профилактики тромбозов необходимо тщательно собрать анамнез для выявления факторов риска, при их выявлении произвести ультразвуковое исследование и доплерографию сосудов нижних конечностей и исследовать свертывающую систему крови.

При наличии клинических факторов риска и признаков повышенного свертывания крови и тромбообразования по данным коагулограммы (гемостазиограммы) пациенткам показано обследование на антифосфолипидный синдром и тромбофилические мутации.

Профилактическая антитромботическая терапия включает элементы неспецифической и специфической профилактики. Если степень риска тромбоемболических осложнений оценивается как низкая, достаточно неспецифических мер профилактики – эластичная компрессия нижних конечностей, диета, седативная терапия, лечебная физкультура.

При наличии высокой степени риска тромбоемболических осложнений, особенно в послеоперационном периоде, для коррекции свертывающей системы крови показано назначение антикоагулянтов.

Низкомолекулярные гепарины

«Золотой стандарт» профилактической антикоагулянтной терапии – низкомолекулярные гепарины (НМГ).

Эффективность их применения для профилактики ВТЭО достаточно высока, а риск геморрагических осложнений – небольшой. В отличие от нефракционированного стандартного гепарина антиагрегантная активность НМГ выражена сильнее, чем антикоагулянтная активность, ниже риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопении и остеопороза. В гинекологической практике НМГ чаще всего назначают для профилактики ВТЭО в послеоперационном периоде.

Факторы риска ВТЭО во время беременности, родов и в послеродовом периоде¹

Вид фактора риска	Факторы
Предшествующие заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • ВТЭО в анамнезе. • Наследственная тромбофилия высокого риска: гомозиготная мутация V фактора (мутация Лейден); гомозиготная мутация протромбина G20210A; сочетание гетерозиготных мутаций факторов V и протромбина; дефицит антитромбина III; дефицит протеина C; дефицит протеина S. • Приобретенная тромбофилия высокого риска (антифосфолипидный синдром): персистирующий волчаночный антикоагулянт; стойкий умеренный/высокий титр антител к кардиолипину или антител к $\beta 2$-гликопротеину 1. • Сопутствующие терапевтические заболевания: заболевания легких и сердца; системная красная волчанка; рак; воспалительные заболевания (воспалительные заболевания кишечника или воспалительная полиартропатия); нефротический синдром (протеинурия более 3 г/сут); серповидноклеточная анемия; употребление инъекционных наркотических средств. • Возраст более 35 лет. • Ожирение (индекс массы тела свыше 30 кг/м²) как до беременности, так и на ранних сроках беременности. • Роды в анамнезе от 3 и более. • Курение. • Варикозное расширение крупных вен. • Параллелия.
Акушерские состояния	<ul style="list-style-type: none"> • Многоплодная беременность, вспомогательные репродуктивные технологии. • Преэклампсия. • Кесарево сечение. • Затянувшиеся роды, оперативное родоразрешение с помощью наложения полостных щипцов. • Послеродовое кровотечение более 1 л и/или требующее трансфузии препаратов крови.
Вновь возникшие/транзиторные, потенциально обратимые состояния ²	<ul style="list-style-type: none"> • Хирургическое вмешательство в период беременности или в послеродовый период. • Чрезмерная рвота, дегидратация. • Синдром гиперстимуляции яичников. • Госпитализация или иммобилизация (от 3 дней и более постельного режима). • Системные инфекции (требующие назначения антибиотиков или госпитализации). • Поездки на дальние расстояния (более 4 ч).

¹Royal College of obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline. No 37a.

²Могут появиться или разрешиться на более поздних сроках беременности после первоначальной оценки риска, и по этой причине важно продолжать проводить оценку индивидуального риска на протяжении всей беременности.

Современные топические глюкокортикостероиды при лечении атопического дерматита

А.В.Сухарев¹, А.В.Патрушев¹, Р.Н.Назаров¹, В.О.Гутка²

¹Кафедра кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург;

²СПб ГБУЗ КВД №10 – Клиника дерматологии и венерологии, Санкт-Петербург

Из всех дерматологических лекарственных средств топические глюкокортикостероиды (ТГКС) являются самыми востребованными. Первым действительно эффективным препаратом из этой группы стал гидрокортизон, который применили M.Sulzberger и V.Witten в 1952 г., и с тех пор ТГКС стали основными лекарственными средствами для лечения воспалительных дерматозов. Терапевтическая эффективность наружных кортикостероидов улучшалась после индукции двойной связи между первой и второй молекулами углерода, а также после образования эфира с жирными кислотами в позиции С-17 или С-21. Галогенизация (фтором или хлором) в позиции С-6 α и С-9 α также усиливает эффект этих препаратов [1, 2]. В результате в настоящее время имеется достаточно большой спектр ТГКС разной степени активности.

Фармакологические особенности

Распределение ТГКС по силе фармакологического действия основано на их способности вызывать сужение сосудов в коже и как следствие – уменьшать выраженность эритемы. Этот эффект связан с подавлением выработки естественных сосудорасширяющих веществ, таких как гистамин, брадикинин и простагландины. Способность конкретного кортикостероида вызывать сужение сосудов обычно коррелирует с его противовоспалительной активностью, поэтому для прогнозирования клинической активности действующего вещества часто используются тесты на вазоконстрикцию [3]. Эти тесты в сочетании с двойными слепыми клиническими исследованиями легли в основу разделения ТГКС на 7 классов в зависимости от их фармакологической активности (см. таблицу) [4–6].

Как видно из таблицы, одно действующее вещество может находиться одновременно в разных классах фармакологической активности в зависимости от используемой наружной лекарственной формы. Так, мометазона фураат в форме мази соответствует II классу (высокоактивные), а в форме крема или лосьона – IV классу (средней активности); бетаметазона дипропионат в форме крема или мази является высокоактивным средством – II класс, а в форме лосьона его активность ниже среднего уровня – V класс. Это объясняется тем, что от наружной лекарственной формы зависит глубина воздействия и количество препарата, проникающего в кожу.

Имеются данные о том, что величина концентрации ТГКС позволяет распределять их по разным классам активности (чем выше концентрация действующего вещества, тем сильнее действие препарата). Более того, противовоспалительная эффективность ТГКС может зависеть от биотрансформации активного компонента лекарственного средства в коже и особенностей состава основы препарата [6]. Несомненно, данные факты надо учитывать при назначении лечения.

Основные эффекты

Действие ТГКС направлено на основных участников воспалительной реакции: медиаторы воспаления, сосуды и клеточные элементы. Они обладают следующими основными эффектами: противовоспалительным, антиаллергическим, иммуносупрессивным и антипролиферативным. Механизм действия ТГКС достаточно сложен и связан как с активацией экспрессии различных генов, отвечающих за синтез противовоспалительных белков (липокортин, нейтральная эндопептидаза, ингибитор секреции лейкоцитов, антагонист рецепторов интерлейкина-1 и др.) [7], так и супрессией транскрипции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1–6, 8, 11, 12, фактора некроза опухоли, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.), ферментов (циклооксигеназы, фосфолипазы А₂), эндотелина-1, молекул адгезии и других факторов [8].

Таким образом, становится понятным, что применение ТГКС является обоснованным при всех иммуноопосредованных дерматозах и в том числе при атопическом дерматите (АтД).

Атопический дерматит

АтД – хроническое рецидивирующее кожное заболевание, которое чаще встречается в младенческом и детском возрасте. АтД часто связан с генетически детерминированными нарушениями барьерной функции кожи и сенсибилизацией к аллергенам. Заболеваемость среди населения разных стран составляет, как правило, не менее 5–10%, а в индустриально развитых государствах – около 20% [9, 10].

Иммуногенез АтД определяется особенностями генетически запрограммированного иммунного ответа на антиген под воздействием различных провоцирующих факторов. Длительная экспозиция антигена, стимуляция Th2-клеток, продукция аллерген-специфических IgE-антител, дегрануляция тучных клеток, эозинофильная инфильтрация и воспаление, усиленные повреждения кератиноцитов вследствие расчесов, приводят к хроническому воспалению в коже, которое играет важнейшую роль в патогенезе кожной гиперреактивности [11–13].

Переносимость

ТГКС действительно считаются препаратами выбора при наружной терапии АтД, однако необходимо помнить о возможности развития побочных эффектов, особенно при длительном применении. Основными побочными эффектами являются: атрофия кожи за счет уменьшения выработки фибробластами коллагена, гипертрихоз, телеангиэктазии, стероидные акне, застойная гиперемия, замедленное заживление ран, присоединение вторичной инфекции (грибковой, вирусной, бактериальной). Длительное использование этих препаратов, особенно в детском возрасте, может

Основные ТГКС, применяемые на территории Российской Федерации

Класс	Препараты		Лекарственные формы	Относительная активность
	Международное непатентованное название	Торговое название		
I. Сверхактивные	Клобетазола пропионат	Дермовейт	Крем, мазь	Более 1500
II. Высокоактивные	Мометазона фуруат	Элоком, Момат	Мазь	100–500
	Бетаметазона дипропионат 0,05%	Белодерм, Белогент, Акридерм	Крем, мазь	
III. Активные выше среднего уровня	Бетаметазона валерат 0,01%	Целестодерм-В	Мазь	10–100
	Флутиказона пропионат 0,005%	Кутивейт	Мазь	
IV. Активные среднего уровня	Мометазона фуруат	Элоком, Унидерм, Силкарен®, Момат	Лосьон, крем	1–10
	Метилпреднизолона ацепонат 0,1%	Адвантан	Эмульсия, крем, мазь, жирная мазь	
	Флуоцинолона ацетонид 0,025%	Синафлан, Синалар, Флуцинар	Мазь	
	Триамцинолона ацетонид 0,1%	Фторокорт, Триакорт	Мазь	
V. Активные ниже среднего уровня	Бетаметазона дипропионат 0,05% (+ салициловая кислота)	Белосалик, Дипросалик	Лосьон	1–10
	Бетаметазона валерат 0,01%	Целестодерм-В	Крем	
	Гидрокортизона бутират 0,1%	Локоид, Латикорт	Раствор, эмульсия, крем, мазь	
	Флуоцинолона ацетонид 0,025%	Синафлан, Синалар, Флуцинар	Гель, крем, линимент	
	Флутиказона пропионат 0,05%	Кутивейт	Крем	
VI. Умеренно активные	Аклометазона дипропионат 0,05%	Афлодерм	Крем, мазь	1–10
VII. Слабоактивные	Гидрокортизона ацетат 1%	Гидрокортизон	Мазь	1
	Преднизолон 0,5%	Преднизолон	Мазь	

привести и к системным проявлениям: задержке роста, артериальной гипертензии, синдрому Кушинга [14].

Из-за потенциальных побочных эффектов большинство врачей назначают ТГКС только для купирования резкого обострения АТД. Однако результаты современных исследований показывают, что после достижения контроля над АТД с помощью ежедневного применения глюкокортикоида возможно длительное поддержание ремиссии при использовании ТГКС 2 раза в неделю на участки, предрасположенные к развитию высыпаний [4].

Препараты выбора

Согласно последним клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов 2010 г. в лечении АТД предпочтение отдается ТГКС с высоким профилем безопасности и активности противовоспалительного эффекта [15]. Одним из таких препаратов является мометазона фуруат. Данный препарат отличается от аналогов особенностями молекулярной структуры, основу которой составляет метилпреднизолон. Мометазона фуруат не является фторированным кортикостероидом, но содержит 2 атома хлора в позициях 9, 21.

При проведении клинических исследований эффективность мометазона фуруата оказалась выше, чем у целого ряда фторированных ТГКС, таких как бетаметазона дипропионат, бетаметазона валерат, триамцинолона ацетонид, фтороцинолона ацетонид [16, 17]. Интерес представляет, прежде всего, сочетание мощного противовоспалительного действия и хорошей переносимости мометазона фуруата. Последнее качество не свойственно другим препаратам из II–IV групп активности. При изучении переносимости выявлено, что по безопасности мометазона фуруат аналогичен гидрокортизону, относящемуся к группе слабоактивных кортикостероидов [18, 19]. При длительном (более года) применении мометазона фуруата никаких клиниче-

ских или гистологических признаков (даже начальных) развития атрофии кожи выявлено не было [20].

На российском рынке появился новый препарат, содержащий 0,1% мометазона фуруата в форме крема, – Силкарен®, производитель ЗАО «Вертекс» (Россия). Форма выпуска – тубы по 15 г.

Особенности

Показаниями для назначения препарата Силкарен® является не только АТД, но и другие дерматозы, сопровождающиеся зудом и воспалением кожи (псориаз, красный плоский лишай, себорейный дерматит и др.). Применяют препарат 1 раз в сутки, наносят тонким слоем на пораженные участки кожи. Продолжительность курса лечения составляет от 7 до 28 дней, определяется эффективностью терапии, а также переносимостью препарата пациентом, наличием и выраженностью побочных эффектов. В случае отсутствия эффекта в течение 2 нед следует приостановить лечение препаратом для уточнения диагноза.

При нанесении на большие участки кожи в течение длительного времени, особенно при применении окклюзионных повязок, возможно развитие системного действия кортикостероида. Учитывая это, необходимо контролировать функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Пропиленгликоль, входящий в состав Силкарена, может вызывать раздражение в месте нанесения. В таких случаях следует прекратить применение препарата и назначить соответствующее лечение.

Отменять препарат следует постепенно, чтобы избежать синдрома рикошета, который проявляется в виде дерматита с интенсивным покраснением кожи и ощущением жжения. Как правило, переходят на интермиттирующую схему лечения, когда препарат назначают через день, а затем 2 раза в неделю до полной отмены.

Безопасность применения мометазона во время беременности и в период лактации не изучена. В педиатрической практике Силкарен® может назначаться с 2-летнего возраста. В связи с тем что у детей величина соотношения площади поверхности и массы тела больше, чем у взрослых, дети подвержены большему риску подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития синдрома Иценко–Кушинга при применении любых ТКС. Не рекомендуется длительное (более 3 нед) применение препарата у детей, а также нанесение на кожу лица, интертригинозную поверхность и под окклюзионные повязки.

Фармакоэкономическая составляющая

Анализ стоимости препаратов в Англии показал, что мометазона фуруат примерно в 2,5–3 раза дороже, чем самый часто назначаемый фторированный кортикостероид бетаметазона дипропионат [21]. Однако, учитывая существенно более высокий профиль безопасности мометазона фуруата, сопоставимую эффективность, возможность длительного применения и нанесения на большие площади кожного покрова, данный препарат имеет существенные преимущества. При этом необходимо отметить, что Силкарен® в 2–3 раза дешевле оригинального мометазона фуруата, включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и на 20–30% дешевле имеющихся на российском рынке генериковых аналогов. Данный факт может способствовать повышению доступности оказания современной дерматологической помощи населению.

Заключение

Препарат Силкарен® (мометазона фуруат) может достаточно эффективно и безопасно применяться в составе комплексной терапии АтД легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Форма крема является оптимальной, так как позволяет использовать лекарственное средство с острой стадии АтД, сохранять высокую степень активности и минимизировать развитие побочных эффектов.

Литература

1. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под ред. АД.Кацамба, Т.М.Лотти. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
2. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
3. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3 (1): 47–58.
4. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3 т. Пер. с англ.; под общ. ред. ААКубановой. М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. Т. III; с. 2291–6.

5. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Практика, 2007.
6. Бакулев АЛ, Платонова АН. Современные подходы к классификации топических глюкокортикостероидов в России и за рубежом. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2010; 3: 67–9.
7. Свирицевская Е.В., Матушевская Е.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности фторированных и хлорированных топических глюкокортикостероидов. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010; 3: 75–8.
8. Barnes P. New directions in allergic diseases: mechanism-based anti-inflammatory therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 5–15.
9. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2000; с. 266.
10. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151–60.
11. Кочергин Н.Г. Атопический дерматит, чувствительные участки кожи и выбор наружной терапии. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2009; 4: 80–5.
12. Sebgal VN, Srivastava G, Dogra S. Atopic dermatitis: current options and treatment plan. *Skinmed* 2010; 8 (6): 335–44.
13. Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю.К.Скрипкина, Ю.С.Бутова, О.Л.Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
14. Свирицевская Е.В., Матушевская Е.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности фторированных и хлорированных топических глюкокортикостероидов. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010; 3: 75–8.
15. Клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. Под ред. ААКубановой. М.: ДЭК-Пресс, 2010.
16. Medansky RS, Bressinck R, Cole GW et al. Mometasone furoate ointment and cream 0,1 percent in treatment of psoriasis: comparison with ointment and cream formulations of fluocinolone acetonide 0,025 percent and triamcinolone acetonide 0,1 percent. *Cutis* 1988; 42: 480–5.
17. Green C, Colquitt JL, Kirby J et al. Clinical and cost effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assessment* 2004; 8: 47.
18. Hoybye S, Moller SB, De Cumma Bang F et al. Continuous and intermittent treatment of atopic dermatitis in adults with mometasone furoate versus hydrocortisone butyrate. *Curr Ther Res* 1991; 50 (1): 67–72.
19. Vernon HJ, Lane AT, Weston W. Mometasone furoate 0,1% cream and hydrocortisone 0,1% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 603–7.
20. Brasch J. Das atrophogene potential von Mometason furoat im klinischen Langzeitversuch. *Z Hautkr* 1991; 66 (9): 785–7.
21. Faergemann J, Christensen O, Sjøvall P et al. An open study of efficacy and safety of long-term treatment with mometasone furoate fatty cream in the treatment of adult patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14 (5): 393–6.



