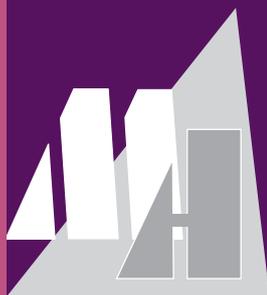


Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

7 (270) 2016



Современная ГИНЕКОЛОГИЯ

том № 1

Modern
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal



- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

Пусть легкими будут годы!



РЕГУЛИРОВАНИЕ ДОЗЫ*

СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ*

**РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ (МГТ)***



Анжелик® и Анжелик® Микро – это линейка препаратов для купирования климактерических симптомов для женщин в постменопаузе

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе. Профилактика постменопаузального остеопороза.

Противопоказания: Беременность и лактация; кровотечение из влагалища неясного происхождения; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбозомболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозомболии в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам

препарата; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение с осторожностью: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием ЛС, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез, кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе, эмоциональная лабильность, мигрень, полипы шейки матки.

АНЖЕЛИК® МИКРО (ANGELIQ® MICRO)

Лекарственная форма: Таблетки покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит: эстрадиола гемигидрат (микронизированный) в пересчете на эстрадиол 0,500 мг, дроспиренон (микронизированный) 0,250 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия для лечения vasomotorных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с неудаленной маткой.

Противопоказания: Прием препарата Анжелик® Микро противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний. Если какое-либо из данных состояний/заболеваний возникнет во время приема препарата Анжелик® Микро, то следует немедленно прекратить применение препарата. Беременность или период грудного вскармливания; кровотечение из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбозомболия (например, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозомболии (в т.ч. тромбозомболия легочной артерии) в настоящее время или

в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов (см. раздел «Особые указания»); выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протромбину С, дефицит антитромбина III, дефицит протромбина С, дефицит протромбина S, гиперомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность, нелеченная гиперплазия; порфирия; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: Анжелик® Микро следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбозомболии в семейном анамнезе (тромбозомболии осложнения у близких родственников в молодом возрасте), наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, родственников 1-й степени родства с раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная

Анжелик® Низкодозированная МГТ с дополнительными преимуществами, содержащая 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона
Анжелик® Микро Ультранизкодированная МГТ, содержащая 0,5 мг эстрадиола / 0,25 мг дроспиренона

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку Анжелик® (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, залив небольшим количеством жидкости. Время суток, когда вы принимаете препарат, не имеет значения, однако, если вы начали принимать таблетки в какое-либо конкретное время, вы должны придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Регистрационный номер: П N016029/01.

Актуальная версия инструкции: от 01.11.2012

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: Наиболее часто при применении препарата Анжелик® Микро наблюдались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР) как болезненность молочных желез (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей, боли в животе (менее, чем у 2% пациенток). Также к частым побочным реакциям относятся эмоциональная лабильность. Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения.

Способ применения и дозы: По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками. Подробная информация о способе применения и дозы содержится в инструкции по применению препарата.

Регистрационный номер: ЛП-002845

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата

Данная версия инструкции действует с 19.10.2015.

Современная гинекология Том № 1

Медицинский алфавит № 7 (270) 2016

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфмед»
Тел.: (495) 616-48-00
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор
издательства Т. В. Сеницка

Почтовый адрес редакции:

129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Главный редактор журнала
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Главный редактор серии
«Современная гинекология»
журнала «Медицинский алфавит»
В. Е. Балан

Редационный совет журнала «Медицинский алфавит»

В. Г. Акимкин, д.м.н., проф.
А. Ж. Гильманов, д.м.н., проф.
Е. А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А. С. Ермолов, д.м.н., проф.
А. А. Кулаков, д.м.н., проф.
Р. Г. Оганов, д.м.н., проф.
В. И. Покровский, д.м.н., проф.
С. А. Рабинович, д.м.н., проф.
В. Е. Сеницын, д.м.н., проф.
С. К. Терновой, д.м.н., проф.
Н. В. Шестопапов, д.м.н., проф.
С. Н. Щербо, д.м.н., проф.

Руководитель проекта
«Современная поликлиника»
И. В. Климова
klimova.medalfavit@mail.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович
medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения
и стилистической правки текста без
дополнительных согласований с авторами.

Мнение редакции может не совпадать с точкой
зрения авторов опубликованных материалов.

Редакция не несет ответственности
за последствия, связанные с неправильным
использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам
печати теле-, радиовещания и средств массовых
коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.
Уст. тираж 10000. Формат А4.

Подписан в печать 11 апреля 2016 года.

Цена договорная. При перепечатке ссылка на
журнал «МА» обязательна.

За содержание рекламы ответственность несет
рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных в статьях,
ответственность несут авторы.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

Содержание

- 6 **Новые аспекты менопаузальной гормонотерапии:
вновь о длительности терапии**
В. Е. Балан, А. С. Журавель, О. Ф. Лопатина, С. А. Орлова
- 10 **Эффективность препарата Вирутер® в лечении хронического
эндометрита**
Н. И. Тапильская, А. М. Савичева, О. С. Рыжкова, О. В. Сеницына
- 16 **Дополнительные возможности комбинированных оральных
контрацептивов**
Л. А. Ковалева
- 19 **Цинк как необходимый элемент профилактики врожденных пороков
развития плода**
О. А. Громова, И. Ю. Торшин
- 26 **Необходимость интимной гигиены в постменопаузе**
В. Е. Балан, Л. А. Ковалёва, Ю. П. Злотникова
- 31 **Оценка нарушений мочеиспускания у женщин во время беременности:
факторы риска, лечение**
В. Е. Балан, Л. А. Ковалёва
- 37 **Содержание микро-, макроэлементов, участвующих в обмене биогенных
аминов, в головном мозге и печени новорожденных крысят в условиях
антенатальной гипоксии и биохимической коррекции лактатом магния
и пиридоксин**
Е. М. Мешкова, И. К. Томилова, О. А. Громова, О. В. Гришина
- 42 **Особенности лапароскопической и робот-ассистированной
сакрокольпопексии при хирургической коррекции пролапса гениталий**
*А. А. Попов, К. В. Атрошенко, Т. Н. Мананникова, А. А. Федоров, С. С. Тюрина,
А. А. Коваль, Р. А. Барто, А. А. Головин*
- 47 **Железо и беременные женщины совместимы**
- 56 **Подписка**

Contents

- 6 *Evolution of menopausal hormone therapy: from standard to ultra-low doses*
V. E. Balan, A. S. Zhuravel, O. V. Lopatina, S. A. Orlova
- 10 *Effectiveness of drug Viruter® in treatment of chronic endometritis*
N. I. Tapilskaya, O. S. Ryzhkova, A. M. Savicheva, O. V. Sinityna
- 16 *Additional features of combined oral contraceptives*
L. A. Kovalyova
- 19 *Zinc as essential element of prevention of congenital fetal malformations*
O. A. Gromova, I. Yu. Torshin
- 26 *Necessity for intimate hygiene in postmenopausal period*
V. E. Balan, L. A. Kovalyova, Yu. P. Zlotnikova
- 31 *Evaluation of urination disorders in women during pregnancy: risk factors, treatment*
V. E. Balan, L. A. Kovalyova
- 37 *Contents of trace elements and macronutrients involved in metabolism of biogenic
amines in brain and liver of newborn rats in conditions of antenatal hypoxia and
biochemical correction of magnesium lactate and pyridoxine*
E. M. Meshkova, I. K. Tomilova, O. A. Gromova
- 42 *Features of laparoscopic and robotic-assisted sacrocolpopexy in treatment of patients with
genital prolapse*
*A. A. Popov, K. V. Atroshenko, T. N. Mannanikova, A. A. Fyodorov, S. S. Tyurina, A. A. Koval,
R. A. Barto, A. A. Golovin*
- 56 *Subscription*

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку
и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционный совет

Главный редактор

Балан Вера Ефимовна (г. Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, рук. научно-поликлинического отделения ГБУЗ МО «МОНИАГ»

Аполихина Инна Анатольевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова». Зав. гинекологическим отделением восстановительного лечения ФГБУ «НЦАГиП имени В.И. Кулакова»

Громова Ольга Алексеевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «ИвГМА», зам. директора по научной работе Российского сотрудничающего центра Института микроэлементов ЮНЕСКО при ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», клинический фармаколог высшей врачебной категории

Ковалева Лариса Анатольевна (г. Москва), к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Кузнецова Ирина Всеволодовна (г. Москва), д.м.н. проф., гл. научный сотрудник научно-исследовательского отдела женского здоровья научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Попов Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, зав. отделением эндоскопической хирургии МОНИАГ

Роговская Светлана Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «РМАПО», врач высшей категории

Тапильская Наталья Игоревна (г. Санкт-Петербург), д.м.н. проф. кафедры акушерства и гинекологии, проф. кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», член диссертационного совета по акушерству, гинекологии и урологии ФГАОУ ВО «РУДН», член отделения центральной аттестационной комиссии Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе

Ткаченко Людмила Владимировна, д.м.н., профессор, зав. кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета

Чернуха Галина Евгеньевна (г. Москва), д.м.н. проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП имени В.И. Кулакова»

Editorial Board

Editor-in-chief:

Balan V. E., MD, DMSci, professor

Apolikhina I. A., MD, DMSci, professor

Gromova O. A., MD, DMSci, professor

Kovalyova L. A., MD, PhD

Kuzneysova I. V., MD, DMSci, professor

Popov A. A., MD, DMSci, professor

Rogovskaya S. I., MD, DMSci, professor

Tapilskaya N. I., MD, DMSci, professor

Tkachenko L. V., MD, DMSci, professor

Chernukha G. E., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления списка литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические со- стояния. // *Медицинский алфавит. — 2016. — Том 1 (Современная гинекология), № 7. — С. 24–27.*

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.



XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ Мать и дитя

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

27–30
СЕНТЯБРЯ
2016



Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

В РАМКАХ ФОРУМА:

III ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
ПО ВИЗУАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ
И ПЕРИНАТОЛОГИИ

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:
СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ
VI Научно-практическая конференция

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2016
XVIII Международная специализированная выставка
оборудования, лекарственных препаратов
по акушерству, гинекологии и неонатологии

+ ПРЕКУРСЫ (Подробнее на сайтах: www.mother-child.ru, www.mediexpo.ru)

Заявки на доклады принимаются до 1 июля

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ПЛАНИРУЕМЫЕ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ НА ФОРУМЕ «Мать и дитя» (Москва, 27–30 сентября 2016 г.)

• **Модернизация здравоохранения: основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности:**

- > роль перинатальных центров в повышении доступности, эффективности и качества помощи женщинам и детям;
- > перинатальные потери — профилактика и аудит;
- > управление качеством оказания медицинской помощи.

• **Непрерывное профессиональное медицинское образование: время перемен.**

• **Демография и репродуктивное здоровье женщин:**

- > планирование семьи;
- > репродуктивное поведение молодежи;
- > контрацепция в современных условиях.

• **Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве, гинекологии, неонатологии на основе достижений молекулярной и клеточной биологии:**

- современные молекулярно-генетические предикторы основных заболеваний новорожденных.

• **Неотложные состояния в акушерстве:**

- тромбозмембранные осложнения, диагностика и лечение;
- лечебная тактика при вращении плаценты.

• **Инфекция в акушерстве, гинекологии и неонатологии:**

- инфекции, передаваемые половым путем;
- акушерский сепсис — актуальность, особенности диагностики и клиники;
- профилактика преждевременных родов у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями;
- антибиотики и антибиотикорезистентность основных бактериальных возбудителей в акушерстве, гинекологии и неонатологии.

• **Невынашивание беременности и преждевременные роды:**

- инфекция как причина невынашивания беременности;
- аутоиммунные причины невынашивания беременности;
- синдром задержки развития плода.

• **Преэклампсия как важнейшая мультидисциплинарная проблема:**

- новые данные о патогенезе преэклампсии;
- полиорганная недостаточность при преэклампсии и эклампсии;
- лечение преэклампсии.

• **Дискуссионные и нерешенные вопросы в неонатологии: инфекции, питание, диагностика основных заболеваний:**

- органые заболевания новорожденных, современные принципы лечения;
- обменные заболевания новорожденных;
- иммунотерапия основных патологических состояний у новорожденных;
- клинический аудит в неонатологии.

• **Неонатальная хирургия:**

- современные подходы к эндоскопическому оперативному лечению;
- неонатальная анестезиология, новые подходы и современная тактика.

• **Перинатальный консилиум.**

• **Выхаживание детей с экстремальной, очень низкой и запредельной массой тела при рождении.**

• **Детская гинекология: нерешенные вопросы.**

• **Оперативная гинекология:**

- новые технологии диагностики и лечения доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы;
- альтернативные методы лечения трубной беременности.

• **Гинекологическая эндокринология:**

- гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы;
- профилактика синдрома поликистозных яичников;
- возможности таргетной терапии в гинекологии — надежды и разочарования.

• **Онкогинекология.**

• **Патология молочных желез.**

• **Бесплодие в браке:**

- новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий;
- сохранение мужского репродуктивного здоровья.

Контактная информация:

Участие в научной программе:

Игорь Иванович Баранов

e-mail: i_baranov@oparina4.ru

тел.: +7 (495) 438-94-92

тел.: +7 (495) 438-77-44

Регистрация делегатов:

Мария Сизова

e-mail: reg@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)

моб.: +7 (926) 646-51-66

Участие компаний:

Князева Анастасия

e-mail: knyazeva@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)

моб.: +7 (903) 718-41-83

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов:

Светлана Марканова

e-mail: hotel@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 120)

моб.: +7 (926) 095-29-02

МЕДИ Экспо

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

e-mail: expo@mediexpo.ru

Новые аспекты менопаузальной гормонотерапии: вновь о длительности терапии

В. Е. Балан, д.м.н., проф.

А. С. Журавель, м. н. с.

О. Ф. Лопатина, м. н. с.

С. А. Орлова, м. н. с.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

Evolution of menopausal hormone therapy: from standard to ultra-low doses

V. E. Balan, A. S. Zhuravel, O. V. Lopatina, S. A. Orlova

The Moscow Region Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Резюме

В данной статье представлены распространенность и тяжесть менопаузальных симптомов у женщин в период пре-, пери- и поздней постменопаузы, а также обоснование необходимости их лечения. Определено, что использование МГТ должно быть индивидуализировано, и его не следует прекращать исключительно по причине возраста женщины. Представлены результаты многочисленных исследований женщин в период перехода от пре- к пери- и далее к постменопаузе. Рассмотрены ограничения продолжительности приема МГТ, и обоснована потребность в разработке безопасных для длительного использования методов лечения приливов. Доказано, что ультранизкодозированный препарат эффективен для лечения как умеренных, так и тяжелых вазомоторных симптомов.

Ключевые слова: менопаузальные симптомы, МГТ, длительность лечения МГТ, вазомоторные симптомы, низко- и ультранизкодозированные системные эстрогены.

Summary

This article presents prevalence and severity of menopausal symptoms in pre-, peri- and late postmenopausal women as well as the rationale for their treatment. It is determined that the use MHT should be individualized and should not be discontinued solely because of the age of the woman. The results of numerous studies of women in the period of transition from pre- to peri- and postmenopausal women are presented. The limits for duration of reception of MHT are considered, and the need for the development of safe for long term use methods of the tides treatment is justified. It is proven that ultra low-dose drug is effective for the treatment of both moderate and severe vasomotor symptoms.

Key words: menopausal symptoms, MHT, duration of MHT treatment, vasomotor symptoms, low- and ultra-low dose systemic estrogen.

Средняя продолжительность жизни в 2050 году, по прогнозам демографов, будет составлять более 75 лет, а численность пожилых людей увеличится до 2 млрд, и большинство из них будут женщины [1].

Менопауза — прекрасный сигнал, появляющийся в точное время жизни, когда профилактическое направление в медицине особенно актуально. Именно в пери- и ранней постменопаузе в преддверии старости формируются болезни, связанные как со старением, так и с эстрогенным дефицитом: сердечно-сосудистые, неврологические, костно-мышечные, ментальные и др. В этот период крайне важны вмешательства врача не только для улучшения общего состояния и повышения качества жизни, но и профилактики заболеваний старения [2, 3].

Основные кардио-метаболические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний развиваются у женщин именно в переходном периоде, что может служить залогом будущих серьезных проблем со здоровьем. На каждую тысячу женщин при своевременном назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) может спасти шесть жизней, предупредить развитие болезней сердца у восьми женщин, предотвратить развитие тромбоза у пяти женщин [22].

Наиболее ярким и ранним проявлением климактерических расстройств является климактерический синдром и его основные проявления — приливы. Частота климактерического синдрома, по данным различных авторов, варьирует от 40 до 80 % [4]. Несмотря на общепринятое мнение о кратковременности приливов, они

могут сохраняться от трех месяцев до 15 лет, а по данным отдельных авторов, даже до конца жизни [5]. Приливы повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), способствуют развитию ишемии и процесса старения мозга. Число объективно регистрируемых приливов коррелирует с продолжительностью сна, величиной словарного запаса, качеством вербальной памяти. Результаты ряда эпидемиологических исследований показали, что у женщин с тяжелыми климактерическими проявлениями, особенно с приливами, повышаются в целом риски развития сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимость раннего начала МГТ является непреложной истиной, и никем не оспаривается. Однако необходимость прекращения лечения через 5–6 лет вызывает много вопросов у пациенток и их врачей.

В связи с этим важнейшим событием для врачей, занимающихся проблемами лечения менопаузальных расстройств, стала публикация 6 апреля 2015 года на сайте Североамериканского общества по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS) заявления о возможности продолжения использования гормональной терапии (ГТ) у женщин старше 65 лет. Эта организация обладает не только заслуженным авторитетом во всем мире, но и крайней осторожностью во всех вопросах, касающихся МГТ [6].

О повышенной осторожности в отношении МГТ свидетельствуют и ключевые выводы, представленные в последних клинических рекомендациях NAMS 2012 года: «Рекомендуемая продолжительность терапии отличается при использовании комбинированной МГТ и монотерапии эстрогенами». Некоторое повышение риска рака молочной железы после 3–5 лет использования комбинированной МГТ ограничивает продолжительность безопасного использования этого режима терапии. Для монотерапии эстрогенами профиль пользы и риска терапии более благоприятен. Поскольку риск рака молочной железы при проведении монотерапии не повышается в среднем в течение семи лет, это дает возможность более гибкого планирования продолжительности использования этого режима лечения» [6].

В новом заявлении экспертов NAMS сначала приводятся привычные тезисы, представленные в рекомендациях 2012 года:

1. МГТ является наиболее эффективным методом лечения менопаузальных симптомов;
2. с целью максимального повышения безопасности МГТ должна назначаться здоровым женщинам, не имеющим противопоказаний для ее использования, в возрасте моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы;
3. противопоказания для приема ГТ хорошо известны и должны рассматриваться перед назначением этой терапии [6].

Далее звучат новые «ноты»: «Однако вазомоторные симптомы продолжают в среднем в течение 7,4 года и более... Средние и тяжелые приливы могут сохраняться у 42% женщин в возрасте от 60 до 65 лет». Приводя эти цифры, эксперты NAMS ссылаются на опубликованные в 2015 году результаты двух важных исследований: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) [7] и исследование австралийских ученых.

Далее эксперты NAMS отмечают: если женщина получила подробную информацию о повышении различных рисков, связанных с продолжением МГТ после 60 лет, но находится под тщательным врачебным наблюдением, продление терапии возможно с использованием самой низкой эффективной дозы. Это касается тех женщин, у которых менопаузальные симптомы персистируют, и их лечащий врач полагает, что преимущества купирования менопаузальных симптомов перевешивают возможные риски. Заявление NAMS завершается следующим образом: «Использование МГТ должно быть индивидуализировано, и его не следует прекращать исключительно по причине возраста женщины. Решение о продолжении или прекращении МГТ должно быть принято совместно женщиной и ее лечащим врачом».

Принимая во внимание столь кардинальное изменение отношения экспертов NAMS к возможной продолжительности ГТ по сравнению с 2012 годом, хочется остановиться подробнее на результатах исследований, которые легли в основу нового заявления.

Study of Women Across the Nation (SWAN)

В исследовании SWAN, продолжавшемся с февраля 1996-го по апрель 2013 года, приняли участие 1 449 женщин с частыми приливами, наблюдавшиеся в период перехода от пре- к пери- и далее к постменопаузе [7]. Результаты исследования показали, что средняя

продолжительность приливов составила 7,4 года. Женщины, находившиеся в пре- или ранней перименопаузе в момент появления первых вазомоторных симптомов, имели наибольшую продолжительность приливов, составившую в среднем более 11,8 года, при этом приливы продолжались в среднем 9,4 года после наступления менопаузы. У женщин, находившихся в постменопаузе на момент появления приливов, продолжительность приливов была самой короткой и составила в среднем 3,4 года постменопаузы.

Дополнительными факторами, которые коррелировали с продолжительностью приливов, были: более молодой возраст женщин, низкий уровень образования, хронический стресс, повышенная чувствительность к вазомоторным симптомам, депрессия и тревожные расстройства на момент появления первых приливов.

Поскольку средняя продолжительность менопаузальных симптомов, негативно влияющих на качество жизни, сон и физическое состояние женщин, составляет 7,4 года, под вопросом оказались ограничения продолжительности приема МГТ, и была обоснована потребность в разработке безопасных для длительного использования методов лечения приливов.

Австралийское исследование

Целью исследования, по замыслу авторов, явилось определение распространенности и тяжести менопаузальных симптомов у женщин в поздней постменопаузе и обоснование необходимости их лечения.⁴

Исследование продолжалось с октября 2013-го по март 2014 года, в нем приняли участие 2 020 женщин в возрасте от 40 до 65 лет, проживающих в различных регионах Австралии.

Результаты этого крупного репрезентативного исследования выявили высокую распространенность умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов даже у женщин в возрасте 60–65 лет, не получавших МГТ [8, 9].

После публикации статьи известные эксперты NAMS доктора А. М. Kaunitz и J. E. Manson (одна из авторов WHI) с удивлением отметили, что столь высокие показатели нелеченных менопаузальных расстройств отмечаются среди австралийских женщин как раз в тот момент времени, когда профиль пользы и риска МГТ как никогда ясен [10]. Безусловно, WHI, продемонстрировавшее высокие риски МГТ, внесло огромный вклад в снижение ее использования во всем мире [9]. Тем не менее за прошедший с 2002 года период времени получено много новых данных, и проведен неоднократный реанализ результатов самого WHI, и теперь доминирует мнение, что известный баланс пользы и рисков этой терапии является приемлемым [10, 11, 12].

Опубликованы результаты продолжавшегося 13 лет наблюдения за получавшими монотерапию эстрогенами в подгруппе участниц WHI, которым на момент начала исследования было 50–59 лет. Показано, что получавшие гормональную терапию женщины имели статистически значимо более низкий риск ишемической болезни сердца (ИБС) (ОР 0,59; 95% ДИ 0,38–0,90), инфаркта миокарда (ОР 0,54; 95% ДИ 0,34–0,86) и тенденцию к снижению общей смертности (ОР 0,73; 95% ДИ 0,53–1,00) по сравнению с группой плацебо. Данные в отношении эстроген-прогестагенной терапии в этой популяции женщин демонстрируют сходную тенденцию: монотерапия эстрогенами (ОР 0,78 [0,59–1,03]) и комбинированный режим терапии (ОР 0,88 [0,70–1,1]) [13]. Поскольку ИБС является главной причиной смертности женщин, можно предполагать, что приведенные выше данные демонстрируют снижение сердечно-сосудистой смертности при своевременном назначении МГТ в популяции более молодых женщин.

Как известно, больше, чем риски сердечно-сосудистых заболеваний, женщин и некоторых практикующих врачей волнует повышение риска рака молочной железы [14]. Крайне важным является вопрос

выбора гестагена в составе МГТ. В ходе WHI женщины с интактной маткой получали комбинацию эквин-эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом (МПА). Courtin и соавт. обнаружили, что средство МПА к глюкокортикоидным рецепторам во многом служит объяснением митогенного эффекта комбинации эквин-эстрогенов и МПА на клетки молочной железы [15].

Огромный интерес представляют результаты крупномасштабного когортного исследования EURAS-HRT, проведенного в семи европейских странах с участием более 30 тысяч женщин в постменопаузе (более 100 тысяч женщин-лет наблюдения), что делает результаты данного исследования по мощности сопоставимыми с таковыми WHI, несмотря на разный дизайн [16]. На фоне комбинации дроспиренон-эстрадиол выявлена отчетливая тенденция к снижению частоты рака молочной железы (РМЖ) (скорректированный ОР 0,7; 95% ДИ 0,5–1,2).

В последних рекомендациях Международного общества менопаузы (International Menopause Society, IMS) говорится: «Нет никаких причин накладывать произвольные ограничения на продолжительность МГТ. Продолжение терапии дольше пятилетнего «безопасного окна» может быть приемлемым и должно быть отдано на усмотрение хорошо осведомленной женщины и ее лечащего врача в зависимости от специфических целей терапии после объективной оценки в процессе лечения индивидуального профиля пользы и риска» [17, 18].

Эксперты Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) в обновленных рекомендациях по лечению менопаузальных симптомов отметили, что МГТ не обязательно прекращать после 65 лет, потому что ряд женщин испытывают приливы в течение более длительного периода жизни. Еще ранее в рекомендациях для практических врачей ACOG отмечалось: «Поскольку некоторые женщины в возрасте

от 65 лет продолжают нуждаться в системной гормональной терапии для лечения вазомоторных симптомов, ACOG не рекомендует рутинное прекращение лечения у таких женщин».

Это важно в связи с выходом на наш рынок нового ультранизкодозированного препарата Анжелик® Микро, в состав которого входит 17β-эстрадиол (E2) в дозе 0,5 мг и дроспиренон (ДРСП) в дозе 0,25 мг. Показаниями для назначения этого препарата являются умеренные и тяжелые вазомоторные симптомы у женщин в постменопаузе, которые могут оказаться значительно продолжительнее, чем предполагалось ранее.

В новом документе Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG) для практических врачей говорится, что низко- и ультранизкодозированные системные эстрогены имеют наиболее благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов [19].

Использование самой низкой клинически эффективной дозы — ключевое положение при любых заболеваниях — приобретает особую важность в случае менопаузальной гормональной терапии (МГТ), поскольку она назначается для лечения вазомоторных симптомов у женщин старшего возраста и не по жизненно важным показаниям [20].

Что считать низкими дозами?

Доза 2 мг 17β-эстрадиола или эстрадиола валерата является в препаратах МГТ стандартной дозой, 1 мг — низкой и 0,5 мг — ультранизкой дозой. Для конъюгированных эквин-эстрогенов (КЭЭ) стандартная доза составляет 0,625 мг (именно она применялась у большинства участниц WHI), а доза 0,3 мг является ультранизкой [9]. Ультранизкая доза для трансдермальных препаратов, например, для пластыря, составляет 14 мкг [21]. Исследования, проводившиеся с целью определения оптимальной дозы, показали, что пероральные препараты, включающие менее 0,5 мг эстрадиола,

не купируют вазомоторные симптомы, поэтому именно она признана минимальной эффективной дозой [20].

Крайне важным при назначении МГТ является индивидуальный выбор препарата и применение самой низкой эффективной дозы.

В 2005 году в США Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration, FDA) одобрило комбинацию 0,5 мг дроспиренона (ДРСП) и 17β-эстрадиола (17β-Е2) для лечения вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе. Для продолжения применения мГТ в постменопаузе должна рассматриваться самая низкодозированная комбинация 0,25 мг дроспиренона и 0,5 мг 17 β-эстрадиола. Ультраниzkodозированный препарат эффективен для лечения как умеренных, так и тяжелых вазомоторных симптомов. Препарат полностью соответствует современной стратегии применения мГТ в минимально эффективной дозе и расширяет возможности гормональной терапии у женщин в постменопаузе.

Заключение

Существует опасение, что буквальное и безоглядное следование концепции наименьшей эффективной дозы может привести к назначению неадекватных доз МГТ относительно молодым женщинам и пациенткам в ранней постменопаузе с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, генитоуринарного синдрома, ментальных нарушений, результатом чего будет недостаточное профилактическое воздействие МГТ и персистенция менопаузальных расстройств. Каждая пациентка имеет свои индивидуальные особенности, и перед назначением МГТ следует взвешивать все существующие риски и ежегодно проводить их оценку.

Ввиду высокой эффективности и безопасности низких доз МГТ они представляются наиболее приемлемыми в качестве стартовых доз пероральной МГТ для большинства женщин. Кроме того, женщины с ранней менопаузой (то есть

наступившей в возрасте до 45 лет) также должны получать более высокие дозы эстрогенов, поскольку они являются для них более физиологическими. Выбор в пользу начала МГТ у женщины в постменопаузе с низкой или ультранизкой дозой в каждом случае должен основываться на многих факторах: возраст женщины, продолжительность постменопаузы, выраженность менопаузальных симптомов, наличие факторов риска и предпочтения самой пациентки. Наиболее обоснованным представляется назначение низкодозированной МГТ (Е2 в дозе 1 мг в сутки) в ранней постменопаузе и затем переход на ультраниzkodозированный режим (0,5 мг в сутки) при сохранении показаний для лечения.

Список литературы

1. <http://www.menopause.org/docs/default-source/2015/2015-nams-hormone-therapy-after-age-65.pdf>.
2. Сметник В. П. От главного редактора. // Климактерий. 2011. № 2. С. 3–53.
3. Сметник В. П., Балан В. Е., Зайдиева Я. З., Майчук Е. Ю., Мычка В. Б. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе. Российский кардиологический журнал, 2008, № 4 с. 40–57.
4. Nachtigall L. E., Nachtigall M. J. The perimenopause and vasomotor symptoms. // *Postgraduate Medicine. A special report*. P. 5–7.
5. Raus K., выступление на конференции «Pres 2011 — Gynecology and Urology. Phytoneering research and experience summit» (Майорка, 2011).
6. The North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257.
7. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al; the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition [published online ahead of print February 16, 2015]. *Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al; the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition* [published online ahead of print February 16, 2015].
8. Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years [published online ahead of print February 20, 2015]. *Menopause*. doi: 10.1097/gme.0000000000000383.
9. Kaunitz AM, Manson JE. EDITORIAL. Failure to treat menopausal symptoms: a disconnect between clinical practice and scientific data. *Menopause* 2015; 22 (7): 000/000. DOI: 10.1097/gme.0000000000000457.

10. Courtin A, Communal L, Vilasco M, et al. Glucocorticoid receptor activity discriminates between progesterone and medroxyprogesterone acetate effects in breast cells. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 131: 49–63.
11. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011; 306: 1884–1890.
12. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353–1368.
13. Stefanick ML. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2013; 310: 1353–68.
14. Kaunitz AM. Hormone therapy and breast cancer risk: trumping fear with facts. *Menopause* 2006; 13: 160–163.
15. Courtin A, Communal L, Vilasco M, et al. Glucocorticoid receptor activity discriminates between progesterone and medroxyprogesterone acetate effects in breast cells. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 131: 49–63.
16. Smith GC, Wood AM, White IR, Pell JP, Hattie J. Birth weight and the risk of cardiovascular disease in the maternal grandparents. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 171: 736–44.
17. de Villiers TJ, Pines A, Panay N et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–337.
18. de Villiers TJ, Goss ML, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–4.
19. ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. *Obstet. Gynecol.* 2014; 123: 202–216.
20. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al; the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition [published online ahead of print February 16, 2015]. *JAMA Intern Med.* DOI: 10.1001/jamainternmed. 2014. 8063.
21. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause* 2005; 12: 741–8.
22. Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL, et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2014; 21: 260–6.
23. Archer DF, Schmelter TH, Schaefer M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*; 21 (3): DOI: 10.1097/gme.0b013e31829c1431.



Эффективность препарата Вирутер® в лечении хронического эндометрита

Н. И. Тапильская, д.м.н., проф.¹, проф. кафедры онкологии, проф. кафедры акушерства и гинекологии

А. М. Савичева, д.м.н., проф.², зав. лабораторией микробиологии

О. С. Рыжкова, научный сотрудник лаборатории микробиологии¹

О. В. Сеницына, зав. клинико-диагностической лабораторией³

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», г. Санкт-Петербург

³ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы

Effectiveness of drug Viruter® in treatment of chronic endometritis

N. I. Tapil'skaya, O. S. Ryzhkova, A. M. Savicheva, O. V. Sinitsyna

The Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg; the Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology n.a. D. O. Ott, Saint Petersburg; the Moscow Municipal Oncological Hospital № 62, Moscow; Russia

Резюме

Проведено открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Вирутер® (натрия нуклеоспермат) в терапии хронического эндометрита в когорте пациенток (n = 26) с бесплодием, группа сравнения получала этиотропную антибактериальную терапию. Эффективность терапии составила 92,9%, что сопровождалось положительной динамикой в отношении экспрессии синдекана-1 (CD 138) и снижением микробной контаминации полости матки.

Ключевые слова: **нуклеоспермат натрия, хронический эндометрит.**

Summary

An open controlled randomized study efficacy and safety of sodium nucleospermate has shown in the treatment of 26 infertility female patients with chronic endometritis. Comparison group was treated by antibiotics. Clinical efficacy of treatment at 42 days was 92.9% by reducing the expression of syndecan-1 (CD 138) and a reduction of the microbial contamination of the uterus.

Key word: **sodium nucleospermate, chronic endometritis.**

Актуальность

Человеческий организм является неотъемлемой частью экосистемы, причем нормальная микробиота, заселяющая все экологические ниши человека, имеет огромное значение для поддержания и регулирования оптимального уровня метаболических процессов, протекающих в организме. Полость матки не является исключением из общепризнанных закономерностей, однако референсные значения качественной и количественной совокупности таксономического состава эндометриальной микробиоты находится на этапе накопления знаний [4, 10].

Патологические изменения мукозального отдела иммунной системы генитального тракта при хроническом эндометрите приводят к дефектам ее отдельных компонентов, что способствует персистенции некоторых видов микроорганизмов и, в свою очередь, вследствие дисбиотических процессов усугубляет репродуктивные потери и неудачи.

Если верификация диагноза «хронический эндометрит» в сложившейся клинической практике достаточно понятна, то вопросы лечения данного заболевания являются дискуссионными [2, 4, 5, 8].

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность препарата Вирутер® в лечении хронического эндометрита у женщин с вторичным бесплодием в анамнезе.

Материалы и методы

Нами с апреля 2014 по декабрь 2015 года проведено открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата натрия нуклеоспермат (препарат Вирутер®, ЗАО «Аполлон», Россия, РУ № ЛП-001823) в гинекологии в терапии хронического эндометрита. В исследование были включены 79 женщин в возрасте от 18 до 40 лет с вторичным бесплодием.

Критерии исключения были следующими:

1. трубно-перитонеальное бесплодие, мужской фактор бесплодия, ановуляторное бесплодие;
2. женщины, страдающие острыми и хроническими (в стадии обострения) заболеваниями, требующими назначения системной антибиотикотерапии;
3. вероятностный антифосфолипидный синдром и/или наследственная тромбофилия (гомо и гетерозиготные мутации в генах II и V фактора свертываемости крови и в гене MTHFR (C 677T));
4. больные с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами (В и/или С), ИППП: сифилисом (диагностика на основании клинической картины заболевания и РМП); гонореей, трихомонозом (диагностика на основании клинической картины заболевания, микроскопического исследования отделяемого уретры, влагалища и цервикального канала шейки

- матки), хламидийной инфекцией (диагностика на основании ПЦР), острым (наличие клинических проявлений) генитальным герпесом или хроническим рецидивирующим генитальным герпесом с частотой обострения 3 и более раз в год;
5. индивидуальная непереносимость компонентов препарата;
 6. больные, которые нуждающиеся в недопустимой сопутствующей терапии: любые препараты, вводимые в полость матки и/или интравагинально, а также противомикробные и/или противовирусные препараты системного и местного действия;
 7. женщины в период беременности и лактации;
 8. наличие у пациентки психического заболевания и/или любого другого заболевания, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии;
 9. алкоголизм и наркомания в настоящее время либо в анамнезе;
 10. туберкулез (в том числе в анамнезе), муковисцидоз, системные заболевания соединительной ткани;
 11. злокачественные новообразования любой локализации в анамнезе, дисплазия шейки матки;
 12. тяжелые соматические заболевания в фазе декомпенсации;
 13. отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациента.

Для выявления когорты пациенток (установления диагноза хронического эндометрита) путем аспирационной биопсии вакуумной кюреткой (катетера) Пайпель в амбулаторных условиях по стандартной методике получали аспират из полости матки на 7–10 день менструального цикла с последующим иммуноцитохимическим исследованием препарата. Цитологическое исследование аспирата из полости матки проводили методом жидкостной цитологии с использованием оборудования Vecton Dickinson (США). Иммуноцитохимическое исследование проводили по стандартной методике с определением рецептивности эндометрия: экспрессии рецепторов к эстрогену (РЭ) и рецепторов к прогестерону (РП), а также маркеров хронического эндометрита (CD 138) [7].

Визуализацию реакции антиген-антитело выполняли с использованием соответствующих моноклональных антител (ДАКО, Дания) с применением системы детекции EnVision на аппарате Autostainer Link 48 (Dako, Дания). Оценку проводили с использованием полуколичественного метода расчета диагностических баллов Оллреда (HISTOSCOR), при этом оценивали долю клеток с окрашенными ядрами и интенсивность их окраски, по которым в дальнейшем с использованием специальных шкал определяли диагностические баллы PS (proportion score) и IS (intensity score) соответственно [1].

Также аспират из полости матки наряду с отделяемым влагиалища служил клиническим материалом для выявления патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Для этого использовали метод ПЦР в режиме реального времени, («ДНК-технология», Москва) для выявления ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, а также тест «Фемофлор» для выявления ДНК факультативных и облигатных анаэробов, в том числе *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, а также *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Candida spp.*

По результатам иммуноцитохимического исследования женщины были разделены на две группы: первую группу (I) составили пациентки с хроническим эндометритом (n=26), вторую (II) — без хронического эндометрита (n=53). Группа женщин с хроническим эндометритом после рандомизации методом «закрытых конвертов» была разделена на две группы в соотношении 1 : 1. Первую группу (Ia) составили пациентки, которым назначали препарат Вирутер®, вторую — пациентки, которым назначали антибактериальные препараты (Ib). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании



Рисунок 1. Дизайн исследования.

после полного разъяснения протокола (рис. 1). Комплаентность пациенток оценивали планомерно после окончания терапии и внепланово при промежуточных визитах; пациентки, не соблюдающие указания врача, исключались из исследования.

Пациентки группы Ia получали препарат Вирутер® (натрия нуклеоспермат) ректально по 1 введению (25 мл) в день при помощи микроклизмы с интервалом в 3 дня, продолжительность терапии составила 42 дня (6 недель).

Пациентки группы Ib получали противомикробную химиотерапию по следующей схеме: Флемоклав солютаб® 1,0 г 2 раза в день 14 дней в случае выявления в полости матки факультативных или облигатных анаэробных бактерий в количестве более 10⁵ ГЭ/г, Вильпрафен® 500 мг 3 раза в день в течение 14 дней при обнаружении в полости матки *Ureaplasma urealyticum* или *Mycoplasma hominis* в количестве более 10⁴ ГЭ/г.

Препарат Вирутер® (нуклеоспермат натрия) — раствор для ректального введения, обладает способностью стимулировать гемопоэз, оказывая влияние на процессы пролиферации, миграции и дифференцировки колониобразующих единиц. Принимает активное участие в клеточном метаболизме, встраиваясь в клеточные структуры и особенно в пролиферирующих тканях. Ускоряет гранулоцитопоэз на стадии промиелоцитов и миелоцитов, увеличивает индекс созревания нейтрофилов. Не обладает местнораздражающим,

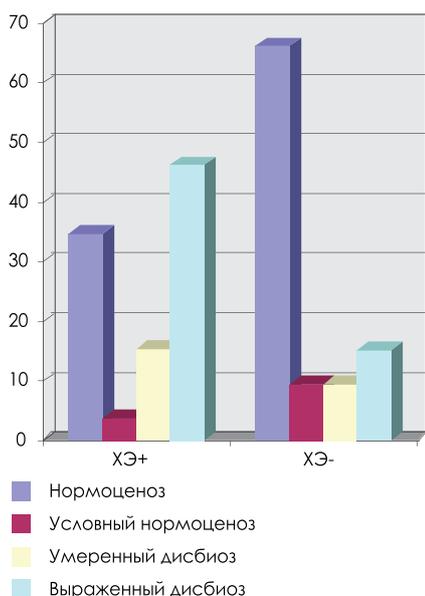


Рисунок 2. Микробиоценоз влагалища в группах пациенток с наличием и отсутствием хронического эндометрита.

эмбриотоксическим, иммунотоксическим, мутагенным и тератогенным действием. Оказывает иммуномодулирующее действие на клеточном и гуморальном уровнях (активирует клетки-киллеры, стимулирует антителообразование). Активирует противовирусный, противогрибковый и противомикробный иммунитет.

Результаты и обсуждение

Цитологическое и иммуноцитохимическое исследование с определением рецепторов к эстрогену и прогестерону в строме и железах эндометрия, а также определение поверхностного гликопротеина CD-138 (синдекана-1) — маркера плазматических клеток было выполнено всем 79 пациенткам и позволило подтвердить клинический и цитологический диагноз хронического эндометрита 26 женщинам из 79, что составило 32,9%.

Изменение концентрации рецептора прогестерона и рецептора эстрогена в эндометрии в течение цикла связано прежде всего с регуляторным влиянием самих половых гормонов. В начале пролиферативной фазы цикла концентрация рецептора эстрогена и прогестерона находится на относительно низком уровне, но постепенно повышается и в перiovуляторный период достигает максимума. С началом секреторной фазы концентрация рецептора прогестерона и рецептора эстрогена начинает падать и к концу

ее снижается до минимальных величин. Соотношение уровней рецептора эстрогена и рецептора прогестерона, равное примерно единице в начале пролиферативной фазы, с середины цикла изменяется в сторону значительного преобладания рецептора прогестерона [3].

Исследованная рецептивность эндометрия у 79 женщин с привычным невынашиванием беременности констатировала снижение разной степени интенсивности рецепторов прогестерона у 24 из 26 пациенток (от 1 до 2 баллов методом HISTO SCOR) с цитологическим диагнозом неполной морфологической картины хронического эндометрита и нормальным содержанием РЭ в перiovуляторный период. Соотношение РП:РЭ у этой группы женщин составило 2,1:1,1. У 53 пациенток без цитологического диагноза хронического эндометрита нарушение рецептивности эндометрия не было выявлено и соотношение РП:РЭ в перiovуляторный период составило 4:1.

Молекулярно-биологическое исследование выполнено всем 79 женщинам. Согласно дизайну клинического исследования, пациентки с выявленными *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* *Mycoplasma genitalium* исключались из дальнейшего наблюдения. В отделяемом влагалища или в полости матки *Mycoplasma hominis* выявлялись с частотой 19%, *Ureaplasma spp.* — 45%.

При исследовании отделяемого влагалища у 35 женщин из 53 без хронического эндометрита был выявлен физиологический микробиоценоз влагалища (нормоценоз), что составило 66,0%, у 5 (9,4%) — условный нормоценоз, у 5 умеренный дисбиоз (9,4%), у 8 женщин (15,2%) диагностирован выраженный анаэробный дисбиоз влагалища. У женщин с хроническим эндометритом частота физиологического микробиоценоза влагалища составила 34,6% (9 женщин из 26), у 1 (3,8%) — условный нормоценоз, у 4 (15,4%) — умеренный дисбиоз, у 46,2% пациенток (12 из 26) был выявлен выраженный дисбиоз влагалища (рис. 2). Здесь следует отметить, что физиологический микробиоценоз влагалища или нормоценоз, по данным теста Фемофлор, устанавливается

в случае обнаружения лактобацилл в количестве 80–100%. При отсутствии лактобацилл пишется заключение — выраженный дисбиоз влагалища.

В нашем исследовании у пациенток обеих групп микробиота полости матки в большинстве наблюдений соответствовала качественному составу микроорганизмов, выявленных в отделяемом влагалища, однако количество этих микроорганизмов было меньше, чем во влагалище. У пациенток I группы преобладали микроорганизмы, характерные для бактериального вагиноза, в основном облигатные анаэробы, а у женщин II группы выявлялись в основном лактобациллы и факультативные анаэробы, такие как энтеробактерии, стафилококки, стрептококки. В литературе описаны данные по обнаружению облигатных анаэробов в эндометрии женщин с эндометритом, причем многими авторами продемонстрирована различная степень дискордантности по таксономическому составу выявленной микробиоты между различными локациями генитального тракта [3, 5, 10].

В таблице представлены данные по соответствию обнаружения разных микроорганизмов в отделяемом влагалища и эндометрия. У женщин с хроническим эндометритом факультативные анаэробные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, стрептококки, стафилококки в 53,8% случаев выявлялись в эндометрии и не выявлялись в отделяемом влагалища. Что касается облигатных анаэробов, то следует отметить, что *Gardnerella vaginalis* у женщин с хроническим эндометритом были обнаружены в 46% случаев (12 из 26), причем, только в эндометрии — в 11,5% случаев, одновременно в эндометрии и во влагалище — в 31%, только во влагалище — в 7,7%. Такие микроорганизмы, как *Atopobium vaginae*, у этих пациенток выявлялись с частотой 34,6%, только в эндометрии — в 19,2%, одновременно во влагалище и эндометрии — 15,3%. При этом следует подчеркнуть, что *Atopobium vaginae* в 8 случаях из 9 выявлялась одновременно с *Gardnerella vaginalis*. Следует отметить эту взаимосвязь, т.к. как при бактериальном вагинозе, так и при хроническом эндометрите, описаны бактериальные пленки, образованные именно этими двумя микроорганизмами [11].

Таблица
Выявление микроорганизмов в полости матки и отделяемом влагалища у пациенток с ХЭ с помощью теста «Фемофлор 16»

№ пациентки	Факультативно-анаэробные микроорганизмы			Облигатно-анаэробные микроорганизмы								Candida spp.	M. hominis	Ureaplasma spp.	Микробиоценоз влагалища
	Ent	Str	Staf	Gv + Pb + Ps	Eub	Sn + Lep + Fus	Meg + Ve + Di	La + Cl	Mob + Cor	Pep	Av				
1				В	ЭВ			Э							УД
2	Э	Э	Э	ЭВ	ЭВ	Э			Э		Э	ЭВ			ВД
3			Э	ЭВ							Э		В		ВД
4				ЭВ	ЭВ	ЭВ	ЭВ	ЭВ		Э	ЭВ				ВД
5				ЭВ					Э	Э		В			ВД
6				ЭВ	ЭВ						ЭВ	ЭВ			ВД
7													ЭВ		УД
8	Э	Э		ЭВ	ЭВ	В	В				ЭВ				ВД
9	Э		Э	В	ЭВ										УД
10	Э		Э		Э			Э	Э			В			Н
11				ЭВ	ЭВ								В		УН
12	Э		Э		Э										Н
13	Э		Э		Э							В			Н
14	Э		Э					Э	Э			В	ЭВ		Н
15															Н
16									Э						Н
17			Э										ЭВ		Н
18			Э	Э	В						Э	В			ВД
19			В					Э					В		Н
20					ЭВ										ВД
21				Э											Н
22	Э		Э		ЭВ			Э				ЭВ	В		ВД
23	Э		В	Э	Э			ЭВ			Э		В		ВД
24	Э		Э		ЭВ						ЭВ		ЭВ		ВД
25		ЭВ	ЭВ		ЭВ				Э			В			УД
26	Э			ЭВ			ЭВ				Э		В		ВД

Примечание: Э — выявлены в эндометрии, В-выявлены во влагалище; Н — нормоценоз, УН — условный нормоценоз; УД — умеренный дисбиоз, ВД — выраженный дисбиоз; Av — *Atopobium vaginae*; Cl — *Clostridium* spp.; Cor — *Corynebacterium* spp.; Di — *Dialister* spp.; Ent — семейство *Enterobacteriaceae*; Eub — *Eubacterium* spp.; Fus — *Fusobacterium* spp.; Gv — *Gardnerella vaginalis*; La — *Lachnobacterium* spp.; Lep — *Leptotrichia* spp.; Meg — *Megaesphaera* spp.; Mob — *Mobiluncus* spp.; Pep — *Peptostreptococcus*; Pb — *Prevotella bivia*; Ps — *Porphyromonas* spp.; Pep — *Peptostreptococcus* spp.; Sn — *Sneathia* spp.; Str — *Streptococcus* spp.; Staf — *Staphylococcus* spp.; Ve — *Veillonella* spp.; Ur. spp. — *Ureaplasma* spp.

Значимость других микроорганизмов, колонизирующих влагалище или полость матки до сих пор не ясна. В нашем исследовании такие микроорганизмы, как *Lachnobacterium* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp. выявлялись с частотой 26,9; 23,1 и 7,7%, соответственно. Причем эти микроорганизмы в большинстве случаев выявлялись только в эндометрии и не выявлялись в отделяемом влагалища. Что касается дрожжеподобных грибов и генитальных микоплазм, то ни в одном случае эти микроорганизмы не выявлялись только в эндометрии. Они колонизировали либо только влагалище, либо контаминировали полость матки во время взятия аспирата, так как количество этих микроорганизмов в отделяемом полости матки было минимальным.

Следует обратить внимание на пациенток с установленным диагнозом хронический эндометрит, у которых выявлен нормальный (физиологический) микробиоценоз влагалища. Таких женщин было 9. У этих пациенток микроорганизмы во влагалище не были обнаружены вообще (4 из 9), или были выявлены только *Mycoplasma hominis* (3 из 9) или *Ureaplasma* spp. (2 из 9). При этом у всех женщин в эндометрии выявлялись разные факультативные или облигатные анаэробы, в том числе гарднереллы, *Eubacterium* spp., *Mobiluncus* spp., *Lachnobacterium* spp. Ни микоплазмы, ни уреаплазмы в эндометрии этих женщин не были обнаружены.

По данным повторного иммуноцитохимического исследования, выполненного после проведенного

лечения согласно протокола исследования, хронический эндометрит вновь выявлялся лишь у 2 женщин, что составило 7,7%, причем в группе Ia — у 1 пациентки и в группе Ib также у 1 пациентки. У 2 женщин из группы, получающей Вирутер® (нуклеоспермат натрия), диагностирована беременность раннего срока. Что касается микроорганизмов, выявляемых в полости матки, то в группе женщин, которым назначались антибактериальные препараты, они повторно в аспиратах эндометрия не выявлялись. В группе женщин, получавших иммуномодулирующую терапию (Вирутер®), качественный состав микробиоты полости матки был прежний, однако отмечалось уменьшение количества некоторых микроорганизмов.

Антибактериальные препараты для лечения хронического эндометрита особенно в плане предгравидарной подготовки используются относительно давно, их эффективность, особенно в группах женщин с привычным невынашиванием и неудачными попытками ЭКО, описана многими исследователями [2, 4, 5, 10]. Однако в связи с глобальной проблемой возрастания антибиотикорезистентности микроорганизмов поиск новых лекарственных препаратов и/или методов воздействия на воспалительный процесс чрезвычайно актуален, причем препараты с иммуномодулирующим действием являются самой перспективной в этом отношении группой лекарственных средств [3, 8, 9].

При хроническом эндометрите, кроме прямого воздействия инфекционных агентов или действия их метаболитов на ткани эндометрия, происходят множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки полости матки. Данные нарушения, также как и возникающие впоследствии иммунопатологические процессы, связаны с изменением профиля экспрессии генов, что является достаточным условием для препятствия нормальной имплантации эмбриона [2, 5]. Гиперэкспрессия некоторых иммуномодуляторных молекул, например, синдекана-1 (CD-138), являющегося маркером хронического эндометрита, препятствует разрешению воспаления вследствие снижения профиля экспрессии противовоспалительных цитокинов, а также за счет нарушения взаимодействия между регуляторными клетками. В частности, нарушается процесс связывания антигенов с Толл-подобными рецепторами дендритных клеток, изменяются взаимодействия между интегринами лейкоцитов и эндотелиальными молекулами адгезии, что нарушает полноценность иммунного ответа. Гиперэкспрессия синдекана-1 ингибирует именно Th2-иммунный ответ, в результате чего происходит дисбаланс Т-клеточного иммунитета в сторону преобладания Th1-клона, что нарушает иммунологическую толерантность к трофобласту эмбриона и при отсутствии других факторов является ведущей причиной бесплодия и/или привычного невынашивания беременности [6, 8].

Выбор иммуномодулирующего препарата Вирутер® для лечения хронического эндометрита у данной когорты пациенток (с учетом критериев исключения) был оправдан [8, 9, 10], причем установленная эффективность при данном режиме применения оказалась сопоставимой с применением антибактериальных препаратов и составила 92,9%, что сопровождалось снижением количества выявляемых бактерий в полости матки и отсутствием сверхэкспрессии синдекана-1 (CD 138).

Выводы

Комплексное использование метода жидкостной цитологии с возможностью проведения ИЦХ-исследования рецептивности эндометрия и определения панели маркеров хронического эндометрита позволяет установить морфологический диагноз хронического эндометрита как маточного фактора бесплодия (специфичность метода приближается к 100%) и провести дообследование пациенток на догоспитальном этапе без повторного получения клинического материала.

Изменение рецепции прогестерона и эстрогена при патологии эндометрия беременности может возникать вне зависимости от общего гормонального статуса пациентки. Снижение концентрации РП, а также соотношения РП:РЭ в перивульторный период, особенно на фоне нормальной концентрации гормонов в крови, может служить неблагоприятным фактором и быть использовано как скрининговое исследование перед процедурой ЭКО для выбора тактики ведения пациентки.

Использование метода ПЦР в режиме реального времени с выявлением ДНК хламидий, гонококков, факультативных и облигатных анаэробов как в вагинальных и цервикальных пробах, так и в аспиратах эндометрия, позволяет установить этиологию хронического эндометрита.

У женщин с верифицированным диагнозом «эндометрит» в полости матки выявляются как факультативные, так и облигатные анаэробы. Отсутствие некоторых микроорганизмов, особенно *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, в отделяемом влагалища и выявление их в эндометрии

может свидетельствовать в пользу этиологической значимости этих бактерий в развитии хронического эндометрита.

Препарат Вирутер® может использоваться в лечении хронического эндометрита как самостоятельно, так и в составе комбинированной антибактериальной терапии.

Список литературы

1. Allred D. C. Assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemistry. // *Connection*.— 2006.— No. 9.— P. 4–5.
2. Christoffersen M., Woodward E., Bojesen A. M., Jacobsen S., Petersen M. R., Troedsson M. H., Lehn-Jensen H. Inflammatory responses to induced infectious endometritis in mares resistant or susceptible to persistent endometritis. // *BMC Vet. Res.* 2012; 8: 41.
3. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M. R., Ragusa M., Farina M., Palumbo M. A., Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 69 (5): 509–17.
4. Espinoza J., Erez O., Romero R. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194 (3): 630–7.
5. Johnston-MacAnanny E. B., Hartnett J., Engmann L. L., Nulsen J. C., Sanders M. M., Benadiva C. A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. // *Fertil. Steril.* 2010; 93 (2): 437–41.
6. Teng Y. H., Aquino R. S., Park P. W. Molecular functions of syndecan-1 in disease. // *Matrix Biol.* 2012; 31 (1): 3–16.
7. Волченко Н. Н., Савостикова М. В. Иммуноцитохимическое исследование цитологических препаратов с использованием метода жидкостной цитологии (Медицинская технология). М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий», 2008. 21 с.
8. Прошин С. Н., Глушаков Р. И., Семенова И. В., Воробцова И. Н., Сайковская Л. А., Тапильская Н. И. Клинико-иммунологические критерии эффективности нуклеоспермата натрия в лечении хронического эндометрита у пациенток с бесплодием и папилломавирусной инфекцией. // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2013.— Т. 76, № 3.— С. 27–30.
9. Прошин С. Н., Глушаков Р. И., Шабанов П. Д., Сайковская Л. А., Семенова И. В., Тапильская Н. И. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия. // *Гены и клетки.*— 2011.— Т. 6, № 1.— С. 91–97.
10. Тапильская Н. И., Карпеев С. А., Кузнецова И. В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. // *Гинекология.*— 2014.— Т. 16, № 1.— С. 104–109.
11. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Mendling W., Halwani Z. / Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. // *PLoS One.* 2013; 8 (1): e53997.



ВИРУТЕР®



- Биогенный иммуномодулятор на основе нуклеиновых кислот
- Действует на клеточном и гуморальном уровнях
- Активирует противовирусный, противогрибковый и противомикробный иммунитет

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО «Нуклеофарм»

Тел.: +7 (495) 664 27 89

E-mail: info@nukleopharm.ru

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-001823

Производство: ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России

Дополнительные возможности комбинированных оральных контрацептивов

Л. А. Ковалева, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Additional features of combined oral contraceptives

L. A. Kovalyova

The First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

В статье рассматриваются возможности применения комбинированных оральных контрацептивов у женщин, их лечебные и профилактические эффекты.

Ключевые слова: оральные контрацептивы, индекс Перля, гиперандрогения, эндометриоз, альгодисменорея.

Summary

The article discusses the possibility of the use of combined oral contraceptives in women, their therapeutic and prophylactic effects.

Key words: oral contraceptives, cancer prevention, acne treatment, hyperandrogenism women, polycystic ovary syndrome.

Несмотря на значительные успехи в разработке и изготовлении современных комбинированных оральных контрацептивов (КОК), частота их применения женщинами России весьма низкая (до 25% среди женщин репродуктивного возраста) по сравнению с европейскими странами. Вместе с тем относительно высокий на мировом фоне уровень аборт в нашей стране указывает на то, что эффективность использования контрацепции невысока, и пары часто испытывают неудачу, применяя тот или иной метод. Установлено, что почти половина женщин России, прервавших беременность в 2006–2011 годах, использовали контрацепцию на момент зачатия, из них около 2/3 применяли в основном механические средства (презерватив). Интересно отметить, что, в отличие от зарубежных показателей, в последние годы частота аборт в России у женщин старших возрастных групп выше по сравнению с женщинами моложе 25 лет. Статистический опрос выявил недостаток адекватных знаний об эффективности разных методов контрацепции, что свидетельствует о необходимости повышения контрацептивной грамотности населения. Значительная часть пар в России применяет только так называемые традиционные методы контрацепции — календарный метод или прерванный половой акт, обладающие невысокой надежностью [1].

Уровень контрацептивной надежности оценивается при помощи индекса Перля, предложенного еще в 1939 году. Индекс Перля рассчитывается по числу зачатий в течение одного года у 100 женщин при использовании того или иного метода контрацепции. Достоверный индекс Перля рассчитывается на 10 тысяч циклов: теоретический при условии соблюдения всех правил использования метода; реальный как следствие ошибок пользователей. В соответствии с этими показателями установлен индекс Перля для КОК 0,05–0,4, который является весьма высоким, уступая лишь хирургическим методам контрацепции и внутриматочным контрацептивам [2].

Показано, что КОК обеспечивают высокую контрацептивную надежность, хорошую переносимость, доступность и простоту применения, обладают обратимостью (полным восстановлением фертильности в течение 1–6 месяцев после прекращения приема) и безопасностью для большинства соматически здоровых женщин [2, 3]. Важным свойством оральных контрацептивов в клинической гинекологии являются адекватный контроль менструального цикла, дополнительные лечебные и профилактические эффекты.

Современные КОК содержат микродозы активных веществ, изменяющихся с фазами цикла, что позволяет минимизировать количество побочных эффектов. Эволюция фарминдустрии

направлена на повышение селективности прогестагена, входящего в состав КОК, с целью достижения лечебно-профилактических преимуществ. Ряд препаратов содержат в своем составе «натуральные» гормоны, обычно являющиеся частью менопаузальной гормональной терапии.

Многообразие препаратов КОК, представленных на рынке, подразделяется в зависимости от дозы эстрогенного компонента, вида прогестагена и режима приема контрацептива.

Безусловно, КОК не являются панацеей и, как любое лекарственное средство, занимают свою нишу. Согласно рекомендациям ВОЗ (обновленным в 2004 году), разработаны критерии приемлемости использования методов контрацепции [2]. Критерии подразумевают систематизацию потенциальных пользователей КОК с целью исключения возможных рисков. Все пользователи поделены на четыре категории: категория I — лица, состояние которых позволяет пользоваться данным методом контрацепции без ограничений при любых обстоятельствах; категория II — пользователи, у которых преимущества метода превышают теоретический или реальный риск его использования; категория III — пользователи, которым метод не рекомендуется, так как риск превышает преимущество (исключение составляют случаи, когда более подходящие метод или средство

недоступны или неприемлемы); категория IV — лица, которым из-за высокого риска расстройства здоровья противопоказано использование метода контрацепции (то есть пользователи с абсолютными противопоказаниями приема КОК). Четкое соответствие представленным критериям позволяет избежать осложнений и получить максимальный эффект от применения оральных контрацептивов.

По рекомендациям ВОЗ, препаратом первого выбора для оральной контрацепции должен быть монофазный КОК с содержанием эстрогена не более 35 мкг в сутки и низкоандрогенным гестагеном, многофазные КОК являются препаратами резерва.

Помимо своей основной контрацептивной задачи, КОК обладают рядом профилактических эффектов:

- снижение риска возникновения доброкачественных новообразований молочной железы;
- снижение риска развития железодефицитной анемии;
- снижение риска внематочной беременности;
- снятие «страха нежелательной беременности»;
- возможность «отсрочки» очередной менструации, например, во время экзаменов, соревнований, отдыха и по медицинским показаниям;
- сохранение минеральной плотности костной ткани (профилактика остеопороза);
- снижение риска развития рака эндометрия и яичников, а также колоректального рака [4, 5].

Установлено, что у женщин, использующих КОК по крайней мере в течение одного года, по сравнению с женщинами, никогда их не принимавших, риск развития рака эндометрия снижается на 50%, данный защитный эффект увеличивается с продолжительностью использования КОК и сохраняется 20 и более лет после их прекращения [6].

Анализ 45 эпидемиологических исследований, включающих более 23 тысяч случаев рака яичников и более 87 тысяч случаев контроля, показал, что использование КОК снижает риск развития рака яичников на 27% [7]. Выявлено, что уменьшение риска

развития рака яичников на фоне приема КОК является результатом подавления овуляции и, соответственно, снижения травм поверхностного эпителия. Протективный эффект на состояние поверхностного эпителия яичников оказывают постоянно низкие на фоне КОК уровни ФСГ и ЛГ. Показано пропорциональное снижение степени риска развития рака яичников в зависимости от продолжительности приема КОК. Так, снижение риска на 80% достигается после приема КОК в течение более чем 10 лет [5, 6].

Работами J. R. McLaughlin и соавт. показано значительное снижение риска развития рака яичников у носителей BRCA1 (OR 0,56; 95% CI 0,45–0,71) и BRCA2 двух мутаций (OR 0,39; 95% CI 0,23–0,66) при приеме КОК [8]. Установлено, что риск развития рака толстой и прямой кишки снижается у женщин, принимающих КОК (81%; 95% CI 0,69–0,94) [9].

Индивидуализация КОК подразумевает их рациональное использование в гинекологической практике для реализации различных лечебных эффектов:

- регуляции менструального цикла;
- устранения или уменьшения симптомов дисменореи, предменструального синдрома;
- уменьшения менструальной кровопотери, профилактика железодефицитной анемии;
- устранения овуляторных болей, менструальной мигрени;
- уменьшения частоты воспалительных заболеваний органов малого таза;
- лечебного действия при гиперандрогенных состояниях;
- медикаментозной терапии эндометриоза [10].

В 2013 году Международным обществом по эндометриозу (World Endometriosis Society, WES) проведен глобальный консенсус по современному ведению эндометриоза [11]. Консенсус проходил на междисциплинарной основе с участием 56 представителей 34 национальных медицинских и немедицинских организаций, по его итогам разработано международное консенсусное заявление по ведению эндометриоза на основе строгой методологии. Эксперты единодушно решили,

что женщины с эндометриозом требуют индивидуального ведения в течение длительного периода времени (уровень α : единодушное решение). Установлено, что ведение пациенток с эндометриозом, включая профилактику, должно быть объединено в общую стратегию сохранения здоровья женщин и может включать в себя информирование, назначение гормональных контрацептивных средств, планирование семьи и грудное вскармливание.

До 80% экспертов консенсуса постановили, что эмпирической терапией первой линии при эндометриозе являются хорошо переносимые, недорогие, легкодоступные лекарственные средства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, другие анальгетики, комбинированные оральные контрацептивы и прогестины (сильное заявление). При определенных обстоятельствах можно рассматривать назначение терапии второй линии агонистами ГнРГ (с менопаузальной гормональной терапией в качестве прикрытия) или ЛНГ-ВМС у женщин с неэффективностью эмпирической терапии первой линии (слабое заявление).

Согласно результатам систематического обзора, постоянный прием КОК приводит к значительному уменьшению болей при эндометриозе, а терапия тазовой боли не должна быть отсрочена до получения хирургического подтверждения эндометриоза [10].

Частота рецидивирования эндометриоза составляет 10–55% в течение 12 месяцев после оперативного лечения или 10% случаев каждый последующий год [11]. Эксперты постановили, что КОК уменьшают риск рецидива эндометриоза после хирургического удаления кисты (сильное заявление). Показано, что подавление функции яичников при помощи КОК приводит к снижению эстроген-индуцированного синтеза простагландинов, способствуя уменьшению асептического воспалительного процесса и болевого синдрома при эндометриозе. Отмечены подавление пролиферации и стимулирование уровня программированной клеточной гибели (апоптоза) в эндометрии при приеме КОК. Особую роль придают препаратам, содержащим в своем составе

диеногест, подавляющий экспрессию фактора роста нервов (NGF) — одного из ключевых посредников, генерирующих боль при эндометриозе [12].

Важной точкой применения КОК являются гиперандрогенные состояния. Синдром гиперандрогении — патологический симптомокомплекс, обусловленный избыточным и (или) усиленным действием андрогенов на органы и ткани-мишени у женщин. Это одна из наиболее частых причин хронической ановуляции (35%) и бесплодия. В дерматологии гиперандрогения является этиологическим звеном патогенеза акне, себореи и гирсутизма, алопеции [13].

Несмотря на многообразие клинических форм гиперандрогении, патогенетически выделяют следующие пусковые моменты: повышение продукции андрогенов в яичниках, надпочечниках и других органах; увеличение в крови концентрации свободных андрогенов; усиление конверсии менее активных андрогенов в более активные (например, тестостерона в дегидротестостерон); стимуляцию выброса гонадотропинов (ЛГ, ФСГ, АКТГ); снижение выработки ПССГ в печени; повышение чувствительности рецепторов органов-мишеней к андрогенам.

Возможными причинами гиперандрогении могут стать наследственные факторы (расовые, семейные формы), физиологические (у спортсменов), ятрогенные (у новорожденных после приема матерью средств с андрогенным действием во время беременности). Надпочечниковые формы гиперандрогении обусловлены генетическим дефектом ферментных систем (20–22-десмолазы, 3-дегидрогеназы, 21-гидроксилазы, 11-гидроксилазы, 17-гидроксилазы). Наиболее частой причиной повышенного синтеза андрогенов в яичниках является синдром поликистозных яичников, встречающийся у 4–8% женской популяции фертильного возраста. Гиперандрогенные состояния могут диагностироваться при гипоталамо-гипофизарных нейроэндокринных синдромах, генетических хромосомных аномалий, гипотиреозе и сахарном диабете [14].

Выделяют патологические состояния, приводящие к абсолютной гиперандрогении, то есть к истинному повышению концентрации андрогенов

в плазме крови. К подобным состояниям относят: синдром поликистозных яичников (центрального или яичникового генеза), гипертекоз яичников (увеличение количества или активности тека-клеток), андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников, аденогенитальный синдром (врожденная гиперплазия коры надпочечников), болезнь или синдром Кушинга, нарушение жирового обмена, сахарный диабет второго типа, гиперпролактинемия, гипер- или гипотиреоз, а также прием препаратов с андрогенной активностью.

Причинами относительной гиперандрогении могут быть повышение активности фермента 5 α -редуктазы первого типа (конвертирующего тестостерон в дигидротестостерон), повышение плотности ядерных дигидротестостерон-рецепторов, увеличение свободной фракции тестостерона в крови за счет снижения синтеза стероид-связывающего глобулина в печени.

Терапевтические подходы гиперандрогенных состояний зависят от первичного заболевания. При наличии гормонально-активной опухоли проводится хирургическое лечение. При дисфункции коры надпочечников, обусловленной ферментативными дефектами, чаще назначаются глюкокортикоиды. В ряде случаев применяют ингибиторы 5 α -редуктазы (финастерид), блокаторы рецепторов андрогенов (спиронолактон, флутамид). Добавление в комплексную терапию инсулиносенситайзеров (метформин, росиглитазон, пиоглитазон) рационально при сочетании гиперандрогении и инсулинорезистентности.

Согласно результатам систематических обзоров, КОК являются препаратами первой линии для снижения овариального биосинтеза андрогенов (СПКЯ, изолированные андрогензависимые дермопатии). Анализ 25 исследований показал, что все КОК более эффективны в лечении акне по сравнению с плацебо [15]. У пациенток с СПКЯ для коррекции менструальных нарушений и гирсутизма / акне в качестве терапии первой линии рекомендуются КОК [16]. Предпочтительно назначение КОК с антиандрогенным действием гестагена; фармакологические тесты Хершберга *in vivo* показали

высокую антиандрогенную активность у ципротерона, диеногеста, дроспиренона и хлормадиона [13].

Бонадэ® — низкодозированный монофазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат с антиандрогенными свойствами, содержащий в своем составе этинилэстрадиол 30 мкг и диеногест 2 мг. Помимо контрацептивных эффектов, препарат может быть рекомендован для терапии ряда гинекологических заболеваний, включая гиперандрогенные состояния.

Таким образом, многообразие КОК позволяет использовать их с максимальными дополнительными преимуществами в каждом конкретном случае, учитывая особенности гинекологического анамнеза и гормонального статуса.

Список литературы

1. Население России 2012. Двадцатый ежегодный демографический доклад. Издательство: Изд. дом Высшей школы экономики, Москва, 2014.
2. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. Медпресс-информ, Москва, 2006. 400 с.
3. Friend D. R. Development of controlled release systems over the past 50 years in the area of contraception. *J. Control Release*, Available online 28 December 2015.
4. De Sanctis V. et al. Primary Dysmenorrhea in Adolescents: Prevalence, Impact and Recent Knowledge. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2015, 13 (2): 512–20.
5. Moorman P. G. et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2013, 20, 31 (33): 4188–98.
6. Maia H. J. et al. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2008; 13 (1): 17–24. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum. Reprod. Update.* 2005, 11 (5): 513–25.
7. Bliziotis I. A. Ovarian cancer and oral contraceptives. *Lancet.* 2008, 17, 371 (9625): 1663.
8. Arleo E. K. Breast cancer in women in their thirties (2007–2013): a retrospective review. *Breast Dis.* 2015, 35 (2): 87–93.
9. Gierisch J. M. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013, 22 (11): 1931–43.
10. Derouich S. et al. Medical treatment of endometriosis. *Tunis Med.* 2015, 93 (7): 407–12.
11. Menakaya U. et al. Consensus on current management of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2013, 28 (11): 3162–3.
12. Andres M. P. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015, 292 (3): 523–9.
13. *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility: Text*, by Leon, Md. Speroff, Robert H., et al. 2001.
14. Danilowicz K. Female hyperandrogenemia and normal serum levels of testosterone and sex hormone binding globulin. *Medicina (B. Aires).* 2014, 74 (5): 359–62.
15. Arowojolu A. O. et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *The Cochrane Library.* 2009, Issue 3.
16. Leerasiri P. Correlation of clinical and biochemical hyperandrogenism in Thai women with polycystic ovary syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2016, 18.



Цинк как необходимый элемент профилактики врожденных пороков развития плода

О. А. Громова, д. м. н., проф. кафедры фармакологии с клинической фармакологией¹, зам. директора по научной работе²

И. Ю. Торшин, к. х. н. доцент кафедры «Интеллектуальные системы»³

¹ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

²Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО, г. Москва

³ФГАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», г. Москва

Zinc as essential element of prevention of congenital fetal malformations

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin

The Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; the Russian Satellite Centre of the Institute of Trace Elements for UNESCO, Moscow; the Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow; Russia

Резюме

Результаты клинических и экспериментальных исследований указывают на то, что даже легкий или умеренный дефицит цинка во время беременности является фактором риска врожденных пороков развития (ВПР). Несмотря на существенный корпус экспериментальных и клинических данных по взаимосвязи дефицита цинка с риском ВПР, даже приближенные молекулярно-генетические механизмы действия цинка не были установлены до настоящего времени. В данной работе представлены результаты систематического анализа молекулярно-генетических механизмов воздействия цинка на профилактику патологий беременности и плода. Установлено существование более 1200 цинк-связывающих белков и ферментов, активность которых в условиях дефицита цинка значительно снижена. Данные белки вовлечены в (1) воздействие на внутриклеточные сигнальные каскады, (2) поддержку убиквитин-зависимого протеолиза, (3) регуляцию процессов роста эмбриона и (4) осуществление биологических эффектов многих гормонов. В данной статье подробно рассмотрена роль цинка в поддержании активности сигнальных каскадов. Нарушение активности цинк-зависимых сигнальных путей вследствие моногенных заболеваний приводит к тяжелым дефектам развития ЦНС и нервно-мышечной системы, порокам развития сердца, врожденным нарушениям иммунитета, эндокринным патологиям и другим аномалиям развития.

Ключевые слова: цинк, фолиевая кислота, первичная профилактика пороков развития, биоинформатика, Элевит Пронаталь.

Summary

The results of clinical and experimental studies indicate that even mild or moderate zinc deficiency during pregnancy is a risk factor of congenital developmental abnormalities (CDA). Despite the substantial amount of experimental and clinical data on the relationship between zinc deficiency and risk of CDA, even approximate molecular mechanisms of the action of zinc have not been specified to present day. This study presents the results of a systematic analysis of the molecular-biological mechanisms of zinc impact on the prevention of pathologies of pregnancy and of CDA. There are more than 1200 zinc-binding proteins and ferments with activity that is significantly reduced under zinc deficiency. These proteins are involved in (1) intracellular signaling cascades, (2) support of ubiquitin-dependent proteolysis, (3) regulation of fetal growth processes and (4) implementation of the biological effects of a number of hormones. This article reports in detail the role of zinc in maintaining the activity of signaling cascades. Dysfunction of zinc-dependant signaling pathways results in serious developmental abnormalities of CNS and neuromuscular system, congenital heart defects, congenital immunodeficiency, endocrine pathologies and other developmental abnormalities.

Key words: zinc, folic acid, primary prevention of congenital developmental abnormalities, bioinformatics, Elevit Prenatal.

Введение

В настоящее время пересматривается глубоко ошибочная точка зрения, что для профилактики врожденных пороков развития (ВПР) необходимы только фолиевая кислота и йод. Всесторонняя нутрициальная поддержка беременности является фундаментальной основой первичной профилактики патологий беременности и пороков развития. Дефицит таких микроэлементов, как цинк, медь и магний, повышает риск таких патологий, как бесплодие, осложнения беременности, гипертония беременных, отслойка плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек, мертворождение, низкий вес при рождении и ВПР [1]. Установлена взаимосвязь между недостаточным потреблением матерью тех или иных нутриентов и риском преждевременных родов. Например, данные по 5738 родам в рамках крупномасштабного исследования по предупреждению рождения дефектов показали, что риск родов до 32 недель повышался в среднем на 50% при дефицитах таких микронутриентов, как тиамин, рибофлавин, холин, витамин А, бета-каротин, витамин Е, железо, медь и цинк [2].

Роль цинка в профилактике ВПР не менее весома, чем, например, роль фолатов. И тем не менее цинк является одним из микронутриентов, о которых часто забывают при ведении беременных. К сожалению, цинк недооценен и отсутствует в большинстве витаминно-минеральных комплексов (ВМК) для беременных. Тем не менее результаты экспериментальных исследований указывают на целый комплекс негативных последствий, связанных даже с легким дефицитом цинка (ДЦ) во время беременности. Клинические наблюдения в когортах пациенток показали выраженные ассоциации между недостаточной обеспеченностью организма матери цинком и различными индикаторами неблагоприятного исхода беременности [3].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях установлены факты позитивного влияния дотаций цинка беременным на состояние беременной и плода. Физиологическая обеспеченность цинком, начиная с ранних сроков беременности, не только формирует оптимальный иммунный статус



Рисунок 1. Основы системно-биологического подхода к анализу эффектов дефицита цинка.

новорожденных и защищает от инфекционных и желудочно-кишечных заболеваний в раннем возрасте [4], но и непосредственно защищает от ВПР (например, снижает риск расщелин губы / неба [5]). Рассмотрим некоторые из этих результатов более подробно.

Диета беременной с недостаточным содержанием цинка связана с повышенным риском развития осложнений беременности, преждевременных родов, низкого веса при рождении, грубых ВПР, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и иммунодефицита. Тератогенные эффекты дефицита цинка были продемонстрированы более 50 лет назад. ДЦ повышает риск бесплодия, смерти эмбриона (плода) и задержки внутриутробного развития. При лонгитудинальных наблюдениях за детьми, рожденными от матерей, испытывающих ДЦ во время беременности, установлена повышенная частота нарушений иммунитета (например, атопического дерматита), артериальной гипертонии, низкорослости и поведенческих расстройств [6].

Экспериментальные исследования показали, что дефицит цинка во время раннего развития способствует формированию аномалий головного мозга и нарушению функционирования нейронов. В частности, ДЦ вызывает нарушения окислительного статуса и регуляции процессов воспаления в нейронах головного мозга и более высокую степень окисления цистеина в составе основного белка микротрубочек нейронов тубулина [7].

В эксперименте добавление препаратов цинка к диете с дефицитом белка снижало смертность плода и риск врожденных пороков. Пища с 17% белка в рационе (норма) или с 9% (дефицит белка) дополнялась недостаточным, нормальным или избыточным количеством цинка во время беременности. По сравнению с контрольной группой животных (нормальное содержание белка и цинка) смертность плода была выше на 67%, а частота пороков развития на 74% выше в группах с ДЦ. Установлена достоверная негативная корреляция между концентрациями цинка плода и ВПР ($p < 0,001$) [8].

Однако для всех этих эффектов цинка во время беременности не было установлено даже приблизительных молекулярно-генетических механизмов защитного действия цинка. В то же время цинк связывает более

тысячи белков и влияет на активность (уровни) более 2,5 тысяч из них. В данной работе представлены результаты систематического анализа молекулярных механизмов воздействия цинка с акцентом на профилактику патологий беременности и плода. Системно-биологический анализ цинк-зависимого сегмента протеома с учетом данных о моногенных заболеваниях человека необходим и для установления ранее неизученных, но весьма перспективных направлений использования мультивитаминных комплексов, содержащих цинк.

Материалы и методы системно-биологического анализа

В настоящее время в протеоме человека установлено существование более 2,5 тысяч белков, активность которых так или иначе связана с гомеостазом цинка. В настоящей работе использован метод анализа функциональных взаимосвязей [9] — одна из информационных технологий современной биоинформатики. Данный метод основан на системном рассмотрении органов, тканей, клеток и их мельчайших компонентов — белков, ДНК, метаболитов (в том числе витаминов и других микронутриентов) и ионов металлов и других элементов в рамках фундаментальных основ молекулярной биологии и биохимии. Так, на основе информации определенной геномной ДНК синтезируется соответствующий белок, выполняющий строго очерченный круг специфических функций. Как характерные для моногенных заболеваний мутации конкретного гена, так и дефициты кофакторов соответствующего этому гену белка (ионов металлов кальция, магния, цинка; производных витаминов А, витаминов группы В, С и др.) будут приводить к падению активности этого белка и проявлению специфической клинической симптоматики (рис. 1).

Метод анализа функциональных взаимосвязей, соединяя данные различных уровней (данные о моногенных заболеваниях, биохимические данные о кофакторах белков, данные о клеточных ролях белков, симптоматику и критерии диагностики заболеваний и т. д.), позволяет систематически рассмотреть все возможные области применения препаратов цинка. В целом при использовании этой информационной технологии для каждого белка протеома человека составляется последовательная цепь описаний в соответствии с рис. 1:

- аминокислотная последовательность белка (по БД UNIPROT, GENE BANK);
- список биохимически необходимых эссенциальных кофакторов этого белка (в том числе с указанием потребности ионов цинка для активности рассматриваемого белка);
- список моногенных заболеваний, связанных с полной или частичной потерей активности этого белка (по БД OMIM, HGMD и др.);
- список клеточных функций белка (по БД Gene Ontology, GO и др.);
- список отдельных симптомов заболеваний, список диагнозов по МКБ-10 и другая информация из баз данных.

Далее в получающейся таблице выделяются цинк-зависимые белки, и проводятся последующие анализы их функций на основании методов математической статистики с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Для статистической обработки материала использовались прикладная программа Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Результаты систематического анализа

В ходе исследования была проанализирована информация по 23 500 белкам протеома человека, для которых установлены биологические роли. Было установлено, что цинк специфически связывается 1 218 белками протеома человека и в целом влияет на функции не менее чем 2 646 белков протеома. Эти белки находятся преимущественно в ядре и в цитоплазме клетки (рис. 2) и характеризуются широким спектром биологических функций (рис. 3).

Ионы цинка необходимы для осуществления таких процессов, как транскрипция генов, поддержание активности гормонов (в том числе стероидных: эстрогенов, прогестерона, андрогенов, глюкокортикоидов, минералокортикоидов), убиквитин-зависимый протеолиз (деградация и переработка белков), поддержание активности матричных металлопротеиназ во внеклеточной матрице соединительной ткани, развитие структур многоклеточного организма, обеспечение стабилизации генома (метилирование гистонов, ацетилирование гистонов, метилирование ДНК, связывание иона кадмия) и иммуномодуляция (в частности, для синтеза интерферона-1) (рис. 3).

Прежде всего физиологические эффекты воздействия дефицита цинка обусловлены нарушениями фундаментальных цинк-зависимых процессов транскрипции генов. Значительная часть цинк-связывающих белков является транскрипционными факторами, содержащими участок структуры (домен) под названием «цинковый палец» (рис. 4). «Цинковые пальцы» в составе цинк-связывающих белков распознают определенные участки геномной ДНК, связываются с ними и способствуют активации транскрипции многих тысяч генов [9]. Например, все рецепторы стероидов содержат «цинковые пальцы», активность которых невозможна при отсутствии иона Zn^{2+} .

Проведенный системно-биологический анализ позволил установить существование 256 моногенных аномалий развития, ассоциированных с мутациями генов, кодирующих цинк-связывающие белки. Рассмотрение всех этих патологий не представляется возможным в тексте настоящей статьи. Поэтому был проведен анализ ключевых слов в описаниях этих патологий, и были выделены ключевые слова, достоверно ассоциированные именно с цинк-связывающими белками при сравнении с контрольной выборкой (белки протеома человека, которые не связывают цинк).

Результаты анализа ключевых слов приведены в табл. 1. Экспертный анализ показывает, что данные

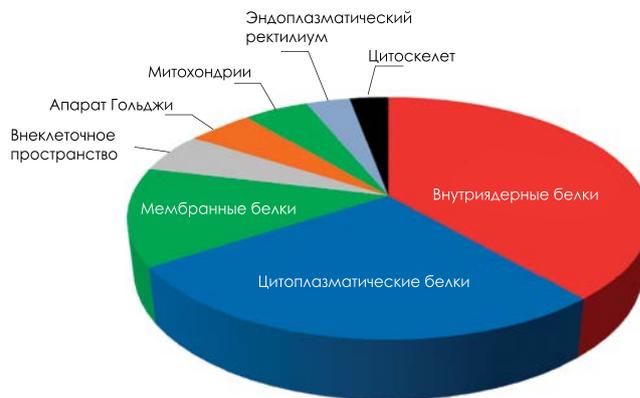


Рисунок 2. Распределение цинк-содержащих белков по различным компартментам клетки.

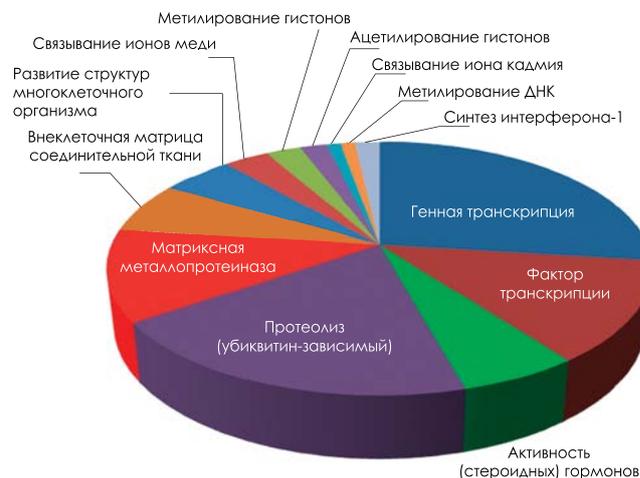


Рисунок 3. Молекулярно-физиологические роли цинк-связывающих белков. Размеры каждого сектора диаграммы соответствуют числу белков, обеспечивающих соответствующую биологическую функцию.

термины могут быть сгруппированы под пятью основными рубриками:

- транскрипция генов (транскрипция, домен «цинковый палец», ядерный белок, ДНК, регулировка);
- стабильность генома (ДНК, N-метилтрансфераза, геликаза, гистон, опухоль);
- структура соединительной ткани (металлопротеиназа, внеклеточный матрикс, мускульная ткань, проколлаген);
- рост и развитие организма (биогенез, развитие);
- опосредование эффектов гормонов за счет транскрипции и внутриклеточных сигнальных каскадов (гормон, рецептор, убиквитин, щитовидная железа, пероксисома).

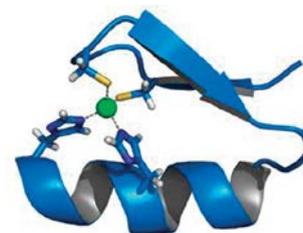


Рисунок 4. Структура типа «цинковый палец». Сфера — ион Zn^{2+} .

Далее рассмотрены патологии, относящиеся к одному из важнейших молекулярных механизмов цинка: воздействие цинка на внутриклеточные сигнальные каскады, участвующие в росте и развитии эмбриона и плода.

Таблица 1
Анализ специфичности ассоциации ключевых слов в описаниях моногенных заболеваний с цинк-связывающими белками

Ключевое слово	v ₁	v ₂	v ₁ /v ₂	P
Рецептор	0,0143	0,0057	2,5	1,9·10 ⁻⁷
Домен «цинковый палец»	0,0129	0,0001	164,7	< 10 ⁻¹⁰
Убиквитин	0,0100	0,0001	128,1	< 10 ⁻¹⁰
Ядерный белок	0,0086	0,0005	18,3	< 10 ⁻¹⁰
Транскрипция	0,0069	0,0019	3,7	1,4·10 ⁻⁶
ДНК	0,0057	0,0019	3,1	0,0001
Биогенез	0,0054	0,0002	23,2	< 10 ⁻¹⁰
Гормон	0,0049	0,0010	4,8	2,5·10 ⁻⁶
Развитие	0,0037	0,0020	1,9	0,055
Опухоль	0,0032	0,0016	2,0	0,057
Металлопротеиназа	0,0032	0,0001	40,3	< 10 ⁻¹⁰
Регулировка	0,0029	0,0005	5,2	0,0002
N-метилтрансфераза	0,0029	0,0001	36,6	1,9·10 ⁻⁸
Геликаза	0,0026	0,0004	6,6	9,4·10 ⁻⁵
Гистон	0,0026	0,0003	8,2	2,7·10 ⁻⁵
Мускульная ткань	0,0023	0,0007	3,3	0,010
Внеклеточный матрикс	0,0023	0,0004	5,9	0,0004
Пероксисома	0,0020	0,0001	25,6	5,3·10 ⁻⁶
Щитовидная железа	0,0017	0,0005	3,7	0,016
Проколлаген	0,0017	0,0001	22,0	3,4·10 ⁻⁵

Примечания: v₁ — частота слова в описаниях выборки Zn-связывающих белков, v₂ — частота слова в описаниях контрольной выборки. Отношение частот (v₁ / v₂) и P характеризуют специфичность ассоциации данного слова именно с Zn-связывающими белками. Термины упорядочены по v₁.

Цинк и передача сигнала по внутриклеточным сигнальным путям

Передача внутриклеточного сигнала является основой координации биохимических процессов между клетками растущего плода. В большинстве случаев передача сигнала от того или иного рецептора внутри клетки представляет собой цепь последовательных биохимических реакций, осуществляемых ферментами, часть из которых активируется так называемыми «вторичными посредниками» (кальций, цАМФ, фосфоинозитолы, диацилглицерол, оксид азота и др.). Нарушения в системах передачи сигналов будут приводить к дискоординации роста клеток и приводить к ВПР. В целом любой путь внутриклеточной передачи сигнала предполагает примерно следующую последовательность событий:

- специфическое взаимодействие внешнего сигнала (гормона, нейротрансмиттера и т. д.) с клеточным рецептором;
- активация рецептором некоей эффекторной молекулы, отвечающей за генерацию / секрецию молекул «вторичных посредников» (кальция, цАМФ и др.);
- активация «вторичными посредниками» последующих белков данного сигнального каскада;
- изменения экспрессии определенных генов.

Таблица 2
Основные внутриклеточные сигнальные пути и их отдельные компоненты, в которых участвуют цинк-связывающие белки. Дефицит цинка будет негативно воздействовать на активность всех этих сигнальных путей

Путь	n (Zn)	Биологические роли
NFκB	27	Экспрессия генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла
Wnt	19	Регулировка эмбриогенеза, дифференцировки клеток
TNF	16	Регулировка воспаления
DNAD	11	Комплекс сигнальных путей, активирующихся при повреждении ДНК
TGFβ	10	Рост соединительной ткани, регулировка воспаления
ERK	10	Регулировка клеточного роста, деления, выживания
JNK	8	Ответ на клеточный стресс (УФО, тепловой и осмотический шок)
Notch	8	Регулировка морфогенеза
Akt	8	Метаболизм глюкозы, апоптоз, деление и миграция клеток
IRF	7	Осуществление биологической активности интерферонов
Toll	7	Врожденный антибактериальный иммунитет
BMP	6	Морфогенез костей и хряща
HIF	5	Ответ на гипоксию
PKC	5	Передача сигнала от рецепторов ацетилхолина, катехоламинов, серотонина, простагландинов, тромбоксанов, ангиотензина
FGFR	4	Факторы роста фибробластов
EGFR	3	Фактор роста эпидермиса
VEGF	3	Ангиогенез
Shh	3	Формирование структур организма в эмбриогенезе (например, свертывание нервной трубки, установление левого-правого, переднего-заднего расположения органов, формирование пальцев и др.).

Примечание. Пути упорядочены в соответствии с n (Zn), числом известных Zn-связывающих белков.

В результате проведенного анализа были установлены более 50 сигнальных путей, в которых участвуют Zn-связывающие белки. Основные из этих сигнальных путей, имеющие непосредственное отношение к процессам развития, перечислены в табл. 2.

Рассмотрим более подробно сигнальный каскад NF-κB, в котором было найдено наибольшее количество цинк-связывающих белков. Данный каскад получил название от белка фактора транскрипции NF-κB (англ. — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB) — универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и цикла деления клеток.

Сигнальный путь NF-κB активируется цитокинами (такими как ФНО и интерлейкин-1), продуктами жизнедеятельности бактерий и вирусов (например, липополисахарид, двухцепочечная вирусная РНК и др.), реактивными формами кислорода, ультрафиолетом. В цитоплазме клетки фактор NF-κB находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком IκB. Стимулирующий агент приводит к тому, что IκB фосфорилируется под действием киназы IKK, что приводит к деградации IκB в результате действия 26S протеасомы. При этом NF-κB высвобождается от ингибирующего комплекса, переносится в ядро и активирует экспрессию подконтрольных генов.

В соответствии с результатами проведенного анализа, нарушения активности цинк-зависимых элементов сигнального пути NF- κ B на стадии развития эмбриона приводят к различным патологиям (табл. 3): мышечной дистонии (ОМIM 118800), болезни Паже (метаболическое заболевание костей, ОМIM 602080), иммунодефициту (лимфопролиферативный синдром, ОМIM 300635; повышенной восприимчивости нервной ткани к герпес-вирусу ОМIM 614849) и другим.

Один из наиболее распространенных пороков развития плода — синдактилия — связан со снижением активности цинк-зависимого каскада Shh (англ. sonic hedgehog, дословно «сверхзвуковой ежик», герой одноименного мультфильма). Основным элементом этого сигнального каскада является цинк-связывающий белок Shh. Из огромного корпуса фундаментальных исследований следует, что Shh вовлечен в масштабную

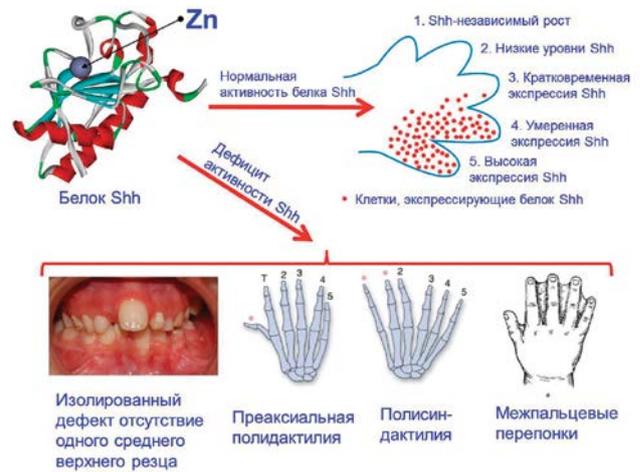


Рисунок 5. Нарушение активности цинк-зависимого белка Shh приводит к различным ВПР.

Таблица 3
Известные врожденные пороки и аномалии развития, связанные с нарушениями функционирования Zn-зависимых сигнальных путей

Ген	Белок	Патология	Сигнальные пути
Дефекты развития ЦНС и нервно-мышечной системы			
GLI2	Цинковый палец GLI2	Нолопросэнцефалия 9 (ОМIM 610829) — структурные аномалии головного мозга	SHH
DMD	Дистрофин	Мышечная дистрофия Дюшенна (ОМIM 310200)	Синаптическая передача
PNKD	Бело пароксизмальной дискинезии	Дистония 8 (ОМIM 118800)	NF κ B
PRKCG	Протеинкиназа C гамма	Спиноцеребральная атаксия 14 (ОМIM 605361)	PKC
Пороки развития сердца			
LDB3	LIM домен —связывающий белок 3	Кардиомиопатия, дилатационная 1С (ОМIM 601493)	PKC
TAB2	TGF β -активируемая киназа 1	Врожденные пороки сердца (ОМIM 614980)	ERK, TGF β
MIB1	E3 убиквитин-протеин лигаза MIB1	Левый желудочек без сжатия 7 (ОМIM 615092) — нарушение морфогенеза миокарда	Notch
Врожденные нарушения иммунитета			
RAG1	V(D)J рекомбинационный белок 1	Дефект клеточного и гуморального иммунитета (ОМIM 233650)	DNAD
FBXO11	N-аргинин метил-трансфераза 9	Диффузная B-клеточная лимфома	TGF β
CYLD	Убиквитин карбоксиконцевая гидролаза	Семейный цилиндроматоз (ОМIM 132700)	NF κ B, Wnt, TNF
TRAF3	Фактор 3, ассоциированный с ФНО	Повышенная восприимчивость к герпес-вирусу, приводящая к энцефалиту (ОМIM 614849)	NF κ B, TNF
XIAP	E3 убиквитин-протеин лигаза XIAP	Лимфопролиферативный синдром (ОМIM 300635) — редкая форма иммунодефицита	NF κ B, BMP, Wnt, ERK
GFI1	«Цинковый палец» Gfi-1	Нейтропения, тяжелая врожденная (ОМIM 613107)	Toll, TGF β
Эндокринные патологии			
IFIH1	Интерферон-индуцированная геликаза	Инсулин-зависимый сахарный диабет, тип 19 (ОМIM 610155)	IRF
ESR1	Рецептор эстрогенов ER α	Эстрогенрезистентность (ОМIM 615363)	NF κ B, JNK
TRIM33	Убиквитин лигаза TRIM33	Папиллярный рак щитовидной железы (ОМIM 188550)	TGF β , BMP
Другие аномалии развития			
RNF135	E3 убиквитин-протеин лигазы RNF135	Макроцефалия, макросомия, лицевой дисморфизм (ОМIM 614192)	IRF
SHH	Сигнальный белок SHH	Микрофтальмия (ОМIM 611638)	SHH
RAD50	Белок репарации ДНК RAD50	Синдром Неймегена (ОМIM 613078) — хромосомная нестабильность, задержка роста	DNAD
CBL	Убиквитин лигаза CBL	Синдром Нунана (ОМIM 613563) — дисморфизм лица, задержка развития, пороки сердца, миеломоноцитарный лейкоз	FGFR, EGFR
SQSTM1	Секвестосом-1	Болезнь Паже (ОМIM 602080) — метаболическое заболевание костей	NF κ B, TNF
HRG	Гистидин-богатый гликопротеин	Тромбофилия из-за дефицита HRG (ОМIM 613116)	VEGF

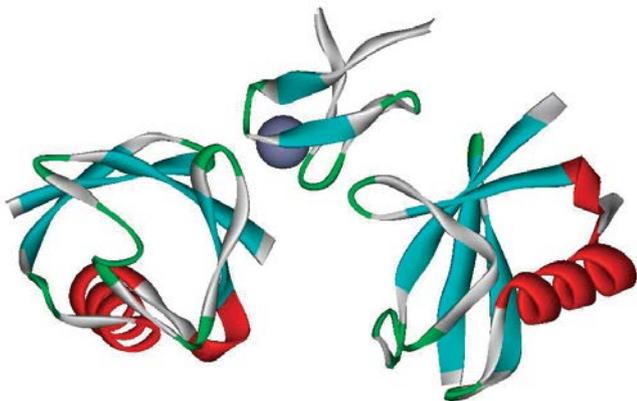


Рисунок 6. Пространственная структура цинкового домена адапторного белка TAB2 (PDB файл 2WX0). Показаны ион цинка (сфера), связанный доменом типа «цинковый палец» в белке TAB2 (центр), и две молекулы убиквитина (слева и справа), активирующие белок TAB2.

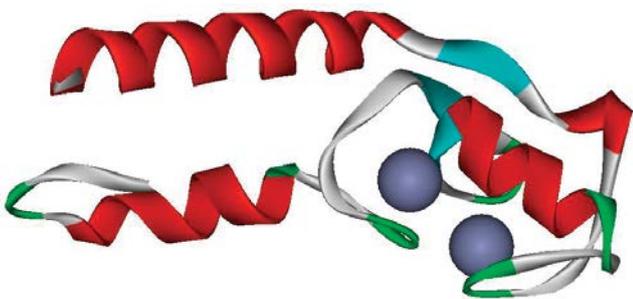


Рисунок 7. Пространственная структура цинк-связывающего RING-домена сигнального белка MIB1 (PDB файл 2y43).

координацию роста клеток эмбриона (плода) и осуществляет формирование общей структуры конечностей, структур головного мозга [10], спинного мозга [11] таламуса [12] и других. Данные по моногенным заболеваниям показали, что дефицит активности Shh связан с широким кругом ВПР (рис. 5), включая изолированную микрофтальмию с колобомой (ОМIM 611638); тяжелейший ВПР мозга — холопросэнцефалию — нарушение деления мозга на левое и правое полушарие (ОМIM 142945); изолированный дефект — отсутствие одного среднего верхнего резца (ОМIM 147250); полисиндактилию и преаксиальную полидактилию (ОМIM 174500).

В целом нарушение активности цинк-зависимых сигнальных путей приводит к дефектам развития ЦНС и нервно-мышечной системы, порокам развития сердца, врожденным нарушениям иммунитета, эндокринным патологиям и другим аномалиям развития (табл. 3). Рассмотрим более подробно цинк-связывающие белки, недостаточная активность которых (вследствие генетических дефектов или глубокого дефицита цинка в прекоцепции и во время беременности) приводит, например, к врожденным порокам сердца (ВПС).

Ярким клиническим примером моногенного заболевания вследствие снижения активности цинк-связывающего белка является врожденная дилатационная кардиомиопатия. Zn-связывающий сигнальный белок LIM домен-связывающий белок 3 (ген LDB3) необходим

как адаптер для передачи воздействия сигнального пути протеинкиназы C на цитоскелет мышечных клеток [13], осуществляя тем самым процесс сокращения и расслабления. Дефицит активности данного белка вследствие мутаций приводит к дилатационной кардиомиопатии 1С (ОМIM 601493). Это моногенное заболевание характеризуется расширением желудочков и нарушением систолы, что приводит к хронической сердечной недостаточности, аритмии и повышенному риску преждевременной смерти. У некоторых пациентов кардиомиопатия связана с выраженным нарушением сокращаемости левого желудочка в связи с наличием многочисленных трабекул в гипертрофированной дисморфичной ткани миокарда левого желудочка [14].

Нарушение активности Zn-связывающей *TGFβ*-активируемой киназы 1 (ген TAB2) ассоциировано с формированием целого комплекса ВПС. Данный фермент является адапторным белком, передающим сигнал от митоген-ассоциированных киназ в сигнальных путях выживания, роста и дифференциации клеток (пути ERK, *TGFβ*) [15]. Нарушение активности данного белка связано с формированием врожденных пороков сердца (ОМIM 614980), включая обструкцию кровотока в выносящем тракте левого желудочка, субаортальный стеноз, недостаточность аортальной регургитации, фибрилляцию предсердий, двустворчатость аортального клапана и аневризму аорты [16].

Ион цинка имеет принципиальное значение для активации адапторного белка TAB2. Дело в том, что данный белок активируется связыванием двух молекул сигнального белка убиквитина (см. следующий раздел) [17]. Анализ пространственной структуры показал, что связывание этих двух цепей осуществляется именно за счет Zn-связывающего участка белка типа «цинковый палец» (рис. 6). Цинк имеет принципиальное значение для стабилизации структуры «цинкового пальца» белка TAB2.

Дефицит активности Zn-связывающей убиквитин-протеин лигазы *MIB1* приводит к врожденной гипертрофии левого желудочка. Белок MIB1 опосредует реакцию убиквитинирования (см. далее) белковых молекул в составе сигнального пути *Notch*, необходимого для регуляции баланса между апоптозом и ростом клеток во время морфогенеза [18]. Дефицит активности этого белка приводит к торможению морфогенеза миокарда с формированием врожденного порока «левый желудочек без сжатия, тип 7» (ОМIM 615092). Данное заболевание характеризуется гипертрофией левого желудочка за счет формирования грубой пронизанной трабекулами тканью миокарда и крайне слабой систолой [19]. Цинк-связывающий домен белка MIB1 (так называемый «RING-домен», рис. 7) принципиально необходим для раннего морфогенеза плода, начиная со стадии формирования нервной трубки [20].

Заметим, что последние из двух рассмотренных примеров взаимосвязи ВПС и цинк-зависимых белков сигнальных каскадов морфогенеза сердца связаны также с активностью белка убиквитина. Убиквитин

является частью контролируемого протеолиза белков на протеосоме. Участие цинка в деградации белков является одним из важнейших молекулярных механизмов воздействия цинка.

Заключение

В настоящее время бытует опасное заблуждение, что для профилактики пороков развития достаточно приема препаратов йода и фолиевой кислоты. Значение всех других эссенциальных микронутриентов полностью игнорируется. В данной статье впервые представлен анализ моногенных заболеваний, связанных с нарушениями активности цинк-связывающих белков. Результаты проведенного системно-биологического анализа указывают на важнейшую роль физиологической обеспеченности организма беременной цинком для профилактики множественных ВПР. Дефицит цинка приводит к снижению активности / стабильности более 1,2 тысяч цинк-связывающих белков. Передача внутриклеточного сигнала является основой координации биохимических процессов между клетками растущего плода: дифференцировки клеток эмбриона, морфогенеза костей и хряща, экспрессии генов иммунного ответа и апоптоза, нейротрансмиссии (передачи сигнала от рецепторов ацетилхолина, катехоламинов, серотонина, простагландинов). Вовлеченность Zn-связывающих белков во внутриклеточные сигнальные каскады обуславливает влияние дефицита цинка на дефекты развития ЦНС и нервно-мышечной системы, пороки развития сердца, врожденные нарушения иммунитета, эндокринные патологии и другие ВПР. Например, в статье подробно разобран цинк-зависимый каскад Shh, обеспечивающий свертывание нервной трубки, установление левого-правого, переднего-заднего расположения органов, формирование пальцев и др. Дефицит активности Shh связан с изолированной микрофтальмией с колобомой, нарушением деления мозга на левое и правое полушарие, отсутствием среднего верхнего резца, синдактилией и полидактилией. Поэтому неудивительно, что данные многоцентровых исследований указывают на высокую эффективность поливитаминовых комплексов, содержащих микроэлементы и обязательно цинк! Например, одна таблетка Элевита содержит 7,5 мг цинка, это оптимальная доза для обеспечения увеличенной потребности у беременной женщины. (Доза потребления цинка у беременных до 12 мг/сутки. Часть потребности поступает с пищей и часть с препаратом). Доказательные данные, полученные при использовании беременными поливитаминового цинк-содержащего препарата Элевит Пронаталь, показали достоверное снижение не только дефектов нервной трубки, но и цинк-зависимых врожденных пороков сердца, конечностей (в том числе синдактилии), лицевого скелета, легких и др.

Список литературы

1. Pathak P, Kapil U. Role of trace elements zinc, copper and magnesium during pregnancy and its outcome. *Indian J. Pediatr.* 2004; 71 (11): 1003–1005.
2. Carmichael SL, Yang W, Shaw GM. Maternal dietary nutrient intake and risk of preterm delivery. *Am. J. Perinatol.* 2013; 30 (7): 579–88 doi.
3. Caulfield LE, Zavaleta N, Shankar AH, Meriandi M. Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68 (2) Suppl: 499S–508S.
4. Shah D, Sachdev HP. Maternal micronutrients and fetal outcome. *Indian J. Pediatr.* 2004; 71 (11): 985–990.
5. Shah D, Sachdev HP. Zinc deficiency in pregnancy and fetal outcome. *Nutr Rev.* 2006; 64 (1): 15–30.
6. Uriu-Adams JY, Keen CL. Zinc and reproduction: effects of zinc deficiency on prenatal and early postnatal development. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 2010; 89 (4): 313–25 doi.
7. Mackenzie GG, Salvador GA, Romero C, Keen CL, Oteiza PI. A deficit in zinc availability can cause alterations in tubulin thiol redox status in cultured neurons and in the developing fetal rat brain. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 51 (2): 480–9 doi.
8. Neggers YH, Singh J. Zinc supplementation to protein-deficient diet in CO-exposed mice decreased fetal mortality and malformation. *Biol. Trace Elem. Res.* 2006; 114 (1–3): 269–279.
9. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамины и микроэлементы: между Цицеллой и Харибдой, 2013, М., МЦНМО, 654 С.
10. Herzog W, Zeng X, Lele Z, Sonntag C, Ting JW, Chang CY. Adenohypophysis formation in the zebrafish and its dependence on sonic hedgehog. *Dev. Biol.* 2003; 254 (1): 36–49.
11. Lewis KE, Eisen JS. Hedgehog signaling is required for primary motoneuron induction in zebrafish. *Development.* 2001; 128 (18): 3485–3495.
12. Scholpp S, Wolf O. Hedgehog signalling from the zona limitans intrathalamica orchestrates patterning of the zebrafish diencephalon. *Development.* 2006; 133 (5): 855–64.
13. Frey N, Olson EN. Calsarcin-3, a novel skeletal muscle-specific member of the caldesmon family, interacts with multiple Z-disc proteins. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (16): 13998–400.
14. Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (11): 2014.
15. Takaesu G, Kishida S, Hiyama A, Yamaguchi K, Shibuya H, TAB2, a novel adaptor protein, mediates activation of TAK1 MAPKKK by linking TAK1 to TRAF6 in the IL-1 signal transduction pathway. *Mol Cell.* 2000; 5 (4): 649–658.
16. Thienpont B, Zhang L, Postma AV, Breckpot J. Haploinsufficiency of TAB2 causes congenital heart defects in humans. *Am. J. Hum. Genet.* 2010; 86 (6): 839–49.
17. Kulathu Y, Akutsu M, Bremm A, Hofmann K, Komander D. Two-sided ubiquitin binding explains specificity of the TAB2 NZF domain. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2009; 16 (12): 1328–30.
18. Itoh M, Kim CH, Palardy G, Oda T. Mind bomb is a ubiquitin ligase that is essential for efficient activation of Notch signaling by Delta. *Dev Cell.* 2003; 4 (1): 67–82.
19. Luxan G, Casanova JC, Martinez-Poveda B, Prados B, D'Amato G, MacGrogan D, Gonzalez-Rajal A, Dobarro D. Mutations in the NOTCH pathway regulator MIB1 cause left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Nat. Med.* 2013; 19 (2): 193–201.
20. Kang K, Lee D, Hong S, Park SG, Song MR. The E3 ligase Mind bomb-1 (Mib1) modulates Delta-Notch signaling to control neurogenesis and gliogenesis in the developing spinal cord. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (4): 2580–92.



Необходимость интимной гигиены в постменопаузе

В. Е. Балан, д.м.н., проф.¹

Л. А. Ковалёва, к.м.н., ассистент^{2,3}

Ю. П. Злотникова, к.м.н. научный сотрудник поликлинического отделения¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Necessity for intimate hygiene in postmenopausal period

V. E. Balan, L. A. Kovalyova, Yu. P. Zlotnikova

The Moscow Region Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology; the Scientific and Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V.I. Kulakov; the First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Статья посвящена изучению влияния интимного мыла и геля Вагилак на pH вагинального содержимого и возможности профилактики развития и прогрессирования урогенитальной атрофии.

Ключевые слова: климактерий, урогенитальные расстройства, вагинальная атрофия, цистоуретральная атрофия, интимная гигиена.

Summary

The article is devoted to studying the impact of intimate soap and gel Vagilak on the pH of the vaginal content and potentials to prevent the development and progression of urogenital atrophy.

Key words: climacteric, urogenital disorders, vaginal atrophy, cystourethrogram atrophy, intimate hygiene.

Интимной гигиеной называют ежедневный уход за наружными половыми органами у женщин — это преддверие влагалища, клитор и половые губы; гигиенические процедуры распространяются также на выход из прямой кишки и так или иначе захватывают влагалище.

Повышение требований к качеству жизни в современном мире является мощным толчком для развития ряда отраслей производства, в том числе медицины и косметологии. Особое внимание уделяется так называемой «лечебной» косметике и гигиеническим средствам, позволяющим сохранить должный образ жизни и социальный уровень человека.

Климактерий — период жизни женщины, в котором, помимо лечения основных климактерических расстройств, необходимо уделять особое внимание образу жизни, характеру питания и, конечно, гигиене. К сожалению, старение сопровождается процессами катаболизма, изменяется естественный запах, исходящий от тела и особенно от его интимных частей.

История интимной гигиены — это истории разных стран, народов, эпох, религий. Термин «интимная гигиена» имеет смешанное греко-латинское происхождение: слово «интимный» означает сокровенный и происходит от латинского *intimus* (глубокий, сокровенный), а слово «гигиена» — от греческого *hygieinos* (целебный). У многих народов соблюдение чистоты тела было важной частью обыденной и религиозной жизни, однако настоящей родиной интимной гигиены принято считать Древний Египет. Именно в этом государстве гигиена, особенно женская, стала культом. При раскопках были найдены несколько папирусов на медицинскую тему и среди них так называемый «Гинекологический папирус из Кахуна», описывающий «женские проблемы», способы их лечения и меры по соблюдению интимной гигиены. Например, представительницам знати и служительницам в храмах надлежало ежедневно ухаживать за интимными частями тела: подмывать половые органы

водой, ополаскивать их специальными настоями трав, втирать благовония. Археологи также полагают, что именно египетские врачеватели изобрели клизму, а это позволяет предположить, что у египтян было распространено спринцевание [2].

Повышение частоты симптомов урогенитальных расстройств у женщин в климактерии требует усовершенствования подходов к диагностике, лечению и профилактическим мероприятиям, включающим использование гигиенических средств.

Урогенитальные расстройства (УГР) — комплекс вагинальных и мочевого симптомов, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогенозависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта: мочевом пузыре, мочеиспускательном канале (уретре), влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна [1].

В клинической картине УГР в климактерическом периоде выделяют симптомы, связанные с атрофией влагалища (вагинальная

атрофия), и расстройства мочеиспускания (цистоуретральная атрофия).

Симптомы вагинальной атрофии включают:

- сухость, зуд, жжение во влагалище;
- диспареунию;
- рецидивирующие выделения из влагалища;
- контактные кровянистые выделения;
- опущение стенок влагалища;
- сексуальные нарушения.

К расстройствам мочеиспускания при УГР относятся:

- частые болезненные, с чувством жжения мочеиспускания (дизурия на фоне УГА);
- поллакиурия (мочеиспускание более восьми раз в сутки);
- никтурия (более одного эпизода мочеиспускания за ночь);
- urgentные позывы к мочеиспусканию;
- urgentное недержание мочи;
- стрессовое недержание мочи;
- рецидивирующие инфекции мочевых путей.

Следует отметить, что зачастую пациентки с симптомами УГР не обращаются за помощью, считая их естественными проявлениями старения [8]. Однако УГР — проблема не только дискомфорта, сухости, диспареунии, недержания мочи, но и особых требований к гигиене.

В настоящее время представляется весьма перспективным дополнение к классическим подходам лечения проявлений УГР средств интимной гигиены и ухода. Главным требованием к подобным средствам является наличие в их составе веществ, оказывающих протективное и противовоспалительное действие, позволяющее сохранить вагинальное здоровье. Учитывая необходимость длительного применения средств интимной гигиены, особенно в период постменопаузы, их нежелательные проявления должны быть минимизированы. Ныне линейка средств для интимной гигиены представлена весьма

обширно. Значительный интерес вызывают гигиенические средства: мыло Вагилак и увлажняющий гель Вагилак. Мыло Вагилак содержит молочную кислоту, которая сохраняет и поддерживает естественный pH интимной области и способствует сохранению нормальной вагинальной микрофлоры. Наличие в составе мыла экстрактов ромашки аптечной и календулы лекарственной обеспечивает противовоспалительное действие.

Увлажняющий гель Вагилак содержит молочную кислоту и оказывает протективное действие на микробиоценоз влагалища путем регуляции уровня pH. Кроме того, гель Вагилак снимает болевые ощущения, зуд, жжение и дискомфорт, вызванные сухостью, защищает слизистую влагалища от появления раздражения и микротрещин и облегчает интимный контакт.

В поликлиническом отделении МОНИИАГ проведено исследование по оценке влияния средств интимной гигиены (мыло Вагилак, гель Вагилак) на начальные проявления урогенитальной атрофии у женщин в постменопаузе.

Целью исследования явилось изучение влияния интимного мыла и геля Вагилак на pH вагинального содержимого и возможности профилактики развития и прогрессирования урогенитальной атрофии.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 60 пациенток в постменопаузе. Средний возраст составил $57 \pm 6,2$ года, длительность постменопаузы $5,7 \pm 3,7$ года. Все пациентки были рандомизированы на три сопоставимые по клиническим и антропометрическим показателям группы:

- группа I — 30 пациенток с симптомами урогенитальной атрофии легкой степени тяжести, использующих интимное мыло Вагилак в течение трех месяцев;
- группа II — 30 пациенток с симптомами урогенитальной атрофии легкой степени тяжести, использу-

ющих интимный гель Вагилак в течение трех месяцев. У пациенток данной группы, помимо вагинальной сухости, отмечались симптомы диспареунии;

- группа III (сравнения) — 30 пациенток с аналогичными жалобами, использующих обычные гигиенические средства.

Методы исследования

- определение pH вагинального содержимого с помощью pH-полосок;
- определение степени тяжести урогенитальной атрофии при помощи оценки индекса вагинального здоровья (G. Bochman) (табл. 1) [1].
- пятибалльная шкала D. Barlow для определения интенсивности симптомов вагинальной атрофии (табл. 2).

Результаты исследования

При включении в исследование в ходе осмотра и влагалищного исследования у всех пациенток отмечались атрофические изменения стенок влагалища и малых половых губ легкой степени (хорошая эластичность, умеренное количество трансудата и влажность, истончение слизистой). Значение pH колебалось от 4,7 до 5,0 (в среднем $4,9 \pm 0,5$).

При оценке симптомов вагинальной атрофии (сухость, зуд, диспареуния) по пятибалльной шкале D. Barlow у большинства пациенток ($n = 86$; 95,5 %) значения составляли два балла. У всех пациенток группы II выявлялись симптомы диспареунии.

Повторное клинико-лабораторное обследование проводилось через один и три месяца. Выявлено, что через месяц использования средств интимной гигиены у пациенток групп I и II отмечались положительные изменения, регистрирующиеся в ходе влагалищного осмотра (повышение эластичности и складчатости слизистой влагалища, достаточная увлажненность, нерыхлый нормальный эпителий).

Измерение уровня pH влагалищного содержимого у женщин групп I и II показало его снижение до 3,5–4,5 (в среднем $3,6 \pm 0,25$)

Таблица 1
Индекс вагинального здоровья

Балл	Значение индекса	Эластичность	Транссудат	pH	Целость эпителия	Влажность
1	Высшая степень атрофии	Отсутствует	Отсутствует	> 6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2	Выраженная атрофия	Слабая	Скудный, поверхностный, желтый	5,6–6,0	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3	Умеренная атрофия	Средняя	Поверхностный, белый	5,1–5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4	Слабая степень атрофии	Хорошая	Умеренный, белый	4,7–5,0	Нерыхлый, тонкий эпителий	Умеренная
5	Норма	Отличная	Достаточный, белый	< 4,6	Нормальный эпителий	Нормальная

($p < 0,05$). Оценка симптомов вагинальной атрофии по пятибалльной шкале D. Barlow у пациенток этих групп составила 0–1 балла.

Симптомы диспареунии отсутствовали у 19 (63,3%) пациенток группы II через один месяц и у 24 (80%) пациенток через три месяца наблюдения. Представленная положительная динамика проявлений урогенитальной атрофии сохранялась у всех пациенток групп I и II через три месяца при контрольном обследовании.

В группе сравнения через три месяца отмечалось незначительное прогрессирование симптомов урогенитальной атрофии. Оценка индекса вагинального здоровья показала наличие умеренной степени атрофических изменений слизистой влагалища у 11 (36,7%) женщин, что проявлялось снижением эластичности и складчатости, истончением эпителия, его кровоточивостью при соскабливании. Уровень pH повышался у всех пациенток данной группы (в среднем $5,2 \pm 0,11$). Показатели по пятибалльной шкале D. Barlow составили 2–3 балла.

Обсуждение результатов

Результаты исследования показали, что использование средств интимной гигиены (мыло Вагилак, гель Вагилак) эффективно у пациенток с легкой степенью урогенитальной атрофии, что подтверждено рядом объективных критериев. Применение увлажняющего геля Вагилак у женщин с симптомами диспареунии приводит к исчезновению симптомов

Таблица 2
Интенсивность симптомов вагинальной атрофии по шкале D. Barlow [7]

Балл	Интенсивность симптома
1	Незначительная проблема, не оказывающая влияния на повседневную жизнь
2	Дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь
3	Выраженная рецидивирующая проблема, влияющая на повседневную жизнь
4	Выраженная проблема, постоянно влияющая на повседневную жизнь
5	Очень выраженная проблема, мешающая жить

в 63,3% случаев через один месяц использования и в 80% случаев — через три месяца.

По нашему мнению, назначение комплексной многокомпонентной схемы терапии урогенитальной атрофии, направленной на различные звенья патогенеза, позволяет достичь максимального результата и нивелировать побочные эффекты. Бесспорно, основой лечения является заместительная гормональная терапия, особенно при тяжелых формах УГР [4]. Показано, что в климактерии дефицит эстрогенов приводит к нарушению пролиферации вагинального эпителия и уротелия. Появление симптомов вагинальной атрофии обусловлено изменениями в области вульвы и влагалища, характеризующимися истончением слизистых, снижением кровотока и секреции. Длина влагалища может уменьшаться, чаще при отсутствии половых контактов. Эластичность и складчатость влагалища снижаются, на слизистых появляются петехиальные кровоизлияния. Изменение клеточного состава слизистой оболочки влагалища приводит к нарушению

микробиоценоза. В связи с исчезновением промежуточных клеток вагинального эпителия уменьшается синтез гликогена, и изменяется характер влагалищного секрета (исчезают *Lactobacillus*, повышается pH), что способствует присоединению вторичной инфекции.

Согласно результатам многочисленных исследований, терапия симптомов вагинальной атрофии включает применение гормональных и негормональных препаратов [7]. К последним относятся увлажнители, средства интимной гигиены и растительные добавки (красный клевер, соя и др.). Гормональные препараты включают гормональные средства системного применения и локальные эстрогены (17β-эстрадиол, эстрадиола ацетат, эстрадиолагемигидрат, конъюгированные эстрогены, эстрон в виде вагинальных кремов, колец, таблеток) [3]. В настоящее время проводят оценку эффективности лазофоксифена, комбинации базедоксифена с конъюгированными эстрогенами и интравагинальной формы дегидроэпиандростерона. Показано, что эффективность



Вагиллак®

Средства для интимного здоровья женщины

Для восстановления
микрофлоры влагалища

ОРАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ



- Уникальные лактобактерии урогенитального происхождения
- Устраняет дисбиоз влагалища
- Особенно рекомендуется применять **при приеме антибиотиков**
- Предупреждает повторные инфекции
- Для женщин и девочек с 10 лет

Для устранения сухости
слизистой интимной зоны

УВЛАЖНЯЮЩИЙ ГЕЛЬ



- На основе молочной кислоты
- Быстро устраняет дискомфорт и сухость
- Защищает естественную микрофлору
- Для женщин всех возрастов

Для ежедневной
интимной гигиены

ЖИДКОЕ МЫЛО



- На основе молочной кислоты
- Содержит экстракты ромашки и календулы
- Поддерживает оптимальный pH интимной зоны
- Для женщин и девочек
- Очень важно применять во время беременности, менструации и при активной интимной жизни

Полная информация на сайте www.vagilac.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Представительство ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о. 119330, Москва, Ломоносовский проспект, д. 38, оф.3, 30.
Тел.: +7(495)970-18-82, www.jadran.ru
Вагиллак оральные капсулы, РУ №КЗ.16.01.78.003.Е.001538.08.14 от 06.08.2014. Вагиллак гель, РУ.№77.99.29.001.Е.004377.06.14 от 05.06.2014. Вагиллак жидкое мыло, РУ №77.99.29.001.Е.004378.06.14 от 05.06.2014.

тестостеронсодержащего крема в купировании симптомов вагинальной атрофии не превышает эффекта плацебо [5, 6].

В связи с пересмотром многих аспектов применения заместительной гормонотерапии после известного исследования WHI (2002) уточнена ее эффективность при лечении УГР. Симптомы вагинальной атрофии остаются главным показанием для проведения гормонотерапии. Назначение системной терапии показано при сочетании симптомов вагинальной атрофии с другими климактерическими нарушениями.

Наше исследование показало, что применение средств интимной гигиены при начальных проявлениях урогенитальной атрофии у женщин в постменопаузе улучшает ряд объективных показателей, клинических

проявлений и препятствует прогрессированию симптомов. Таким образом, представленные средства, оказывая корректирующее действие на уровень рН влагалищного содержимого, могут успешно применяться для профилактики и лечения как легкой степени урогенитальной атрофии, так и более тяжелых форм в составе комплексной патогенетической терапии.

Список литературы

1. Урогенитальные расстройства в климактерии. / В. Е. Балан, В. П. Сметник, А. С. Анкирская, В. В. Муравьева [и др.]. // В кн.: Медицина климактерия. / Под ред. В. П. Сметник. Ярославль: Литера, 2006. С. 217–290.
2. Сорокина Т. С. История медицины: Учебник для студ. высш. мед. учеб. заведений. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Академия, 2004. — с. 68.
3. Al-Baghdadi O. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal

vaginal atrophy: an up-to-date overview. / O. Al-Baghdadi, A. A. Ewies // Climacteric. 2009. Vol. 12. N2. P. 91–105.

4. Calleja-Agius J. Urogenital atrophy. / J. Calleja-Agius, M. P. Brincat // Climacteric. 2009. Vol. 12. N4. P. 279–285.
5. Johnston S.L. The detection and management of vaginal atrophy. / S. L. Johnston, S. A. Farrell, C. Bouchard, S. A. Farrell [et al.]; SOGC Joint Committee — Clinical Practice Gynaecology and Urogynaecology. // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2004. Vol. 26. N5. P. 503–515.
6. Raghunandan C. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. / C. Raghunandan, S. Agrawal, P. Dubey, M. Choudhury [et al.]. // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. N3. P. 1284–1290.
7. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. // Menopause. 2013. Vol. 20. N9. P. 888–902.
8. Winneker R. C., Harris H. A. Progress and prospects in treating postmenopausal vaginal atrophy. Clin. Pharmacol. Ther. 2011; 89: 129–132.



План научно-практических и научно-образовательных мероприятий

ГБУЗ МО «Московского областного НИИ акушерства и гинекологии» совместно с Министерством здравоохранения Московской области на 2016 год

АПРЕЛЬ	
21	Научно - практическая конференция «Актуальные вопросы бесплодного брака»
МАЙ	
19	Научно - практическая конференция. Разбор историй болезни, демонстрация операций «Недержание мочи у женщин. Комбинированные и сложные формы»
26	Научно - практическая конференция «Охрана репродуктивного здоровья девочек-подростков»
27	Школа по ИППП, включая ПВИ «Проблемы ИППП и ПВИ в акушерстве и гинекологии»
СЕНТЯБРЬ	
20	Школа-семинар «Польза и риск ЗГТ: доказанные факты»

Место проведения. ГБУЗ МО МОНИИАГ, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а

Оценка нарушений мочеиспускания у женщин во время беременности: факторы риска, лечение

В. Е. Балан, д.м.н., проф.¹

Л. А. Ковалёва, к.м.н., ассистент^{2,3}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Evaluation of urination disorders in women during pregnancy: risk factors, treatment

V. E. Balan, L. A. Kovalyova

The Moscow Region Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology; the Scientific and Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V.I. Kulakov; the First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

В статье рассмотрены вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза развития нарушений мочеиспускания у беременных женщин. Описаны приемлемые методы поведенческой терапии, особенности тренировки мышц тазового дна, специфической гигиены.

Ключевые слова: беременность, нарушения мочеиспускания, поведенческая терапия.

Summary

The article discusses the issues of the epidemiology, pathogenesis of urination disorders in pregnant women. It describes acceptable methods of behavioral therapy, particularly the training of the pelvic floor muscles, specific hygiene.

Key words: Pregnancy, urination disorders, behavioral therapy.

Недержание мочи (НМ) у женщин, мужчин и детей представляет серьезную проблему во всем мире. Стеснительность и отношение женщин к проблеме, как к неотъемлемому признаку старения, приводят к тому, что цифры не отражают истинной распространенности заболевания. В настоящее время проведение эпидемиологических исследований по изучению недержания мочи у женщин представляет большой интерес ввиду социальной, экономической и психологической значимости. Согласно данным зарубежных авторов, распространенность недержания мочи в США достигает 37%, в Европе — 26%, в Великобритании — 29% [4].

Суммируя данные эпидемиологических исследований, полученные за последние 10 лет, можно сделать вывод о ведущем значении беременности и родов в развитии различных видов НМ [8, 9, 12, 17].

Во многих работах рассматривают неблагоприятное влияние последствий осложненного течения родов на замыкательный аппарат уретры. В ретроспективном исследовании пожилых женщин ($n = 1\,521$) [18], а также в австралийском исследовании женщин репродуктивного возраста ($n = 1\,507$) [2] показано, что факторами риска развития нарушений мочеиспускания являются пролонгирование второго периода родов (OR 1,9; 95% CI 1,1–3,4; $p = 0,05$), применение акушерских пособий при самопроизвольных родах (OR 1,7; 95% CI 1,0–2,8; $p = 0,03$), молодой возраст первородящих женщин ($p = 0,036$) и вес новорожденного ($p = 0,005$).

Во время беременности происходит огромное количество биохимических, физиологических и анатомических изменений, в том числе и в мочевыделительной системе [3, 15]. Возникновение физиологической

полиурии и полидипсии, повышение экскреции натрия и нарушение емкости мочевого пузыря, с одной стороны, являются частью физиологических изменений во время беременности, с другой, могут способствовать развитию нарушений мочеиспускания. В вопросах этиологии и патогенеза нарушений мочеиспускания во время беременности остается много неясного. Обсуждается роль изменений уровня половых гормонов, изучаются особенности кровоснабжения детрузора. Полагают, что на состояние нижней трети мочевого тракта оказывает влияние увеличение внутрибрюшного давления, обусловленное активным ростом беременной матки. Большое значение придают недостаточным адаптационным изменениям нижних мочевых путей (у здоровых женщин во время беременности отмечается повышение общей и функциональной длины уретры, увеличение

интравезикального давления и повышение максимального давления закрытия уретры) [5]. В последнее время обсуждают роль релаксина и простагландинов в генезе НМ во время беременности.

Возможно, что формирование стрессового компонента НМ во время беременности может быть связано с генетической системной неполноценностью соединительной ткани и развитием вследствие этого гипермобильности шейки мочевого пузыря. Современные работы подтверждают роль генетических факторов в развитии симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГМП). Так, при проведении национального популяционного исследования подростков Швеции ($n = 25\,364$) выявлена генетическая предрасположенность формирования симптомов urgencyности, поллаки- и ноктурии [19]. Работами J. N. Cogni и соавт. показано наличие полиморфизма генов андрогеновых рецепторов, проявляющегося в комбинации двух аллелей с более чем 21 CAG повторов, в группе больных с urgencyным НМ ($p = 0,02$) [6].

Беременность — один из главных биологических периодов в жизни женщины. На протяжении беременности перестройка деятельности организма женщины затрагивает практически все органы и системы, нагрузка на которые возрастает. Изменения, происходящие в мочевыводящих путях, начинаются уже в первом триместре беременности и продолжаются до 16 недель после родов.

Многими авторами указывается неблагоприятное воздействие родов через естественные родовые пути, особенно при большем весе новорожденного, на нижние отделы мочеполового тракта. Согласно биомеханической модели родов [13], при прохождении головки плода через родовый канал происходят выраженные изменения мягких родовых путей. Отмечается растяжение (с возможным разрывом) волокон ректовагинальной перегородки, седалищно-пещеристых, луковично-пещеристых, периуретральных мышц и поперечных мышц

промежности. Лобково-копчиковая мышца претерпевает выраженные изменения, растягиваясь в 3,26 раза. Согласно авторам, во втором периоде родов растяжение скелетной мускулатуры тазового дна достигает 217%, а увеличение головки плода на 9% вызывает пропорциональное удлинение лобково-копчиковой мышцы. Приведенная модель подтверждает высокий риск возникновения дисфункции тазового дна после родов через естественные родовые пути. Проведенные исследования отмечают возникновение патологических изменений промежности, по данным МРТ, у 20% женщин после первых родов, снижение силы мышц тазового дна и замещение мышечной ткани соединительнотканевыми волокнами.

Очевидно, что подобные изменения предрасполагают к появлению или усугублению симптомов нарушений мочеиспускания в определенные периоды жизни женщины, когда нагрузка на мочеполовой тракт возрастает. Такими периодами являются беременность и роды, а также климактерий. В литературе встречаются сообщения, указывающие на увеличение частоты НМ у женщин в возрасте 40–60 лет, имеющих в анамнезе роды через естественные родовые пути ($RR = 2,2$; 95% д.и. 1,0–4,9), при этом интервал между первыми родами и появлением симптомов нарушений мочеиспускания составляет 25 лет [14]. Согласно авторам приведенных исследований, нарушения мочеиспускания во время беременности и после родов являются предикторами заболевания в более поздний период жизни женщины.

В современной зарубежной литературе большое внимание уделяется проведению электровагинальной операции кесарева сечения у женщин группы риска развития симптомов нарушений мочеиспускания [7, 13]. Показано, что после первых родов через естественные родовые пути симптомы НМ встречаются в 24,5%, а после первой электровагинальной операции кесарева сечения — в 5,2% случаев. Однако частота симптомов НМ выравнивается после третьих родов

и составляет 38,9 и 37,7% случаев соответственно, что подтверждает вклад в генез заболевания нейротрофических, биохимических и ангиогенных факторов [14].

Оценка относительного риска развития заболевания у пациенток через девять месяцев после родов через естественные родовые пути показала влияние последних на симптомы стрессового ($RR = 8,9$; 95% д.и. 1,9–42) и urgencyного ($RR = 7,3$; 95% д.и. 1,7–32) НМ. Можно предположить, что проведение электровагинальной операции кесарева сечения у женщин группы риска является реальной профилактикой развития нарушений мочеиспускания при условии малого количества беременностей и родов в последующем.

Современные тенденции ведения беременности и родов предусматривают полноценное информирование беременной женщины о возможных рисках развития патологических изменений, в том числе и со стороны тазового дна [11]. Во время беременности женщина многократно контактирует с врачом и положительно мотивирована на получение информации. Однако часто сведения, предоставляемые врачом относительно возможных осложнений со стороны тазового дна, неполноценные. Представляется важным развитие образовательных программ для беременных, включающих индивидуальный выбор типа родоразрешения у пациенток группы высокого риска развития симптомов нарушений мочеиспускания.

В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли релаксина на патогенез НМ у беременных женщин [1, 18]. Известно, что во время беременности происходит физиологическое повышение уровня релаксина, который к 12 неделям достигает максимальных значений. На сроке 17 недель беременности происходит 50-процентное снижение концентрации релаксина [10]. Участие релаксина в процессе удержания мочи обусловлено следующими эффектами: стимуляция роста эпителиальных клеток влагалища, гладкомышечных клеток и сосудов; вазодилатирующий

эффект на микроциркуляторное русло, ведущий к повышению максимального давления закрытия уретры; предотвращение ремоделирования соединительной ткани в области шейки мочевого пузыря при активном росте матки. Исходя из этого, становится ясно, что снижение концентрации сывороточного релаксина понижает адаптационные возможности нижних мочевых путей и обуславливает развитие патогенетических механизмов НМ.

Поведенческая терапия — комплекс нефармакологических методов лечения, изменяющих образ жизни человека и влияющих на патогенетические звенья заболевания. Основными звеньями комплексной поведенческой терапии являются:

1. рекомендации по оптимизации объема потребляемой жидкости;
2. ведение дневника мочеиспускания;
3. обучение методике запланированных мочеиспусканий и отсрочки мочеиспускания;
4. упражнения для мышц тазового дна;
5. эффективные гигиенические средства.

Основные требования к гигиеническим средствам при недержании мочи

Гигиенические средства при недержании должны отвечать следующим требованиям:

- надежно защищать от протекания;
- препятствовать возникновению раздражений кожи;
- поддерживать нормальный фактор pH 5,5;
- оказывать антимикробное действие;
- обеспечивать нейтрализацию неприятного запаха;
- быть удобными и комфортными при ношении.

Применение физических упражнений в акушерстве и гинекологии прошло длинный и сложный путь своего развития. Истоками физической подготовки в отечественной медицине являются суждения акушеров-гинекологов XVIII и XIX столетий о рациональном

двигательном режиме для беременных (С. Г. Зыбелин, Н. М. Амбодик, М. Я. Мудров). Наиболее выдающимися представителями русской медицинской науки XIX столетия являются Н. И. Пирогов, С. П. Боткин, Г. А. Захарьин. Григорий Антонович Захарьин (1829–1897) опубликовал свою докторскую диссертацию на тему «Учение о послеродовых заболеваниях» (1865), где неоднократно подчеркивал, что «без гигиены и профилактики лечебная медицина бессильна в борьбе против человеческих недугов».

Заслуги от введения лечебной физической культуры в гинекологическую практику принадлежат гимнасту Тур-Брандту. Д. О. Отт (1955), первый из русских последователей Тур-Брандта, подробно изучил не только пассивную, но и активную гимнастику. Путем пассивной и активной гимнастики Д. О. Отт предлагал способствовать «укреплению тазовых мышц, имеющих непосредственное отношение к укреплению положения всего полового аппарата». Кроме того, посредством специальных гимнастических упражнений Отт стремился укрепить мышцы брюшного пресса, восстановить «до нормальных границ внутрибрюшное давление и тем самым способствовать правильному физиологическому отпавлению органов брюшной полости» [1].

На высокую эффективность физических упражнений в лечении больных, страдающих недержанием мочи, было обращено внимание уролога-гинеколога Д. Н. Атабекова, ему же принадлежит разработка научно-обоснованной методики занятий физическими упражнениями этих больных [10].

В 1948 году калифорнийский гинеколог Арнольд Кегель разработал и предложил комплекс упражнений по укреплению мышц тазового дна для женщин, страдающих стрессовым недержанием мочи [70]. Усовершенствование и активное внедрение метода продолжил в 1949 году К. Во [64]. Данный метод включает последовательные сокращения и расслабления мышц тазового дна.

Существуют несколько авторских разновидностей тренировок мышц тазового дна — гимнастика по Ф. А. Юнусову, С. А. Ягунову, М. В. Елкину, Ш. Я. Микеладзе и др., однако данных о широком их применении во время беременности нет [4, 10, 34, 37, 50, 57]. Стоит отметить, что любая методика эффективна только при систематическом ее применении. Общей целью всех методик является восстановление тонуса мышц тазового дна, коррекция замыкательной функции сфинктеров уретры, восстановление нормальных анатомических соотношений между шейкой пузыря, уретрой и симфизом.

Установлено, что при систематическом применении упражнений для мышц тазового дна повышается устойчивость мышечной ткани к повреждению, ускоряются процессы репарации и создается большой резерв растяжимости. У женщин, выполняющих упражнения для мышц тазового дна, выявляется повышение силы и продолжительности сокращения.

Анализируя данные литературы за последние 10 лет, можно выделить три пути возможного применения поведенческой терапии во время беременности:

1. использование поведенческой терапии у женщин, страдающих симптомами недержания мочи во время беременности и в послеродовом периоде (лечебный эффект);
2. использование поведенческой терапии у пациенток, входящих в группы высокого риска развития нарушений мочеиспускания во время беременности и после родов (первичная или вторичная профилактика);
3. применение поведенческой терапии у всех женщин во время беременности и в послеродовом периоде.

Не вызывает сомнений, что эффективность проведенного лечения зависит от особенностей используемой методики (число повторов, продолжительность и интенсивность мышечных сокращений), способности пациентки к координированному

сокращению группы мышц (перед резким повышением внутрибрюшного давления) и сроков оценки полученных результатов. В различных исследованиях эффективность упражнений оценивалась в следующие сроки:

- от 34-й недели беременности до родов;

- от момента родов до 12 недель послеродового периода;
- от 12 недель до 6 месяцев после родов;
- от 6 до 12 месяцев после родов.

Максимальная эффективность упражнений для мышц тазового дна, проведенных во время беременности,

наблюдается при их использовании с профилактической целью и достигает 56%, при этом лучшие результаты отмечаются в конце беременности и раннем послеродовом периоде. Результаты применения поведенческой терапии в группе беременных женщин с НМ и в смешанных группах неоднозначны.

Таблица
Оценка эффективности упражнений для мышц тазового дна, применяемых во время беременности

Авторы исследований	Особенности методики	Сроки оценки эффективности	Результат
Применение комплекса упражнений для мышц тазового дна с 20-й по 32-ю недели беременности у женщин группы высокого риска			
C. Gorbea, 2004 S. Morkved, 2003 C. Sampselle, 1998 [88, 113, 124] N = 148	8–12 медленных сокращений (по 6–8 с), 3–4 быстрых (по 1 с), отдых 6 с 1 раз в день или 30 максимальных сокращений в день	С 34-й недели беременности до родов	Снижение риска НМ на 56% (RR0,44; 95% д.и. 0,30–0,65)
C. Gorbea, 2004 C. Sampselle, 1998 [88, 124] N = 58		От момента родов до 12 недель послеродового периода	Снижение риска НМ на 50% (RR0,50; 95% д.и. 0,31–0,80)
S. Morkved, 2003 E. Reilly, 2002 L. Stothers, 2002 C. Sampselle, 1998 [113, 122, 124, 129] N = 275	8–12 медленных сокращений (по 6–8 с), 3–4 быстрых (по 1 с), отдых 6 с 2 мин. 1–2 раза в день + занятие в группе 60 мин. 1 раз в неделю	От 12 недель до 6 месяцев после родов	Снижение риска НМ на 30% (RR0,71; 95% д.и. 0,52–0,97)
C. Sampselle, 1998 [124] N = 19	30 максимальных сокращений в день	От 6 до 12 месяцев после родов	Достоверных различий нет
Применение комплекса упражнений для мышц тазового дна с 20-й по 32-ю недели беременности у женщин с симптомами НМ			
C. Woldringh, 2007 [143] N = 93	Методика не описана	С 34-й недели беременности до родов	Достоверных различий нет, возможно, маленькая выборка
C. Woldringh, 2007 [143] N = 87	Методика не описана	От момента родов до 12 недель послеродового периода	Достоверных различий нет, возможно, маленькая выборка
C. Woldringh, 2007 [143] N = 79	Методика не описана	От 12 недель до 6 месяцев после родов	Достоверных различий нет, возможно, маленькая выборка
C. Glazener, 2001 C. Woldringh, 2007 [87, 143] N = 383	Методика не описана	От 6 до 12 месяцев после родов	Снижение риска НМ на 20% (RR0,79; 95% д.и. 0,70–0,90)
Применение комплекса упражнений для мышц тазового дна с 20-й по 32-ю недели беременности как с профилактической, так и с лечебной целью			
S. Morkved, 2003 P. Hughes, 2001 C. Sampselle, 1998 [90, 113, 124] N = 755	8–12 медленных сокращений (по 6–8 с), 3–4 быстрых (по 1 с), отдых 6 с 2 мин. 1–2 раза в день + занятие в группе 60 мин. 1 раз в неделю или 30 максимальных сокращений в день	С 34-й недели беременности до родов	Снижение риска НМ на 10% (RR0,88; 95% д.и. 0,81–0,96). Снижение продолжительности второго периода родов
C. Sampselle, 1998 [124] N = 28	30 максимальных сокращений в день	От момента родов до 12 недель послеродового периода	Достоверных различий нет, возможно, маленькая выборка
S. Morkved, 2003 P. Hughes, 2001 C. Sampselle, 1998 [90, 113, 124] N = 2013	8–12 медленных сокращений (по 6–8 с), 3–4 быстрых (по 1 с), отдых 6 с 2 мин. 1–2 раза в день + занятие в группе 60 мин. 1 раз в неделю или 30 максимальных сокращений в день	От 12 недель до 6 месяцев после родов	Достоверных различий нет
P. Chiarelli, 2002 C. Sampselle, 1998 [75, 124] N = 2013	6 максимальных сокращений (по 3–6 с) 3 раза в день или 30 максимальных сокращений в день	От 6 до 12 месяцев после родов	Достоверных различий нет

*Когда заметна
только ваша уверенность*

МОЛИМЕД ПРЕМИУМ

Урологические прокладки



Создавая
здоровое будущее

Таким образом, выделение групп высокого риска по развитию нарушений мочеиспускания у беременных чрезвычайно важно и позволяет эффективно использовать лечебно-профилактическое действие комплексной поведенческой терапии.

Список литературы

- Bani D. Relaxin activates the L-arginine-nitric oxide pathway in vascular smooth muscle cells in culture [Text] / D. Bani, P. Failli, M. Grazia // Hypertension.— 1998.— Vol. 31.— p. 1240–47.
- Brown S.J., D. Gartland, S. Donath et al., 2011.
- Brummen H. J. How do the prevalences of urogenital symptoms change during pregnancy? / H. J. Brummen, H. W. Bruinse, J. G. Bom et al. // NeuroUrol. Urodyn.— 2006.— Vol. 25.— p. 135–9.
- Cardozo L. Pregnancy and childbirth [Text] / L. Cardozo, D. Staskin // Textbook of female Urology and Urogynaecology.—UK., 2002.— p. 977–994.
- Chapple C. Lower urinary tract symptoms in pregnancy [Text] / C. Chapple, S. MacDiarmid // Urodynamics made easy.— 2000.— Vol. 211.— p. 149–153.
- Cornu J.N., B. Merlet, O. Cussenot et al., 2010.
- Ekstrom A. Planned cesarean section versus planned vaginal delivery: comparison of lower urinary tract symptoms [Text] / A. Ekstrom, D. Altman, I. Wiklund // Int. Urogynecol. J. pelvic floor dysfunct.— 2008.— Vol. 19.— p. 459–465.
- FitzGerald M. Anatomic and functional changes of the lower urinary tract during pregnancy [Text] / M. FitzGerald, S. Graziano // Urol. Clin. North. Am.— 2007.— Vol. 34.— p. 7–12.
- Granese R. Urinary incontinence in pregnancy and in puerperium: 3 months follow-up after delivery [Text] / R. Granese, B. Adile // Minerva Ginecol.— 2008.— Vol. 60.— p. 15–21.
- Kristiansson P. Serum relaxin, symphyseal pain and back pain during pregnancy [Text] / P. Kristiansson, K. Svarsdudd, B. Schoultz // Am. J. Obstet. Gynecol.— 1996.— Vol. 175.— 1342–47.
- Meyer J. Informed consent, informed refusal and informed choices [Text] / J. Meyer // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2003.— Vol. 189.— p. 319–326.
- Minassian V. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors [Text] / V. Minassian, W. Stewart, G. Wood // Obstet. Gynecol.— 2008.— Vol. 111.— p. 324–331.
- Nygaard I. Should all women be offered elective cesarean delivery? [Text] / I. Nygaard, D. Cruikshank // Obstet. Gynecol.— 2003.— Vol. 102.— p. 217–219.
- Rotveit G. Urinary incontinence and age at the first and last delivery: the Norwegian HUNT/EPINCONT study [Text] / G. Rotveit, S. Hunskaar // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2006.— Vol. 195.— p. 433–438.
- Sibui M. The urinary tract in pregnancy [Text] / M. Sibi, R. Newton // Urogynecology and reconstructive pelvic surgery.— 2007.— Vol. 599.— p. 472–490.
- Thom D. N., J. S. Brown, M. Schembri et al., 2011.
- Viktrup L. Risk of stress urinary incontinence twelve years after the first pregnancy and delivery [Text] / L. Viktrup, G. Rotveit, G. Lose // Obstet. and gynecol.— 2006.— Vol. 108.— p. 248–254.
- Wen Y. Effect of relaxin on TGF-beta 1 expression in cultured vaginal fibroblasts from women with stress urinary incontinence [Text] / Y. Wen, Y. Zhao, M. Polan // Reprod. Sci.— 2008.— Vol. 15.— p. 312–320.
- Wennberg A.L., D. Altman, C. Lundholm et al., 2011.



iCONGRESS

11^й Конгресс Профессиональной Ассоциации Андрологов России

25-28 МАЯ 2016, ДАГОМЫС

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

- Генитальная хирургия
- Фармакотерапия и профилактика в урологии
- Комплексная и комбинированная терапия в урологии
- Нанотехнологии в андрологии
- Робот-ассистированные операции в уро-андрологии
- Нейроандрология
- Онкоурология
- Детская урология
- Лучевые методы диагностики и интервенционные методы лечения в уроандрологии
- Репродуктивная медицина Роль государства и СМИ в профилактике мужских заболеваний
- «Вклад андрологии в развитие российской урологии»
- «Андрологическая урология как важная составляющая общей урологии»
- «Особенности российской андрологии и самобытность ее развития»

WWW.ICONGRESS-PAAR.RU



iCONGRESS

Содержание микро-, макроэлементов, участвующих в обмене биогенных аминов, в головном мозге и печени новорожденных крысят в условиях антенатальной гипоксии и биохимической коррекции лактатом магния и пиридоксина

Е. М. Мешкова, ассистент кафедры биохимии¹

И. К. Томилова, д. м. н. зав. кафедрой биохимии¹

О. А. Громова, д. м. н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии¹, зам. директора по научной работе²

О. В. Гришина, к. б. н., доц. кафедры биохимии¹

¹ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

²Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО, г. Москва

Contents of trace elements and macronutrients involved in metabolism of biogenic amines in brain and liver of newborn rats in conditions of antenatal hypoxia and biochemical correction of magnesium lactate and pyridoxine

E. M. Meshkova, I. K. Tomilova, O. A. Gromova

The Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; the Russian Satellite Centre of the Institute of Trace Elements for UNESCO, Moscow; Russia

Резюме

В работе представлены экспериментальные данные о содержании микро- и макроэлементов в головном мозге и печени новорожденных крысят в условиях антенатальной гипоксии и его биохимической коррекции Магне В6. Выявленные нарушения минерального состава могут оказывать существенное влияние на обмен биогенных аминов. Проанализировано возможное влияние возникающих нарушений на становление и развитие неврологической и соматической патологии. Изменение микроэлементного состава на фоне применения Магне В6 в условиях гипоксии оказывает благоприятное защитное действие на клетки головного мозга.

Ключевые слова: микро-, макроэлементы, биогенные амины, головной мозг, печень, новорожденные крысята, гипоксия, Магне-В6.

Summary

The article presents experimental data about contents micro- and macroelements in brain and liver of newborn infant rats in the conditions of an antenatal hypoxia and his biochemical correction of Magne B6. The revealed violations of mineral structure can have significant effect on an exchange of biogenic amines. Change of the microelement status during treatment Magne B6 in hypoxic conditions has a favorable protective effect on cells of a brain.

Key words: micro- and macroelements, biogenic amines, brain, liver, hypoxia, newborn rats, Magne B6.

По статистическим данным, в России, странах Америки и Европы беременные женщины испытывают значительный дефицит в обеспеченности микро- и макроэлементами [7, 9], играющими важную роль в росте и развитии здорового ребенка. Начиная уже с внутриутробного периода, организм человека испытывает потребность в минеральных веществах, которые участвуют в протекании различных биохимических процессов, регулируют работу многих ферментных систем, обеспечивают антиоксидантную защиту и функционирование медиаторных систем головного мозга, в том числе и аминергических [6, 7, 9, 11]. Нарушение поступления микро- и макроэлементов

в организм плода может привести к тяжелым соматическим и неврологическим аномалиям развития. Дисбаланс минеральных веществ приводит к нарушению работы окислительно-восстановительных систем, клеточному энергодефициту, развитию дегенеративных процессов [1, 5, 9].

Одной из главных причин внутриутробной нутриентной недостаточности является антенатальная гипоксия, в первую очередь затрагивающая головной мозг и печень — органы, наиболее чувствительные к недостатку кислорода. Многими учеными ведется поиск препаратов, направленных на предупреждение развития гипоксического повреждения. С целью эффективной

профилактики пороков развития все больше внимания уделяется адекватному обеспечению микро- и макроэлементами, а также витаминами, необходимыми для усвоения и метаболизма минералов [6, 8, 12].

В клинической практике все чаще беременным женщинам назначают Магне В6. Витамин В₆ (пиридоксин) необходим в качестве кофактора для декарбоксилаз аминокислот, образующих биогенные амины (БА). Кроме того, витамин В₆ совместно с витамином В₁₂ и фолатами необходим для профилактики дефектов нервной трубки плода и других пороков развития, что особенно важно в первом триместре беременности, когда увеличивается потребность в пиридоксине.

Таблица 1
Содержание микроэлементов в головном мозге новорожденных крысят (мкг/г ткани)

Элемент	Без Магне В6		Введение Магне В6	
	Контроль, n = 10	Опыт, n = 10	Контроль, n = 10	Опыт, n = 10
Ca	21 643 ± 407	29 423 ± 467**	25 227 ± 670	22 057 ± 89**
Mg	2 601 ± 106	1 457 ± 370*	2 254 ± 37	1 715 ± 69**
K	8 401,3 ± 460	7 473 ± 59**	4 992 ± 180	8 117 ± 9**
P	3 953,4 ± 150	4 225 ± 98*	2 740 ± 41,8	3 546 ± 269**
Al	1 620 ± 105	3 730 ± 750**	1 225 ± 26	1 258 ± 51,6
Cu	23,98 ± 4,8	5,52 ± 0,16**	22,65 ± 0,12	9,64 ± 0,72**
Zn	610,6 ± 11,63	195,1 ± 12,5*	160,7 ± 38,6	220,7 ± 8,9*
Se	0,254 ± 0,01	0,137 ± 0,008**	1,77 ± 0,03	0,28 ± 0,01**
Mn	1,77 ± 0,06	0,131 ± 0,002**	0,138 ± 0,001	0,278 ± 0,01*
Fe	323,1 ± 19,1	526,5 ± 15,9**	362,4 ± 11,8	355 ± 14,3
Co	0,85 ± 0,05	0,68 ± 0,01**	0,21 ± 0,004	0,08 ± 0,003**
Li	0,257 ± 0,04	0,361 ± 0,05*	0,102 ± 0,07	0,263 ± 0,2**
Si	209 ± 19,0	21,7 ± 4,0**	219 ± 1,0	302 ± 23,0**
Cr	0,761 ± 0,007	0,176 ± 0,005**	0,081 ± 0,001	0,157 ± 0,011**
Pb	14,84 ± 1,8	18,85 ± 0,24**	13,53 ± 1,73	14,59 ± 0,58
B	10,41 ± 0,075	11,49 ± 0,12**	18,36 ± 10,09	48,49 ± 0,06**
Ba	10,95 ± 0,76	8,86 ± 0,08	8,25 ± 2,51	3,89 ± 0,31

Примечание. Достоверность различий между контролем и опытом в каждой группе:
 * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

В свою очередь, при критически низких значениях пиридоксина снижается усвоение магния [7], который играет существенную роль в метаболических процессах различных органов и систем. Для изучения дисмикроэлементозов и способов их коррекции используют различные экспериментальные модели по воспроизведению антенатальной гипоксии.

В связи с этим нами было изучено содержание макро- и микроэлементов в головном мозге и печени новорожденных крысят, развивавшихся в условиях нарушения маточно-плацентарного кровообращения (МПК) и его биохимической коррекции Магне В6.

Цель исследования

Изучить содержание макро- и микроэлементов в головном мозге и печени новорожденных крысят, развивавшихся в условиях нарушения МПК и его биохимической коррекции Магне В6.

Материал и методы

Экспериментальная модель нарушения маточно-плацентарного

кровообращения была воспроизведена на белых беспородных беременных крысах по методике М. М. Варгановой [2]. Часть самок после операции до конца периода гестации внутрижелудочно получали Магне В6 в дозе 10–15 мг/кг в сутки. Остальным крысам препарат не вводился. Микроэлементный состав головного мозга и печени исследовался у новорожденных крысят, разделенных на две группы, на вторые сутки после рождения. В первую группу включались новорожденные крысята, развивавшиеся в условиях нарушения маточно-плацентарного кровообращения (опытная группа). Вторая группа состояла из новорожденных крысят, развивавшихся без нарушения маточно-плацентарного кровообращения (контрольная группа).

Микро- и макроэлементный статус количественно исследовался методом эмиссионной спектрометрии с индукционно связанной аргонной плазмой сотрудниками независимого экспертно-аналитического совета по разработке и внедрению современных методов исследований

и анализа на базе кафедры неорганической и аналитической химии Российского государственного аграрного университета — Московской сельскохозяйственной академии имени К. А. Тимирязева и кафедры клинической и лабораторной диагностики Российского государственного медицинского университета Росздрава.

Статистическая обработка результатов проводилась по общепринятым методикам параметрической и вариационной статистики.

Результаты исследования.

Результаты исследования показали, что в головном мозге новорожденных крысят нарушение МПК привело к достоверному увеличению содержания Ca, P, Fe, Al, Li, V, Pb, B с одновременным понижением уровня Mg, Zn, Se, Na, K, Mn, Cr, Ba (табл. 1).

Выявленные изменения минерального состава нервной ткани могут оказывать существенное влияние на обмен КА. Микроэлементы не только контролируют интенсивность процессов образования, депонирования, выделения и обратного нейронального захвата медиаторов, но и участвуют в реализации их биологического действия, модулируя активность специфических к ним рецепторов.

В метаболизме БА первостепенное значение имеет кальций. Изменение содержания ионов Ca^{2+} является одним из механизмов регуляции активности ключевых ферментов синтеза БА. Высокая концентрация микроэлемента посредством кальмодулин-зависимой протеинкиназы II приводит к обратимому фосфорилированию Fe^{2+} -зависимых энзимов — фенилаланингидроксилазы (ФГ), тирозингидроксилазы (ТГ) и триптофангидроксилазы (ТПГ), что вызывает увеличение образования нейротрансмиттеров. Наличие свободного кальция внутри клетки является пусковым сигналом для секреции гормонов и медиаторов, так как именно его ионы индуцируют слияние синаптической везикулы с цитоплазматической мембраной

и высвобождение нейротрансмиттеров под влиянием нервного импульса [13]. В связи с этим происходящий в условиях кислородной недостаточности прирост содержания внутринейронального кальция, вероятно, вызывает увеличение скорости высвобождения аминов. В нервной системе микроэлемент оказывает модулирующее действие на активность рецепторов к катехоламинам (КА), серотонину (СН), обладающим возбуждающим и сосудосуживающим эффектом. Учитывая факт, что кальций сам оказывает прессорное влияние на стенку сосудов, повышенное содержание кальция способствует ишемическому повреждению нейронов вследствие усиления вазоконстрикции и инициации каскада апоптоза. Непосредственное повреждение и гибель нейронов сопровождается массивным выделением БА. При накоплении в клетке излишка микроэлемента образуется малорастворимая соль фосфата кальция, и прекращаются любая продукция и утилизация АТФ, необходимого для депонирования и обратного нейронального захвата КА.

Естественным антагонистом Са являются ионы магния, которые модулируют его внутриклеточную активность. Установлено, что интрацеллюлярный Mg^{2+} может ингибировать образование комплекса кальций-кальмодулин, тормозя тем самым активность кальций-зависимых ферментов. В организме человека нормальное соотношение Mg и Са 2 : 1; лучше 3 : 1–5 : 1 [5]. Выявленное нами понижение уровня Mg^{2+} , в соответствии с литературными данными, должно вызвать наибольший эффект кальция, оказывая тем самым опосредованное влияние на обмен нейромедиаторов. Доказано, что Mg участвует в синтезе нейромедиаторов, поскольку он необходим для получения активной формы витамина B₆ пиридоксальфосфата, кофермента специфических декарбоксилаз, катализирующих образование аминов. Участие магния в энергетическом обмене [5, 12] определяет непосредственную роль микроэлемента

в осуществлении депонирования и обратного нейронального захвата БА. В естественных условиях значительная часть медиаторов, освободившихся при нервном импульсе, возвращается обратно в клетку и хранится в цитоплазматических везикулах, содержащих БА в комплексе с АТФ, ионы магния, цинка, натрия, калия. Дефицит Mg^{2+} и АТФ, возникающий в клетках головного мозга при нарушении МПК, вероятно, приводит к снижению интрацеллюлярного запаса медиаторов и увеличению их выделения в синаптическую щель. Кроме того, нарушение синтеза АТФ вследствие недостатка магния в нейронах приводит к уменьшению обратного высокоафинного поглощения аминов. Для предотвращения накопления излишка нейротрансмиттеров в естественных условиях в клетках работает катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) — цитозольный фермент, катаболизирующий КА путем о-метилирования. Однако, если учесть, что реакция требует присутствия двухвалентного катиона Mg^{2+} , то следует ожидать понижения инактивации и накопления аминов.

В условиях интенсификации образования БА, происходящей при гипоксии, дефицит магния может способствовать переходу компенсаторного вазоспазма в патологический и развитию стойкого генерализованного перевозбуждения нейронов. Обладая сосудорасширяющим действием, в естественных условиях ионы магния способствуют вазопротекции, снижают чувствительность клеток эндотелия к вазоконстрикторным влияниям, восстанавливают нормальную сосудистую реактивность и артериальное давление [12]. Физиологические концентрации Mg^{2+} вызывают торможение процессов возбуждения в коре головного мозга. Нарушение баланса иона может привести к перевозбуждению или даже гибели нейронов за счет повышения проницаемости мембраны клетки для ионов Ca^{2+} , активации NMDA-рецепторов к глутамату и, как следствие, развитию эксайтоксичности.

Дефицит цитозольного магния является наиболее ранним маркером апоптоза нервных клеток.

Происходящее при гипоксии смещение баланса Mg и Са может привести к изменению работы электрогенного Na^+ -насоса, обеспечивающего проведение возбуждения, проницаемость мембран для некоторых веществ и синаптическую активность нейронов. Нарушение МПК приводит к достоверному снижению содержания ионов Na^+ и K^+ , что вызывает торможение Na^+ , K^+ -АТФазы и, как следствие, к увеличению клеточного объема, повышению проводимости и возбудимости мембраны, что связано с увеличением числа рецепторов, непосредственно взаимодействующих с медиаторами [3]. Однако при гипоксии возможно нарушение нейронального захвата КА-специфическим переносчиком пресинаптических нервных окончаний, активность которого зависит от концентрации ионов натрия и от аэробного и анаэробного энергетического метаболизма. Снижение синтеза АТФ и уровня Na^+ в нейронах приводит к уменьшению обратного поглощения медиаторов [14]. В то же время сами БА могут регулировать работу Na^+ -насоса. Имеются данные, показывающие, что НА уменьшает чувствительность Na^+ , K^+ -АТФазы к эндогенному кальцию, а по другим данным, высокие концентрации НА активирует фермент, вызывая его конформационные изменения [3].

Важную роль в формировании и развитии нервной системы, особенно в I триместр внутриутробного периода, играют ионы цинка. Элемент необходим для инвазии цитотрофобласта, а также для контроля экспрессии большинства генов человека, что является важным условием для нормального развития плода и вынашивания беременности [5]. Антенатальный дефицит микроэлемента способствует нарушению формирования нейроповеденческих реакций в грудном и раннем детском возрасте. Цинковая недостаточность в критические периоды развития мозга сопровождается

Таблица 2
Содержание микроэлементов в печени новорожденных крысят (мкг/г ткани)

Элемент	Без Магне В6		Введение Магне В6	
	Контроль, n = 10	Опыт, n = 10	Контроль, n = 10	Опыт, n = 10
Ca	13951,4 ± 2969,1	7423,7 ± 7134,9	6752,6 ± 6893	5535,4 ± 2253,5
Mg	336878,3 ± 65189	224504,2 ± 189198,8	236071,0 ± 272763,5	176798,7 ± 39516,5
K	4611,6 ± 842	8533 ± 2799	3401 ± 1043	5908,7 ± 2592,8
P	27169,2 ± 5790,8	16854,6 ± 16034,3	11667,7 ± 3676,7	19893,8 ± 11722,3
Al	7,4 ± 6,3	3 ± 1	4,2 ± 0,5	5,8 ± 1,9
Cu	19,4 ± 3,6	13,2 ± 3,3	18,3 ± 6,3	15,9 ± 2
Zn	333,7 ± 137,6	117,9 ± 20,3*	310,5 ± 211,2	276,4 ± 129
Se	38,4 ± 5,4	39,5 ± 16	36,6 ± 23,7	56,6 ± 52,5
Mn	0,080 ± 0,001	0,083 ± 0,007	1,249 ± 2,363	0,076 ± 0,007
Fe	424,5 ± 0,3	394,5 ± 21,2	373,2 ± 40,3	370,5 ± 14,8
Co	0,072 ± 0,002	0,048 ± 0,0250	0,039 ± 0,007	0,033 ± 0,005
Li	139,2 ± 9,1	80,3 ± 51,1	97,3 ± 60,1	90,2 ± 23,3
Si	460,8 ± 1,2	431,2 ± 285,9	544,0 ± 271,2	732,7 ± 809,0
Cr	0,573 ± 0,031	0,508 ± 0,125	0,517 ± 0,240	0,609 ± 0,130
Pb	3,6 ± 0,2	2,7 ± 0,9	3,1 ± 0,6	3,4 ± 1,5
B	6294 ± 2202,8	4039,9 ± 1873,1	5112,3 ± 1639,7	5751 ± 2002
Ba	4,5 ± 1,4	5,4 ± 1,7	6,8 ± 5,1	3,7 ± 1,5

Примечание: * — достоверность различий между контрольными и опытными группами, $P \leq 0,05$.

уменьшением объема головного мозга, общего числа нейрональных клеток, а также угнетением клеточного деления в период формирования крупных нейронов [9]. Zn играет важную роль в обеспечении когнитивных функций и модулирует активность рецепторов различных нейромедиаторов, особенно NMDA- и GABA-рецепторов, стабилизирует D_1 -дофаминовый рецептор [9]. В условиях гипоксии этот микроэлемент проявляет антиоксидантные свойства, уменьшает неспецифическую проницаемость клеточных мембран, предотвращает образование фиброза и оказывает антистрессорный эффект [9]. Между тем, обнаружено снижение концентрации цинка при нарушении МПК, что может привести к снижению активности Cu^{2+} -, Zn^{2+} -зависимой супероксиддисмутазы (СОД), усилению процессов ПОЛ и, как следствие, разрушению мембран клеток с массивным высвобождением БА. В связи с этим может произойти дополнительное усиление

спазма сосудистой стенки. С целью вазодилатации и увеличения кровотока в эндотелии кровеносных сосудов запускается образование окиси азота (NO) эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), активность которой зависит от содержания ионов Zn. Полученные нами данные о снижении уровня ионов цинка свидетельствуют, что при гипоксии процесс NO-зависимого расслабления нарушается [9].

Как упоминалось выше, одним из компонентов антиоксидантной системы является цинк- и медьзависимая СОД. Выявленное уменьшение концентрации ионов меди приведет к понижению активности ферментов, содержащих этот микроэлемент: дофамин- β -гидроксилазы, цитохром-С-оксидазы, аминоксидазы. Известно, что медь участвует в передаче нервного импульса, влияет на процессы биосинтеза и высвобождения нейропептидов.

В активации нейронов, постсинаптическом накоплении и высвобождении ДА участвует марганец,

уровень которого у новорожденных крысят опытной группы был снижен. Кроме того, имеются данные о роли элемента в обеспечении стабильности клеточной мембраны за счет существования Mn-зависимой СОД.

Существенную роль в метаболизме БА имеют ионы железа. Дефицит микроэлемента вызывает нарушение продукции нейромедиаторов СН, ДА, НА и развитие энергетического кризиса. Образование аминов происходит в цитоплазме клеток путем гидроксирования с участием ключевых Fe^{2+} -зависимых ферментов ФГ, ТГ и ТПГ. Учитывая обнаруженное повышение содержания железа, следует ожидать увеличения образования нейротрансмиттеров. В то же время избыток ионов двухвалентного железа способен вызывать активацию ПОЛ.

Для перевода ключевых ферментов синтеза БА в активную форму используется реакция фосфорилирования. Наблюдаемый прирост уровня P, необходимого для работы протеинкиназ, вероятно, является следствием недостатка кислорода, приводящего к разобщению окисления и фосфорилирования и, как следствие, снижению синтеза АТФ.

Не менее важным компонентом, участвующим в нейротрансмиттерном обмене, является селен, содержание которого в условиях антенатальной гипоксии понизилось. Микроэлемент участвует в продукции дофамина и NO в стриопаллидарной системе. Однако основная биологическая роль селена — участие в антиоксидантной защите клеток: минерал необходим для функционирования ферментов антиоксидантной защиты глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, на чем основано его нейропротективное действие, наиболее отчетливо проявляющееся в условиях церебральной ишемии [4]. Se активирует окислительно-восстановительные ферменты митохондрий и микросом, обладает защитным действием от тяжелых металлов, влияет на синтез АТФ [5].

Тем самым дисбаланс МЭ в головном мозге, возникающий при недостаточности МПК, способствует интенсификации обмена БА,

продолгованию и потенцированию их сосудосуживающего действия, что в условиях гипоксического повышения проницаемости сосудистой стенки, полнокровия и отека, с одной стороны, приводит к улучшению оксигенации ткани, с другой, может явиться фактором, утяжеляющим степень кислородной недостаточности. Кроме того, понижение микроэлементов — компонентов АОС — может привести к усилению процессов ПОЛ и, как следствие, вызвать усиленное повреждение мембран клеток.

Результаты исследования показали, что в печени новорожденных крысят антенатальная гипоксия не вызвала достоверных изменений в микроэлементном составе, за исключением содержания ионов Zn: наблюдается достоверное снижение концентрации данного металла. Однако в клетках печени имеется тенденция к понижению содержания основных МЭ: Ca, P, Fe, Al, Mg, Na, K, B, Se, Mn, Cr, Ba, Li (табл. 2).

Вероятно, в гепатоцитах новорожденных крысят происходит замедление метаболизма БА как за счет снижения их синтеза и депонирования, так и в силу уменьшения выделения и их инактивации. Выявленный дефицит микроэлементов способствует снижению адаптационных возможностей гепатоцитов, реализуемых посредством КА.

На фоне применения Магне В6 (табл. 1) в головном мозге новорожденных крысят, развивавшихся при НМПК, произошло уменьшение концентрации Ca, Fe, P, что, вероятно, влечет за собой снижение интенсивности синтеза БА и их выделения в синаптическую щель. В то же время выявляется повышение уровня Mg, Na, K, Zn, что должно вызвать увеличение процессов депонирования, пресинаптического захвата и инактивации нейротрансмиттеров. В головном мозге новорожденных крысят контрольной группы введение Магне В6 не вызвало изменений микроэлементного состава. Применение препарата нормализует баланс микроэлементов в нервной ткани опытных животных и благоприятно влияет

на обмен БА, оказывая защитное действие на клетки головного мозга, так как предотвращает чрезмерное накопление возбуждающих и сосудосуживающих нейромедиаторов, способных усугубить развитие гипоксии вследствие еще большего ухудшения кровоснабжения. Под влиянием Магне В6 в головном мозге новорожденных крысят, развивавшихся при нарушении МПК, произошло повышение концентрации микроэлементов, оказывающих антиоксидантное, антистрессорное и нейропротективное действия.

В печени новорожденных крысят применение Магне В6 не вызвало достоверных изменений (табл. 2): сохраняется тенденция к снижению основных микроэлементов — Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, Na, Li, однако уровни Se, K, P незначительно повысились, что может явиться фактором, замедляющим метаболизм БА. Недостаток микроэлементов, оказывающих антиоксидантное, антистрессорное и ангиопротекторное действия, способен усугубить развитие гипоксии гепатоцитов.

Выводы

1. Недостаточность МПК вызывает нарушение баланса микроэлементов в головном мозге новорожденных крысят, что может привести к интенсификации обмена БА и пролонгированию действия нейромедиаторов.
2. В условиях антенатальной гипоксии в гепатоцитах происходит изменение микроэлементного состава, способное вызвать замедление метаболизма БА.
3. Недостаточность МПК посредством смещения баланса микроэлементов в печени новорожденных крысят может способствовать снижению адаптационных возможностей гепатоцитов, реализуемых посредством КА, и усугубить развитие гипоксии.
4. Изменение микроэлементного состава на фоне применения Магне В6 в условиях гипоксии оказывает благоприятное защитное действие на клетки головного мозга.

5. Рекомендованные дозы Магне В6 в условиях гипоксии не оказывают существенного влияния на микроэлементный статус гепатоцитов.

Список литературы

1. Акарачкова Е. С., Вершинина С. В. Дефицит магния у неврологических пациентов: миф или реальность? // Русский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19. — № 15. — С. 943–947.
2. Вартанова М. М. Патогенез и профилактика синдрома отставания в развитии плода при плацентарной недостаточности и его отдаленные последствия: дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1984. — 462 с.
3. Васильева Е. М., Баканов М. И. Биохимические изменения при неврологической патологии. // Биомедицинская химия. 2005. Т. 51. Вып. 6. С. 581–602.
4. Громова О. А., Гоголева И. В. Селен — впечатляющие итоги и перспективы применения. // Медицина неотложных состояний. — 2010. — Т. 31. — № 6. — С. 124–128.
5. Новикова Л. Б., Громова О. А., Курамшина Д. Б. Роль микроэлементов при ишемическом инсульте. // Медицинский вестник Башкортостана. — 2010. — Т. 5. — № 4. — С. 156–160.
6. Рудакова Е. Б., Пилипенко М. А., Бурова О. М. Роль витаминно-минеральных комплексов в профилактике осложненной беременности. // Лечащий врач. — 2008. — № 5. — С. 72–74.
7. Сидорова И. С., Унанян А. Л. Первый триместр беременности: особенности течения и роль витаминно-минеральных комплексов. // Российский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19. — № 20. — С. 1223–1227.
8. Студеникин В. М. Поливитаминные препараты и витаминно-минеральные комплексы для беременных. // Лечащий врач. — 2007. — № 4. — С. 63–65.
9. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И. Цинк в нейробиологии и нейродиетологии. // Лечащий врач. — 2012. — № 1. — С. 44–47.
10. Тутельян В. А., Мазо В. К., Ширин Л. И. Значение селена в полноценном питании человека // Гинекология. — 2002. — N 2. — С. 88–90.
11. Хашукоева А. З., Хлынова С. А., Хашукоева З. З., Карелина Л. А. Роль магния в жизни женщины. // Лечащий врач. — 2015. — № 3. — С. 54–57.
12. Чуканова Е. И. Применение магния (Магнерот) в лечении сосудистых заболеваний. // Трудный пациент. 2008. Т. 6. № 5–6. С. 4–8.
13. Gillespie J. S. Uptake of noradrenaline by smooth muscle. // Brit. med. Bull. — 1973. — Vol. 29. — № 2. — P. 136–143.
14. O'Neill C. M., Ball S. G., Peter F. T. Effects of Ischaemic Conditions on Uptake of Glutamate, Aspartate, and Noradrenaline by Cell Lines Derived from the Human Nervous System. // Journal of Neurochemistry. 1994. Vol. 63. № 2. P. 603–611.



Особенности лапароскопической и робот-ассистированной сакрокольпопексии при хирургической коррекции пролапса гениталий

А. А. Попов, д.м.н., проф.; К. В. Атрошенко; Т. Н. Мананникова, к.м.н.; А. А. Федоров, к.м.н.; С. С. Тюрина, к.м.н.; А. А. Коваль; Р. А. Барто; А. А. Головин

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

Features of laparoscopic and robotic-assisted sacrocolpopexy in treatment of patients with genital prolapse

A. A. Popov, K. V. Atroshenko, T. N. Mannanikova, A. A. Fyodorov, S. S. Tyurina, A. A. Koval, R. A. Barto, A. A. Golovin
The Moscow Region Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Резюме

Пролапс гениталий представляет собой важную медико-социальную проблему. «Золотым стандартом» хирургического лечения апикального пролапса является сакрокольпопексия (SCP). Среди малоинвазивных доступов данной операции выделяют лапароскопическую (LsSCP) и робот-ассистированную сакрокольпопексию (RASCP). К преимуществам RASCP можно отнести точность манипулирования, относительную простоту обучения манипулирования на хирургическом роботе, возможность работы в труднодоступных местах женского таза. Недостатки RASCP: более продолжительное время работы в операционной и интенсивность послеоперационной боли по сравнению с обычной лапароскопией. Срок госпитализации, кровопотеря, осложнения, анатомические и функциональные результаты значительно не отличаются от таковых при LsSCP.

Ключевые слова: пролапс гениталий, сакрокольпопексия, малоинвазивная хирургия, робот-ассистированная хирургия.

Summary

Pelvic organ prolapse (POP) is important medico-social problem. Sacrocolpopexy is the gold standard in the treatment of apical prolapse. Most often minimally invasive approaches of SCP are laparoscopic and robot-assisted access. Advantages of RASCP are effective ergonomics, easiness of manipulation, short learning curve, the feasibility of manipulation in deep pelvic floor areas. However, disadvantages are long operation time and increased postoperation pain compared with the conventional laparoscopic approach. Length of hospital stay, blood loss, complications, anatomical and functional outcomes don't particularly differ between laparoscopic and robot-assisted procedures.

Key words: genital prolapsed, sacrocolpopexy, minimally invasive surgery, robot-assisted surgery.

Введение

Опущение и выпадение внутренних половых органов (ОиВВПО) представляет собой гинекологическую патологию, при которой органы малого таза пролабируют в просвет влагалища или выходят за пределы половой щели на поздних стадиях [1]. В течение нескольких десятилетий данная патология остается актуальной проблемой не только для гинекологов, но и для врачей смежных специальностей [2, 3, 4].

ОиВВПО в основном распространено среди пожилых женщин, но может диагностироваться и в репродуктивном возрасте, усугубляться с течением времени [5, 6, 7]. Каждая четвертая женщина старше 60 лет имеет различные формы генитального пролапса [3, 8], при этом каждая девятая женщина старше 60 лет

оперируется по поводу ОиВВПО и (или) стрессовой формы недержания мочи [9]. В США и в Европе общее количество женщин, страдающих пролапсом гениталий, составляет 36 млн [10]. По поводу данной патологии в США ежегодно выполняются более 200 тыс. оперативных вмешательств [11], а частота хирургической коррекции ОиВВПО колеблется от 1,5 до 4,9 случая на тысячу женщин ежегодно [12, 13, 14]. В России распространенность пролапса гениталий у женского населения старше 50 лет составляет 40% [15, 16] и занимает третье место среди показаний к плановому оперативному лечению [3, 17, 18]. В связи с увеличением продолжительности жизни женщин отмечается рост ОиВВПО, тенденция к «омоложению» заболевания,

увеличивается число осложненных и рецидивирующих и форм данной патологии [16, 19, 20].

Среди факторов риска развития ОиВВПО выделяют роды, пожилой возраст и ожирение [3]. Ряд работ доказывают, что пациентки с избыточной массой тела и ожирением наиболее подвержены возникновению ОиВВПО [21, 22], а необходимость в оперативном лечении генитального пролапса у женщин с индексом массы тела (ИМТ) более 26 кг/м² значительно возрастает по сравнению с женщинами с низкими значениями ИМТ [23]. Большинство исследователей считают вагинальные роды пусковым моментом в возникновении несостоятельности тазового дна в связи с травматизации структур тазовой диафрагмы [24, 25]. Травма тазового

дна при родах через естественные родовые пути наблюдается в 6,5–50% случаев [26, 27]. Следует понимать, что и «нетравматичные» роды могут формировать пролапс гениталий за счет скрытых повреждений диафрагмы таза [28, 29].

Условно можно выделить три теории формирования ОиВВПО:

1. необратимые изменения в *mm. levator ani*, которые подтверждают при электромиографии, позволяющей выявить нервно-мышечные нарушения тазового дна [30];
2. несинхронное функционирование *mm. levator ani* в результате нарушения их иннервации на уровне спинного мозга или непосредственно мышечной травмы в родах [31];
3. интегральная теория, которая была разработана Р. Е. Рапа Petros и У. Ulmsten в 1996 году [31]. Ее суть заключается в том, что подвергшиеся перерастяжению связки влияют на формирование генитального пролапса и приводят к дисфункции тазового дна. Например, в подавляющем большинстве случаев растяжение крестцово-маточных связок приводит к формированию ректальной инвагинации, обструктивной дефекации, никтурии, «идеопатическому» недержанию кала, тазовых болей и ургентным расстройствам мочеиспускания [33, 34]. Правильная анатомия и физиологичное функционирование органов малого таза достигаются за счет совместного действия в тазовом дне трех разнонаправленных сил: в направлении впереди действуют передние пучки *mm. levator ani*; сзади — задние пучки *mm. levator ani*; книзу — *mm. longitodinalis recti*. Равновесие между данными разнонаправленными силами согласно интегральной теории обеспечивается только при адекватном функционировании связочного аппарата тазового дна.

Методы лечения

Наиболее распространенным методом консервативного лечения ОиВВПО является применение

пессариев. Они в основном нашли свое применение среди пожилых, соматически ослабленных женщин. В настоящее время неоспорим тот факт, что хирургическая коррекция генитального пролапса является основным методом лечения ОиВВПО [35, 36, 37]. На данный момент насчитываются от 200 до 500 вариантов оперативного лечения данной патологии [38, 39, 40]. Такое число оперативных вмешательств объясняется высокой частотой рецидивов пролапса гениталий, нарушений функции прямой кишки и мочевого пузыря, сексуальных расстройств [35, 40], которые встречаются у каждой третьей пациентки в течение трех лет после хирургической коррекции [33, 41].

Особое место занимают пациентки с выпадением купола влагалища, ранее перенесшие экстирпацию матки (от 0,3 до 45%). Наиболее распространенной хирургической методикой коррекции выпадения купола влагалища, выполняемой вагинальным доступом, является сакроспинальная фиксация, при которой купол влагалища фиксируется к сакроспинальной связке, как правило, справа или реже с обеих сторон. Данная операция высокоэффективна, однако существует риск формирования цистоцеле, повреждения пудендального сосудисто-нервного пучка. При лапаротомном доступе свод влагалища фиксируется к брюшной стенке, связкам Куппера или к продольной пресакральной связке на уровне промонториума. Несмотря на то что лапаротомный доступ несколько превосходит влагалищный по анатомическим результатам, он сопряжен с большей травматичностью и, как следствие, требует более продолжительного срока госпитализации [42].

«Золотым стандартом» хирургической коррекции апикального пролапса гениталий с использованием сетчатого импланта, по мнению ряда авторов, является сакрокольпопексия (SCP) [43, 44, 45, 46].

Первая лапаротомная SCP была выполнена в Париже в 1957 году специалистами Huguier и Scali [46, 47]. С целью ликвидации

выраженного натяжения между влагалищем и продольной пресакральной связкой в 1962 году впервые стали использовать синтетический имплант.

В настоящее время SCP выполняется абдоминальным, лапароскопическим и робот-ассистированным доступами. Техника лапароскопической SCP (LsSCP) впервые была описана Wattiez в 1991 году [48].

Хорошие анатомические результаты отмечены в 74–98% случаях и, в отличие от вагинальной сакроспинальной фиксации, значительно реже наблюдаются рецидивы пролапса и диспареуния [49].

К преимуществам лапароскопии следует отнести лучшую визуализацию анатомических структур за счет увеличения изображения, удобство выполнения гемостаза и диссекции тканей.

При лапароскопии по сравнению с абдоминальным доступом снижается травматизация тканей и интенсивность боли в послеоперационном периоде, короче сроки госпитализации и реабилитации. Среди недостатков можно выделить более продолжительное время операции и кривой обучения хирургической бригады [50].

Особое место в развитии малоинвазивной хирургии с 1999 года занимает робототехника, позволяющая выполнять сложные оперативные объемы в труднодоступных анатомических областях [51].

Техника выполнения LsSCP и робот-ассистированной сакрокольпопексии (RASCP)

После вхождения в брюшную полость выполняется широкое вскрытие заднего листка париетальной брюшины от позади-маточного пространства до мыса крестца. Разрез брюшины производится латерально вправо от брыжейки сигмовидной кишки. Далее до промежностного тела вскрывается ректовагинальное клетчаточное пространство, проводится идентификация *m. pubococcygeus* с двух сторон. Из сетчатого протеза размерами 15 × 15 см (желательно использовать полипропилен типа

I по классификации Amid [52] с индексом soft) выкраиваются задний лоскут размером 15 × 8 см и передний лоскут размером 3 × 5 см (рис. 1). Край I лоскута лигатурами (не рассасывающийся плетеный материал) фиксируется к *m.pubococcygeus* с обеих сторон, крестцово-маточным связкам и куполу влагалища или задней поверхности шейки матки. Край II лоскута фиксируется к передней стенке влагалища, передней поверхности купола влагалища или культы шейки матки, а также к I лоскуту. Свободный конец I лоскута в состоянии умеренного натяжения фиксируется к продольной пресакральной связке. Конечный вид протеза имеет Y-образную форму (рис. 2). Далее выполняется перитонизация.

Этапы SCP изображены на рисунке 3.

Обсуждение

Операция SCP идеально подходит для коррекции пролапса у сексуально активных женщин, поскольку риск возникновения тазовых болей, протрузии сетки, диспареунии минимален. Данные осложнения нередко возникают после вагинальной коррекции ОиВВПО с применением сетчатых протезов.



Рисунок 1. Задний и передний сетчатые лоскуты, применяемые при SCP.

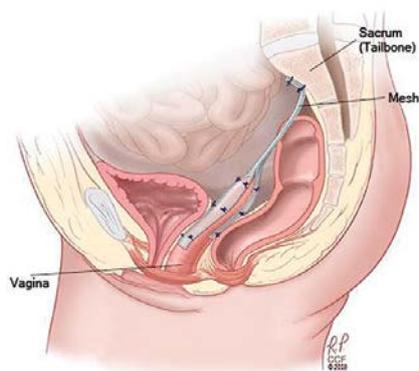


Рисунок 2. Конечный вид протеза при SCP.

Начиная с апреля 2005 года, роботическая система da Vinci нашла свое применение в гинекологии, в том числе и в лечении пролапса гениталий [53].

M. N. Akl et al. [54] описали результаты 80 выполненных RASCP. Среднее операционное время составило 197,9 минуты и с каждой последующей операцией уменьшалось. Уже после 10 подобных хирургических вмешательств время операции сократилось на 25,4%, что подтверждает простоту обучения операционной бригады вмешательствам, выполняемым с помощью робототехники.

Daneshgard et al., оценивая анатомические результаты RASCP, получили значительное улучшение анатомических и функциональных показателей [55]. В нашем исследовании получены схожие результаты.

Выполнение SCP лапароскопическим или роботическим доступами по сравнению с открытым вмешательством сопровождалось минимальной кровопотерей, укорочением восстановительного периода после операции, снижением интенсивности болевого симптома, сокращением срока госпитализации на 5–6 суток [56].

К недостаткам RASCP следует отнести дополнительное время на осуществление докинга (установки консоли пациента). Некоторыми исследователями отражена

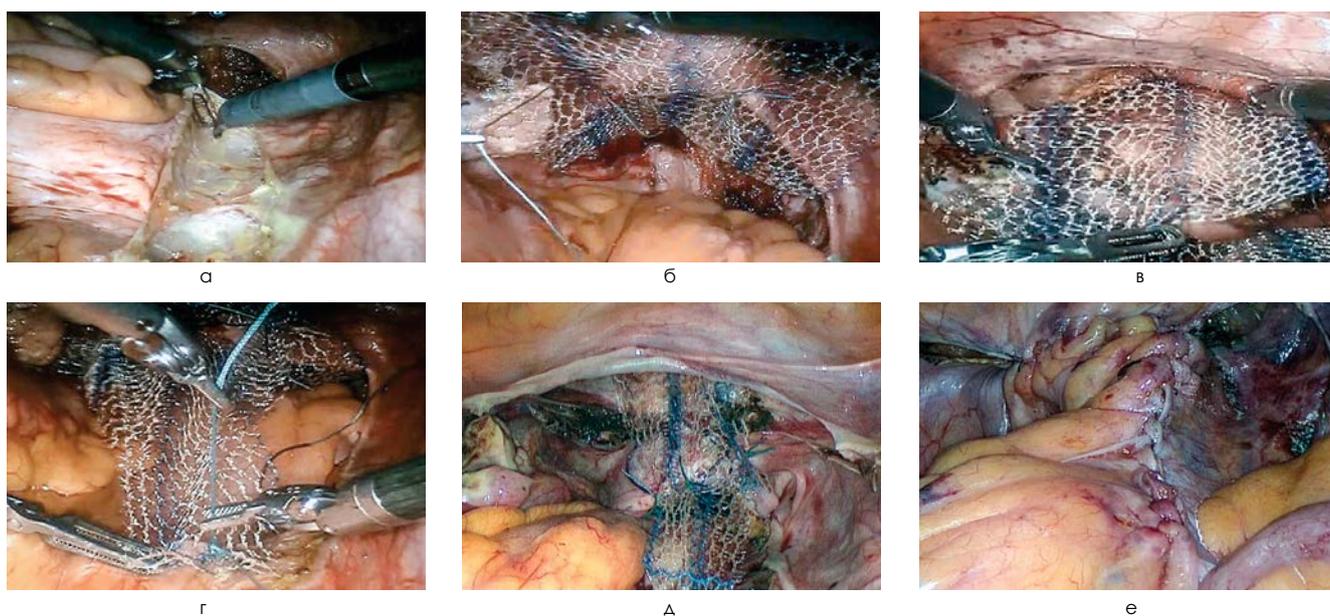


Рисунок 3. Этапы выполнения LsSCP и RASCP: а) вскрытие листка брюшины и последующая мобилизация продольной пресакральной связки; б) фиксация задней части сетчатого имплантата к пучкам *mm. levator ani*; в) фиксация передней части сетчатого имплантата к передней поверхности культы шейки матки; г) фиксация сетчатого протеза в области промонториума к продольной пресакральной связке; д) общий вид прификсированного сетчатого протеза; е) перитонизация.

значительная разница анестезиологического и операционного времени между LsSCP и RASCP (+67 минут разница; 95-процентный доверительный интервал [ДИ] 43–89; $p < 0,001$) [57].

Увеличение количества и диаметра используемых троакаров при RASCP по сравнению с LsSCP, увеличение времени операции в роботической группе объясняют более выраженный послеоперационный болевой симптом, что требует применения нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 3–5 недель (в среднем в роботической группе 20 дней, в лапароскопической — 11 дней; $p < 0,005$) [57].

При RASCP по сравнению с LsSCP ряд исследователей отмечали меньший объем кровопотери. Это объясняется наличием таких преимуществ роботической хирургии, как трехмерная визуализация; увеличение точности движений; использование инструментов, обладающих широкой амплитудой движений и способных осуществлять манипуляции в труднодоступных областях малого таза [58].

Одним из осложнений SCP является формирование эрозии влагалища, которое преимущественно встречается у пациенток с выполненной симультанно экстирпацией матки. У женщин, перенесших супрацервикальную гистерэктомию, данное осложнение диагностировано не было [59]. Данные различных исследований показывают, что возникновение этого осложнения не зависит от доступа [60], а авторы рекомендуют избегать одновременной экстирпации матки при SCP. В тех случаях, когда не представляется возможным сохранить культю шейки матки, следует формировать купол влагалища двухрядным швом и избегать контакта протеза с линией швов.

По сравнению с абдоминальной SCP после LsSCP и RASCP отмечено меньше случаев формирования рецидивных форм ОиВВПО, что может быть объяснено более детализированным выделением анатомических структур, к которым

фиксируется сетчатый протез [53]. Различий в количестве рецидивов пролапса гениталий после LsSCP и RASCP не отмечено [57].

Заключение

К наиболее важным преимуществам RASCP следует отнести эргономичность работы хирурга, относительную легкость обучения роботической хирургии, трехмерное изображение, возможность работать в труднодоступных областях малого таза, упрощение наложения хирургических швов.

К недостаткам RASCP по сравнению с LsSCP следует отнести более продолжительное время операции и анестезии, более выраженный послеоперационный болевой синдром.

Следует рекомендовать LsSCP и RASCP для хирургической коррекции преимущественно апикального пролапса как высокотехнологичную операцию с отличными анатомическими и функциональными результатами.

Список литературы

1. Беженарь В. Ф., Богатырева Е. В., Павлова Н. Г. и др. Под ред. Э. К. Айламазян. Пропалс тазовых органов у женщин: этиология, патогенез, принципы диагностики. Пособие для врачей. СПб.: Изд-во Н-Л. 2010.— с. 48.
2. Радзинский В. Е. Перинеология: Кол. Монография. Изд. Второе, испр. и доп.— М.: РУДН, 2010.— 372 с.
3. Слободянюк Б. А. Сравнительный анализ лапароскопического и вагинального доступов при лечении генитального пролапса с использованием синтетических материалов: Дис. канд. мед. наук.— М., 2009, с. 3–20.
4. Chow D., Rodríguez V. Epidemiology and prevalence of pelvic or anal prolapse. // *Curr. Opin. Urol.* — 2013. — Vol. 23. — № 4. — P. 293.— 298.
5. Ищенко А. И., Александров Л. С., Иванов А. П., и др. Патоморфологические основы тазового пролапса. // *Медицина и экология.* — 2013. — № 4. — С. 32–39.
6. Минович Е. Д., Гребельная Н. В., Митюков В. А. и др. Причины возникновения пролапса тазовых органов у женщин в различные периоды жизни. // *Таврический медико-биологический вестник.* — 2013. — Т. 16. — № 2. — С. 72–75.
7. E uña-Pons M., Fillol M., Pascual M. A. Pelvic floor symptoms and severity of pelvic organ prolapse in women seeking care for pelvic floor problems. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2014. — Vol. 177. — P. 141–145.

8. Пушкарь Д. Ю., Гумин Л. М. Тазовые расстройства у женщин. М: Мед Пресс Информ 2006; 254.
9. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapsed and urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 1997 Apr; 89 (4): 501–6.
10. Mentor (Nasdaq: MNTR). // Presentation at Merrill Lynch Global Medical Device Conference. 2006.
11. Boyles S, Weber A, Meyn L. Procedures for pelvic organ prolapse in the United States, 1979–1997. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 108–115.
12. Brown JS, Waetjen LE, Subak LL, Thom DH, Van den Eeden S, Vittinghoff E. Pelvic organ prolapse surgery in the United States, 1997. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186: 712–6.
13. Boyles S, Weber A, Meyn L. Procedures for pelvic organ prolapse in the United States, 1979–1997. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 108–115.
14. Mant J., Painter R., Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: observation from the Oxford Planning Association Study. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 104: 579–585.
15. Краснополяский В. И., Буянова С. Н., Щукина Н. А. и др. Хирургическое лечение больных с опущением и выпадением внутренних половых органов и профилактика опущения купола влагалища после гистерэктомии. *Рос. вестн. акуш-гин* 2006; 4: 66–71.
16. Краснополяский В. И., Попов А. А., Буянова С. Н. и др. Синтетические материалы в хирургии тазового дна. *Акуш. и гин.* 2003; 6: 36–38.
17. Афанасова Е. П. Реконструктивно-пластические операции на тазовом дне при пролапсе гениталий: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— М., 2011.— 19 с.
18. Грищенко О. В., Бобрицкая В. В., Васильева И. А. и др. Оценка тяжести пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста и возможности его нехирургической коррекции. // *Таврический медико-биологический вестник.* — 2012. — Т. 15. — № 2. — Ч. 1. — С. 83–85.
19. Кулаков В. И. Акушерско-гинекологические факторы риска недержания мочи у женщин. // *Акуш. и гинек.* — 2005. — № 3. — С. 32–36.
20. Пушкарь Д. Ю., Гумин Л. М. Тазовые расстройства у женщин. М: Мед Пресс Информ 2006; 254.
21. Whitcomb E. L. et al. Prevalence and degree of bother from pelvic floor disorders in obese women. // *International Urogynecology Journal.* — 2009. — Vol. 20. — № 3. — P. 289–294.
22. Dolan L. M., Hilton P. Obstetric risk factors and pelvic floor dysfunction 20 years after first delivery. // *International urogynecology journal.* — 2010. — Vol. 21. — № 5. — P. 535–544.
23. Moalli P, Jones S, Meyn L, Zyczynski H. Risk factors as associated with pelvic floor disorders in women undergoing surgical repair. *Obstet Gynecol* 2003. — Vol. 101, № 5, pt. 1. — P. 869–874.

24. Bortolini M. A., Drutz H. P., Lovatsis D. et al. Vaginal delivery and pelvic floor dysfunction: current evidence and implications for future research. // *International urogynecology journal*.— 2010.— Vol. 21.— № 8.— P. 1025–1030.
25. Sagili H., Pramy N., Prabhu K. et al. Are teenage pregnancies at high risk? A comparison study in a developing country. // *Arch. Gynecol. Obstet.*— 2012.— Vol. 285.— № 3.— P. 573–7.
26. Ахвледиани К. Н., Логутова Л. С., Петрухин В. А., Мельников А. П., Чечнева М. А., Башакин Н. Ф., Коваленко Т. С. и др. Современный взгляд на оперативные вагинальные роды. // *Российский вестник акушера-гинеколога*.— 2009.— Т. 3.— С. 53–57.
27. Elenskaia K., Thakar R., Sultan A. H., et al. Effect of childbirth on pelvic organ support and quality of life: a longitudinal cohort study. // *Int. Urogynecol. J.*— 2013.— Vol. 24.— № 6. P. 927–937.
28. Крижановская А. Н. Патогенез и ранняя диагностика несостоятельности тазового дна после физиологических родов. // Автореф. дисс. канд. мед. наук.— М., 2012.— 25 с.
29. Kepenekci I., Keskinilic B., Akinsu F. et al. Prevalence of pelvic floor disorders in the female population and the impact of age, mode of delivery, and parity. // *Diseases of the Colon & Rectum*.— 2011.— Vol. 54.— № 1.— P. 85–94.
30. Vodusek D. B. The role of electrophysiology in the evaluation of incontinence and prolapsed. // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*— 2002.— Vol. 10.— P. 509–514.
31. Messelink B, Benson T, Berghmans B, et al. Standardization of terminology of pelvic floor muscle function and dysfunction: Report from the pelvic floor clinical assessment group of the international continence society. *Neurourol. Urodyn.* 2005; 24: 374–80.
32. Petros P. E. Mixed urinary incontinence — time to uncouple urgency from stress? *Int. Urogynecol. J.* 2011. Vol. 22, N8. P. 919–921.
33. Petros P. E., Richardson PA. TFS posterior sling improves overactive bladder, pelvic pain and abnormal emptying, even with minor prolapse. A prospective urodynamic study. *Pelviperrineology* 2010; 29: 52–55.
34. Petros PE, Swash M. The Musculoelastic Theory of anorectal function and dysfunction. *J. Pelviperrineol.* 2008; 27: 89–93.
35. Краснополюский В. И., Буянова С. Н., Иоселиани М. Н., Петрова В. Д. Диагностика и выбор метода хирургической коррекции недержания мочи при пролапсе гениталий у женщин. *Акуш. и гин.* 2000; 1: 29–32. Радзинский В. Е. Перинеология. М: МИА 2006; 64–124.
36. Макаева З. З. Особенности пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дисс... канд. мед. наук.— М., 2005.— 21 с.
37. Марилова Н. А. Влияние повторных родов на состояние тазового дна.— Автореф. канд. мед. наук.— М., 2007.— 20 с.
38. Буянова С. Н., Петрова В. Д., Шагинян Г. Г., Смольнова Т. Ю. Эффективность различных методов лечения женщин с пролапсом гениталий, осложненным недержанием мочи. *Журн. акуш. и жен. бол.* 2004; 49:4: 26–27.
39. Slieker-ten Hove M. C., Pool-Goudzwaard A. L., Eijkemans M. J. et al. The prevalence of pelvic organ prolapse symptoms and signs and their relation with bladder and bowel disorders in a general female population. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2009; 20: 9: 1037–1045.
40. Sze E. H. M., Karam M. M. Transvaginal repair of vault prolapse: a review. *Obstet. Gynec.* 1997; 89: 466–475.
41. Stein T. A., Kaur G., Summers A. Comparison of bony dimensions at the level of the pelvic floor in woman with and without organ prolapse. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2009.— Vol. 3.— № 241.— P. 1–5.
42. Benson JT, Lucente V, McClelland E. Vaginal versus abdominal reconstructive surgery for the treatment of pelvic support defects: A prospective randomized study with long-term outcome evaluation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 175: 1418–1422.
43. Cosson M., Rajabally R., Bogaert E. et al. Laparoscopic sacrocolpopexy, hysterectomy, and burch colpo suspension: feasibility and short-term complications of 77 procedures. *JSL* 2002; 6: 2: 115–119.
44. Sarlos D., Brandner S., Kots L. et al. Laparoscopic sacrocolpopexy for uterine and post-hysterectomy prolapse: anatomical results, quality of life and perioperative outcome—a prospective study with 101 cases. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2008; 19: 10: 1415–1422.
45. Salvatores M., Pellegrini P., Botchorishvili R. et al. Promontofixazione laparoscopica: valutazione di 100 casi. *Minerva Ginecol.* 2006; 58: 5: 405–410.
46. Gadonneix P., Ercoli A., Salet-Lizée D. et al. Laparoscopic sacrocolpopexy with two separate meshes along the anterior and posterior vaginal walls for multicompartiment pelvic organ prolapse. *Jam. Ass. Gynecol. Lap.* 2004; 11: 1:29–35.
47. Huguier J, Scali P. Posterior suspension of the genital axis on the lumbosacral disc in the treatment of uterine prolapse. *PresseMed.* 1958; 66: 781–784.
48. Wattiez A, Boughizane S, Alexandre F, Canis M, Mage G, Pouly JL, Bruhat MA. Laparoscopic procedures for stress incontinence and prolapse. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1995; 7: 317–321.
49. Maher C, Baessler K, Glazener CM, Adams EJ, Hagen S (2010) Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 14 (4): CD004014.
50. Hsiao KC, Latchamsetty K, Govier FE, Kozlowski P, Kobashi KC. Comparison of laparoscopic and abdominal sacrocolpopexy for the treatment of vaginal vault prolapse. *J. Endourol.* 2007; 21: 926–30.
51. Федоров А. В., Кригер А. Г., Берелавичус С. В., Ефанов М. Г., Горин Д. С. Робот-ассистированные операции в абдоминальной хирургии. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова* 2010; 1: 16–19.
52. Amid PK — Classification of biomaterials and their related complications in abdominal wall hernia surgery. *Hernia* 1997; 1 (1): 15–2.
53. Mohamed N. Akl, Jaime B. Long, Dobie L. Giles, Jeffrey L. Cornella, Paul D. Pettit, Anita H. Chen, Paul M. Magtibay. Robotic-assisted sacrocolpopexy: technique and learning curve. *Surg. Endosc.* (2009) 23: 2390–2394.
54. Akl MN, Long JB, Giles DL, Cornella JL, Pettit PD, Chen AH, Magtibay PM. Robotic-assisted sacrocolpopexy: technique and learning curve. *Surg. Endosc.*, 2009, 23: 2390–2394.
55. Daneshgari F, Kefer JC, Moore C, Kaouk J. Robotic abdominal sacrocolpopexy/sacroteropexy repair of advanced female pelvic organ prolapse (POP): utilizing POP-quantification-based staging and outcomes. *BJU Int.*, 2007, 100: 875–879.
56. David S. Dimarco, George K. Chow, Matthew T. Gettman, Daniel S. Elliott. Robotic-assisted laparoscopic sacrocolpopexy for treatment of vaginal vault prolapse. *Urology* 63 (2), 2004; 373–376.
57. Paraiso, Marie Fidela R. MD; Jelovsek, J. Eric MD; Frick, Anna MD, MPH; Chen, Chi Chung Grace MD; Barber, Matthew D. MD, MHS. Laparoscopic Compared With Robotic Sacrocolpopexy for Vaginal Prolapse: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*: November 2011.— Volume 118.— Issue 5.— P. 1005–1013.
58. Nibal Awad, Suzana Mustafa, Amnon Amit, Michael Deutsch, Joseph Eldor-Itskovitz, Lior Lowenstein. Implementation of a new procedure: laparoscopic versus robotic sacrocolpopexy. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2013, 287: 1181–1186.
59. Osmundsen, Blake C. MD, MCR; Clark, Amanda MD, MCR; Goldsmith, Crystal MD; Adams, Kerrie MD; Denman, Mary Anna MD, MCR; Edwards, Renee MD, MBA; Gregory, William Thomas MD. Mesh Erosion in Robotic Sacrocolpopexy. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*: March/April 2012.— Volume 18.— Issue 2.— P. 86–88.
60. Richard K. Lee, Alexandre Motttrie, Christopher K. Payne, David Waltregny. A Review of the Current Status of Laparoscopic and Robot-assisted Sacrocolpopexy for Pelvic Organ Prolapse. *European Urology*, Volume 65 Issue 6, June 2014, Pages 1128–1137.



Железо и беременные женщины совместимы

В настоящее время в мире у двух миллиардов жителей планеты наблюдают недостаток микроэлементов. Наиболее распространены железодефицитные состояния (ЖДС) с максимальным риском возникновения у беременных женщин (до 75%)^{1,2}.

Когда чем больше железа, тем лучше

ЖДС определяют как недостаточное содержание железа в организме, которое возникает в случаях кровопотери, или если потребность в железе превышает поступающее в организм количество этого микроэлемента. За рубежом ЖДС регистрируют у 20–30% беременных женщин, в России данный показатель составляет 20–80%³.

Развитие ЖДС во время беременности обусловлено резким увеличением потребности в железе, особенно в III триместре, когда каждый день необходимы около 3–5 мг в сутки этого микроэлемента. Общее количество железа, расходуемое за весь период беременности, находится в диапазоне от 480 до 1150 мг. Только на развитие плода и плаценты необходимы 150 мг железа⁴ и еще 200 мг на восполнение кровопотерь во время родов. Будущий ребенок во внутриутробном периоде «потребует» 400–500 мг железа. Сходный объем (320–500 мг) железа значим для различных физиологических процессов (увеличение общего объема плазмы крови, количества эритроцитов)^{5,6}.

Чтобы справиться с данными расходами, женщина к моменту беременности должна «накопить» не менее 500 мг железа, однако это удастся только в 20% случаев⁷. По словам доктора медицинских наук, профессора М. Б. Хамошиной, дефицит железа у женщин к моменту беременности может быть обусловлен обильными менструациями (с потерями крови более 80–100 мл каждый месяц), частота которых в женской популяции составляет в среднем 4–9%. Как правило, с указанной проблемой, которая начинается еще в пубертатном периоде, обращается за помощью к специалисту только каждая десятая женщина. Поэтому не случаен тот факт, что примерно половина женщин лишены запасов железа, достаточных для адекватного «переживания» беременности⁸, и медицинские специалисты сталкиваются с проблемой ЖДС.

От дефицита до анемии один шаг

Для течения ЖДС характерны предлатентный (уменьшение тканевых запасов железа) и латентный (полное истощение запасов железа в депо) периоды. В последнем случае беременные женщины отмечают слабость и головокружение, сухость и шелушение кожи, истончение и ломкость волос и ногтей. Тем не менее при дефиците железа лабораторные показатели (уровень гемоглобина, количество эритроцитов в крови) могут оставаться в пределах нормы.

Если содержание железа в организме беременной женщины продолжает снижаться, то развивается железодефицитная анемия (ЖДА), диагноз которой в I и III триместрах беременности правомерно устанавливать при уровне гемоглобина менее 110 г/л, во II триместре — ниже 105 г/л⁹.

При этом доктор медицинских наук, профессор Т. В. Галина рекомендует определять уровень сывороточного ферритина — чувствительного маркера запасов

железа в организме (в норме 30–50 мкг/л), а также степень насыщения трансферрина железом (в норме составляет более 16%). Кроме того, также можно уточнять содержание белков гепсидина и ферропортина.

Риск развития ЖДС и ЖДА повышен у женщин с нерациональным пищевым рационом (дефицитным по содержанию молока, мяса, рыбы, сырых овощей и фруктов), при наличии хронических заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта, инфекционных и гинекологических заболеваний с обильными кровопотерями (эндометриоз, миома матки), при частых родах с короткими интервалами между беременностями, при многоплодной беременности.

Хорошо матери, ребенку еще лучше

Учитывая тот факт, что у детей в возрасте до двух лет 70% железа, содержащегося в гемоглобине, получено от матери, адекватный уровень этого микроэлемента у беременной женщины является залогом здоровья будущего ребенка³.

ЖДС и ЖДА чреватны повышением частоты случаев угрозы прерывания беременности, слабости родовой деятельности и патологических кровопотерь в родах, уменьшением выработки грудного молока и послеродовой депрессии. Отдельного внимания заслуживает проблема плацентарной недостаточности.

Доктор медицинских наук, профессор И. М. Ордянец подчеркивает, что многочисленные нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов фетоплацентарного комплекса приводят к патологическим изменениям в сосудах плаценты и, как следствие, к гипоксии (в 63% случаев) и гипотрофии плода.

Согласно результатам международных клинических исследований, у женщин с ЖДА, выявленной на 13–24 неделях беременности (гемоглобин ниже 104 г/л), наблюдали увеличение в 1,18–1,75 раза относительного риска преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела¹⁰.

Т. В. Галина напоминает, что у беременных женщин со сниженным потреблением железа повышен риск аутизма у будущего ребенка, так как без железа невозможны процессы синтеза нейромедиаторов и миелинизации.

ЖДС у детей первых лет жизни приводит к нарушениям моторного и речевого развития; расстройствам социализации, а также негативно влияет на иммунный статус (обуславливая предрасположенность к стрессу и инфекциям).

Железа (III) гидроксид полимальтозат: эффективный и безопасный

В настоящее время значимыми вариантами терапии ЖДС и ЖДА у беременных женщин являются препараты железа для приема внутрь, среди которых приоритетное место занимает проверенный временем железа (III) гидроксид полимальтозат (ЖГПК Мальтофер).

Т. В. Галина отмечает, что структура этого макромолекулярного комплекса напоминает белок ферритин, поэтому железо (III) всасывается из просвета кишечника путем активной (контролируемой) абсорбции, включается в состав гемоглобина в процессе образования эритроцитов в костном мозге, а также связывается с ферритином для хранения в организме (преимущественно в печени).

По мнению И. М. Ордынца, полимальтозная оболочка обеспечивает стабильность комплекса ЖГПК (III), поэтому происходит контролируемая диссоциация ионов железа. Данной особенностью препарата ЖГПК (III) опосредован его низкий прооксидантный потенциал. В связи с этим признаки раздражения со стороны желудочно-кишечного тракта (ощущение переполнения и давления в эпигастральной области, тошнота, диарея или запор) при применении ЖГПК (III) — явление нечастое.

Указанные свойства ЖГПК (III) обуславливают крайне низкую токсичность и хорошую переносимость препарата (наряду с доказанной терапевтической эффективностью), поэтому пациентам несложно соблюдать полный курс лечения. По данным одного из международного исследований, более 65 % беременных женщин проходят полный курс приема ЖГПК (III) в течение 90 дней по сравнению с 46 %, которые использовали соли железа (II) ($p < 0,001$). В целом в отличие от препаратов солей железа (II), для ЖГПК (III) характерна более высокая степень безопасности.

Позитивным фактором следует считать удобные лекарственные формы ЖГПК (III): таблетки жевательные

100 мг; капли и сироп для приема внутрь (50 и 10 мг/мл соответственно), позволяющие отмерять малые и очень малые дозы препарата без угрозы передозировки.

В ходе применения ЖГПК (III) суточная доза элементарного железа для лечения латентного ЖДС, которую можно принимать как во время, так и после приема пищи, составляет 100 мг, а для лечения ЖДА — 200–300 мг.

Лечение ЖДА проводят в течение 3–5 месяцев до нормализации уровня гемоглобина, после чего беременным следует продолжить прием препарата в половинной дозе вплоть до родов для восполнения запасов железа и возросшей потребности в нем.

Ссылки

1. Bailey R.L., West K.P. Jr., Blac R.E. The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies // *Ann. Nutr. Metab.* 2015. Vol. 66 (suppl 2). P. 22–33.
2. Sifakis S. and Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2000, 900: 125–36.
3. Серов В. Н., Бурлев В. А., Коноводова Е. Н., Жаров Е. В., Охупкин М. Б., Хитров М. В., Ильашенко И. Н., Лолухин В. О. Железодefицитные состояния у беременных. Серия научно-практических информационных материалов «Российский клинический опыт для акушеров-гинекологов», М. 2005.
4. Буданов П. В. Проблемы профилактики и лечения железодefицитных анемий у беременных. // *Трудный пациент.* 2009. № 8. С. 12–16.
5. Bothwell T.H. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 257S–264S;
6. Milman N. *Ann. Hematol.* 2006; 85: 559–565.
7. Baker R.D., Greer F.R. *Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age).* // *Pediatrics.* 2010. Vol. 126. P. 1040–1050.
8. Scholl TO. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81: 1218S–1222S.
9. Siegenthaler W. *Differentialdiagnose innerer Krankheiten.* Thieme Verlag, New York: 1994, 4.33–4.35.
10. Murphy J.F., O’Riordan J., Newcombe R.J., Coles E.C., Pearson J.F. *Relation of hemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy.* *Lancet*, 1986; 1: 992–5.



«Валента» рассказала женщинам о том, как сделать оральную контрацепцию безопаснее

Гормональную контрацепцию применяют более 100 миллионов женщин во всем мире¹. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает, что распространенность гормональной контрацепции имеет большое значение для здоровья каждого из нас. Гормональная контрацепция является столь же важным достижением медицины, как и вакцинация, и разработка антибиотиков. В России более 20% женщин используют оральные контрацептивы в разные периоды своей репродуктивной жизни².

Однако помимо лечебных свойств и предохранения от нежелательной беременности, у контрацепции есть и другая неприятная сторона — побочные эффекты. Часто это внушает опасения и вынуждает женщин отказываться от нее. Согласно статистике 29% женщин прекратили прием оральных контрацептивов (ОК) из-за побочных эффектов³. Одним из побочных эффектов ОК является возникновение дефицита витаминов у женщины при долгосрочном приеме. Нехватка важных микроэлементов оказывает влияние не только на качество жизни женщины, но и на общее состояние ее здоровья.

Витаминно-минеральный комплекс (ВМК) «Лавита» компании «Валента» помогает восполнить дефицит

витаминов, фолатов и нутриентов у женщин, которые используют оральную контрацепцию. Это единственный ВМК, который имеет в показании к применению «длительный прием пероральных контрацептивов»⁴. Он также может применяться при диетах, в периоды интенсивных умственных или физических нагрузок.

В марте 2016 года компания «Валента» запустила сайт препарата <http://www.lavyta.ru/>, на котором женщины смогут узнать о причинах потери витаминов, о восполнении дефицита нутриентов с помощью ВМК, а также важности использования ВМК при длительном приеме пероральных контрацептивов.

«Лавита» делает оральную контрацепцию безопаснее, улучшает состояние кожи и волос, позволяет каждой женщине наслаждаться здоровьем!

Ссылки

- ¹http://www.artpoint.ru/wp-content/uploads/2014/11/Sosnova_Prezentatsiya-TROMBOZI-i-KOK-2.pdf
- ²http://old.consilium-medicum.com/media/provisor/04_05/27.shtml
- ³Мореа С., Клеленд К., Трассел Дж. Статистика прекращения приема контрацептивов в США в зависимости от их типов: причины недовольства женщин. 2007; 76(4):267–272.
- ⁴Анализ Реестра лекарственных средств МЗ РФ (www.grls.rosminsd.gov.ru/) от 11.04.2016 г.



Более девяти миллионов российских женщин получили шанс на безоперационное лечение миомы матки

Препарат «Эсмия» (улипристал 5 мг) компании «Гедеон Рихтер» одобрен Министерством здравоохранения России для многократного курсового использования в лечении умеренных и тяжелых симптомов миомы матки. Такой подход позволит более девяти миллионам российских женщин¹, страдающих этим заболеванием, не только избежать хирургического вмешательства, но и реализовать себя в качестве матери: клинические проявления опухоли связаны с нарушением фертильности, включая бесплодие и невынашивание беременности².

До настоящего времени препарат «Эсмия» был зарегистрирован лишь для предоперационной терапии умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Расширение показаний за счет включения в них возможности *курсового лечения симптомов миомы матки средней тяжести и тяжелой степени* (одна таблетка в день в течение трех месяцев, длительность терапии не более четырех курсов) позволит миллионам женщин сохранить репродуктивную функцию и, таким образом, значительно улучшить качество жизни.

Расширение показаний к применению препарата «Эсмия» стало возможным на основании результатов клинического исследования PEARL IV. Оно подтвердило эффективность и безопасность многократного курсового применения улипристала 5 мг для лечения миомы матки. Эсмия быстро и эффективно останавливала обусловленное миомой матки кровотечение, значительно уменьшала размеры миомы матки (в среднем на 67%) и оказывала положительное влияние на качество жизни пациентов³. Исследование PEARL IV проводилось в 11 странах Европы.

«Гедеон Рихтер» — венгерская фармацевтическая компания, крупнейший в Восточной Европе производитель лекарственных препаратов (производит около 100

генерических и оригинальных препаратов в более чем 170 формах). Компания, чья миссия лежит в обеспечении высокого качества лечения на протяжении поколений, имеет опыт во многих терапевтических областях, однако особое внимание уделяет исследованиям в области центральной нервной системы и женского репродуктивного здоровья. В активах компании шесть собственных заводов, один из которых 20 лет назад открыт в г. Егорьевске (Россия). Продажи «Гедеон Рихтер» в России составляют около 23% от общего объема продаж в странах присутствия компании. По данным IMS Health, входит в топ-10 иностранных фармацевтических компаний, работающих на территории России. На данный момент штат компании составляет около 10 тысяч человек во всем мире, полторы тысячи трудятся в России.

Ссылки

1. Миому матки диагностируют у 30–35% женщин репродуктивного возраста, чаще в позднем репродуктивном возрасте («Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация»), клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения России от 02 октября 2015 года. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# Данные Росстата: общее количество женщин в возрасте 35–49 лет 30,1 млн человек. Проекция.
2. «Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация», клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения России от 02 октября 2015 года.
3. Donnez J., et al. Long-term medical management uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertility and Sterility*, 2015 (PEARL IV, Part 2).



В преддверии Недели женского здоровья «Мир глазами женщин»

14 апреля 2016, в Москве на Тверском бульваре открылась фотовыставка «Мир глазами женщин». В основе первой в России экспозиции, созданной исключительно женщинами-фотографами, лежат 10 уникальных фотоисторий. Выставка организована продюсерским центром «ПроЛаб», при поддержке Департамента культуры и Департамента торговли и услуг города Москвы, в преддверии «Недели женского здоровья» — социального проекта компании «Гедеон Рихтер».

Есть ли отличия между женским и мужским взглядами на мир? Какие вопросы и темы волнуют современных авторов? Какой ракурс выбирают представительницы лучшей половины нашей страны? На эти и другие вопросы можно найти ответы в десяти историях, рассказанных мастерами своего дела: Еленой Ануфриевой, Дарьей Булавиной, Галиной Волковой, Светланой Конеген, Ольгой Мичи, Анной Павловой, Анной Рахмангуловой, Идой Ручиной, Еленой Уланцевой, Анной Яценко.

Анна Похитонова, руководитель департамента по связям с общественностью «Гедеон Рихтер» в России: «Символ «Недели женского здоровья» — гербера. Цветок, символизирующий восхищение и совершенство. Для компании «Гедеон Рихтер» каждая женщина совершенна. У каждой представительницы прекрасного пола свой уникальный взгляд практически на все аспекты повседневной жизни. Кто-то увлекается путешествиями, кто-то — фотоохотой на диких животных, кто-то строит карьеру, а кто-то нашел свое счастье в семье и детях... Этим проектом мы хотели бы подчеркнуть уникальность и совершенство каждой женщины и напомнить о том, что все — в наших руках. Особенно, когда дело касается такого деликатного момента, как женское здоровье».

В числе мероприятий «Недели женского здоровья» — информационные акции в аптеках сети «Самсон-Фарма», онлайн-консультации гинекологов, а также презентация исследования мнений российских женщин в отношении своего репродуктивного здоровья.

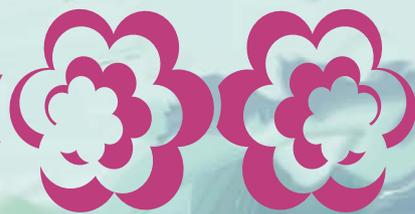


IV Междисциплинарный форум

Медицина молочной железы

19-21 мая 2016, Москва

Holiday Inn Moscow Sokolniki



Что в научной программе?

- Маммологическая служба в России: проблемы и перспективы.
- Вопросы внедрения маммологического скрининга.
- Маммография: актуальность и результативность.
- Фармакотерапия ДДМЖ: сегодня и завтра.
- Фиброзно-кистозная мастопатия как междисциплинарная проблема.
- Циклическая масталгия: как помочь женщине?
- Стереотипы, далёкие от реальности. Что мешает грудному вскармливанию?
- Когда грудное вскармливание действительно противопоказано и в чём надуманность проблемы?
- Проблема грудного вскармливания недоношенных.
- Реабилитация женщин после мастэктомии.
- Цифровая маммография: преимущества и сложности внедрения.
- Тонкоигольная или core-биопсия. Вопросы выбора.

Status Praesens
Perfektiva



Тел./факс: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru; сайт: www.praesens.ru;
группа ВКонтакте: vk.com/praesens; группа в Фейсбуке: facebook.com/Stpraesens

Только для медицинских работников

МАРС



Организаторы:

- Министерство здравоохранения РФ,
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России,
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ),
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ),
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ),
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ),
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»,
- при участии Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (AAGL) и Европейской ассоциации по гинекологической эндоскопии (ESGE).



XXIX Международный конгресс с курсом эндоскопии

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

7–10 июня, 2016

Москва,
ул. Академика Опарина, д. 4,
ФГБУ «НЦАГиП им. академика
В.И. Кулакова» Минздрава России

Руководители конгресса:

Адамян Л.В., академик РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов

Сухих Г.Т., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, зав. кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова

Конгресс посвящен современным аспектам использования новейших технологий в гинекологии, в том числе возможностям диагностики и коррекции гинекологической патологии (миомы матки, опухолей и опухолевидных образований придатков, эндометриоза, стрессового недержания мочи, пороков развития гениталий, бесплодия, сочетанной гинекологической и экстрагенитальной патологии), эндоскопии в сферах реконструктивной хирургии, репродуктологии, акушерства, фетальной хирургии, тазовой хирургии и онкогинекологии, альтернативным высокотехнологичным методикам диагностики и лечения женских болезней.

Международный конгресс проводится совместно с ведущими учеными, признанными авторитетами современной гинекологии России, СНГ, ближнего и дальнего зарубежья, в том числе при участии ведущих гинекологов-эндоскопистов мира: J. Hamou (Франция), A. Wattiez (Франция), D. Querleu (Франция), Ph. Koninckx (Бельгия), M. Korjar (Хорватия), G. Keckstein (Австралия), M. Malzoni (Италия), A. Ussia (Италия), A. Setubal (Португалия), Sh. Puntambekar (Индия), S. Gordts (Бельгия), V. Cela (Италия), M. Telang (Индия), R. Tozzi (Великобритания), X. Deprest (Бельгия), O. Donnez (Бельгия) и др., которые выступят с докладами и лекциями по всем актуальным вопросам современной гинекологии и смежных разделов медицины и представят новейшие диагностические и лечебные технологии.

На конгрессе пройдут интерактивные видеотрансляции, будут продемонстрированы инновационные методики реконструктивно-пластических операций на органах репродуктивной системы с использованием новых технологий в лапароскопии и гистероскопии, различных полимерных материалов и протезов.

Специальное внимание будет уделено тактике и альтернативным технологиям лечения миомы матки (в том числе с использованием улипристала ацетата), диагностике и лечению распространенных и осложненных форм инфильтративного эндометриоза с вовлечением тазовых органов, современным подходам к онкогинекологическим заболеваниям у больных репродуктивного возраста.

Будет проведен специальный тренинг по эндоскопии с использованием симуляционной техники под руководством A. Wattiez, с участием зарубежных и российских хирургов и выдачей сертификатов.

В рамках конгресса будет проведен конкурс молодых ученых.

Слушателям конгресса выдается международный диплом-сертификат на русском и английском языках.

Организаторами подана заявка по конгрессу в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО на соответствие установленным требованиям.

Регистрация делегатов

Сизова Мария
reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
моб. +7 (929) 646-51-66

Участие в выставке

Терен Виолетта
teren@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 106)
моб. +7 (926) 611-23-75

Бронирование гостиниц

Марканова Светлана
hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 105)
моб. +7 (926) 095-29-09

Оргкомитет Конгресса

endogyn@mail.ru
тел.: +7 (495) 438-94-00,
+7 (495) 438-77-83



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru

Более подробная информация и регистрация на сайте www.mediexpo.ru



7-10 СЕНТЯБРЯ 2016, МОСКВА

XXVI МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

ТЕМЫ

- Женское и мужское бесплодие: диагностика и лечение
- Новые протоколы стимуляции яичников
- Культивирование гамет и эмбрионов
- Селекция сперматозоидов для ИКСИ
- Эндометрий и имплантация эмбриона
- Беременность и здоровье детей после ВРТ
- Генетические аспекты ВРТ. ПГД
- Суррогатное материнство. Донорство гамет и эмбрионов
- Анестезия для ВРТ
- Психология и этика в репродуктивной медицине



2016 год особенный: исполняется **30 лет** первым детям, родившимся в нашей стране благодаря ЭКО

25 лет Российской Ассоциации Репродукции Человека

20 лет Регистру ВРТ РАРЧ

В рамках конференции пройдут научно-практические семинары, прямая трансляция из операционной, мастер-классы, тренинги, круглые столы и выставка, на которой будет представлена широкая линейка фармацевтических препаратов и новейшего медицинского оборудования.

Организаторы



При поддержке



Конгресс-оператор



По всем вопросам:
Екатерина Антонова

rahr@ctogroup.ru

Тел. +7 (495) 960-21-90. доб. 122

www.rahr.msk.ru

I Национальный конгресс

Онкология репродуктивных органов:
от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению



19–21 мая 2016, Москва
Holiday Inn Moscow Sokolniki

ВНИМАНИЕ!

20 мая 2016 года состоится III Всероссийская научно-практическая конференция «Эндоскопические технологии в онкогинекологии» с прямой видеотрансляцией из операционной Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена

А ещё
IV Междисциплинарный форум
«Медицина молочной железы»!

Что в научной программе?

Статистика предраковых и раковых заболеваний репродуктивных органов у женщин и мужчин в России и в мире • Междисциплинарная дискуссия. Наследственные формы РМЖ и рака яичников. Рациональна ли оргауноносящая тактика с профилактической целью? Готова ли к этому нормативно-правовая база РФ? • Болезни молочной железы и гинекологические заболевания: единство патогенетического континуума — единство лечебных подходов • Интервенционная радиология при РМЖ: современные возможности • Административный ресурс и раннее выявление предрака и рака шейки матки: проблемы и решения • Элиминация ВПЧ: реальные фармакологические возможности • Наследственный рак яичников и генетическое тестирование: мутация генов *BRCA* выявлена, что дальше? Возможности превентивных стратегий в мире и в России • Сохранение фертильности женщин с раком яичников: что возможно сегодня? • Малоинвазивная лапароскопическая хирургия при раке яичников: что мы об этом знаем? • Тактика лечения рецидивов и диссеминированных форм рака влагалища и вульвы • Диспансеризация мужчин — мечты или реальность? • Малоинвазивная радикальная простатэктомия. Вопросы практического применения • Крипторхизм и профилактика рака • Риск поражения неувеличенных лимфоузлов при раке мужских половых органов

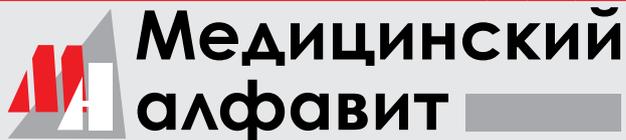
Тел./факс: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru. Сайт: www.praesens.ru;
группа ВКонтакте: vk.com/praesens; группа в Фейсбуке: facebook.com/Stpraesens

Только для медицинских работников

МАРС



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2016 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- «Медицинский алфавит. **Стоматология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Современная лаборатория**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Эпидемиология и гигиена**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Больница — все для ЛПУ**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Неотложная медицина**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Диагностика и онкотерапия**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Кардиология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Современная гинекология**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

НДС — 0%

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) в Московский Банк Сбербанка России (наименование банка и банковские реквизиты) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА К/с 3010181040000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2016 год (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) в Московский Банк Сбербанка России (наименование банка и банковские реквизиты) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА К/с 3010181040000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2016 год (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию.
3. Отправить бланк-заказ и квитанцию (или их копии) по почте по адресу: 129344, Москва, ул. Верхоянская, д.18 к. 2; или по факсу: (495) 616-48-00, 221-76-48, или по e-mail: medalfavit@mail.ru



мой выбор...

мои планы...

моя жизнь...



твой классический выбор! Бонадэ®

- **ВЫСОКАЯ КОНТРАЦЕПТИВНАЯ НАДЕЖНОСТЬ И КОНТРОЛЬ ЦИКЛА¹⁻³**
- **УМЕРЕННАЯ АНТИАНДРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ²**
- **АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ЭНДОМЕТРИЙ⁴**

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бонадэ® от 25.03.2015. 2. Pérez-Campos, Ezequiel F. Review Articles Ethinylestradiol/Dienogest in Oral Contraception Drugs: 16 April 2010; 70 (6): 681–689. 3. Moore C. et al. Drugs Today. 1999; 35: 53–68. 4. Horie S. et al. Fertil. Steril. 2005; 83: 1530–1550.

Регистрационный номер: ЛП-002523.

Международное непатентованное название: диеногест + этинилэстрадиол.

Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (гестаген + эстроген).

Код АТХ: G03 AA.

Показания к применению

- Контрацепция (предупреждение нежелательной беременности).
- Лечение акне легкой и средней степени тяжести у женщин, нуждающихся в контрацепции, при неэффективности других методов лечения (местное лечение или применение системных антибиотиков).
- Противопоказания**
 - Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбозы в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбозы легочной артерии, инфаркт миокарда).
 - Состояния, предшествующие тромбозу (в том числе стенокардия) в настоящее время или в анамнезе.
 - Цереброваскулярная болезнь: инсульт, транзиторные ишемические атаки в настоящее время и в анамнезе.
 - Множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в том числе осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий сердца, тяжелая дислипотеинемия, неконтро-

лируемая артериальная гипертензия, серьезное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация, оперативные вмешательства на нижних конечностях и органах малого таза, нейрохирургические вмешательства, курение в возрасте старше 35 лет.

- Врожденная или приобретенная предрасположенность к артериальным или венозным тромбозам (резистентность к активированному протеину С (включая фактор 5 Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, наличие антител к фосфолипидам (антикардиолипин, волчаночный антикоагулянт)).
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе.
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе.
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей печеночных ферментов), в том числе синдромы Ротора и Дубина-Джонсона.
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них.
- Кровотечение из влагалища неясного генеза.
- Беременность или подозрение на нее.
- Период грудного вскармливания.

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата БОНАДЭ®.
 - Непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).
 - Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²).
 - Обширная травма.
- Препарат БОНАДЭ® не предназначен для применения у мужчин.
- Способ применения и дозировка:** внутрь по 1 таблетке в сутки, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды, в одно и то же время каждый день, принимают в течение 21 дня без перерыва по схеме, указанной на блистере. В течение следующих 7 дней таблетки не принимают. После 7-дневного перерыва, на 8-й день, начинают прием таблеток из новой упаковки.
- Взаимодействие с другими лекарственными средствами**
- Некоторые лекарственные средства могут снижать эффективность препарата БОНАДЭ®. К ним относятся препараты, используемые для лечения:
- эпилепсии;
 - туберкулеза;
 - антибиотиков для лечения некоторых других инфекционных заболеваний;
 - лекарственных средств на основе зверобоя продырявленного.
- В некоторых случаях врач может рекомендовать вам дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (презерватив).

Особые указания: перед первым назначением или возобновлением приема препарата БОНАДЭ® необходимо собрать подробный анамнез и провести медицинский осмотр с учетом противопоказаний, особых указаний и мер предосторожности. Обследование необходимо регулярно повторять.

Побочные явления (указаны только частые и серьезные, см. полную инструкцию по применению)

Головная боль, ишемический инсульт, венозные и артериальные тромбозы и тромбозы, боль в молочных железах, ощущение дискомфорта, нарушение толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность, опухоли печени (доброкачественные и злокачественные), усиление симптомов ангионевротического отека у женщин с наследственным ангионевротическим отеком, панкреатит, холецистит.

Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, применяющих КОК (к которым относится препарат БОНАДЭ®), повышена весьма незначительно. Причинно-следственная связь возникновения рака молочной железы с применением КОК не установлена.

Передозировка: сведений о серьезных побочных эффектах от передозировки не зарегистрировано, следует проводить симптоматическое лечение.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг + 0,03 мг.

По 21 таблетке в 1 или 3 блистера из ПВХ/ПВДХ/Al вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.



Глазки
от мамы



Щечки
от мамы



А для здорового
развития
понадобится Элевит

ЭЛЕВИТ®
ПРОНАТАЛЬ

Губки
от бабушки



- Более быстрое достижение защитного уровня фолатов в эритроцитах в отличие от препаратов, содержащих 400 мкг фолатов¹
- На 92% снижает риск развития дефектов нервной трубки плода²
- Единственный комплекс с клинически доказанной эффективностью для снижения риска развития многих ВПР²

Краткая информация по медицинскому применению препарата ЭЛЕВИТ®ПРОНАТАЛЬ. Фармакологическое действие. Поливитамин с макро- и микроэлементами. Содержит 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента. Количество витаминов соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих женщин. Специально создан для обеспечения нормальной беременности с соблюдением оптимальных дозировок микроэлементов. В период перед беременностью и во время беременности препарат восполняет потребности в витаминах и микроэлементах, необходимых для нормального течения беременности. **Показания к применению.** Профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Перед применением проконсультируйтесь с врачом. Женщинам на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания рекомендуется принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет один месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. **Побочное действие.** Возможны желудочно-кишечные нарушения (запор), которые не требуют отмены препарата, аллергические реакции, гиперкальциурия, головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипервитаминоз витамина А, гипервитаминоз витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта врача. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в защищенном от влаги, недоступном для детей месте при температуре не выше 25° С. Срок годности – 2 года.

1. Основываясь на исследованиях S. Bramswing, R. Prinz-Langenohl, Y. Lamers, O. Tobolski, E. Wintergerst, H. K. Berthold, K. Pietrzik (University of Bonn, Germany, «Supplementation with a multivitamin containing 800 mg. of folic acid...»). Published by Int. J. Vitam. Nutr. Re. 2009, № 79/2), можно понимать под «действием» наиболее быстрое достижение оптимальной концентрации фолатов в эритроцитах – 906 нмоль/л.
2. Эндру Цейцель. Первичная профилактика дефектов развития нервной трубки и других важных врожденных пороков развития плода // Педиатрические препараты. 2000, Т. 2/6, стр 437–449.

Информация для медицинских работников. Реклама LRU.MKT.CC.07.2015.0825

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.