



---

## **РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**

### **Редакционный совет серии**

Ю.Б. Белоусов, председатель

А.А. Баранов

Г.М. Барер

Ю.Н. Беленков

Б.С. Брискин

А.А. Бунятян

А.Л. Верткин

Н.Н. Володин

А.И. Вялков

Б.Р. Гельфанд

Е.И. Гусев

И.И. Дедов

И.Н. Денисов

Е.А. Егоров

В.Т. Ивашкин

Н.И. Ильина

Ю.А. Крестинский

А.А. Кубанова

В.И. Кулаков

Т.В. Латышева

М.В. Леонова

М.Р. Личиницер

Н.А. Лопаткин

Л.В. Лусс

В.А. Мефодовский

С.Н. Мосолов

Н.А. Мухин

Е.Л. Насонов

В.А. Насонова

В.И. Покровский

В.С. Савельев

Г.А. Самсыгина

В.Н. Серов

Г.И. Сторожаков

Р.М. Хаитов

Е.И. Чазов

А.Г. Чучалин

Ю.Л. Шевченко

В.П. Яковлев

С.В. Яковлев

---

# **RATIONALE FOR DRUG THERAPY**

---

SERIES OF GUIDEBOOKS FOR MEDICAL PRACTITIONERS

**Vol. IX**



## **RATIONALE FOR DRUG THERAPY FOR OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

A GUIDEBOOK FOR MEDICAL PRACTITIONERS

**Editors: V.I. Kulakov, V.N. Serov**



**Litterra**  
Moscow  
Litterra Publishers  
2005

---

# РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

---

СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

**Том IX**



## **РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Под общей редакцией  
**В.И. Кулакова, В.Н. Серова**



Москва  
Издательство «Литтерра»  
2005



**КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ**

allmed.pro

**ALLMED.PRO/BOOKS**

УДК 618-085.2/3  
ББК 57.16  
P27

Серия основана в 2002 году

#### Авторы

В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова, А.Г. Антонов, И.Л. Асецкая, Н.А. Астахова, О.Р. Асцатурова, Е.Н. Байбарина, Г.Р. Байрамова, В.Е. Балан, И.И. Баранов, Т.Н. Бебнева, А.С. Буркова, Л.Б. Бутарева, О.В. Быковская, Т.М. Варламова, Н.М. Веселова, Н.И. Волков, И.Г. Гайнова, Р.Г. Гатаулина, К.М. Глухова, Е.В. Гогаева, Б.Л. Гуртовой, Е.А. Демина, И.С. Долженко, Л.В. Дубницкая, Э.Р. Дуринян, Т.Б. Елохина, А.И. Емельянова, Я.З. Зайдиева, Г.Я. Каменецкая, И.А. Киселева, А.В. Козаченко, В.П. Козаченко, Д.Е. Колода, Ю.А. Колода, С.В. Куземина, Н.Х. Латыпова, А.Ю. Линевиц, Л.А. Марченко, Е.А. Межевитинова, И.П. Мешкова, Л.Е. Мурашко, Т.А. Назаренко, Н.М. Назарова, А.П. Никонов, Н.В. Орджоникидзе, С.Б. Петрова, В.Н. Прилепская, Ф.С. Ревазова, С.И. Роговская, Е.Р. Рубцова, А.Ю. Рындин, В.М. Сидельникова, В.П. Сметник, М.Ю. Соколова, Т.Н. Сокур, М.А. Стрижакова, А.В. Тагиева, Т.Т. Тагиева, Е.В. Уварова, И.Ю. Фофанова, Е.А. Чернуха, Г.Е. Чернуха, И.Г. Шестакова, Р.Г. Шмаков, С.В. Юренева, В.В. Яглов

#### Рецензенты

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова профессор, д.м.н. Н.М. Побединский  
Директор Московского областного НИИ акушерства и гинекологии чл.-корр. РАМН, профессор, д.м.н. В.И. Краснопольский

*Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.*

P27 **Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии** : Рук. для практикующих врачей / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова и др. ; Под общ. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. М. : Литтерра, 2005; XXX с. — (Рациональная фармакотерапия : сер. рук. для практикующих врачей : Т. 9).

ISBN 5-98216-025-3

ISBN 5-98216-009-1

ISSN 1729-4320

В руководстве приведена классификация и клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в акушерстве и гинекологии. Описаны типичные клинические проявления, критерии диагностики, основные принципы и схемы лечения с уровнями доказательности. Освещены особенности ведения разных групп пациентов, даны алгоритмы лечения отдельных нозологических форм. Широко представлена справочная информация, облегчающая рациональный индивидуализированный выбор лекарственного средства и схемы лечения.

*Для практикующих врачей, студентов высших медицинских учебных заведений и слушателей курсов повышения квалификации.*

ISBN 5-98216-025-3

ISBN 5-98216-009-1

ISSN 1729-4320

УДК 618-085.2/3



ALLMED.PRO/BOOKS

© ЗАО «Издательство «Литтерра», 2005



**КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ**

allmed.pro

**ALLMED.PRO/BOOKS**

# Оглавление



Обращение к читателям .....	
Авторский коллектив .....	
Издательская группа .....	
Как пользоваться руководством .....	
Список условных обозначений .....	
Список сокращений .....	

## **РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ .....**

<b>Глава 1. Эстрогены .....</b>	
<b>Глава 2. Гестагены .....</b>	
<b>Глава 3. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов .....</b>	
<b>Глава 4. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона .....</b>	
<b>Глава 5. Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона .....</b>	
<b>Глава 6. Гонадотропины .....</b>	
<b>Глава 7. Антигонадотропные средства .....</b>	
<b>Глава 8. Агонисты дофаминовых рецепторов .....</b>	
<b>Глава 9. Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия .....</b>	
<b>Глава 10. Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия .....</b>	
<b>Глава 11. Бисфосфонаты .....</b>	

## **РАЗДЕЛ II. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....**

<b>Глава 12. Родоразрешение естественным путем .....</b>	
Роды в затылочном предлежании (передний вид) .....	
Роды в тазовом предлежании плода .....	
Преждевременные роды .....	
Несвоевременное излитие околоплодных вод .....	
Роды осложненные патологией пуповины .....	
<b>Глава 13. Аномалии родовой деятельности .....</b>	
Слабость родовой деятельности (первичная и вторичная) .....	
Слабость потуг .....	
Стремительные роды .....	
<b>Глава 14. Оперативное родоразрешение .....</b>	
Кесарево сечение .....	
Наложение акушерских щипцов .....	
Вакуум-экстракция плода .....	
<b>Глава 15. Родовой травматизм .....</b>	
Разрыв вульвы .....	
Разрыв влагалища .....	
Гематома мягких тканей родовых путей .....	
Разрыв промежности .....	
Разрыв матки .....	

Выворот матки	.....
Послеродовые свищи	.....
Повреждения лобкового симфиза (лонного сочленения)	.....
<b>Глава 16. Кровотечения при беременности, в родах, последовом и послеродовом периодах</b>	.....
Предложение плаценты	.....
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	.....
Кровотечение в последовом и раннем послеродовом периодах	.....
Кровотечение в послеродовом периоде	.....
Кровотечение в раннем послеродовом периоде	.....
<b>Глава 17. Осложнения в послеродовом периоде</b>	.....
Гипогалактия и агалактия	.....
Послеродовые инфекционные заболевания	.....
Послеродовой эндометрит	.....
Послеродовой тромбоз	.....
Послеродовой мастит	.....
Перитонит	.....
Сепсис	.....
Септический шок	.....
<b>Глава 18. Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов</b>	.....
Бактериальный вагиноз и беременность	.....
Генитальный герпес и беременность	.....
Гонорея у беременных	.....
Урогенитальный кандидоз и беременность	.....
Урогенитальный микоплазмоз и беременность	.....
Сифилис и беременность	.....
Урогенитальный трихомониаз и беременность	.....
Урогенитальный хламидиоз и беременность	.....
Цитомегаловирусная инфекция и беременность	.....
<b>Глава 19. ВИЧ-инфекция: профилактика передачи от матери ребенку</b>	.....
<b>Глава 20. Токсикозы и гестозы</b>	.....
Рвота	.....
Внутрипеченочный холестаз	.....
Гестоз	.....
Острая жировая дистрофия печени	.....
HELLP-синдром	.....
<b>Глава 21. Плацентарная недостаточность</b>	.....
<b>Глава 22. Железодефицитная анемия и беременность</b>	.....
<b>Глава 23. Заболевания щитовидной железы и беременность</b>	.....
Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова)	.....
Гипотериоз	.....
Эндемический эутиреоидный зоб	.....
Тиреоидиты	.....
Аутоиммунный тиреоидит Хашимото	.....
Послеродовой тиреоидит	.....
<b>Глава 24. Бронхиальная астма и беременность</b>	.....
<b>Глава 25. Внебольничная пневмония и беременность</b>	.....
<b>Глава 26. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и беременность</b>	.....
<b>Глава 27. Сахарный диабет и беременность</b>	.....
<b>Глава 28. Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц</b>	.....
Цистит	.....
Пиелонефрит	.....



Глава 29. Ведение беременных с единственной почкой .....	
Глава 30. Беременность при трансплантированной почке .....	
Глава 31. Лимфогранулематоз и беременность .....	
Глава 32. Невынашивание беременности .....	
Угроза прерывания беременности .....	
Привычное невынашивание беременности .....	
Глава 33. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек .....	
Глава 34. Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек .....	
Глава 35. Вторичная аменорея у девочек .....	
Глава 36. Гипоталамический синдром пубертатного периода .....	
Глава 37. Дисменорея у подростков .....	
Глава 38. Задержка полового развития .....	
Задержка полового развития центрального происхождения .....	
Задержка полового развития яичникового происхождения .....	
Глава 39. Маточные кровотечения в пубертатном периоде .....	
Глава 40. Преждевременное половое развитие .....	
Глава 41. Формирующийся синдром поликистозных яичников .....	
Глава 42. Функциональные кисты яичников .....	
Глава 43. Генитальный эндометриоз у подростков .....	
Глава 44. Вторичная аменорея у девочек .....	
Маточная форма вторичной аменореи .....	
Синдром резистентных яичников .....	
Синдром истощения яичников .....	
Ятрогенные и аутоимунные формы яичниковой аменореи .....	
Аменорея на фоне потери массы тела .....	
Стрессовая аменорея .....	
Аменорея спортсменок .....	
Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза .....	
Опухоли гипофиза .....	
Синдром «пустого» турецкого седла .....	
Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихана) .....	
Глава 45. Гиперплазия эндометрия .....	
Глава 46. Гиперпролактинемия .....	
Глава 47. Климактерический период и менопауза .....	
Глава 48. Меноррагии .....	
Глава 49. Полип эндометрия .....	
Глава 50. Остеопороз в постменопаузе .....	
Глава 51. Синдром предменструального напряжения .....	
Глава 52. Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела .....	
Глава 53. Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде .....	
Глава 54. Гинекологические заболевания .....	
Бактериальный вагиноз .....	
Урогенитальный кандидоз .....	
Генитальный герпес .....	
Папилломавирусная инфекция половых органов .....	
Урогенитальный микоплазмоз .....	
Урогенитальный хламидиоз .....	
Экзо- и эндоцервициты .....	
Эндометриоз шейки матки .....	
Воспалительные заболевания органов малого таза .....	



**КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ**

allmed.pro

**ALLMED.PRO/BOOKS**

<b>Глава 55. Онкогинекология</b>	.....
Рак влагалища	.....
Рак наружных половых органов (вульвы)	.....
Рак маточной трубы	.....
Рак тела матки	.....
Рак шейки матки	.....
Рак яичников	.....
Саркома матки	.....
Трофобластическая болезнь	.....
<b>Глава 56. Бесплодие</b>	.....
Бесплодие, обусловленное ановуляцией	.....
Гонадотропная недостаточность	.....
Синдром поликистозных яичников	.....
Яичниковая недостаточность	.....
Трубно-перитонеальное бесплодие	.....
Нарушение репродуктивной функции при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников	.....
<b>Глава 57. Депрессивные расстройства у женщин репродуктивного возраста</b>	.....
<b>Глава 58. Геморрагическая болезнь новорожденных</b>	.....
<b>Глава 59. Внутрочерепные кровоизлияния</b>	.....
<b>Глава 60. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у новорожденных</b>	.....
<b>Глава 61. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных</b>	.....
Застойная сердечная недостаточность	.....
Артериальная гипотония	.....
Открытый артериальный проток	.....
<b>Глава 62. Врожденная пневмония</b>	.....
<b>Глава 63. Желудочно-кишечные расстройства у новорожденных</b>	.....
<b>Глава 64. Ишемическая нефропатия у новорожденных</b>	.....
<b>Глава 65. Наследственные нарушения обмена веществ</b>	.....
Врожденный гипотиреоз	.....
Фенилкетонурия	.....
Синдром Видемана—Беквита	.....
Врожденная дисфункция коры надпочечников	.....
<b>Глава 66. Кандидоз</b>	.....
<b>Глава 67. Респираторный дистресс-синдром новорожденных</b>	.....
<b>Глава 68. Бронхолегочная дисплазия</b>	.....

## КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

<b>А. Современные методы контрацепции</b>	.....
Комбинированные пероральные контрацептивы	.....
Чистые прогестагены	.....
Инъекционная контрацепция	.....
Экстренная контрацепция	.....
Внутриматочная контрацепция	.....
Спермициды	.....
<b>В. Применение витаминов во время беременности</b>	.....

### РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....

Азивок .....
Актовегин .....
Анжелик .....
Ацербин .....
Вильпрафен .....
Виферон .....
Вобэнзим .....
Вокадин .....
Вольтарен .....
Гексикон .....
Гинипрал .....
Гино-Тардиферон .....
Диане-35 .....
Диферелин .....
Дифлазон .....
Дюфастон .....
Жанин .....
Заноцин .....
Заноцин ОД .....
Зитролид .....
Инфукол ГЭК .....
Йодоксид .....
Катеджель с лидокаином .....
Клабакс .....
Клацид СР .....
Клексан .....
Клеримед .....
Кклимара .....
Климен .....
Климодиен .....
Климонорм .....
Клиндацин .....
Компливит «Мама» для беременных и кормящих женщин .....
Кондилин .....
Ливарол .....
Линдинет 20 .....
Логест .....
Локоид .....
Люкрин депо .....
Магне-В <sub>6</sub> .....
Магнерот .....
Макмирор комплекс .....
Медофлюкон .....
Миакальцик .....
Микосист .....
Микрогинон .....
Мирамистин .....
Мирена .....
Монтавит гель .....
Монурал .....
Небилет .....
Нео-Пенотран .....
Новинет .....
Остеогенон .....

Панклав	.....
Паузогест	.....
Пелокс-400	.....
Пимафуцин	.....
Полижинакс	.....
Ранклав	.....
Регулон	.....
Ренни	.....
Ровамицин	.....
Роксид	.....
Румикоз	.....
Спарфло	.....
Таваник	.....
Тантум роза	.....
Тардиферон	.....
Тержинан	.....
Тотема	.....
Транзипег	.....
Триаклим	.....
Триквилар	.....
Утрожестан	.....
Фарматекс	.....
Фемоден	.....
Фемостон	.....
Ферро-Фольгамма	.....
Флемоксин Солютаб	.....
Фромилид	.....
Хемомицин	.....
Ципролет	.....
Цифран ОД	.....
Цифран СТ	.....
Элевит Пронаталь	.....
Элефлокс	.....
Эпокрин	.....
Эстримакс	.....
Юнидокс Солютаб	.....
Ярина	.....

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Лекарственные средства, которые следует исключить  
или применять с осторожностью при беременности и лактации

## УКАЗАТЕЛИ

Указатель лекарственных средств	.....
Указатель таблиц	.....
Указатель рисунков	.....
Указатель реферативных обзоров	.....



## ***Уважаемые читатели!***

При подготовке к печати томов серии «Рациональная фармакотерапия» авторы и редакторы тщательно проверяют рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, международные и торговые наименования, а также дозировки лекарственных средств для обеспечения полного соответствия информации о них стандартам, действующим на момент публикации каждого тома.

Однако, для того чтобы учесть возможные изменения в рекомендуемых дозировках или противопоказаниях, методах диагностики или схемах лечения, которые могли произойти после публикации тома, Издательство призывает читателей тщательно изучать информацию, предоставляемую органами управления здравоохранением и другими уполномоченными организациями.

Издательство не сертифицирует методики диагностики и лечения, а также лекарственные средства, не проводит независимого анализа публикуемой информации, не рекомендует и не отстаивает ни одно из лекарственных средств, упоминаемых в изданиях серии «Рациональная фармакотерапия», и не может взять на себя ответственность за их неправильное применение и связанные с этим негативные последствия.

Издание серии «Рациональная фармакотерапия» осуществляется при поддержке ведущих фармацевтических компаний, являющейся абсолютно открытой и подразумевающей публикацию в томах серии практических, научных или рекламных материалов компаний-спонсоров. Материалы, предоставленные компаниями-спонсорами или подготовленные на основе их информации, публикуются в виде примеров и дополнений к авторскому тексту.

Содержание информационных материалов, представленных фармацевтическими компаниями-спонсорами, не относится к авторскому тексту. В связи с этим редакторы данного тома за содержание таких материалов ответственности не несут, и высказываемые в них мнения могут не совпадать с точкой зрения редакторов.

Издательство будет благодарно читателям за любые отзывы и комментарии, а также сообщения о замеченных ошибках и опечатках. Все выявленные неточности будут опубликованы на сайте Издательства [www.litterra.ru](http://www.litterra.ru) в разделе «Опечатки» и исправлены в следующем издании серии «Рациональная фармакотерапия».

**Издательство «Литтерра»**

## Авторский коллектив

**Кулаков  
Владимир Иванович**  
д.м.н., профессор, академик РАМН

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН, директор

**Серов  
Владимир Николаевич**  
профессор, академик РАМН

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН, заместитель директора  
по науке

**Абакарова  
Патимат Рапиевна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН, научный сотрудник  
· *Современные методы контрацепции* —  
с **Т.Н. Бебневой, Е.В. Гогаевой,  
Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой,  
В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой,  
В.В. Ягловым**

**Антонов  
Альберт Григорьевич**  
д.м.н., профессор

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН, отделение реанимации,  
интенсивной терапии новорожденных и выха-  
живания маловесных, ведущий научный со-  
трудник  
· *Врожденная пневмония*

**Асецкая  
Ирина Львовна**  
к.м.н.

РГМУ, кафедра клинической фармакологии,  
доцент  
· *Гестагены*

**Астахова  
Наталья Александровна**

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН, отделение гинекологии  
детского и юношеского возраста, аспирантка  
· *Задержка полового развития* — с **К.М. Глухо-  
вой, И.А. Киселевой, И.П. Мешковой, Е.В. Ува-  
ровой**

**Асцатурова  
Ольга Роальдовна**  
к.м.н.

Клиника акушерства и гинекологии ММА  
им. И.М. Сеченова, 2-е акушерское отделение,  
врач  
· *Воспалительные заболевания органов малого  
таза* — с **А.П. Никоновым**

**Байбарина  
Елена Николаевна**  
д.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН, отделение реанимации,  
интенсивной терапии новорожденных и выха-  
живания маловесных, ведущий научный со-  
трудник  
· *Сердечно-сосудистые нарушения у новорож-  
денных*  
· *Желудочно-кишечные расстройства у ново-  
рожденных*  
· *Ишемическая нефропатия у новорожденных*

**Байрамова  
Гюльдана Рауфовна**

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН, врач

к.м.н.

**Балан  
Вера Ефимовна**  
д.м.н.

· *Бактериальный кандидоз* —  
с **В.Н. Прилепской**

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН, отделение гинекологиче-  
ской эндокринологии, ведущий научный со-  
трудник

· *Синдром предменструального напряжения* —  
с **В.П. Сметник**  
· *Урогенитальные расстройства в климакте-  
рическом периоде*

**Баранов  
Игорь Иванович**  
д.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН, отделение ведения  
беременных с высоким инфекционным риском,  
ведущий научный сотрудник

· *ВИЧ-инфекция: профилактика передачи от  
матери ребенку*

**Бибнева  
Тамара Николаевна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое  
отделение, научный сотрудник

· *Папилломавирусная инфекция половых орга-  
нов* — с **В.Н. Прилепской, С.И. Роговской**  
· *Современные методы контрацепции* —  
с **П.Р. Абакаровой, Е.В. Гогаевой, Е.А. Меже-  
витиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской,  
Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, В.В. Ягловым**

**Буркова  
Анна Сергеевна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН интенсивной терапии  
новорожденных и выхаживания маловесных,  
старший научный сотрудник

· *Геморрагическая болезнь новорожденных*  
· *Внутричерепные кровоизлияния*  
· *Гипоксически-ишемические поражения голо-  
вного мозга у новорожденных*  
· *Наследственные нарушения обмена веществ*

**Бутарева  
Лариса Борисовна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН, отделение гинекологиче-  
ской эндокринологии, врач

· *Полип эндометрия*

**Быковская  
Оксана Валерьевна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое  
отделение, научный сотрудник

· *Урогенитальный хламидиоз* —  
с **В.Н. Прилепской**

**Варламова  
Татьяна Михайловна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению  
экстрагенитальной патологии, старший науч-  
ный сотрудник

· *Заболевания щитовидной железы и беремен-  
ность* — с **Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой,  
Т.Н. Сокур**



- *Сахарный диабет и беременность* — с **Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, врач высшей категории

- *Плацентарная недостаточность* — с **Е.В. Уваровой**
- *Маточные кровотечения в пубертатном периоде* — с **Е.В. Уваровой**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, ведущий научный сотрудник

- *Трубно-перитонеальное бесплодие* — с **Л.В. Дубницкой, С.В. Куземиной**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, научный сотрудник

- *Дисменорея у подростков* — с **Е.В. Уваровой**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции женщин, врач

- *Нарушение репродуктивной функции при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников*

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, врач высшей категории

- *Задержка полового развития* — с **Н.А. Астаховой, И.А. Киселевой, И.П. Мешковой, Е.В. Уваровой**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научный сотрудник

- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, В.В. Ягловым**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, главный научный сотрудник

- *Послеродовые инфекционные заболевания* — с **А.И. Емельяновой**
- *Бактериальный вагиноз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**

**Веселова**  
**Наталья Михайловна**  
к.м.н.

**Волков**  
**Николай Иванович**  
д.м.н.

**Гайнова**  
**Ирина Геннадьевна**  
к.м.н.

**Гатаулина**  
**Рушана Газизовна**  
к.м.н.

**Глухова**  
**Клавдия Михайловна**

**Гогаева**  
**Елена Владимировна**  
к.м.н.

**Гуртовой**  
**Борис Львович**  
д.м.н., профессор



**Демина  
Елена Андреевна**  
к.м.н.

**Долженко  
Ирина Сергеевна**  
к.м.н.

**Дубницкая  
Людмила Витальевна**  
к.м.н.

**Дуриня  
Эвелина Рубеновна**  
к.м.н.

**Елохина  
Татьяна Богдановна**  
к.м.н.

**Емельянова  
Аида Ивановна**  
д.м.н.

- *Гонорея у беременных* — с **А.И. Емельяновой**
- *Урогенитальный кандидоз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Урогенитальный микоплазмоз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Сифилис и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Урогенитальный трихомониаз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Урогенитальный хламидиоз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц* — с **А.И. Емельяновой**

Онкологический центр им. Н.Н. Блохина РАМН, отделение химиотерапии и гемобластозов, ведущий научный сотрудник  
· *Лимфогранулематоз и беременность* — с **Р.Г. Шмаковым**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, старший научный сотрудник  
· *Гипоталамический синдром пубертатного периода* — с **Е.В. Уваровой**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, врач  
· *Трубно-перитонеальное бесплодие* — с **Н.И. Волковым, С.В. Куземиной**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, научный сотрудник  
· *Бесплодие, обусловленное ановуляцией* — с **Т.А. Назаренко**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии, научный сотрудник  
· *Бронхиальная астма и беременность* — с **М.Ю. Соколовой**  
· *Внебольничная пневмония и беременность* — с **М.Ю. Соколовой**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, старший научный сотрудник  
· *Послеродовые инфекционные заболевания* — с **Б.Л. Гуртовым**  
· *Бактериальный вагиноз и беременность* — с **Б.Л. Гуртовым**

- Гонорея у беременных — с **Б.Л. Гуртовым**
- Урогенитальный кандидоз и беременность — с **Б.Л. Гуртовым**
- Урогенитальный микоплазмоз и беременность — с **Б.Л. Гуртовым**
- Сифилис и беременность — с **Б.Л. Гуртовым**
- Урогенитальный трихомониаз и беременность — с **Б.Л. Гуртовым**
- Урогенитальный хламидиоз и беременность — с **Б.Л. Гуртовым**
- Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц — с **Б.Л. Гуртовым**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, старший научный сотрудник

- *Климактерический период и менопауза* — с **В.П. Сметник**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии, врач-психотерапевт

- *Депрессивные расстройства у женщин репродуктивного возраста*

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, исполняющий обязанности по клинической работе, член комиссии по госпитализации НЦАГиП РАМН, врач высшей категории

- *Задержка полового развития* — с **Н.А. Астаховой, К.М. Глухой, И.П. Мешковой, Е.В. Уваровой**
- *Функциональные кисты яичников* — с **Е.В. Уваровой**
- *Генитальный эндометриоз у подростков* — с **Е.В. Уваровой**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение оперативной гинекологии, старший научный сотрудник

- *Онкогинекология* — с **В.П. Козаченко**

Онкологический центр им. Н.Н. Блохина РАМН, отделение онкогинекологии, заведующий

- *Онкогинекология* — с **А.В. Козаченко**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, клиника эндокринологии, врач-эндокринолог

- *Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов* — с **Ю.А. Колода**

**Зайдиева**  
**Янсият Зайдилаевна**  
д.м.н.

**Каменецкая**  
**Галина Яковлевна**  
к.м.н.

**Киселева**  
**Ирина Анатольевна**

**Козаченко**  
**Андрей Владимирович**  
к.м.н.

**Козаченко**  
**Владимир Павлович**  
д.м.н., профессор

**Колода**  
**Дмитрий Евгеньевич**

- *Агонисты дофаминовых рецепторов*
- *Бисфосфонаты*

**Колода  
Юлия Алексеевна**

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра акушерства и гинекологии, врач-гинеколог

- *Эстрогены*
- *Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона*
- *Гонадотропины*
- *Антигонадотропные средства*
- *Применение витаминов во время беременности*

**Куземина  
Светлана Вадимовна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научный сотрудник

- *Трубно-перитонеальное бесплодие — с Н.И. Волковым, Л.В. Дубницкой*

**Латышова  
Нейлля Хусаиновна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии

и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, научный сотрудник, врач высшей категории

- *Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек — с Е.В. Уваровой*

**Линевич  
Александр Юрьевич**

Детская городская поликлиника № 30, консультационно-диагностическое отделение, врач-кардиолог

- *Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона*

**Марченко  
Лариса Андреевна**  
д.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, ведущий научный сотрудник

- *Гиперпролактинемия*

**Межевитинова  
Елена Анатольевна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, старший научный сотрудник

- *Современные методы контрацепции — с П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.В. Гогаевой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, В.В. Ягловым*

**Мешкова  
Ирина Петровна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, научный сотрудник

- *Вторичная аменорея у девочек — с Е.В. Уваровой*
- *Задержка полового развития — с Е.В. Уваровой, И.А. Киселевой, Н.А. Астаховой, К.М. Глухой*

- *Преждевременное половое развитие* — с **Е.В. Уваровой**
- *Формирующийся синдром поликистозных яичников* — с **Е.В. Уваровой**

**Мурашко Людмила Евгеньевна**  
д.м.н., профессор

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение профилактики и лечения патологии беременных, руководитель отделения

- *Токсикозы и гестозы* — с **Т.Н. Сокур**
- *Железodefицитная анемия и беременность* — с **С.Б. Петровой, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**
- *Заболевания щитовидной железы и беременность* — с **Т.М. Варламовой, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**
- *Сахарный диабет и беременность* — с **Т.М. Варламовой, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**
- *Беременность при трансплантированной почке* — с **Т.Н. Сокур**

**Назаренко Татьяна Алексеевна**  
д.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, ведущий научный сотрудник

- *Бесплодие, обусловленное ановуляцией* — с **Э.Р. Дуриян**

**Назарова Нисо Мирзоевна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, старший научный сотрудник

- *Экзо- и эндоцервициты* — с **В.Н. Прилепской**
- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.В. Гогаевой, Е.А. Межевитиновой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, В.В. Ягловым**

**Никонов Андрей Павлович**  
д.м.н., профессор

Клиника акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова, 2-е акушерское отделение, руководитель отделения

- *Воспалительные заболевания органов малого таза* — с **О.Р. Асцатуровой**

**Орджоникидзе Нана Владимировна**  
д.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, ведущий научный сотрудник

- *Генитальный герпес и беременность*
- *Цитомегаловирусная инфекция и беременность*

**Петрова Светлана Борисовна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии, старший научный сотрудник

- *Железodefицитная анемия и беременность* — с **Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**

**Прилепская  
Вера Николаевна**  
д.м.н., профессор



**Ревазова  
Фатима Сослановна**  
к.м.н.

**Роговская  
Светлана Ивановна**  
д.м.н.

**Рубцова  
Екатерина Романовна**

**Рындин  
Андрей Юрьевич**  
к.м.н.

**Сидельникова  
Вера Михайловна**  
д.м.н., профессор

**Сметник**

· *Ведение беременных с единственной почкой*

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, руководитель отделения

- *Бактериальный вагиноз* — с **Г.Р. Байрамовой**
- *Урогенитальный кандидоз* — с **Г.Р. Байрамовой**
- *Генитальный герпес* — с **Ф.С. Ревазовой**
- *Папилломавирусная инфекция половых органов* — с **Т.Н. Бебневой, С.И. Роговской**
- *Урогенитальный микоплазмоз* — с **И.Ю. Фофановой**
- *Урогенитальный хламидиоз* — с **О.В. Быковской**
- *Экзо- и эндоцервициты* — с **Н.М. Назаровой**
- *Эндометриоз шейки матки* — с **А.В. Тагиевой**
- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.В. Гогаевой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, В.В. Ягловым**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник

- *Генитальный герпес* — с **В.Н. Прилепской**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, врач

- *Папилломавирусная инфекция половых органов* — с **Т.Н. Бебневой, В.Н. Прилепской**

РУДН, кафедра общей и клинической фармакологии ФПК, доцент

- *Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия*
- *Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия*

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных, старший научный сотрудник

- *Кандидоз*
- *Респираторный дистресс-синдром новорожденных*
- *Бронхолегочная дисплазия*

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение профилактики и лечения невынашивания беременности, руководитель отделения

- *Невынашивание беременности*

Научный центр акушерства, гинекологии

**Вера Петровна**  
д.м.н., профессор

и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, руководитель отделения

- *Вторичная аменорея у девочек*
- *Климактерический период и менопауза* — с **Я.З. Зайдиной**
- *Остеопороз в постменопаузе* — с **С.В. Юрьевой**
- *Синдром предменструального напряжения* — с **В.Е. Балан**

**Соколова**  
**Марина Юрьевна**  
д.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии, руководитель лаборатории

- *Железodefицитная анемия и беременность* — с **Л.Е. Мурашко, С.Б. Петровой, Т.Н. Сокур**
- *Заболевания щитовидной железы и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Л.Е. Мурашко, Т.Н. Сокур**
- *Бронхиальная астма и беременность* — с **Т.Б. Елохиной**
- *Внебольничная пневмония и беременность* — с **Т.Б. Елохиной**
- *Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и беременность*
- *Сахарный диабет и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Л.Е. Мурашко, Т.Н. Сокур**

**Сокур**  
**Татьяна Николаевна**  
д.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение профилактики и лечения патологии беременных, ведущий научный сотрудник

- *Токсикозы и гестозы* — с **Л.Е. Мурашко**
- *Железodefицитная анемия и беременность* — с **Л.Е. Мурашко, С.Б. Петровой, М.Ю. Соколовой**
- *Заболевания щитовидной железы и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой**
- *Сахарный диабет и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой**
- *Беременность при трансплантированной почке* — с **Л.Е. Мурашко**

**Стрижакова**  
**Мария Александровна**  
д.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, старший научный сотрудник

- *Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек* — с **Е.В. Уваровой**

**Тагиева**  
**Айгюнь Васифовна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник

- *Эндометриоз шейки матки* — с **В.Н. Прилепской**

**Тагиева**  
**Тарана Теймуровна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник

- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.В. Гагоевой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Е.В. Уваровой, В.В. Ягловым**

**Уварова**  
**Елена Витальевна**  
д.м.н., профессор

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, руководитель отделения

- *Плацентарная недостаточность* — с **Н.М. Веселовой**
- *Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек* — с **Н.Х. Латыповой**
- *Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек* — с **М.А. Стрижаковой**
- *Вторичная аменорея у девочек* — с **И.П. Мешковой**
- *Гипоталамический синдром пубертатного периода* — с **И.С. Долженко**
- *Дисменорея у подростков* — с **И.Г. Гайновой**
- *Задержка полового развития* — с **Н.А. Астаховой, К.М. Глухой, И.А. Киселевой, И.П. Мешковой**
- *Маточные кровотечения в пубертатном периоде* — с **Н.М. Веселовой**
- *Преждевременное половое развитие* — с **И.П. Мешковой**
- *Формирующийся синдром поликистозных яичников* — с **И.П. Мешковой**
- *Функциональные кисты яичников* — с **И.А. Киселевой**
- *Генитальный эндометриоз у подростков* — с **И.А. Киселевой**
- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.В. Гогаевой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, В.В. Ягловым**

**Фофанова**  
**Ирина Юрьевна**  
к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, врач

- *Урогенитальный микоплазмоз* — с **В.Н. Прилепской**

**Чернуха**  
**Евгений Алексеевич**  
д.м.н., профессор

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения родов у женщин высокого риска, руководитель отделения

- *Родоразрешение естественным путем*
- *Аномалии родовой деятельности*
- *Оперативное родоразрешение*



- *Родовой травматизм*
- *Кровотечения при беременности, в родах, послеродовом и раннем послеродовом периодах*
- *Гипогалактия и агалактия*

**Чернуха**  
**Галина Евгеньевна**  
 д.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, ведущий научный сотрудник

- *Гиперплазия эндометрия*
- *Меноррагии*

**Шестакова**  
**Ирина Геннадьевна**  
 к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, научный сотрудник

- *Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела*

**Шмаков**  
**Роман Георгиевич**  
 к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, научный сотрудник

- *Лимфогранулематоз и беременность — с Е.А. Деминой*

**Юренива**  
**Светлана Владимировна**  
 к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, старший научный сотрудник

- *Остеопороз в постменопаузе — с В.П. Сметник*

**Яглов**  
**Владимир Викторович**  
 к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, врач акушер-гинеколог

- *Современные методы контрацепции — с П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.В. Гогаевой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой*

**Научные редакторы**  
 Заводова Екатерина Витальевна  
 Колода Юлия Алексеевна  
 Султанова Елена Анатольевна  
 Фролова Екатерина Анатольевна  
 Издательская группа

# Издательская группа



Крестинский  
Юрий Александрович

Председатель Правления группы  
компаний «Бионика»

Мефодовский  
Владимир Анатольевич

Генеральный директор  
ЗАО «Издательство «Литтерра»

Зими́на  
Ольга Владимировна

Директор проекта  
«Рациональная фармакотерапия»

Дятлова  
Наталья Генриховна

Ответственный секретарь

Заводова  
Екатерина Витальевна

Научный редактор

Колода  
Юлия Алексеевна

Научный редактор

Султанова  
Елена Анатольевна

Научный редактор

Фролова  
Екатерина Анатольевна

Научный редактор

Соловова  
Мария Николаевна

Литературный редактор

Румянцева  
Ольга Юрьевна

Руководитель отдела предпечатной  
подготовки

Агадулина  
Любовь Анатольевна

Выпускающий редактор

Круглик  
Виталий Григорьевич

Редактор

Богачева  
Наталья Михайловна

Корректор

Беридзе  
Елена Вахтанговна

Ведущий оператор компьютерной  
верстки

Хомяков  
Сергей Анатольевич

Руководитель отдела маркетинга  
и продаж

Буравова  
Лариса Ивановна

Ассистент менеджера по продажам

Дубовенко  
Вячеслав Владимирович

Генеральный директор  
ОАО «Издательство «Бионика»



Лындина  
Марина Анатольевна

Художественный редактор

Надворская  
Наталья Георгиевна

Ведущий менеджер по полиграфии

Смирнов  
Юрий Николаевич

Менеджер по полиграфии

Сахно  
Дмитрий Александрович

Президент  
ЗАО «Агентство «Аарон Ллойд»



Шарапова  
Екатерина Александровна

Генеральный директор  
ЗАО «Агентство «Аарон Ллойд»

Моисеева  
Валентина Сергеевна

Руководитель проекта  
«Рациональная фармакотерапия»

Альперович  
Борис Рувимович

Научный редактор, к.м.н.

Бурдакова  
Юлия Олеговна

Менеджер по рекламе проекта РФТ

Мукин  
Константин Константинович

Менеджер по рекламе проекта РФТ

Хрусталева  
Юлия Олеговна

Менеджер по рекламе проекта РФТ



# Как пользоваться руководством

Все тома серии «Рациональная фармакотерапия» построены по единой структуре, разработанной редакционным советом серии и издательством «Литтера». Ниже дана характеристика основ-

ных разделов, справочно-информационного аппарата и отдельных элементов Руководства, посвященного рациональной фармакотерапии заболеваний в акушерстве и гинекологии.

---

## Основные разделы

### Раздел I. Клиническая фармакология средств, применяемых для лечения заболеваний в акушерстве и гинекологии

**Классы ЛС** описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- механизм действия и фармакологические эффекты;
- фармакокинетика;
- место в терапии;
- побочные эффекты и предостережения;
- противопоказания ;

### Раздел II. Клинические рекомендации

**Заболевания** описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- эпидемиология;
- классификация;
- этиология и патогенез;
- клинические признаки и симптомы;

- диагноз и рекомендуемые клинические исследования;
- дифференциальный диагноз;
- общие принципы лечения;
- оценка эффективности лечения;
- осложнения и побочные эффекты лечения;
- ошибки и необоснованные назначения;
- прогноз.

### Раздел III. Описания лекарственных средств

**Описания** упомянутых в Разделах I и II ЛС расположены в алфавитном порядке и включают их полную клинико-фармакологическую характеристику.

### Приложение

Сводная информация по особенностям применения ЛС при беременности и кормлению грудью.

- новорожденные и дети;

---

## Справочно-информационный аппарат

### Указатели описаний ЛС

Внутри каждой статьи Разделов I и II помещены Указатели описаний ЛС,

содержащие следующую информацию:

- группы и международные наименования ЛС, упомянутых в данной статье;
- торговые наименования ЛС (если наряду с упоминанием в статье МНН этого ЛС в Разделе III помещено его описание);
- ссылки на страницы Раздела III, где помещены описания ЛС, упомянутых в данной статье.

#### Указатель международных и торговых наименований ЛС

Содержит алфавитный список упомянутых в руководстве ЛС и служит для быстрого поиска синонимов ЛС. Также указываются раздел и глава, в которых упоминается данное ЛС.

#### Указатели таблиц и рисунков

Содержат перечни всех таблиц и рисунков, помещенных в Разделах I и II, с указанием страниц.

#### Указатель рекламных материалов

Содержит материалы, предоставленные компаниями-спонсорами или подготовленные на основе их информации и опубликованные в Разделах I и II в виде примеров и дополнений к авторскому тексту, с указанием страниц.

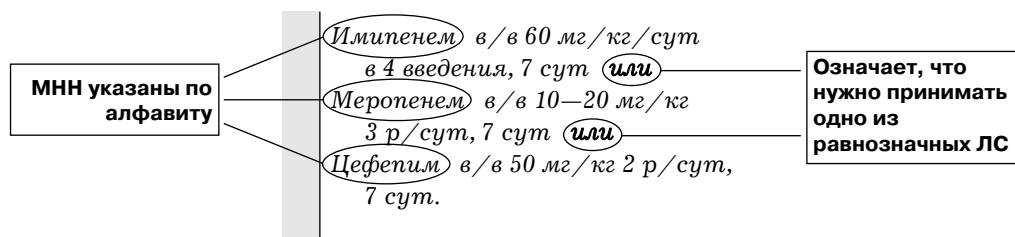
#### Схемы лечения

В схемы лечения (схемы фармакотерапии) включены следующие элементы: наименование ЛС, доза, кратность и продолжительность приема, путь введения.

Основные принципы построения схем лечения:

- каждая схема начинается с новой строки;
- в начале схемы указывается ЛС (используются только международные наименования ЛС или действующие вещества для комбинированных ЛС);
- знак «+» внутри схемы обозначает «необходимое сочетание ЛС»;
- знак «±» внутри схемы обозначает «возможное сочетание ЛС»;
- схемы располагаются в алфавитном порядке, а слово «или» в конце каждой схемы означает, что **схемы равнозначны** и нужно принимать одно из равнозначных ЛС;
- схемы сгруппированы по пути введения ЛС (схемы приема ЛС внутрь, схемы в/м или в/в введения и т.д.) и/или по продолжительности приема (схемы однократного приема ЛС, схемы для ЛС, принимаемых в течение 3 сут и т.д.).

#### Однокомпонентная схема лечения





## Двухкомпонентная схема лечения

Уровень  
доказательности

**D**

Ампициллин в/в или в/м  
100 мг/кг/сут в 2 введения,  
7 сут **или**  
Ампициллин/оксациллин в/в или  
в/м 200 мг/кг/сут в 2 введения,  
7 сут

Означает, что  
нужно принимать  
одно из  
равнозначных ЛС

Необходимое  
сочетание ЛС

**+**

Нетилмицин в/в или в/м 6 мг/кг  
1 р/сут, 7 сут.

## Многокомпонентная схема лечения

Уровень  
доказательности

**B**

Левотироксин натрий внутрь ут-  
ром за 30 мин до завтрака 100—  
150 мкг 1 р/сут, **длительно**  
±  
(уровень доказательности B) Калия  
йодид внутрь 200 мкг /сут, **дли-  
тельно**.

Означает, что  
нужно принимать  
одно из  
равнозначных ЛС

Необходимое  
сочетание ЛС

○

○

Возможное  
сочетание ЛС

○

## Уровни доказательности рекомендаций

Особое внимание уделяется использованию в серии данных систематических обзоров и других инструментов медицины, основанной на доказательствах; последняя подразумевает применение современных статистически достоверных на-

учных сведений для ведения конкретных пациентов.

На основе такого рода сведений разработаны рекомендации, которые обозначаются в Руководстве соответствующими латинскими буквами (A, B, C, D):

**A** Рекомендации подготовлены на основе метаанализа рандомизированных контролируемых испытаний (randomised controlled trials) или на основе данных одного рандомизированного контролируемого клинического испытания

**C** Рекомендации подготовлены на основе данных описательных исследований (non-experimental descriptive studies): исследования «случай-контроль» (case-control studies), сравнительные исследования (comparative studies), корреляционные исследования (correlation studies), одномоментные исследования (cross-sectional studies)

**B** Рекомендации подготовлены на основе данных контролируемого нерандомизированного испытания или на основе данных испытания с высоким уровнем дизайна (well-designed quasi-experimental study), например, когортные исследования (cohort studies)

**D** Рекомендации подготовлены на основе исследований отдельных случаев (case series, case report, clinical examples), консенсусов специалистов (consensus opinion of authorities) и заключений экспертных комитетов (expert committee reports)

## Список условных обозначений

- \* — лекарственные средства, не зарегистрированные в РФ
- \*\* — лекарственные средства, регистрация которых в РФ аннулирована
- \*\*\* — лекарственные средства, находящиеся в процессе регистрации в РФ



Обозначение материалов, представленных производителями ЛС и согласованных с редакторами Руководства



Обозначение оригинальных материалов производителей ЛС



## Список сокращений

PAS-реакция	— метод выявления углеводов и дезоксирибонуклеиновой кислоты с помощью реактива Шиффа
BE	— base excess (мера метаболического алкалоза)
C <sub>max</sub>	— максимальная концентрация
D <sub>2</sub> -рецепторы	— дофаминергические рецепторы
FiO <sub>2</sub>	— фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси
Hb	— гемоглобин
HbA <sub>1c</sub>	— гликозилированный гемоглобин
HBsAg	— поверхностный антиген вируса гепатита В
HELLP-синдром	— H (hemolysis), EL (elevated liver enzymes), LP (low platelet count)
HLA-система	— система гистосовместимости
m <sub>a</sub> константа	— максимальная амплитуда (показатель, характеризующий свойства сгустка крови)
MTHFR	— метилентетрагидрофолатредуктаза
O <sub>2</sub>	— кислород
PaO <sub>2</sub>	— напряжение кислорода в артериальной крови
PaCO <sub>2</sub>	— напряжение углекислого газа в артериальной крови
PIP	— максимальное давление на вдохе
r + k	— время коагуляции (период от начала рекальцификации крови или плазмы до образования первых прочных нитей фибрина)
SatO <sub>2</sub>	— насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом
T <sub>3</sub>	— трийодтиронин
T <sub>4</sub>	— тироксин
cT <sub>3</sub>	— свободный трийодтиронин
cT <sub>4</sub> - свободный тироксин	
VIN	— интраэпителиальная неоплазия вульвы
AB	— атрофия влагалища
ABP	— активированное время рекальцификации
AG	— артериальная гипертония
AGC	— аденогенитальный синдром
AD	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
AK	— аминокислоты
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АлАТ	— аланинаминотрансфераза
β <sub>2</sub> -AM	— β <sub>2</sub> -адреномиметики
АП	— артериальный проток

АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АПЭ	— аденоматозный полип эндометрия
$\beta_2$ -АР	— $\beta_2$ -адренорецепторы
АС	— алкалоиды спорыньи
АсАТ	— аспаргатаминотрансфераза
АТ	— антибактериальная терапия
АТ-АТ	— антитромбоцитарные антитела
АТФ	— аденозинтрифосфат
АФП	— $\alpha$ -фетопротеин
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БА	— бронхиальная астма
БВ	— бактериальный вагиноз
БЛД	— бронхолегочная дисплазия
ВА	— вторичная аменорея
ВГ	— врожденный гипотиреоз
ВГВ	— вирус гепатита В
ВГС	— вирус гепатита С
ВДКН	— врожденная дисфункция коры надпочечников
ВЖК	— внутрижелудочковое кровоизлияние
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВМС	— внутриматочное средство/спираль
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВП	— внебольничная пневмония
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВПС	— врожденный порок сердца
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ВХБ	— внутрипеченочный холестааз беременных
ВЧК	— внутричерепное кровоизлияние
ВЧОВ	— высокочастотная осцилляционная вентиляция
ВЭБ	— вирус Эпштейна-Барр
ГАМК	— $\gamma$ -аминомасляная кислота
ГАМП	— гиперактивный мочевого пузыря
ГБН	— геморрагическая болезнь новорожденных
ГВЗ	— гнойно-воспалительные заболевания
ГГ	— генитальный герпес
ГКС	— глюкокортикоидные средства
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон
$\alpha$ -ГОДГ	— $\alpha$ -глутаминоксидегидрогеназа
ГП	— гиперпролактинемия
ГСД	— гестационный сахарный диабет
ГСПГ	— глобулин, связывающий половые гормоны
ГСПП	— гипоталамический синдром пубертатного периода

ГССПС	— глобулин, связывающий стероидные половые гормоны
ГТГ	— гестационный транзиторийный гипертиреоз
γ-ГТГ	— γ-глутамилтранспептидаза
ГЭ	— гиперплазия эндометрия
ДВС-синдром	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДЖ	— дефицит железа
ДМК	— дисфункциональные маточные кровотечения
ДМП	— депо медроксипрогестерона
ДН	— дыхательная недостаточность
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТЗ	— диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса-Базедова)
ДЦП	— детский церебральный паралич
ДЭА-С	— дегидроэпиандростерона сульфат
ЕД	— единицы действия
ЕМ	— единица Монтевидео
ЖДА	— железodefицитная анемия
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	— задержка внутриутробного развития
ЗГТ	— заместительная гормональная терапия
ЗППП	— заболевания, передающиеся половым путем
ЗПР	— задержка полового развития
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИЗСД	— инсулинозависимый сахарный диабет
ИН	— ишемическая нефропатия
ИПТП	— идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
ИСВ	— индекс состояния влагалища
ИТП	— индекс тромбодинамического потенциала
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФО	— инозитолфосфат-олигосахариды
КЖТ	— киста желтого тела
КОЕ	— колониеобразующая единица
КОС	— кислотно-основное состояние
КПК	— комбинированные пероральные контрацептивы
КС	— климактерический синдром
КТ	— компьютерная томография
КТГ	— кардиотокография
КФК	— креатинфосфокиназа
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛП	— люмбальная пункция
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности

ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
ЛС	— лекарственное средство (средства)
ЛУ	— лимфатический узел (узлы)
МАО	— моноаминоксидаза
МК	— мозговой кровоток
МКБ	— международная классификация болезней
МКПП	— маточное кровотечение в пубертатном периоде
МПА	— медроксипрогестерон ацетат
МПКТ	— минеральная плотность костной ткани
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МТ	— масса тела
МТИ	— медиастинально-торакальный индекс
НГН	— нарушенная гликемия натощак
НМ	— недержание мочи
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
19-НС	— 19-норстероиды
НСГ	— нейросонография
НСТ	— нестрессовый тест
НТ	— насыщение трансферрина
НТГ	— нарушенная толерантность к глюкозе
19-НТ	— 19-нортестостерон
НЭК	— некротизирующий энтероколит
ОАП	— открытый артериальный проток
ОВГ	— острый вирусный гепатит
ОЖДПБ	— острая жировая дистрофия печени беременных
ОЖСС	— общая железосвязывающая способность сыворотки
ОНН	— острая надпочечниковая недостаточность
17-ОП	— 17-оксипрогестерон
ОПГ-гестоз	— гестоз с отеками, протеинурией и артериальной гипертонией
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОПП	— остеопороз в постменопаузе
ОПСС	— общее периферическое сопротивление сосудов
ОРВИ	— острые респираторные вирусные инфекции
ОФВ <sub>1</sub>	— объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПАМГ	— плацентарный 1-микроглобулин
ПВИ	— папилломавирусная инфекция
ПГ	— простагландин
ПДГ	— пируватдегидрогеназа
ПДФ	— продукты деградации фибрина

ПЗ	— пузырьный занос
ПИ	— протромбиновый индекс
ПМ	— послеродовой мастит
ПМС	— предменструальный синдром
ПН	— плацентарная недостаточность
ПОН	— полиорганная недостаточность
ПОНРП	— преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПП	— предлежание плаценты
ППР	— преждевременное половое развитие
ПРПО	— преждевременный разрыв плодных оболочек
ПСВ	— пиковая скорость выдоха
ПСП	— показатель страдания плода
ПТ	— послеродовой тиреодит
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭ	— полип (-ы) эндометрия
РА	— реакция агглютинации
РДС	— респираторный дистресс-синдром
РКМФ	— растворимые комплексы мономеров фибрина
РМЖ	— рак молочной железы
РНГА	— реакция непрямой гемагглютинации
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РСК	— реакция связывания комплемента
РЭ	— рак эндометрия
РЭА	— раковый эмбриональный антиген
РЭПО	— рекомбинантный эритропоэтин
СА-125	— высокомолекулярный мембранный антиген
СГГФГ	— синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза
СГЯ	— синдром гиперстимуляции яичников
СД	— сахарный диабет
СИЯ	— синдром истощения яичников
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СМЭР	— селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
СН	— сердечная недостаточность
СО	— стандартное отклонение
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
СРО	— свободно-радикальное окисление
СРЯ	— синдром резистентных яичников
СШ	— септический шок
ТБ	— трофобластическая болезнь
ТБГ	— трофобластический $\beta$ -глобулин
ТГ	— триглицериды

ТГВ	— тромбоз глубоких вен
ТПО	— тиреоидная пероксидаза
ТСГ	— тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочных артерий
УГМ	— урогенитальный микоплазмоз
УГР	— урогенитальные расстройства
УЗИ	— ультразвуковое исследование
УК	— урогенитальный кандидоз
УКЗ	— узловой коллоидный зоб
УТ	— урогенитальный трихомоноз
УХ	— урогенитальный хламидиоз
ФА	— фенилаланин
ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
ФКГ	— фонокардиография
ФКУ	— фенилкетонурия
ФКЯ	— фолликулярная киста яичника
ФП	— фибрилляция предсердий
$\alpha$ -ФП	— $\alpha$ -фетопротеин
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГ	— хорионический гонадотропин
$\beta$ -ХГ	— $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина
ХЛНН	— хроническая легочная недостаточность недоношенных
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХС	— холестерин
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЦИН	— цервикальная интраэпителиальная неоплазия
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦМВИ	— цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	— центральная нервная система
ЦСЖ	— цереброспинальная жидкость
ЧД	— частота дыхания
ч-МГ	— человеческий менопаузальный гонадотропин
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ч-ХГ	— человеческий хорионический гонадотропин
ШБК	— шейка бедренной кости
ЩЖ	— щитовидная железа
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭК	— экстренная контрацепция
ЭКГ	— электрокардиограмма, электрокардиография
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭхоКГ	— эхокардиография
ЭхоЭГ	— эхоэнцефалография
ЭШМ	— эндометриоз шейки матки
ЭЭГ	— электроэнцефалография

в/в	— внутривенно (-ый)
в/м	— внутримышечно (-ый)
капс.	— капсула
м.ц.	— менструальный цикл
мг	— миллиграмм
мес	— месяц
мин	— минута
мкг	— микрограмм
мл	— миллилитр
мм	— миллиметр
нед	— неделя
п/к	— подкожно (-ый)
пор.	— порошок
р/сут	— раз в сутки
р-р	— раствор
р-р д/ин.	— раствор для инъекций
р-р д/инф.	— раствор для инфузий
рт. ст.	— ртутного столба
сек	— секунда
ст. л.	— столовая ложка
сут	— сутки
т.к.	— так как
табл.	— таблица, таблетка
фл.	— флакон
ч	— час
ч.л.	— чайная ложка

## **РАЗДЕЛ I**

---

# **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**

**Эстрогены**  
**Гестагены**  
**Селективные модуляторы**  
**эстрогеновых рецепторов**  
**Агонисты гонадотропин-рилизинг**  
**гормона**  
**Антагонисты гонадотропин-рилизинг**  
**гормона**  
**Гонадотропины**  
**Антигонадотропные средства**  
**Агонисты дофаминовых рецепторов**  
**Средства, повышающие тонус**  
**и сократительную активность**  
**миометрия**  
**Средства, снижающие тонус**  
**и сократительную активность**  
**миометрия**  
**Бисфосфонаты**



# Глава 1. Эстрогены

## Указатель описаний ЛС

### Натуральные эстрогены

17 $\beta$ -эстрадиол

Эстрадиола валерат

Эстрадиола пропионат

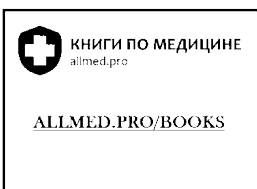
Эстриол

Эстрогены конъюгированные (лошадиные)

### Синтетические эстрогены

Местранол

Этинилэстрадиол



Эстрогены относятся к наиболее часто применяемым в медицине ЛС. Применение ЛС, в состав которых входят эстрогены, позволяет успешно проводить планирование семьи (соответственно, уменьшает частоту аборт, вторичного бесплодия и материнской смертности) и существенно улучшает качество жизни женщин в постменопаузе.

**Классификация:** выделяют натуральные и синтетические эстрогены.

**Натуральные эстрогены** включают эстрадиол, эфиры эстрогенов, эстриол и конъюгированные эстрогены. Последние получают из мочи жеребых кобыл. Конъюгированные эстрогены представляют собой смесь эстрогена сульфата, эквилина и эквилинина.

**Синтетические эстрогены** синтезируют путем введения этинильной (для получения этинилэстрадиола) и метильной (для получения местранола) группы соответственно в 17-е и 3-е положения ароматического кольца эстрадиола.

## Механизм действия и фармакологические эффекты

Эстрогены, как и все стероидные гормоны, проникают через плазматическую мембрану клеток и связываются со специфическими ядерными рецепторами. Рецепторы обладают доменом, связывающим лиганды, с помощью которого они образуют комплексы с эстрогенами, и доменом, связывающим ДНК, который обладает высоким сродством к определенным участкам ДНК в промотерном регионе генов-мишеней и с высокой специфичностью связывается с ними. В результате этого взаимодействия изменяются транскрипция матричной РНК и синтез белка, что в конечном итоге обуславливает многочисленные эффекты эстрогенов.

Эстрогены оказывают пролиферативный эффект на клетки эндометрия, эпителий влагалища и мочеиспускательного канала. По механизму отрицательной обратной связи препараты эстрогенов в составе комбинированных с прогестагенами контрацептивов подавляют выработку гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), в результате чего снижается синтез гонадотропинов и отсутствует овуляторный пик лютеинизирующего гормона. У женщин в постменопаузе эстрогены снижают выраженность климактерических нарушений.

Эстрогены тормозят резорбцию костной ткани, увеличивают уровень липопротеидов высокой плотности

и снижают уровень липопротеидов низкой плотности, повышают уровень триглицеридов, но снижают общий уровень холестерина в крови. В печени эстрогены повышают синтез транскортина, тироксинсвязывающего глобулина и глобулина, связывающего стероидные половые гормоны (ГССПГ). Кроме того, эстрогены повышают синтез печени фибриногена, VII, VIII, X и XI факторов свертывания, что приводит к повышению свертываемости крови.

## Фармакокинетика

Наиболее часто эстрогены принимают внутрь, однако существуют формы для в/м, трансдермального и интравагинального введения.

В плазме крови натуральные эстрогены связываются преимущественно с ГССПГ, а синтетические эстрогены — с альбумином.

В печени эстрадиол подвергается быстрой биотрансформации. Период полувыведения составляет несколько минут. Большая часть метаболитов выводится из организма с мочой, меньшая — с желчью. Эстрогены подвергаются энтерогепатической рециркуляции, что необходимо учитывать при одновременном приеме антибиотиков, подавляющих кишечную флору и в результате ослабляющих действие эстрогенов. Этинилэстрадиол ввиду меньшей печеночной биотрансформации выводится из организма медленнее. Местранол за счет отщепления метильной группы быстро превращается в печени в этинилэстрадиол, который и является его активной формой.

## Место в терапии

Синтетические эстрогены наиболее часто используются в комбинации с прогестагенами в составе комбинированных оральных контрацептивов. ЛС характеризуются высокой эффективностью, простотой применения и обратимостью действия.

Комбинированные пероральные контрацептивы (КПК) широко применяются как для предупреждения нежелательной беременности, так и с целью профилактики и лечения многих гинекологических заболеваний. На фоне приема КПК стабилизируется менструальный цикл, нормализуются продолжительность и интенсивность менструальноподобного кровотечения, снижается частота дисфункциональных маточных кровотечений. Гормональные контрацептивы уменьшают проявление первичной дисменореи и овуляторных болей. Отмечено благоприятное влияние этих ЛС на проявления предменструального синдрома. При применении КПК снижается риск развития рака яичников и эндометрия, доброкачественных опухолей молочной железы, воспалительных заболеваний органов малого таза, внематочной беременности.

ЛС, содержащие натуральные эстрогены, используются для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в пре- и постменопаузе, при посткастрационном синдроме, гипогонадотропном гипогонадизме и первичной недостаточности яичников.

Как правило, для снижения риска развития гиперплазии и рака эндометрия используют комбинацию натуральных эстрогенов с прогестагенами. Женщинам после гистерэктомии показаны чистые эстрогены.

В настоящее время основными показаниями к применению ЗГТ у женщин в пре- и постменопаузе являются выраженные вазомоторные, вегетативные и эмоционально-психические расстройства, приводящие к снижению качества жизни больных, а также выраженные симптомы урогенитальной атрофии. При этом ЗГТ рекомендуется применять не более 5 лет после наступления менопаузы, а при снижении выраженности перечисленных симптомов лечение можно постепенно отменить еще раньше.

В случае преобладания патологии урогенитального тракта оптимально местное (в виде крема или влагалитических свечей) применение эстриола, оказывающего выраженное кольцо- и уротропное действие.

## **Побочные эффекты и предостережения**

---

При приеме эстрогенов могут отмечаться болезненность молочных желез, тошнота, головная боль, изменение настроения, межменструальные кровянистые выделения, отеки и незначительное увеличение массы тела. Перечисленные эффекты носят, как правило, преходящий характер.

При применении препаратов эстрогенов возрастает риск развития желчнокаменной болезни, тромбозов и тромбоземболий.

С осторожностью назначают препараты эстрогенов пациенткам с нарушениями функции печени, почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, мигренью, бронхиальной астмой, эпилепсией, порфирией, гиперкальциемией.

## **Противопоказания**

---

Противопоказаниями к приему эстрогенов служат тромбоэмболические заболевания, тромбоз глубоких вен, сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт в анамнезе, осложненный сахарный диабет, злокачественные опухоли репродуктивной системы и молочных желез, неясной этиологии кровотечения из влагалища, тяжелые нарушения функции печени, цирроз, острый вирусный гепатит, головные боли с выраженной локальной неврологической симптоматикой, активное курение в возрасте старше 35 лет, беременность.

Прием эстрогенов при лактации нежелателен, т.к. снижает количество грудного молока.



## Глава 2. Гестагены

### Указатель описаний ЛС

Аллилэстренол\*\*  
 Дидрогестерон  
*Дюфастон*  
 Левоноргестрел  
*Мирена*  
 Линестренол  
 Медроксипрогестерон  
 Норгестрел\*\*  
 Норгестимат\*  
 Прогестерон  
 микронизированный  
*Утрожестан*  
 Тиболон  
 Хлормадинон\*  
 Эстрадиол/дидрогестерон  
*Фемостон*  
 Эстрадиол/диеногест  
*Климодиен*  
 Эстрадиол/дроспиренон  
*Анжелик*  
 Эстрадиол/левоноргестрел  
*Климонорм*  
 Эстрадиол/норэтистерон  
*Паузогест*  
 Эстрадиол/ципротерон  
*Климен*  
 Этинилэстрадиол/гестоден  
*Линдинет 20*  
*Логест*  
*Фемоден*  
 Этинилэстрадиол/дезогестрел  
*Новинет*  
*Регулон*  
 Этинилэстрадиол/диеногест  
*Жанин*  
 Этинилэстрадиол/дроспиренон  
*Ярина*  
 Этинилэстрадиол/  
 левоноргестрел  
*Микрогинон*  
*Триквилар*  
 Этинилэстрадиол/ципротерон  
*Диане-35*

Начало истории изучения гестагенов относится к концу XIX в., когда было доказано, что желтое тело подавляет овуляцию, а применяться гестагены стали в начале XX в., после того как в 1934 г. был выделен натуральный гестаген — прогестерон. В начале 50-х гг. были получены синтетические гестагены (в 1950 г. — норэтистерон, в 1952 г. — норэтинодрел), после чего гестагены стали активно внедряться в клиническую практику. С 1953 г. их используют для лечения меноррагий, в 1956 г. была предпринята первая попытка использовать норэтинодрел для контрацепции, но революционным событием оказалось появление на рынке комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего эстроген местранол и гестаген норэтинодрел. С 80-х гг. XX в. гестагены становятся неотъемлемой частью ЗГТ, а в 90-е гг. XX в. их пробовали применять для создания средств мужской контрацепции.

Все гестагены можно разделить на **натуральные** (прогестерон) и **синтетические**. В настоящее время синтезировано большое количество синтетических гестагенов, что открывает широкие возможности для индивидуального выбора гормонального ЛС для контрацепции или ЗГТ. Это особенно важно потому, что выбор эстрогенов ограничен — это один синтетический эстроген для контрацепции — этинилэстрадиол и один натуральный — 17βэстрадиол — для ЗГТ. По химической структуре все синтетические гестагены делятся на 3 группы: производные 19-нортестостерона (19-НТ), структурно связанные с тестостероном, производные 17-гидроксипрогестерона, структурно связанные с прогестероном, и производные спиролактона (**табл. 2.1**).

**Таблица 2.1. Химическая классификация синтетических гестагенов**

Группа	Примеры
<b>Производные 19-нортестостерона:</b>	
■ с этинильным радикалом у C17: — производные эстрана	Линестренол Норэтинодрел Норэтистерон (норэтиндрон) Тиболон Этинодиола диацетат Гестоден
— производные гонана	Дезогестрел Левоноргестрел Норгестимат Норгестрел
■ без этинильного радикала у C17	Диеногест

Таблица 2.1 (окончание)

Группа	Примеры
<b>Производные прогестерона</b>	Дидрогестерон Мегестрол (ацетат)* Медрогестон* Медроксипрогестерон (ацетат) Номегестрол* Промегестон* Хлормадион (ацетат) Ципротерон (ацетат)
<b>Производные спиролактона</b>	Дроспиренон

Для клинициста химическая классификация гестагенов не имеет практического значения, поскольку гестагены одного класса могут существенно различаться по спектру своих клинико-фармакологических эффектов. С клинической точки зрения важно разделение гестагенов на андрогенные и антиандрогенные, метаболически нейтральные и не нейтральные, а также по силе гестагенного эффекта и влиянию на эндометрий (защита от пролиферативного влияния эстрогена).

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Гестагены относятся к стероидным гормонам. Биологические эффекты обусловлены их взаимодействием со стероидными рецепторами. Первой структурой, с которой взаимодействуют гестагены в процессе реализации биологической активности на клеточном уровне, является плазматическая мембрана. При связывании гестагенов с мембранными рецепторами происходит изменение функционального состояния клетки за счет изменения проницаемости мембран для различных ионов, а также изменение активности ферментов, образования вторичных посредников внутри клетки. Взаимодействие с мембранными рецепторами опосредует негеномные эффекты гестагенов, которые развиваются быстро, в течение нескольких минут или часов.

Проникая внутрь клетки, гестагены связываются с цитозольными рецепторами, представляющими собой ядерные белки. В результате изменяется транскрипция специфических генов, что обуславливает физиологические и морфологические изменения в органах-мишенях — геномные эффекты гестагенов. Развиваются геномные (медленные) эффекты в течение нескольких часов и даже суток.

Существует **5 типов стероидных рецепторов**: для эстрогенов, гестагенов, андрогенов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Гестагены в наибольшей мере связываются со специфическими гестагенными рецепторами, но могут в той или иной степени связываться и с другими типами стероидных рецепторов, что определяет особенности их действия. Так, прогестерон связывается с минералокортикоидными рецепторами, что обуславливает его антиминералокортикоидное действие; медроксипрогестерон ацетат (МПА) — с глюкокортикоидными рецепторами, поэтому обладает небольшой глюкокортикоидной активностью; ряд гестагенов связываются с андрогенными рецепторами.

**Основные биологические эффекты прогестерона** заключаются в следующем:

- вызывает секреторную трансформацию пролиферирующего под влиянием эстрогенов эндометрия;
- участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы по механизму обратной связи;
- способствует образованию густой и вязкой цервикальной слизи;
- снижает активность гладкой мускулатуры матки и половых путей;
- определяет подъем базальной температуры во второй фазе менструального цикла;
- стимулирует рост молочных желез, подготавливает их к секреции;
- влияет на обменные процессы в организме женщины (преобладают катаболические эффекты);
- обладает свойствами антагониста альдостерона;
- имеет антиэстрогенный эффект.

## Фармакокинетика

В таблице 2.2 представлена фармакологическая активность синтетических гестагенов.

Основными фармакологическими эффектами синтетических гестагенов являются следующие:

- **гестагенный эффект** — способность вызывать секреторные изменения подготовленного эстрогеном эндометрия и способность подавлять выброс ЛГ, что приводит к блокаде овуляции. По гестагенной активности производные 17-гидроксипрогестерона равны или незначительно превосходят эффект натурального прогестерона, а производные 19-НТ значительно сильнее прогестерона;
- **слабый эстрогенный эффект** есть у норэтистерона и тиболона, поскольку при их первичном прохождении через пе-

чень образуются метаболиты с эстрогенной активностью (способные связываться и активировать эстрогенные рецепторы);

- **антиэстрогенный эффект** отмечается у всех синтетических гестагенов, но наиболее выражена у представителей 19-НТ. Это может иметь значение при ЗГТ, поскольку снижает благоприятное действие эстрогенов;
- **андрогенный эффект** имеется у производных 19-НТ (за исключением диеногеста). Принято считать, что у наиболее современных 19-НС — дезогестрела, гестодена, норгестимата остаточная андрогенность не имеет клинического значения, особенно если они используются в низких дозах в сочетании с эстрогенами. Наличие андрогенной активности у гестагенов имеет свои отрицательные и положительные стороны. К отрицательным моментам от-

Таблица 2.2. Фармакологическая активность<sup>1</sup> гестагенов

Гестаген	Эффекты					
	Гестагенный	Эстрогенный	Антиэстрогенный	Андрогенный	Антиандрогенный	Антиминералокортикоидный
Прогестерон	+	-	+	-	+/-	+
<b>Производные прогестерона</b>						
Ципротерон	+	-	+	-	+++	-
Дидрогестерон	+	-	+	-	-	-
Медроксипрогестерон	+	-	+	(+)	-	-
Хлормадион	+	-	-	-	+	-
<b>Производные 19-нортестостерона</b>						
Норэтистерона ацетат	+	+	+	+	-	-
Линестренол	+	+	+	+	-	-
Левоноргестрел	+	-	+	+	-	-
Дезогестрел	+	-	+	(+)	-	-
Гестоден	+	-	+	(+)	-	(+)
Норгестимат	+	-	+	(+)	-	-
Тиболон	+	+	-	+	-	-
Диеногест	+	-	-	-	+	-
<b>Производное спиронолактона</b>						
Дроспиренон	+	-	-	-	+	++

<sup>1</sup> «-» — отсутствие активности; «(+) — слабая; «+» — умеренная; «++» — сильная; «+++» — очень сильная.

носятся неблагоприятное действие на метаболизм, прежде всего липидов и углеводов, возможность повышения массы тела, нежелательное влияние на кожу и волосы и то, что андрогенная активность препятствует положительному действию эстрогенов на сердечно-сосудистую систему при ЗГТ. Клинически благоприятным является лечебное действие таких гестагенов при слабости, астенизации, гипотонии, снижении либидо и дополнительная защита костной ткани при ЗГТ.

Установлено, что гестагены могут влиять на метаболизм липидов, причем их действие, как правило, неблагоприятное. Они повышают холестерин в атерогенных липопротеидах — липопротеидах низкой плотности (ЛПНП) и снижают в антиатерогенных — липопротеидах высокой плотности (ЛПВП), кроме того, может повышаться уровень триглицеридов (ТГ). В большей степени на обмен липидов влияют гестагены, обладающие андрогенной активностью. Клинически значимые изменения липидов могут произойти при применении производных 19-НТ, особенно назначаемых в больших дозах и длительно. Производные 17-гидроксипрогестерона дидрогестерон, а также диеногест и дроспиренон практически не влияют на метаболизм липидов;

- **антиандрогенный эффект** имеется у ципротерона, диеногеста, дроспиренона и хлормадинона, относительная активность которых составляет соответственно 100, 40, 30 и 15%. Антиандрогенная активность является клинически благоприятным свойством гестагенов, поскольку обеспечивает терапевтический эффект при андрогензависимых состояниях у женщин (акне, себорея, гирсутизм, андрогенная алопеция). Гестагены с антиандрогенным эффектом не препятствуют благоприятному влиянию эстрогенов на липиды крови. Антиандрогенная активность гестагенов обусловлена несколькими механизмами:
  - блокированием выработки гонадотропинов гипофизом, что приводит к уменьшению синтеза андрогенов;

- прямым блокированием андрогенных рецепторов;
- ингибированием активности 5 $\alpha$ -редуктазы, которая переводит тестостерон в более активный дигидротестостерон;
- в сочетании с этинилэстрадиолом повышением уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), и отсутствием вытеснения андрогенов из связи с ГСПС;

- **антиминералокортикоидный эффект** имеется только у одного прогестагена — дроспиренона. Дроспиренон конкурентно ингибирует альдостероновые рецепторы канальцев почек, блокируя взаимодействие с ними альдостерона. Это препятствует активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон и задержке натрия и воды, вызываемой эстрогеном. В результате уменьшается частота побочных реакций, обусловленных задержкой жидкости: отечность, нагрубание молочных желез, увеличение веса, а также снижается тяжесть предменструального синдрома. Кроме того, антиминералокортикоидный эффект дроспиренона позволяет контролировать артериальное давление (АД), что особенно важно при проведении ЗГТ.

Таким образом, гестагены различаются по своим свойствам, и каждый тип гестагенов имеет свои преимущества и свои недостатки. Более однородной является группа производных 19-НТ с этинильным радикалом; их общими свойствами являются:

- высокая биодоступность при приеме внутрь;
- короткий период полувыведения;
- выраженное гестагенное влияние на эндометрий;
- надежное подавление овуляции;
- хороший контроль менструального цикла при комбинации с этинилэстрадиолом.

Все гестагены этой группы, за исключением диеногеста, имеют остаточную андрогенность, которая уменьшается от эстранов к гонамам.

Особыми свойствами среди производных 19-НТ обладает диеногест: он сочетает свойства производных 19-НТ и прогес-

терона и выделяется в особый класс «гибридных» гестагенов. Благодаря значительной модификации молекулы и отсутствию этинильного радикала он лишен андрогенности и, напротив, обладает антиандрогенным эффектом, благодаря чему метаболически нейтрален. Влияние диеногеста на эндометрий сравнимо с эффектом 19-НС; он обеспечивает надежную защиту эндометрия при ЗГТ. Антигонадотропный эффект диеногеста сопоставим с таковым производных прогестерона, для подавления овуляции требуется доза 2 мг/сут. Диеногест имеет благоприятные фармакокинетические параметры, не оказывает отрицательного влияния на печень.

Группа производных прогестерона очень разнородна по своей химической структуре и эффектам; фактически каждый гестаген уникален по своим характеристикам. Вопреки распространенному мнению, наличие антиандрогенной активности не является общим свойством гестагенов этой группы (табл. 2.2); дидрогестерон не имеет какого-либо эффекта, а медроксипрогестерон обладает слабой андрогенностью. К общим свойствам гестагенов этой группы можно отнести более слабый, чем у производных 19-НТ, гестагенный эффект и вследствие этого необходимость использования более высоких доз как для подавления овуляции, так и для защиты эндометрия при ЗГТ. Преимущества производных прогестерона заключаются в

минимальном влиянии на показатели обмена веществ и минимальной способности к связыванию с ГСПС и, как следствие, в метаболической нейтральности.

Наиболее благоприятный клинико-фармакологический профиль среди всех гестагенов имеет дроспиренон, который сочетает гестагенную, антиандрогенную и антиминералокортикоидную активность. Дроспиренон обеспечивает надежную контрацепцию и защиту эндометрия; метаболически нейтрален; за счет антиандрогенного эффекта улучшает состояние кожи и волос и благоприятно влияет на липиды крови. Антиминералокортикоидный эффект препятствует задержке натрия и воды, что уменьшает риск развития побочных эффектов, улучшает переносимость и приемлемость препаратов, а также обеспечивает терапевтические преимущества (лечение предменструального синдрома; контроль АД).

## Фармакокинетика

Фармакокинетика гестагенов изучена недостаточно, особенно это касается производных прогестерона. Следует иметь в виду, что основные фармакокинетические показатели производных 19-НТ получены при их совместном применении с этинилэстрадиолом. Данные о фармакокинетике гестагенов представлены в таблице 2.3.

**Таблица 2.3. Фармакокинетика гестагенов**

Гестаген	Биодоступность, %	Метаболизм	Период достижения максимальной концентрации, ч	Период полувыведения, ч	Путь элиминации
Прогестерон	—	В печени	1—4	< 1	Почечный
МПА внутрь	—	В печени	2—4	30	Почечный
МПА в/м	—	Нет пресистемного метаболизма	3 нед	50 дней	Почечный
Мегестрол ацетат	—	В печени	2—3	38—40	Почечный
Норэтистерон	64	Выражен пресистемный метаболизм	1,2—2	6—12	Почечный



Таблица 2.3 (окончание)

Гестаген	Биодоступность, %	Метаболизм	Период достижения максимальной концентрации, ч	Период полувыведения, ч	Путь элиминации
Левоноргестрел	89	Нет пресистемного метаболизма	0,5—1,4	13—24	Почечный
Гестоден	99	В печени	1,7	10	Почечный
Дезогестрел	76	Активная форма — 3-кето-дезогестрел	1,6	12,6	Почечный
Диеногест	96	Нет пресистемного метаболизма	1—2	6,5—12	Почечный

Натуральный прогестерон плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), поэтому в настоящее время применяется в микронизированной форме. Высокой биодоступностью отличаются производные 19-НС, особенно левоноргестрел, гестоден и диеногест.

Гестагены метаболизируются в печени. Ряд 19-НС по существу являются пролекарствами. Так, линестролен, этинодиола диацетат и норэтинодрел в результате печеночного метаболизма в организме превращаются в норэтистерон, дезогестрел — в активный 3-кето-дезогестрел, а норгестимат частично — в левоноргестрел. У некоторых гестагенов выражен пресистемный метаболизм (норэтистерон, тиболон).

Время достижения максимальной концентрации для большинства 19-НС составляет 1—2 ч, при этом наиболее высокая максимальная концентрация от-

мечается у диеногеста (23,4 нг/мл), она в 1,5 раза выше, чем у норэтистерона и практически в 10 раз выше, чем у других производных 19-НС.

Все гестагены имеют высокое сродство к белкам плазмы (в связанном состоянии находится более 90%) (табл. 2.4). Около 20% прогестерона прочно связывается с кортикостероидсвязывающим глобулином, 79% имеют слабую связь с альбумином и только 0,6% связывается с ГСПГ.

Все производные 19-НС в той или иной мере связываются с ГСПГ, следовательно, могут вытеснять тестостерон из связи с транспортным белком, чем отчасти обусловлена их андрогенная активность. Диеногест не связывается с этим типом глобулинов, не вытесняет тестостерон, что, безусловно, усиливает его антиандрогенные свойства. Обращает на себя внимание высокая концентрация свободной фракции диеногеста (9%) по сравне-

Таблица 2.4. Связь с белками плазмы производных 19-нортестостерона

Гестаген	Связь с ГСПС, %	Связь с альбумином, %	Свободная фракция, %
Норэтистерон	35,5	60,8	3,7
Левоноргестрел	47,5	50	2,5
3-кето-дезогестрел	31,6	65,9	2,5
Гестоден	75,3	24,1	0,6
Диеногест	0	91	9

нию с другими производными 19-НС. Именно свободная фракция диеногеста фармакологически активна, и именно этот показатель во многом объясняет его высокую активность.

Гестагены выводятся из организма преимущественно с мочой. Производные 17-гидроксипрогестерона выводятся медленнее, чем производные 19-НС.

## Место в терапии

Наиболее часто гестагены используются в составе КОК, в которых синтетические гестагены разных групп сочетаются с этинилэстрадиолом. Применяются контрацептивы, содержащие лишь небольшие дозы гестагенов, — так называемые мини-пили. Мини-пили показаны женщинам с противопоказаниями к эстрогенам, женщинам после 40 лет, а также в период лактации, т.к. они не влияют на количество и качество молока. Пролонгированным действием обладают инъекционные препараты МПА (150 мг вводится внутримышечно (в/м), контрацептивный эффект сохраняется в течение 3 месяцев) и внутриматочная гормональная система Мирена (продолжительность действия до 5 лет).

### Гормональные контрацептивы:

- эффективны при различных нарушениях менструального цикла, таких как дисменорея, предменструальный синдром, овуляторные боли, нерегулярные или обильные менструальные кровотечения;
- обладают лечебным действием при эктопии шейки матки;
- при длительном применении в 2—3 раза снижают риск развития острых воспалительных заболеваний органов малого таза;
- снижают частоту доброкачественных заболеваний яичников и молочных желез;
- эффективны в профилактике и лечении некоторых форм эндометриоза;
- применяются при некоторых формах эндокринного бесплодия;
- оказывают лечебное действие при акне, гирсутизме.

Выбор гормонального контрацептива проводят с учетом типа гестагена, дозы входящих компонентов, фазности КОК.

Другой областью применения гестагенов является ЗГТ, при этом гестагены добавляются к натуральным эстрогенам у женщин с интактной маткой. Основная цель применения гестагенов в этом случае — защитить эндометрий от пролиферативного действия эстрогенов и таким образом предотвратить развитие гиперплазии и рака эндометрия. После гистерэктомии добавлять гестагены к ЗГТ нецелесообразно. ЛС ЗГТ рекомендуется применять не более 5 лет после наступления менопаузы. Гестагены при ЗГТ назначаются в циклическом (т.е. в течение последних 10—12 дней цикла) и в непрерывном (т.е. в течение всех 28 дней) режимах. При циклическом режиме соблюдается принцип минимальной дозы гестагена, но у 85—90% женщин наблюдается менструальноподобная реакция. При непрерывном режиме общая доза гестагена выше, но у большинства женщин наступает аменорея. Выбор ЛС для ЗГТ осуществляется с учетом типа гестагена, периода климактерия и желаний женщины иметь или не иметь менструальноподобную реакцию.

Отдельно следует остановиться на использовании гестагенов с выраженными антиандрогенными свойствами (ципротерон, диеногест, дроспиренон). Как правило, их назначают в составе КОК (вместе с этинилэстрадиолом) женщинам, страдающим андрогензависимыми заболеваниями (акне, гирсутизм, себорея, андрогенная алопеция, синдром поликистозных яичников). Наиболее выраженным лечебным эффектом обладает ципротерон. Гестагены (норэтистерон, микронизированный прогестерон, МПА в таблетках, дидрогестерон) используют для лечения дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК) и некоторых форм вторичной аменореи, вызванных гормональным дисбалансом (ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы) при отсутствии органической патологии матки и яичников. При ДМК для гормонального гемостаза обычно используются высокие дозы эс-

рогенов или комбинация эстрогенов с гестагенами (КОК), для профилактики рецидивов кровотечения — чистые гестагены в циклическом режиме.

Мегестрол и МПА (в таблетках) используются для лечения гиперплазии эндометрия без признаков атипии. При аденоматозной гиперплазии показано хирургическое лечение, однако, если имеется высокий риск операции или женщина в будущем планирует беременность, назначаются постоянные высокие дозы гестагенов.

Прогестагены применяются для лечения эндометриоза. Норэтистерон, линестренол, дидрогестерон, МПА, диеногест уступают по эффективности более современным средствам для лечения эндометриоза, однако их бесспорным преимуществом является лучшая переносимость.

Альтернативным методом терапии гиперплазии эндометрия, небольших миоматозных узлов и эндометриоза является использование внутриматочной гормональной системы Мирена, выделяющей левоноргестрел непосредственно в полость матки. Благодаря этому достигается высокая местная концентрация гестагена при минимальном системном влиянии. Преимуществами Мирены являются удобство, высокая эффективность, минимум побочных эффектов, длительность применения 5 лет и наличие контрацептивного эффекта.

Гестагены нередко применяются для лечения онкологических заболеваний. При генерализованном раке почки традиционно используются гестагены (МПА в инъекциях), антиэстрогены и антиандрогены, однако эффективность любой гормонотерапии в этом случае минимальна. МПА (в таблетках и инъекциях), мегестрол показаны для лечения рака эндометрия, особенно при рецидивах и (или) диссеминации процесса. Гестагены (МПА, мегестрол) являются одним из методов гормонотерапии при раке молочной железы, при этом они назначаются как препараты 2—3-й линии у женщин в постменопаузальном периоде. Мегестрол и ципротерон применяются для лечения гормонально зависимого и прогрессирующего

рака предстательной железы. Надо помнить, что гестагены при онкологических заболеваниях рекомендуются только как вспомогательные и/или паллиативные средства при прогрессирующих, неоперабельных, рецидивирующих или метастазирующих гормонально зависимых опухолях.

## Побочные эффекты

К наиболее частым побочным эффектам, встречающимся при применении гестагенов и требующим специального медицинского внимания, относятся так называемые «прорывные» маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения. Они характерны для мини-пили (гормональные контрацептивы, содержащие низкие дозы гестагенов). Нередко после прекращения приема гестагенов диагностируется аменорея (отсутствие менструаций в течение 6 месяцев). При назначении инъекционного МПА частота развития вторичной аменореи зависит от длительности применения (58% — при 12 месяцах, 68% — при 24 месяцах соответственно). При использовании имплантанта с левоноргестрелом в течение 1 года аменорея отмечена у 9,4—15% женщин. В литературе имеются сообщения, что у части женщин с диагностированной аменореей происходит спонтанное восстановление менструального цикла через 12 месяцев с полной нормализацией репродуктивной функции, в этих случаях речь идет о задержке восстановления фертильности.

Показано, что гестагены могут нарушить толерантность к глюкозе у женщин, исходно уже имеющих нарушения углеводного обмена и (или) наследственную предрасположенность к ним. Гипергликемия зафиксирована у 16% пациенток, использующих высокие дозы мегестрола. Не влияют на углеводный обмен мини-пили. Назначение гестагенов при сахарном диабете должно проводиться под тщательным наблюдением врача и контролем уровня сахара крови.

Более редкими побочными эффектами гестагенов являются галакторея, кожная сыпь, депрессии. Развитие депрессии связывают с изменением под влиянием гестагенов метаболизма триптофана, в этих случаях показан дополнительный прием витамина В<sub>6</sub> или переход на ЛС с другим гестагенным компонентом.

Достаточно редко при применении гестагенов происходят тромбозы и тромбозы (как правило, на фоне высоких доз — обычно при лечении злокачественных опухолей). Чтобы не пропустить этого грозного осложнения, врач должен обращать внимание на такие симптомы, как внезапная и сильная головная боль, нарушения речи, координации, зрения, острая боль в груди, необъяснимая одышка, чувство онемения в руках и ногах. До настоящего времени не ясно, повинен ли в развитии тромбоза прием высоких доз гестагена или это является следствием основного заболевания.

При применении высоких доз МПА возможно развитие симптомов гиперкортицизма (лунообразное лицо, увеличение массы тела).

Использование имплантантов левоноргестрела может привести к возникновению головной боли у 24% женщин, изменению настроения и нервозности у 16%, увеличению яичников и развитию кист у 10%. Последняя нежелательная реакция проходит, как правило, самостоятельно и редко требует хирургического лечения.

В местах инъекций или имплантации гестагенов иногда появляются боль, покраснение, раздражение.

В течение первых 3 месяцев применения КОК могут появляться акне, напряжение и боли в молочных железах, приливы, бессонница, потеря или прибавка веса, тошнота.

В настоящее время активно обсуждается роль комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ в развитии рака молочной железы. Так, в мае 2002 г. было досрочно приостановлено крупное рандомизированное, плацебо контролируемое исследование WHI (Women's Health Initiative), поскольку было показано, что длительный прием медроксипро-

гестерона в комбинации с конъюгированными эстрогенами (более 5 лет) повышает частоту развития рака молочной железы, а также инфаркта миокарда, инсульта, тромбэмболических нарушений (J.E. Rossouw, 2002). Однако пока окончательно не ясно, имеет ли к этому отношению медроксипрогестерон или все-таки причиной осложнений являются эстрогены.

## Противопоказания

Прием гестагенов противопоказан при гормонально-зависимых опухолях (злокачественные опухоли молочной железы, органов малого таза). Гестагены могут ухудшить течение опухолевого процесса, однако следует помнить, что некоторые гестагены (МПА, мегестрол) используются как паллиативная терапия при раке у определенного контингента больных.

Гестагены противопоказаны при заболеваниях печени (поскольку может нарушаться метаболизация препаратов 19-НС), при остром тромбофлебите, тромбозе или тромбоземболии, при беременности (однако прогестерон может применяться у беременных при недостаточности желтого тела), при маточных кровотечениях неясного генеза (т.к. использование гестагенов может задержать своевременную диагностику основного заболевания, включая злокачественные опухоли органов малого таза), при повышенной чувствительности к гестагенам.

Существует целый ряд заболеваний и состояний, при которых требуется тщательно оценить соотношение польза/риск перед назначением гестагенов. К ним относятся бронхиальная астма, тяжелая артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, эпилепсия, мигрень. При почечной недостаточности гестагены могут дополнительно увеличить задержку жидкости. Не рекомендуется назначать гестагены при тяжелых формах сахарного диабета, особенно при развитии микро- и макроангиопатий. У больных с гиперлипидемией гестагены, особенно с андрогенной активностью, создают проблемы с контролем уровня холестерина.

## Взаимодействия

Описано взаимодействие гестагенов с аминоглютетемидом. Аминоглютетемид — средство, ингибирующее синтез кортикостероидов в надпочечниках и угнетающее процесс превращения андрогенов в эстрогены в различных органах и тканях. Средство применяется при раке молочной железы и раке предстательной железы, а также при гиперкортицизме. Аминоглютетемид может значительно снижать сывороточную концентрацию МПА, применяемого внутрь и в виде инъекций. Механизм данного взаимодействия не установлен, предполагают, что аминоглютетемид может уменьшать всасывание МПА в кишечнике.

Индукторы печеночного метаболизма, такие как карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин и рифабутин, могут существенно уменьшать эффект большинства гестагенов. Основной механизм взаимодействия — увеличение метаболизма гестагенов в печени. Фенитоин и рифампицин, кроме того, увеличивают концентрацию ГСПГ в сыворотке, что приводит к уменьшению свободной фракции гестагенов и, следовательно, еще больше снижает их эффект.

## Литература

1. Асецкая И.Л., Белоусов Ю.Б. Место Диане-35 и других оральных контрацептивов в лечении акне и себореи у женщин. *Фарматека*, 2001; 6: 22—25.
2. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002.
3. *Руководство по климактерию*. Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. М.: Медицинское информационное агентство, 2001; 62—64, 107—125.
4. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. М.—Волгоград, 1999; с. 542.
5. Серов В.Н., Кожин А.А., Прилепская В.Н. *Клинико-физиологические основы гинекологической эндокринологии*. Ростов н/Д: Эверест, 1998; 129—239.
6. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Книга 1*. СПб.: СОТИС, 1995; 138—151, 192—206.
7. *Химиотерапия опухолевых заболеваний*. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000; с. 391.
8. Barentsen R., Van de Weijer P.H.M. Progestogens: Pharmacological characteristics and clinically relevant differences. *European Menopause J.* 1996; 3 (4): 266—271.
9. Davenport-Hines R. On the pill. A social history of oral contraceptive. *Nature*. 1988; 338—396.
10. Gartner R., Haen E. *Endokrinpharmakologie. Pharmakotherapie mit Hormonen*. In: Forth W. ed. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 8.Aufl. Munchen: Urban & Fischer 2001: 671—737.
11. Hebel S.K. *Drug Facts and Comparisons. Pocket Version. 8<sup>th</sup> Ed.* Wolters Kluwer 2003.
12. Hirvonen E. Progestins. *Maturitas*. 1996; 23 (Suppl.): 13—18.
13. Lacy C.F., Armstrong L.L., Goldman M.P., Lance L.L. *Drug Information Handbook. 11<sup>th</sup> ed.* Lexi-Comp 2003; p. 1761.
14. Loose-Mitchell D.S., Stancel G.M. Estrogens and progestins. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 10<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 1597—1635.
15. Moore C., Luderschmidt C., Moltz L., et al. Antiandrogenic properties of the dienogest-containing oral contraceptive Valette. *Drugs of Today* 1999; 35 (Suppl. C): 69—79.
16. Oettel M., Graser T., Hoffmann H., et al. The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview. *Drugs of Today* 1999; 35 (Suppl. C): 3—12.
17. Oettel M., Holz C. Hybrid progestins — the example of dienogest. In: *Progestins and antiprogestins in clinical practice*. Sitruc-Ware R., Mishell D., Eds. Marcel Dekker Inc.: New York, 1999.



18. Rosenfield A., Fathalla M.F., Indriso C., et al. Oral Hormonal Contraception. In: *Manual of Human Reproduction. Reproductive Health*. N. Jersey, USA, 1990; 3: 42–63.
19. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., et al. Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
20. Stanczyk F.Z. Structure-function relationships, metabolism, pharmacokinetics and potency of progestins. *Drugs of Today* 1996; 32 (Suppl. H): 1–14.

## Глава 3. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

### Указатель описаний ЛС

Кломифен  
Ралоксифен  
Тамоксифен  
Торемифен

Данная группа ЛС имеет целый ряд названий: антиэстрогены, частичные агонисты эстрогеновых рецепторов, тканеспецифичные агонисты эстрогеновых рецепторов, однако наиболее точно с фармакологических позиций называть эти ЛС селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов (СМЭР). По химической структуре современные ЛС можно разделить на производные трифенилэтилена (тамоксифен, торемифен, кломифен) и производные бензотиофена (ралоксифен). В настоящее время целый ряд новых ЛС из этой группы проходят клинические испытания, поэтому в ближайшем будущем возможно их внедрение в широкую практику.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

СМЭР конкурентно ингибируют связывание эндогенных или экзогенных эстрогенов с их рецепторами. Каждый СМЭР оказывает определенное тканеспецифичное действие, которое является результатом сложных конформационных изменений комплекса СМЭР — эстрогеновый рецептор с участием определенных кофакторов и корепрессоров, что в каждой конкретной ткани обуславливает агонистическое или антагонистическое действие СМЭР (табл. 3.1).

**Кломифен** антагонистически действует на эстрогеновые рецепторы гипоталамо-гипофизарной области, в результате чего за счет механизма отрицательной обратной связи происходит увеличение секреции ФСГ и ЛГ, при этом частота пульсации гонадотропинов сохраняется прежней. Возможно, кломифен также увеличивает секрецию гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона. В результате нормализуется фолликулогенез в яичниках и происходит овуляция.

**Ралоксифен** оказывает выраженное антирезорптивное действие на костную ткань, за счет чего существенно снижает частоту переломов позвонков. Помимо этого ралоксифен, как **тамоксифен** и **торемифен**, снижает уровень липопротеидов низкой плотности и общего холестерина, хотя уровень липопротеинов высокой плотности при этом не повышается.

**Таблица 3.1. Взаимодействие селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов с эстрогеновыми рецепторами в различных тканях по данным экспериментальных исследований (по Н.У. Вруант, 2002, с изменениями)**

Химическая группа	ЛС	Влияние на эстрогеновые рецепторы в тканях				
		Эндометрий	Молочные железы	Костная ткань	Печень	ЦНС <sup>1</sup>
Группа трифенилэтилена	Кломифен	Частичный агонист	Антагонист	Агонист	Агонист	Антагонист
	Тамоксифен	Частичный агонист	Антагонист	Агонист	Агонист	Антагонист
	Торемифен	Частичный агонист	Антагонист	Агонист	Агонист	Антагонист
Группа бензотиофена	Ралоксифен	Антагонист	Антагонист	Агонист	Агонист	Антагонист

<sup>1</sup> В отношении некоторых функций ЦНС (в частности, когнитивных) обнаружено агонистическое действие СМЭР на эстрогеновые рецепторы ЦНС.

## Фармакокинетика

Препараты СМЭР хорошо всасываются при приеме внутрь, однако за счет эффекта первого прохождения через печень абсолютная биодоступность ралоксифена составляет лишь 2%. В течение первых 7—14 ч тамоксифен активно распределяется в организме, преимущественно в ткани молочной железы и эндометрии. Благодаря энтерогепатической рециркуляции и большему связыванию с белками плазмы тамоксифен, торемифен и кломифен значительно в большей степени сохраняются в организме по сравнению с ралоксифеном. Метаболизм СМЭР осуществляется в печени. СМЭР и их метаболиты выводятся преимущественно через кишечник.

## Место в терапии

**Тамоксифен** является одним из наиболее часто назначаемых ЛС при лечении рака молочной железы (РМЖ). Препарат наиболее эффективен в отношении карцином, содержащих эстрогеновые рецепторы. Тамоксифен используют как в качестве адъювантной терапии после мастэктомии, так и в качестве паллиативной тера-

пии у пациентов на поздних стадиях РМЖ. Однако при приеме тамоксифена более 5 лет его эффективность снижается из-за развития резистентности.

Показанием к назначению **торемифена** обычно служит РМЖ на поздних стадиях у женщин в постменопаузе, если опухоль содержит эстрогеновые рецепторы.

**Кломифен** широко применяется для индукции овуляции у женщин с ановуляторным бесплодием. По сравнению с другими индукторами овуляции кломифен обладает рядом преимуществ: низкая стоимость, прием внутрь, отсутствие необходимости строгого наблюдения за пациенткой во время применения ЛС. Однако побочные эффекты, связанные с антиэстрогенным действием на другие системы органов, затрудняют прием препарата. Использование кломифена целесообразно только при сохраненной эндогенной продукции гонадотропинов и эстрогенов. В связи с этим кломифен не следует использовать для лечения бесплодия у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом.

Наиболее часто кломифен используют для лечения бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников. Кломифен показан при небольшой длительности заболевания у молодых женщин с достаточным уровнем эстрогенов (эстради-



ол более 150 пмоль/л) и невысоким уровнем ЛГ (менее 15 МЕ/л). Проводят подряд не более 3 курсов лечения кломифеном, причем дозы обычно не превышают 100 мг/сут. В последнее время предпочтительнее отдается комбинированной терапии кломифеном и метформинном.

**Ралоксифен** показан для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. Однако из-за более слабого антирезорптивного действия по сравнению с эстрогенами или бифосфонатами ЛС рекомендуют использовать лишь при непереносимости бифосфонатов и в отсутствие показаний к заместительной гормональной терапии препаратами эстрогенов.

---

### **Побочные эффекты и предостережения**

---

**Все СМЭР** провоцируют развитие различных вазомоторных реакций, характерных для гипострогеновых состояний. Наиболее частой жалобой пациенток в этом случае являются «приливы».

При приеме СМЭР увеличивается риск развития тромбозов глубоких вен и тромбоза легочной артерии.

При длительном приеме **тамоксифена** и **торемифена**, в отличие от ралоксифена, повышается риск развития гиперплазии и рака эндометрия.

При использовании **тамоксифена** незначительно увеличивается риск развития саркомы матки, яичниковых кист, а также частота возникновения катаракты.

В результате индуцированной **кломифеном** овуляции приблизительно в 8% случаев наблюдается многоплодная беременность, хотя синдром гиперстимуляции яичников развивается редко. При использовании кломифена более 12 месяцев повышается риск развития рака яичников.

Для **ралоксифена** характерно также возникновение судорог икроножных мышц.

---

### **Противопоказания**

---

Повышенная чувствительность к ЛС или его компоненту; беременность и лактация; выраженные нарушения функции печени. Кломифен противопоказан также при бесплодии, обусловленном гипопитуитаризмом или гиперпролактинемией.

## Глава 4. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

### Указатель описаний ЛС

Бусерелин  
Гозерелин  
Гонадорелин\*\*  
Лейпрорелин  
Люкрин депо  
Нафарелин\*\*  
Трипторелин  
Диферелин

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) изначально создавались как ЛС, обладающие большей активностью и длительностью действия по сравнению с эндогенным ГнРГ. Однако оказалось, что длительное непрерывное введение агонистов ГнРГ обеспечивает лишь кратковременное повышение уровня гонадотропинов, а затем синтез и секреция ФСГ и ЛГ снижаются. Этот парадоксальный эффект, получивший название десенсибилизации, оказался полезным в лечении многих гормонозависимых гинекологических заболеваний, а также в лечении бесплодия.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

ГнРГ представляет собой декапептид. При связывании со своими мембранными рецепторами происходит активация  $\beta$ -типа фосфолипазы С, под действием которой из мембранных фосфолипидов образуются инозитолтрифосфат и диацилглицерин. Инозитолтрифосфат стимулирует быстрое высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо и приводит к быстрому увеличению его уровня в цитоплазме. Диацилглицерин и ионы кальция активируют протеинкиназу С, что приводит к активации митогенактивированной протеинкиназы с последующей стимуляцией синтеза арахидоновой кислоты. В результате увеличиваются синтез и секреция ФСГ и ЛГ.

Эндогенный ГнРГ секретируется в пульсирующем (цирхоральном) ритме с частотой 60—90 имп./ч. Агонисты ГнРГ длительного действия конкурентно связываются с рецепторами ГнРГ и транзиторно увеличивают секрецию ЛГ и ФСГ, а затем вызывают десенсибилизацию и уменьшение числа рецепторов ГнРГ на гонадотропных клетках гипофиза, что приводит к снижению синтеза и секреции гонадотропинов. Однако при пульсирующем режиме введения препараты ГнРГ имитируют действие эндогенного ГнРГ и стимулируют синтез ЛГ и ФСГ.

### Фармакокинетика

Благодаря своей полипептидной структуре агонисты ГнРГ разрушаются в ЖКТ, поэтому внутрь не приме-

няются. В настоящее время доступны ЛС для ежедневного п/к введения (трипторелин, леупролид), интраназальный спрей (бусерелина ацетат и нафарелина ацетат), а также так называемые депо-препараты, или препараты длительного действия, позволяющие вводить ЛС 1 раз в 4 недели: депо-имплантаты для п/к введения (гозерелин) и депо-суспензия для в/м введения (трипторелин и леупролид). Гонадорелина ацетат вводят в/в в пульсирующем режиме с помощью специального прибора.

ГнРГ быстро гидролизуется эндопептидазой и карбоксиамидной пептидазой. Период его полувыведения составляет 4—6 мин. Агонисты ГнРГ получают синтетическим путем из эндогенного ГнРГ за счет введения D-аминокислоты в 6-е положение, что защищает от протеолиза, и модификации С-конца, что в 100—200 раз повышает сродство этих веществ к рецепторам из-за стабилизации биоактивной конформации. При этом продолжительность действия агонистов ГнРГ оказывается большей по сравнению с таковой эндогенного ГнРГ. Период полувыведения агонистов ГнРГ при п/к и интраназальном введении составляет 3 ч.

## Место в терапии

Для лечения гипоталамической аменореи используют препарат ГнРГ гонадорелина ацетат. Его вводят с помощью в/в насоса в импульсном режиме с частотой 90 имп./ч, что имитирует эндогенную секрецию ГнРГ. Лечение начинают с 2,5 мкг/пульс и постепенно повышают до 10 мкг/пульс до возникновения овуляции, которая обычно происходит через 2 недели лечения (иногда требуется более длительное лечение; в отсутствие овуляции через 3 недели необходимо повышение дозы ЛС).

Агонисты ГнРГ длительного действия используют для лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников с высоким уровнем ЛГ, а также в схемах (так называемых протоколах) контролируемой гиперстимуляции в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. Используются различные протоколы ле-

чения. В длинных протоколах (используемых наиболее часто) предварительно с 21-го дня предыдущего цикла проводится десенсибилизация агонистами ГнРГ для предотвращения преждевременной овуляции, а затем на фоне продолжающейся терапии ГнРГ проводится стимуляция гонадотропинами. Для индукции овуляции вводят 5000—10 000 ЕД человеческого хорионического гонадотропина и через 33—34 ч проводят пункцию фолликулов. В коротких протоколах лечения прибегают к транзиторному увеличению секреции ЛГ и ФСГ, при этом агонисты ГнРГ вводят ежедневно в фолликулярную фазу начиная со 2—3-го дня цикла, а гонадотропины добавляют на следующий день. При ультрадлинном протоколе лечения агонисты ГнРГ назначают за 2—6 месяцев до индукции овуляции гонадотропинами. В целом частота наступления беременности наиболее высока при использовании длинного протокола по сравнению с другими протоколами.

Агонисты ГнРГ применяют для лечения многих гинекологических заболеваний: эндометриоза, гиперплазии эндометрия, миомы матки, предменструального синдрома. При этом используют способность агонистов ГнРГ вызывать «медикаментозную кастрацию», или псевдоменопаузу, в случае введения в непрерывном режиме. Лечение проводят в течение 3—6 месяцев, при этом наступает аменорея. Через 4—10 недель после отмены ЛС менструации восстанавливаются. При хронической тазовой боли, дисменорее и диспареунии, связанной с эндометриозом, агонисты ГнРГ являются ЛС выбора. Однако положительное влияние агонистов ГнРГ на восстановление фертильности у больных с эндометриозом не доказано. После прекращения лечения возможны также рецидивы заболевания. Поэтому для лечения бесплодия при эндометриозе методом выбора остаются хирургические методы. Агонисты ГнРГ можно назначать в качестве предоперационной подготовки. Применение агонистов ГнРГ при миоме матки приводит к значительному снижению ее размеров, однако через 6—12 месяцев по-

сле отмены лечения прежние размеры восстанавливаются. В среднем после 6 месяцев лечения размеры миомы уменьшаются на 51—61%. Это позволяет использовать агонисты ГнРГ в качестве предоперационной подготовки, а также облегчает удаление миомы во время операции.

Применение агонистов ГнРГ оказалось эффективным при лечении центральной формы преждевременного полового развития. При этом наиболее часто используют так называемые депо-препараты, или ЛС длительного действия, либо ежедневные интраназальные впрыскивания бусерелина.

---

### **Побочные эффекты и предостережения**

---

Наиболее частыми побочными реакциями при применении **гонадорелина ацетата** в импульсном режиме являются боль и возникновение поверхностных тромбозов на месте введения в/в насоса.

Основные побочные эффекты агонистов **ГнРГ длительного действия** идентичны

постменопаузальным симптомам (головная боль, нарушение сна, эмоциональная лабильность, депрессия, снижение либидо, приливы, сухость или атрофия влагалища, снижение минеральной плотности костной ткани). Ввиду этих побочных эффектов длительность применения ограничена сроком 6 месяцев. Для купирования указанных нарушений дополнительно используют так называемую возвратную терапию с использованием ЛС для заместительной гормональной терапии, которые назначают через 3 месяца после начала лечения агонистами ГнРГ.

---

### **Противопоказания**

---

Противопоказаниями к применению агонистов ГнРГ относят гиперчувствительность к действующему веществу или к составляющим компонентам ЛС, беременность и лактацию. При лечении гипоталамической формы аменореи гонадорелином в импульсном режиме противопоказаниями являются овариальные кисты и все другие формы аменореи.

## Глава 5. Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона

### Указатель описаний ЛС

Ганиреликс  
Цетрореликс

К антагонистам ГнРГ относятся цетрореликс и ганиреликс. Они являются циклическими синтетическими декапептидами и структурно различаются по аминокислотному составу, а вследствие различных фармакокинетических свойств — и по продолжительности действия.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Цетрореликс и ганиреликс конкурентно связываются рецепторами ГнРГ на мембране клеток гипофиза и вызывают зависимое от дозы торможение секреции ЛГ и ФСГ гипофизом. Угнетение секреторной функции гипофиза начинается фактически сразу после введения ЛС без предварительного повышения синтеза и секреции гонадотропинов. В этом заключается отличие действия этих ЛС от действия агонистов ГнРГ.

У женщин ЛС вызывают задержку подъема уровня ЛГ и, следовательно, тормозят овуляцию.

Антагонисты ГнРГ при п/к введении могут вызывать высвобождение гистамина в месте инъекции, что обуславливает местные аллергические реакции.

### Фармакокинетика

При п/к введении цетрореликса в однократных дозах (от 250 мкг до 3 мг), так же как и при ежедневном введении в течение 14 дней, отмечается линейная фармакокинетика. Максимальная концентрация составляет 4,17—5,92 нг/мл, биодоступность — около 85%. При п/к введении ганиреликса максимальная концентрация в плазме крови регистрируется в первые часы после однократного введения 250 мкг и составляет около 15 нг/мл, биодоступность составляет 91%.

Объем распределения цетрореликса составляет 1,1 л/кг, 85% ЛС связывается с белками крови. При повторных введениях ганиреликса в дозе 250 мкг/сут равновесная концентрация достигается в течение 2—3 дней и составляет около 600 мкг/мл. Ганиреликс не связывается с белками плазмы крови. Метаболизм ЛС осуществляется путем гидролиза пептидазами.

Общий плазменный и почечный клиренс цетрореликса составляет соответственно 1,2 и 0,1 мл/мин/кг.

Период полувыведения после п/к введения — 30 ч. Около 4% ЛС выделяется в неизменном виде с мочой. Период полувыведения ганиреликса составляет примерно 13 ч, а общий клиренс — 2,4 л/ч. Препарат выводится в виде метаболитов с калом (около 75%) и в неизменном виде с мочой (около 22%).

## Место в терапии

Цетрореликс и ганиреликс используют для предотвращения преждевременной овуляции при контролируемой стимуляции яичников с последующим получением яйцеклеток в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. Лечение проводят под ультразвуковым контролем размеров фолликулов и при регулярном определении уровня эстрогенов в плазме крови.

**Цетрореликс** вводят п/к по 0,25 мг в нижнюю часть брюшной стенки, в область вокруг пупка (во избежание появления местного раздражения при повторном ежедневном введении необходимо выбирать различные участки этой области) 1 р/сут через каждые 24 ч утром или вечером (если пропущено время очередного введения, инъекцию можно сделать в любое другое время суток). Лечение начинают на 5—6-й день стимуляции яичников гонадотропинами и продолжают в течение всего периода лечения гонадотропинами, включая день наступления овуляции.

Цетрореликс в дозе 3 мг следует вводить однократно на 7-й день стимуляции яичников гонадотропинами (приблизительно через 132—144 ч после начала проведения стимуляции). После однократного введения цетрореликса в дозе 3 мг действие препарата продолжается не менее 4 дней. Если на 5-й день после введения цетрореликса в дозе 3 мг рост фолликулов не позволяет провести индукцию овуляции, следует дополнительно вводить по 0,25 мг цетрореликса 1 р/сут, включая день введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина (ХГ).

**Ганиреликс** в дозе 250 мкг начинают вводить на 6-й день стимуляции рекомбинантным ФСГ в рамках контролируемой стимуляции яичников, которая может быть начата на 2-й или 3-й день менструального (менструальноподобного) цикла. Индивидуальным критерием назначения ганиреликса является достижение наиболее крупными фолликулами диаметра 14 мм.

Ганиреликс следует вводить п/к. Ганиреликс и препараты ФСГ должны вводиться приблизительно в одно и то же время. ЛС нельзя смешивать в одном шприце, и для их введения необходимо выбирать разные участки тела.

Ежедневное применение ганиреликса должно продолжаться до момента образования достаточного числа преовуляторных фолликулов. Средняя продолжительность применения ганиреликса составляет 5 дней. Окончательное созревание фолликулов может быть инициировано путем введения ХГ.

Интервал между инъекциями ганиреликса, как и время между последней его инъекцией и инъекцией ХГ, не должен превышать 30 ч, иначе возможно преждевременное достижение максимальной секреции ЛГ. Таким образом, при введении ганиреликса по утрам его применение должно быть продолжено и в день индукции овуляции (введение ХГ). При введении ганиреликса по вечерам последняя его инъекция должна быть сделана вечером того дня, который предшествует индукции овуляции ХГ.

## Побочные эффекты и предостережения

**Местные реакции:** возможны слабые и преходящие покраснение, зуд, припухлость.

**Системные реакции:** возможны тошнота, головная боль, головокружение, слабость, недомогание; в единичных случаях сильный зуд.

При стимуляции яичников гонадотропинами может наблюдаться синдром ги-

перстимуляции яичников, который характеризуется болями внизу живота, отечностью рук или ног, затруднением дыхания, увеличением массы тела, уменьшением количества выделяемой мочи, поносом, тошнотой, рвотой; синдром может иметь угрожающие жизни последствия. При применении антагонистов ГнРГ риск развития синдрома гиперстимуляции яичников ниже, чем при применении агонистов ГнРГ.

С особой осторожностью следует назначать эти ЛС пациенткам с симптомами аллергии. Не рекомендуется назначение

пациенткам с тяжелыми аллергическими реакциями, т.к. клинический опыт применения антагонистов ГнРГ такими пациентками отсутствует.

---

## **Противопоказания**

---

Противопоказаниями к использованию антагонистов ГнРГ являются почечная и печеночная недостаточность, постменопауза, беременность, лактация, повышенная чувствительность к петрореликсу и ганиреликсу, маннитулу.

## Глава 6. Гонадотропины

### Указатель описаний ЛС

Рекомбинантный ЛГ  
 Рекомбинантный ч-ХГ  
 Урофоллитропин  
 Фоллитропин  $\alpha$   
 Фоллитропин  $\beta$   
 Человеческий менопаузальный  
 гонадотропин (ч-МГ)  
 Человеческий хорионический  
 гонадотропин (ч-ХГ)

**Гонадотропины — вещества, регулирующие функцию половых желез.** В настоящее время группа представлена целым рядом ЛС. В 1960 г. Lunenfeld впервые сообщил об использовании для индукции овуляции препаратов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), которые были получены из мочи женщин, находящихся в постменопаузе. В течение последующих 35 лет терапия человеческим менопаузальным гонадотропином (ч-МГ), содержащим в эквивалентных по активности количествах ЛГ и ФСГ, стала стандартом стимуляции яичников экзогенными гонадотропинами. С начала 80-х гг. XX в. фармацевтика направила свои усилия на создание новых высокоочищенных гонадотропинов. С развитием современных молекулярно-биологических технологий появилась возможность получения рекомбинантных гонадотропинов, синтезируемых методами генной инженерии. Рекомбинантные гонадотропины открыли новый этап в лечении экзогенными гонадотропинами.

Гонадотропины можно классифицировать по методам их получения следующим образом:

■ **препараты ФСГ:**

- высокоочищенный мочевой ФСГ (урофоллитропин);
- рекомбинантный ФСГ (фоллитропин  $\alpha$ , фоллитропин  $\beta$ );

■ **препарат ЛГ:**

- рекомбинантный ЛГ;

■ **препарат ч-МГ:**

- смесь мочевых 75 МЕ ЛГ + 75 МЕ ФСГ;

■ **препараты ч-ХГ:**

- ч-ХГ (мочевой);
- рекомбинантный ч-ХГ.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Гонадотропины представляют собой гликопротеиды, состоящие из соединенных нековалентной связью  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. При связывании гонадотропинов со своими мембранными рецепторами за счет белка  $G_s$  происходит активация аденилатциклазной системы, которая запускает эффекты ФСГ и ЛГ на уровне клеток.

ФСГ стимулирует рост и созревание фолликулов яичника, образование рецепторов ЛГ на поверхности тека-клеток и клеток гранулезы. ЛГ способствует синтезу андрогенов в тека-клетках, которые затем под



действием ФСГ превращаются в эстрогены в клетках гранулезы. В больших дозах ЛГ стимулирует разрыв доминантного фолликула, т.е. овуляцию. После овуляции ЛГ способствует развитию и поддержанию функции желтого тела и стимулирует синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы.

Ч-ХГ обладает способностью стимулировать рецепторы ЛГ на клетках гранулезы. Его действие подобно действию ЛГ, поэтому в больших дозах он может имитировать предовуляторный выброс ЛГ у женщин.

## Фармакокинетика

Гонадотропины разрушаются в ЖКТ, поэтому применяются только парентерально.

При в/м введении ч-ХГ повышение концентрации ЛС в сыворотке крови наблюдается уже через 2 ч. Максимальная концентрация достигается после 6 ч и сохраняется в течение 36 ч. Снижение концентрации в сыворотке крови наблюдается после 48 ч и достигает базального уровня через 72 ч. Биодоступность фоллитропинов составляет от 66 до 82%, а ч-ХГ — 40%.

Период полувыведения ч-ХГ превышает таковой у ЛГ, и поэтому ему отдается предпочтение перед экзогенным ЛГ для индукции овуляции.

## Место в терапии

Как мочевые, так и рекомбинантные гонадотропины успешно используются в клинической практике. Однако вопрос об абсолютном превосходстве тех или иных ЛС остается спорным. Тем не менее преимуществами рекомбинантных гонадотропинов перед мочевыми являются отсутствие мочевых белков, возможных примесей других ЛС, содержащихся в моче; отсутствие возбудителей инфекции; постоянная активность; низкая иммуногенность. Все перечисленное обеспечивает возможность п/к введения этих ЛС и меньшую частоту побочных эффектов. Недостатком рекомбинант-

ных гонадотропинов является их высокая стоимость.

Гонадотропины используют для лечения бесплодия. У больных с синдромом поликистозных яичников, резистентных к лечению кломифеном, и перед подготовкой к инсеминации спермой при мужском бесплодии и бесплодии неясной этиологии с помощью низких доз ч-МГ/фоллитропинов стимулируют рост фолликула, а при диаметре фолликула более 18 мм для индукции овуляции вводят 5000—10 000 ЕД ч-ХГ.

Кроме того, гонадотропины успешно применяют в схемах (так называемых протоколах) контролируемой гиперстимуляции в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. Используют различные схемы лечения, при этом назначают высокие дозы ч-МГ/фоллитропинов.

У женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом определяется низкая концентрация ФСГ и ЛГ. Поэтому для восстановления фертильности необходима заместительная терапия как ФСГ, так и ЛГ. Стимуляцию проводят с помощью ч-МГ, в случае неэффективности используют комбинированную терапию рекомбинантными ФСГ и ЛГ. Для индукции овуляции назначают 5000—10 000 ЕД ч-ХГ. Лечение желательно проводить на фоне циклической эстроген-гестагенной терапии.

## Побочные эффекты и предостережения

Тяжелым осложнением использования гонадотропинов является синдром гиперстимуляции яичников. Кроме того, возможно возникновение овариальных кист или увеличение размеров уже существующих кист яичников с их последующим разрывом и образованием гемоперитонеума.

Из-за повышенной иммуногенности мочевые гонадотропины после введения могут вызывать выраженные местные реакции.

При индукции овуляции гонадотропинами примерно в 10—20% случаев наблюдается многоплодная беременность.

---

## **Противопоказания**

---

Противопоказаниями к приему гонадотропинов являются индивидуальная гиперчувствительность к составля-

ющим компонентам ЛС; опухоли яичников, матки, молочной железы, гипоталамуса, гипофиза; кисты яичников; активные флебиты; беременность; лактация.

## Глава 7. Антигонадотропные средства

### Указатель описаний ЛС

Гестринон  
Даназол

Даназол и гестринон относят к группе антигонадотропных средств, однако механизм их действия гораздо шире. Даназол успешно используют для лечения эндометриоза и других эстрогензависимых гинекологических заболеваний. Основными ограничивающими факторами применения даназола являются побочные эффекты, связанные с андрогенным действием. Гестринон — более новое средство. Он дает менее выраженные побочные эффекты и не уступает даназолу по эффективности.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Даназол является производным синтетического стероида 17 $\alpha$ -этинилтестостерона, а гестринон — производным 19-нортестостерона. ЛС ингибируют максимальный выброс ЛГ и ФСГ гипофизом при сохранении базальной секреции и вызывают хроническую ановуляцию, а также конкурентно ингибируют андрогенные и прогестероновые (оба ЛС) и эстрогенные (только даназол) рецепторы. Оба ЛС вытесняют тестостерон из его связи с глобулином, связывающим половые гормоны, и снижают синтез последнего, повышая уровень свободного тестостерона. Кроме того, вероятно, даназол и гестринон напрямую ингибируют стероидогенез в яичниках, вследствие чего оказывают андрогенное, антипрогестагенное и антиэстрогенное действие. В результате подавляется пролиферация и развивается атрофия эндометрия и эктопических эндометриоидных очагов. Даназол уменьшает также иммунные нарушения, наблюдаемые при эндометриозе.

### Фармакокинетика

Даназол и гестринон хорошо всасываются из ЖКТ. Абсорбция возрастает при одновременном приеме пищи. Метаболизм ЛС осуществляется в печени. Основным метаболитом даназола является 2-гидроксиметилтестостерон. Период полувыведения даназола составляет 4,5 ч, а гестринона — 27 ч, поэтому последний, в отличие от даназола (который необходимо принимать ежедневно), может применяться 2 р/нед. Даназол выводится преимущественно с мочой, а гестринон — с мочой (40—45%) и калом (30—35%).

## Место в терапии

Основное применение антигонадотропных средств — лечение эндометриоза. Обычно даназол назначают в дозе 600 мг/сут, при этом критерием правильности подбора дозы является аменорея. Сначала даназол применяют в дозе 200 мг/сут, а затем дозу увеличивают, пока не возникнет аменорея. **Гестринон** применяют в дозе по 2,5 мг 2 р/нед. Было показано, что эти ЛС достоверно снижают количество и объем эндометриoidных очагов. При приеме ЛС менее 6 месяцев у 84—92% женщин уменьшаются боли, связанные с эндометриозом, однако при более длительном приеме повышения эффективности не наблюдается. В то же время положительное влияние антигонадотропных (как и других) ЛС на восстановление фертильности у больных с эндометриозом не доказано, и хирургический метод лечения бесплодия при эндометриозе остается методом выбора. При этом применение антигонадотропных ЛС в течение 6 месяцев после операции замедляет рецидивирование заболевания.

Антиэстрогенный эффект ЛС данной группы позволяет успешно использовать их для лечения тяжелых меноррагий, гиперплазии эндометрия и миомы матки.

После отмены даназола овуляция обычно возобновляется в течение 5 недель, что сопровождается характерным резким повышением уровня ЛГ и небольшим повышением уровня ФСГ.

## Побочные эффекты и предостережения

В первые недели лечения возможны кровянистые выделения из матки. Побочные эффекты ЛС обусловлены как андрогенным действием (угри, себорея, пигментация кожи, гирсутизм, изменения тембра голоса), так и антиэстрогенным эффектом (нарушение либидо, приливы, уменьшение размера молочных желез, вагиниты, раздражительность, депрессия). ЛС данной группы могут вызывать головную боль, желудочно-кишечные расстройства, судороги, увеличение массы тела, повышение уровня печеночных ферментов. Даназол, в отличие от гестринона, снижает уровень липопротеидов высокой плотности и повышает уровень липопротеидов низкой плотности. В результате повышается риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Имеются сообщения о развитии тромбэмболических нарушений при приеме даназола. Оба ЛС с осторожностью применяют при мигрени. В целом побочные эффекты гестринона по сравнению с даназолом менее выражены.

## Противопоказания

Гиперчувствительность к составляющим компонентам, острая сердечная недостаточность, тяжелые нарушения функции почек и печени, андрогензависимые опухоли, порфирия, кровотечения из половых путей неясной этиологии, беременность, лактация.

## Глава 8. Агонисты дофаминовых рецепторов

### Указатель описаний ЛС

#### Неселективные агонисты

Абергин  
Бромокриптин

#### Селективные агонисты

Каберголин  
Хинаголид

Первым ЛС из этой группы, специально разработанным в начале 70-х гг. XX в. для уменьшения секреции пролактина, стал бромокриптин. Несмотря на появление впоследствии многих других ЛС, он до сих пор применяется наиболее часто. Бромокриптин представляет собой полусинтетический алкалоид спорыньи. Производные алкалоидов спорыньи неизбирательного действия (к которым относятся бромокриптин, абергин, перголид, лизурид, метерголин) можно назвать **первым поколением** ЛС данной группы. В настоящее время среди них широко применяется лишь бромокриптин. Ко **второму поколению** относятся неэрготиновые ЛС, избирательно стимулирующие дофаминергические ( $D_2$ -) рецепторы (хинаголид из группы октабензохинолонов). Представителем **третьего поколения** является каберголин, который также является производным алкалоида спорыньи, однако обладает практически полной селективностью по отношению к  $D_2$ -рецепторам.

Таким образом, агонисты дофаминовых рецепторов классифицируют по селективности действия на подкласс  $D_2$ -рецепторов:

- **неселективные** (абергин, бромокриптин);
- **селективные** (каберголин, хинаголид).

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Агонисты дофаминовых рецепторов взаимодействуют со специфическими  $D_2$ -рецепторами на поверхности клеток гипофиза, секретирующих пролактин. Это вызывает снижение уровня циклоаденозинмонофосфата и внутриклеточного кальция, в результате чего сначала замедляется секреция пролактина, а затем снижается транскрипция гена пролактина, что приводит к уменьшению синтеза пролактина. Антимитотическая активность агонистов дофаминовых рецепторов приводит к уменьшению размеров микро- и макропролактином.

### Фармакокинетика

Агонисты дофаминовых рецепторов всасываются в ЖКТ. Абергин является смесью двух изомеров

2-бром-эргокриптин —  $\alpha$  и  $\beta$ .  $\beta$ -изомер более липофильный, чем  $\alpha$ -изомер (бромокриптин), и всасывается из кишечника более длительно, поэтому абергин отличается от бромокриптина большей продолжительностью действия. Хинаголид и каберголин характеризуются большим периодом полувыведения, и их можно назначать соответственно 1 р/сут и 2 р/нед. Метаболизм ЛС осуществляется в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся с желчью в кишечник (табл. 8.1).

## Место в терапии

Терапия агонистами дофаминовых рецепторов является методом выбора для лечения синдрома гиперпролактинемического гипогонадизма, обусловленного пролактиномой гипофиза или идиопатической гиперсекрецией пролактина. При этом наблюдаются восстановление циклической активности гипоталамуса, нормализация продукции гонадотропных гормонов гипофиза, прекращается галакторея, восстанавливаются нормальный двухфазный менструальный цикл и фертильность.

При макропролактинеме назначают более высокие дозы, чем при микропролактинеме или идиопатической гиперпролактинемии. Лечение проводят длительное время, для исключения роста аденомы осуществляют оценку полей зрения (периметрию) и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Если уровень пролактина остается в норме на протяжении 2 лет, дозу под контролем уровня про-

лактина постепенно снижают. Вследствие лактотрофоцидного эффекта агонистов дофаминовых рецепторов после их отмены уровень пролактина у многих пациентов остается в норме.

В случае толерантности к бромокриптину показано назначение каберголина и хинаголида. При неэффективности или непереносимости всех агонистов дофаминовых рецепторов показано хирургическое лечение.

При планировании беременности предпочтительнее отдавать бромокриптину как наиболее безопасному для плода. Перед зачатием проводят годичный курс лечения, во время которого женщина должна использовать барьерные методы контрацепции. При необходимости бромокриптин комбинируют с индукторами овуляции (кломифен, гонадотропины).

## Побочные эффекты и предостережения

Самыми частыми побочными эффектами агонистов дофаминовых рецепторов (особенно бромокриптина) являются тошнота, запоры и боли в животе. Каберголин переносится лучше.

Агонисты дофаминовых рецепторов могут снижать АД, вызывать головные боли и провоцировать развитие депрессий и психозов у предрасположенных пациентов.

По риску применения во время беременности эти ЛС относятся к классу В, их не рекомендуют использовать беременным, однако зачатие на фоне их приема не является показанием к прерыванию беременности.

**Таблица 8.1. Некоторые фармакокинетические параметры дофаминомиметиков**

ЛС	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Продолжительность действия, сут	Путь элиминации
Бромокриптин	7	90—96	6—8	0,5	Печеночный
Каберголин	—	40—42	63—69	14	Печеночный
Хинаголид	—	—	22	1	Печеночный

## **Противопоказания**

---

Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к алкалоидам спо-

рыньи или другим компонентам ЛС; беременность и лактация; выраженные нарушения функции печени; послеродовый психоз в анамнезе.

## Глава 9. Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия

### Указатель описаний ЛС

#### Алкалоиды спорыньи

Метилэргометрин  
Эргометрин

#### ЛС группы окситоцина

Демокситоцин  
Окситоцин

#### Простагландины

Диноппрост  
Диноппростон

Наиболее эффективными ЛС, которые повышают тонус и/или усиливают ритмические сокращения матки (утеротоники и утеростимуляторы), являются 3 группы ЛС: производные спорыньи, окситоцина и простагландины.

В качестве утеротоников иногда применяют препараты сферофизы, пастушьей сумки, барбариса и чистеца. Имеются сведения об использовании  $\beta$ -блокаторов для стимуляции матки. Холинергические ЛС (ганглиоблокаторы, антихолинэстеразные и прямые холиномиметики) в настоящее время утратили свое значение.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Небольшие дозы алкалоидов спорыньи (АС) увеличивают амплитуду и частоту сокращений матки, при увеличении дозы амплитуда сокращений уменьшается на фоне возрастания тонуса миометрия, дальнейшее увеличение дозы АС приводит к резкому спазму. В терапевтических дозах АС вызывают тоническое сокращение матки, что приводит к гемостазу. При беременности чувствительность матки к АС увеличивается и сохраняется в послеродовом периоде.

АС повышают тонус гладких мышц других внутренних органов и сосудов. Сужение сосудов приводит к повышению АД. Особенно выражена реакция сосудов сердца, что вызывает боли ангиоспастического характера. АС могут повреждать эндотелий сосудов.

ЛС группы окситоцина повышают частоту и силу сокращений матки, которая особенно чувствительна к ним в конце беременности, во время родов (максимальна) и в течение нескольких дней после родов. Влияние на гладкие мышцы альвеол молочных желез увеличивает выделение молока. ЛС этой группы взаимодействуют со специфическими рецепторами клетки, в результате чего увеличивается концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  и возрастает сила сокращений.

Диноппрост является аналогом простагландина  $\text{F}_{2\alpha}$ , а диноппростон — простагландина  $\text{E}_2$ . Простагландины оказывают стимулирующее действие на сократительную активность миометрия на любых сроках бе-



ременности и при любой степени раскрытия шейки матки, вызывая ритмичные сокращения беременной матки наряду с расширением ее шейки. Кроме того, они снижают число  $\beta$ -адренорецепторов и их чувствительность к  $\beta$ -адреномиметикам, расслабляющим миомертрий. Динопрост повышает также моторику кишечника и тонус бронхиальных мышц.

## Фармакокинетика

ЛС всех 3 групп хорошо всасываются из места введения. При в/в инъекциях эффект развивается через несколько минут. Длительность действия АС составляет всего несколько часов. Период полувыведения у ЛС группы окситоцина не превышает 10 мин, а у простагландинов — менее минуты (при в/в введении).

Метаболизм простагландинов происходит в легких, печени и почках, а ЛС окситоцина и АС — главным образом в печени. ЛС выводятся с мочой в виде метаболитов.

## Место в терапии

АС назначают при атонии матки и связанных с ней кровотечениях, неполном аборте, в послеродовом периоде (после ручного отделения последа) при послеоперационных (кесарево сечение, миомэктомия) и постабортных кровотечениях. После родов АС ускоряют инволюцию матки, однако их введение в случаях нормальных родов не всегда целесообразно.

ЛС группы окситоцина применяются для родовозбуждения. Они эффективны при первичной или вторичной слабости родовой деятельности, при гипотонии и атонии матки после родов, в раннем послеродовом периоде при лактостазе.

Простагландины применяют для индукции родов при доношенной беременности, а также для стимуляции созревания шейки матки. При парентеральном введении используют для индукции изгнания плода в случае его внутриутробной гибели.

Либо окситоцины, либо простагландины используют для абортов и прерывания беременности в зависимости от ее сроков.

## Побочные эффекты и предостережения

АС вызывают тошноту, рвоту, диарею, абдоминальные боли, головокружение, головную боль, повышение АД, спазм периферических сосудов, боли в области сердца, нарушения его ритма, аллергические реакции. Возможна повышенная чувствительность, при которой вероятны явления эрготизма, возникающие при длительном приеме АС и обусловленные сужением сосудов. Редко могут появиться галлюцинации.

АС токсичны, специфический антидот отсутствует. При передозировке необходимо вывести из организма АС и поддерживать функции жизненно важных органов, прежде всего ликвидировав спазм сосудов с помощью наиболее сильных вазодилататоров. Целесообразность применения АС оценивают при язвенной болезни желудка, заболеваниях печени и почек, умеренной артериальной гипертонии и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Не рекомендуется применение АС при кормлении грудью.

В случае применения ЛС группы окситоцина могут отмечаться гиперчувствительность, гипертонус матки, дискоординированная или чрезмерно сильная родовая деятельность, преждевременная отслойка плаценты. Возможно появление тошноты, рвоты, нарушения сердечного ритма.

ЛС группы окситоцина следует назначать с осторожностью женщинам, перенесшим сепсис, операции на матке, многорожавшим и первородящим старше 35 лет.

Применение простагландинов может вызвать тошноту, рвоту, диарею, абдоминальные боли, тахикардию, колебания АД. Возможно развитие аллергических реакций, бронхоспазма, головной боли, головокружения, зрительных изменений в месте введения, при в/в инъекциях — флебитов. При передозировке простагландинов, которая

вызывает значительное увеличение силы и частоты сокращений матки, используют  $\beta$ -адреномиметики, а при их неэффективности — быстрое родоразрешение. Ограничениями к применению простагландинов служат туберкулез легких, сердечно-сосудистые заболевания, эпилепсия.

ЛС всех групп необходимо применять под наблюдением опытного врача в условиях стационара.

---

## Противопоказания

---

АС не следует назначать при беременности и родах из-за опасности асфиксии плода при тоническом сокращении матки, т.е. в первый и второй периоды родов до появления головки плода. После рожде-

ния ребенка, когда плацента находится еще в полости матки, АС противопоказаны, т.к. спазм мускулатуры препятствует отделению последа. Нельзя применять АС при гиперчувствительности к препаратам спорыньи, при сердечно-сосудистых заболеваниях, тяжелых нарушениях функции почек и печени, легочной гипертензии, эклампсии, сепсисе.

ЛС группы окситоцина и простагландины не используют при индивидуальной гиперчувствительности. ЛС этих групп нельзя назначать при патологических состояниях, препятствующих родоразрешению через естественные родовые пути, при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях. Простагландины противопоказаны также при острых заболеваниях легких и печени.

# Глава 10. Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия

## Указатель описаний ЛС

Гексопреналин  
Гинипрал  
Ритодрин\*\*  
Сальбутамол  
Тербуталин\*\*  
Фенотерол

Токолитическое действие характерно для ЛС многих фармакологических групп (среди них антагонисты кальция, спазмолитики, ингибиторы синтеза простагландинов), однако в настоящее время термин «токолитики» используют лишь в отношении  $\beta_2$ -адреномиметиков ( $\beta_2$ -АМ), т.к. они достаточно эффективны и малотоксичны для матери и плода.

## Механизм действия и фармакологические эффекты

Используемые в качестве токолитиков фенотерол, тербуталин, гексопреналин и ритодрин избирательно стимулируют  $\beta_2$ -адренорецепторы ( $\beta_2$ -АР). Эти рецепторы располагаются в основном на постсинаптических мембранах гладких мышц бронхов, сосудов и матки. При стимуляции  $\beta_2$ -АР активируется аденилатциклазная система, увеличивается содержание циклического аденозинмонофосфата, стимулируя работу кальциевого насоса. Внутриклеточная концентрация кальция в миофибриллах понижается, что приводит к расслаблению гладких мышечных клеток. Это вызывает расширение бронхов, кровеносных сосудов, уменьшение сократительной активности и тонуса миометрия.

Уменьшение частоты и интенсивности сокращений матки улучшает маточно-плацентарный кровоток, в результате чего возрастает концентрация кислорода в крови плода. Бронхолитическое действие ЛС приводит к купированию бронхоспазмов различной этиологии, увеличению частоты и объема дыхания, улучшению функции мерцательного эпителия бронхов.

Некоторые  $\beta_2$ -АР расположены пресинаптически на нервных окончаниях. При их стимуляции увеличивается содержание медиатора в синаптической щели, и, следовательно, усиливается его действие на рецепторы постсинаптической мембраны. В сердце такими рецепторами являются  $\beta_1$ -АР, т.е.  $\beta_2$ -АМ увеличивают частоту сердечных сокращений (ЧСС) и их силу, чему способствует реакция сердца на расслабляющее действие ЛС на сосуды.

$\beta_2$ -АМ угнетают дегрануляцию тучных клеток и тем самым уменьшают высвобождение из них гистамина,

лейкотриенов  $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$  и факторов хемотаксиса нейтрофилов.

ЛС данной группы могут вызывать повышение уровня глюкозы в плазме крови и снижать уровень калия.

---

## Фармакокинетика

---

В качестве токолитических средств препараты данной группы применяются внутрь и в/в.

ЛС обычно хорошо всасываются из ЖКТ. При п/к введении максимальная концентрация в крови наблюдается в среднем через 30 мин. После в/в введения тербуталина кривая концентрация—время характеризуется фазой быстрого распределения, промежуточной фазой выведения и поздней фазой выведения. Конечный период полувыведения после многократного применения составляет 16—20 ч. При приеме с пищей биодоступность уменьшается на 14—15%. Период полувыведения сальбутамола составляет 2—7 ч, а фенотерола — 22 мин.

Бронхорасширяющее действие при ингаляционном введении наступает через 5—10 мин, длительность действия от нескольких часов до полусуток. ЛС этой группы с разной интенсивностью проходят через биологические барьеры, однако необходимо всегда учитывать возможность проникновения через плацентарный барьер и вероятность влияния ЛС на плод.

ЛС группы подвергаются интенсивному метаболизму в печени, у них отмечается эффект первого прохождения. Метаболиты в виде неактивных сульфатных конъюгатов выводятся с мочой, желчью, грудным молоком.

---

## Место в терапии

---

$\beta_2$ -АМ назначают главным образом при преждевременной родовой деятельности (при этом ЛС данной группы могут задерживать роды по крайней мере на 48 ч), для профилактики преждевременных родов, при угрозе самопроизвольного выкидыша

(после 16 недель), при дискоординированной родовой деятельности, плацентарной недостаточности, гипертонусе матки. Некоторые ЛС применяют при первичной дисменорее.

По другим показаниям  $\beta_2$ -АМ используют для профилактики и купирования бронхоспазма различной этиологии. Отдельные ЛС эффективны при острой сердечной недостаточности, фиброзном цистите.

---

## Побочные эффекты и предостережения

---

При применении  $\beta_2$ -АМ отмечают тошноту, снижение АД, тахикардию. Возможно появление тремора, головной боли, головокружения, беспокойства, слабости, нарушение сна.

При передозировке выраженность переносимых эффектов нарастает, появляются судороги, потливость, аритмии, артериальная гипотония, рвота, гипергликемия, сменяющаяся гипогликемией, нарушение сознания и т.д. Для лечения используют промывание желудка, активированный уголь и симптоматическую терапию.

Так как  $\beta_2$ -АМ могут отрицательно влиять на сердечно-сосудистую систему матери и/или плода, рекомендуется проводить контроль за АД и ЧСС пациентки и ЧСС плода. Для устранения побочных эффектов  $\beta_2$ -АМ можно комбинировать с финоптином (антагонисты кальция), который не только снимает побочные действия, но и сам подавляет сократительную активность матки.

---

## Противопоказания

---

$\beta_2$ -АМ противопоказаны при гиперчувствительности, в т.ч. к сульфитам, при сердечно-сосудистых заболеваниях матери, нарушениях сердечного ритма и аномалиях развития плода, в I триместре беременности, при преждевременной отслойке плаценты (нормально или низко расположенной), кровянистых выделениях или

кровотечениях при предлежании плаценты, преэклампсии, эклампсии, а также при тяжелых заболеваниях печени и почек, гипокалиемии, закрытоугольной гла-

укоме, сахарном диабете, гипертиреозе, феохромоцитоме.

ЛС данной группы не рекомендуют назначать во время лактации.

# Глава 11. Бисфосфонаты

## Указатель описаний ЛС

Алендронат  
Золедронат  
Ибандронат  
Клодронат  
Памидронат  
Ризедронат  
Тилудронат\*\*  
Этидронат

Свое название эта группа ЛС получила благодаря наличию в химической структуре атома углерода, связанного с двумя атомами фосфора (негидролизуемая связь P—C—P). По своей структуре бисфосфонаты схожи с эндогенным пирофосфатом; они способны активно связываться с кристаллами гидроксиапатита костной ткани.

Первым ЛС, внедренным в клиническую практику, стал этидронат. Вместе с клодронатом и тилудронатом они составили I поколение бисфосфонатов. Первоначально бисфосфонаты использовали лишь для лечения болезни Педжета (деформирующий остеоит), а также гиперкальциемии опухолевой этиологии. Однако затем антирезорбтивное действие бисфосфонатов нашло применение при лечении остеопороза. В настоящее время все большее распространение получает новое поколение бисфосфонатов, содержащих атом азота, — так называемые аминобисфосфонаты (алендронат, ризедронат и др.).

## Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия бисфосфонатов основан на том, что они тормозят резорбтивную активность остеокластов. Метаболизм ЛС I поколения (этидронат, клодронат и тилудронат) происходит с образованием соединений, которые являются аналогами АТФ. Эти соединения накапливаются в остеокластах и нарушают их функцию. Аминобисфосфонаты действуют иначе: они не подвергаются метаболизму, тем не менее путем ингибирования фарнезилпирофосфатазы и других этапов метаболизма мевалоната нарушают дифференцировку предшественников остеокластов, а также стимулируют их апоптоз. Таким образом, присутствие атома азота в боковой цепи молекулы бисфосфоната существенно повышает антирезорбтивные способности ЛС.

Под действием бисфосфонатов увеличивается число остеобластов в губчатом веществе и кортикальном слое кости, восстанавливается объем остеоидной ткани и увеличивается объем губчатого вещества кости. В результате снижается уровень маркеров костной резорбции, повышается минеральная плотность костной ткани (МПКТ) и снижается риск возникновения переломов.

## Фармакокинетика

Бисфосфонаты плохо всасываются в ЖКТ; пища еще в большей степени уменьшает абсорбцию, поэтому при использовании ЛС в виде таблеток их следует принимать натощак не менее чем за 30 мин до еды, запивая при этом обычной питьевой водой (1 стакан). В связи с плохой всасываемостью в ЖКТ нередко применяют растворы бисфосфонатов для в/в введения. Выведение бисфосфонатов осуществляется в 2 фазы: первая — быстрая (обычно несколько часов) и вторая — медленная (несколько дней, а у некоторых ЛС несколько лет). Вторая фаза выведения связана с медленным высвобождением ЛС из костей. Бисфосфонаты не подвергаются метаболизму, поэтому выводятся с мочой практически в неизмененном виде (табл. 11.1).

## Место в терапии

Показанием к лечению бисфосфонатами считают остеопороз с высокой костной резорбцией. Наиболее часто бисфосфонаты (алендронат и ризедронат) используют для лечения остеопороза в постменопаузе. Результаты крупных плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют, что алендронат у женщин в постменопаузе существенно увеличивает МПКТ по сравнению с плацебо, а также снижает риск возникновения новых переломов по-

звонок (почти на 50%) и переломов другой локализации. Оптимальное подавление костной резорбции и увеличение МПКТ при минимальных побочных эффектах достигается на фоне приема алендроната в дозе 10 мг/сут или 70 мг 1 р/нед. Помимо алендроната, к ЛС выбора для лечения остеопороза в постменопаузе относится ризедронат, эффективность которого также подтверждена в многочисленных крупных плацебо-контролируемых исследованиях. Другие бисфосфонаты (этидронат, тилудронат, памидронат, ибандронат и золедронат) редко применяются для лечения остеопороза в постменопаузе (обычно при непереносимости алендроната и ризедроната).

Поскольку антирезорбтивное действие эстрогенов обусловлено принципиально другими механизмами, то сочетанное применение бисфосфонатов и эстрогенов еще более эффективно для лечения остеопороза в постменопаузе.

Исследования, проведенные на основе принципов доказательной медицины, убедительно продемонстрировали пользу бисфосфонатов для профилактики остеопороза в постменопаузе. Как правило, с этой целью используют алендронат или ризедронат в дозе 5 мг/сут.

Кроме того, бисфосфонаты с успехом применяются при ювенильном, глюкокортикоидном и иммобилизационном остеопорозе, а также при остеопорозе у мужчин.

Бисфосфонаты являются ЛС выбора для лечения болезни Педжета (деформиру-

**Таблица 11.1. Некоторые фармакокинетические параметры бисфосфонатов**

ЛС	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Путь элиминации
Алендронат	78	Около 10 лет <sup>1</sup>	Почечный
Золедронат	22	0,23—1,75 (167 <sup>1</sup> )	Почечный
Ибандронат	Нет данных	10—16	Почечный
Клодронат	Нет данных	13 (несколько лет <sup>1</sup> )	Почечный
Памидронат	Нет данных	21—35	Почечный
Ризедронат	24	1,5 (480 <sup>1</sup> )	Почечный
Тилудронат	90	150 <sup>1</sup>	Почечный
Этидронат	Нет данных	1—6	Почечный

<sup>1</sup> Период полувыведения из костей.

ющий остеит), а также гиперкальциемии опухолевой этиологии. Как правило, при болезни Педжета применяют этидронат, тилудронат, алендронат, памидронат и ризедронат. При гиперкальциемии опухолевой этиологии обычно рекомендуются этидронат, клодронат, ибандронат, памидронат и золедронат. Бисфосфонаты могут использоваться и при гиперкальциемии иной этиологии (например, при гиперпаратиреозе).

---

### **Побочные эффекты и предостережения**

---

ЛС в большинстве случаев хорошо переносятся, побочные эффекты редко заставляют отказаться от терапии. При приеме внутрь иногда возникают боли в эпигастральной области, у некоторых больных — запор, диарея, метеоризм, дисфагия.

При в/в введении памидроната, алендроната и ибандроната возможно повыше-

ние температуры тела, иногда — гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах).

У некоторых пациентов отмечаются бессимптомные гипофосфатемия и гипокальциемия. В связи с этим рекомендуется принимать совместно с бисфосфонатами препараты кальция и витамина D. Могут возникать различные кожные реакции (сыпь, эритема), а также головная боль, миалгии.

Очень редко развиваются побочные реакции органа зрения (боль, нарушение зрения, конъюнктивиты, увеиты, склериты).

---

### **Противопоказания**

---

К противопоказаниям к назначению бисфосфонатов относятся беременность и лактация, выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), повышенная чувствительность к бисфосфонатам.





## **РАЗДЕЛ II**

---

# **КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**



# АКУШЕРСТВО

Родоразрешение естественным путем

Аномалии родовой деятельности

Оперативное родоразрешение

Родовой травматизм

Кровотечение при беременности,  
в родах, послеродовом

и раннем послеродовом периодах

Осложнения в послеродовом периоде

Особенности течения беременности  
при инфекционных заболеваниях,  
протекающих с поражением половых  
органов

ВИЧ-инфекция: профилактика  
передачи от матери ребенку

Токсикозы и гестозы

Плацентарная недостаточность

Железодефицитная анемия  
и беременность

Заболевания желудочно-кишечного  
тракта и беременность

Заболевания щитовидной железы  
и беременность

Бронхиальная астма и беременность

Внебольничная пневмония  
и беременность

Идиопатическая  
тромбоцитопеническая пурпура  
и беременность

Сахарный диабет и беременность

Инфекции мочевыводящих путей  
у беременных и родильниц

Ведение беременных с единственной  
почкой

Беременность

при трансплантированной почке

Лимфогранулематоз и беременность

Невынашивание беременности

## Глава 12. Родоразрешение естественным путем

Роды при затылочном предлежании (передний вид) .....	83
Роды при тазовом предлежании плода .....	87
Преждевременные роды ..	94
Несвоевременное излитие околоплодных вод .....	99
Роды, осложненные патологией пуповины ...	104

**Роды — физиологический процесс изгнания плода и последа из матки через естественные родовые пути.**

Роды могут быть:

- своевременными (*partus maturus normalis*) — при сроке беременности 37—42 недели;
- преждевременными (*partus praematurus*) — при сроке беременности 22—37 недель;
- запоздалыми (*partus seretinus*) — при сроке беременности свыше 42 недель.

Нормальные роды (по ВОЗ) — роды, которые начинаются спонтанно у женщин группы низкого риска в начале родов и остаются таковыми в течение всех родов; ребенок рождается спонтанно в головном предлежании при сроке беременности от 37 до 42 полных недель, и после родов мать и ребенок находятся в хорошем состоянии.

Продолжительность физиологических родов у первородящих составляет 8—10 ч, у повторнородящих — 6—8 ч.

# Роды при затылочном предлежании (передний вид)

## Указатель описаний ЛС

### Анальгетики

Метамизол натрий  
Тримеперидин

### Спазмоанальгетики

Метамизол натрий/  
питофенон/  
фенпивериния бромид

### Спазмолитические ЛС

Гиосцина бутилбромид  
Дротаверин  
Метопролол гидрохлорид

### Утеротонические ЛС

Метилэргометрин  
Окситоцин

Клинические рекомендации .....	84
Первый период родов .....	84
Второй период родов .....	85
Последовый период .....	85

**Роды в переднем виде затылочного предлежания — это вариант родов, когда головка плода проходит через родовый канал в согнутом состоянии (наименьшим размером), затылком, обращенным кпереди, и эти роды считают физиологическими (нормальными).**

## Классификация

Роды при головном предлежании бывают:

- в переднем и заднем виде затылочного предлежания;
- в переднеголовном предлежании;
- в лобном предлежании;
- в лицевом предлежании.

## Этиология и патогенез

Наиболее часто роды происходят в затылочном предлежании, однако однозначного объяснения этому явлению нет. Полагают, что это генетически запрограммировано. Плод в матке занимает головное предлежание, при этом головка находится в согнутом состоянии (затылочное предлежание), спинкой он обычно обращен кпереди и влево. Под действием сокращений матки и препятствий со стороны малого таза головка плода в силу пространственного соответствия продолжает сгибаться, уменьшая таким образом размер, что способствует ее прохождению через малый таз. Затем головка делает поворот затылком кпереди, что помогает ее продвижению, затем разгибается и рождается. Иногда головка поворачивается затылком кзади, и при этом роды становятся более трудными. Механизм родов при переднем и заднем виде различен.

**Механизм родов** при переднем виде затылочного предлежания:

- сгибание головки;
- внутренний поворот головки затылком кпереди;
- разгибание головки;
- внутренний поворот туловища и наружный поворот головки.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

На основании данных наружного акушерского обследования (приемов Леопольда) можно определить расположение спинки плода и предположительно — степень сгибания головки. При переднем виде затылочного предлежания во время влагалищного исследования можно определить, что малый родничок на головке расположен ниже других точек и обращен кпереди.

Диагноз затылочного предлежания плода может быть установлен во время родов при прижатой головке плода и открытии маточного зева на 4 см и более на основании влагалищного исследования. Можно использовать УЗИ. Окончательный диагноз можно установить, когда головка плода находится в полости таза.

При переднем виде затылочного предлежания ведущей точкой является малый родничок (головка согнута) и затылок обращен кпереди.

## Клинические рекомендации

**В клиническом течении родов** выделяют 3 периода.

**Первый период** — раскрытие шейки матки. В первом периоде родов выделяют латентную фазу — время от начала регулярных схваток до открытия шейки матки на 3—4 см и активную фазу — от 4 см до полного открытия шейки матки. Продолжительность первого периода у первородящих — 7—9 ч, у повторнородящих — 5—6 ч.

**Второй период** — изгнание плода. Он длится у первородящих в течение 1 ч, у повторнородящих — от 5—10 мин до 1 ч.

**Третий период** — последовый. Продолжается от 10 до 30 мин.

## Первый период родов

При ведении родов следует придерживаться активно-выжидательной тактики.

**Контроль общего состояния роженицы:** необходимо следить за пульсом, АД,

мочеиспусканием, оценивать степень болевых ощущений. Влагалищное исследование проводят при первом обследовании роженицы, после излития околоплодных вод, при возникновении осложнений у матери и плода. Возможно применение спазмолитической терапии, немедикаментозного и медикаментозного обезболивания.

**Контроль сократительной деятельности матки:** характер родовой деятельности определяется частотой и интенсивностью схваток, тонусом и болезненностью матки. Для наблюдения за характером сократительной деятельности матки проводят кардиотокографию (постоянно или с перерывами).

**Контроль раскрытия шейки матки:** для оценки течения родового процесса проводят партографию — графическое изображение течения родов, которое основывается на скорости раскрытия шейки матки; в латентной фазе скорость раскрытия шейки составляет 0,35 см/ч, в активной фазе у первородящих — 1,5—2 см/ч, у повторнородящих — 2—2,5 см/ч.

**Контроль характера вставления головки и ее продвижения:** с этой целью применяют приемы наружного исследования и влагалищное исследование.

**Контроль состояния плода:** применяют аускультацию сердцебиения плода с помощью акушерского стетоскопа. При ненарушенном плодном пузыре аускультацию проводят через каждые 15—20 мин, а после излития околоплодных вод — через 10—15 мин. При аускультации обращают внимание на частоту, ритм и звучность сердечных тонов. В норме при выслушивании ЧСС составляет  $140 \pm 10$  в минуту.

Широкое распространение получил метод кардиотокографии. В норме базальный ритм сердцебиений составляет 120—160 в минуту, амплитуда осцилляций — 6—10 в минуту, частота — до 6 в минуту, амплитуда акцелераций — 15—20 в минуту.

## Обезболивающая терапия

С целью обезболивания в первом периоде родов широко используют анальгетики,

спазмолитические и спазмоанальгетические средства, а также эпидуральную анестезию (бупивокаин, лидокаин и др.).

Обезболивающую и спазмолитическую терапию можно начинать при открытии шейки матки на 3—4 см:

Гримеперидин, 2% р-р, в/м 1 мл,  
однократно

±

Метамизол натрий, 50% р-р, в/в 2 мл  
каждые 4—5 ч, длительность  
терапии зависит от клинической  
ситуации

или

Метамизол натрий/питофенон/фен-  
пивериния бромид в/м или в/в 5 мл  
каждые 4 ч, длительность терапии  
зависит от клинической ситуации.

### Спазмолитическая терапия

Гиосцина бутилбромид ректально  
1 свеча каждые 4 ч, при активной  
родовой деятельности **или**

Дротаверин, 2% р-р, в/в 2 мл каждые  
3—4 ч, при активной родовой  
деятельности **или**

Метамизол натрий/питофенон/фен-  
пивериния бромид в/м или в/в 5 мл  
каждые 4 ч, при активной родовой  
деятельности **или**

Метоциния йодид, 0,1% р-р, в/в 1 мл  
каждые 3—4 ч, при активной родовой  
деятельности.

### Второй период родов

**Контроль общего состояния роженицы:** ведут наблюдение за пульсом, АД, мочеиспусканием, степенью болевых ощущений.

**Контроль сократительной способности матки:** оценивают тонус матки, интенсивность схваток (потуг), интервал между схватками, поступательное движение головки плода, характер вставления головки.

**Контроль состояния плода:** при оценке с помощью кардиотокографии базальный ритм сердцебиений составляет 110—170 в минуту. В ответ на потуги регистрируются ранние децелера-

ции U-образной формы до 80 уд/мин, а также V-образные децелерации до 75—85 уд/мин вне сокращений матки или кратковременные акцелерации до 180 уд/мин.

В отсутствие возможности постоянного наблюдения за сердечной деятельностью плода с использованием кардиомонитора следует выслушивать сердечные тоны и определять ЧСС плода с помощью акушерского стетоскопа после каждой потуги.

**Акушерское пособие при головном предлежании:** при рождении плода оказывают ручное пособие, направленное на бережное выведение головки и туловища плода и защиту промежности от разрывов.

**Состояние ребенка при рождении и через 5 мин** оценивают по шкале Апгар. Оценка 8—10 баллов — состояние хорошее, 6—7 баллов — легкая асфиксия, 4—5 баллов — средней тяжести, ниже 4 баллов — тяжелая.

При хорошем состоянии ребенка его прикладывают к груди матери.

В конце второго периода родов с целью профилактики кровотечения применяют утеротонические средства:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл,  
однократно

+

Окситоцин 5 ЕД в 400 мл 0,9% р-ра  
натрия хлорида в/в капельно со скоростью 12 капель/мин, однократно.

### Последовый период

Принята выжидательная тактика ведения последового периода. При физиологической кровопотере (0,5% от массы тела) и в отсутствие признаков отделения плаценты при удовлетворительном состоянии роженицы последовый период ведут выжидательно в течение 30 мин. В процессе наблюдения необходимо проводить контроль общего состояния роженицы, параметров гемодинамики, состояния мочевого пузыря, характера и количества кровяных выделений из матки, признаков отделения плаценты. После рождения последа необходимо убедиться в его целостности.



Проводят осмотр мягких тканей родовых путей при помощи влагалищных зеркал.

За родильницей и новорожденным наблюдают в родильном блоке в течение 2 ч, затем женщину переводят в послеродовое отделение, а ребенка — в отделение новорожденных.

---

### **Оценка эффективности лечения**

---

Использование спазмолитических и спазмоанальгетических средств считается эффективным, если хорошо идет сглаживание и раскрытие шейки матки. Обезболивание считается эффективным, если удастся снизить болевые ощущения во время схватки. Введение утеротонических средств считается эффективным, если удастся избежать патологической кровопотери в родах.

---

### **Осложнения и побочные эффекты лечения**

---

Применение **тримеперидина** может вызвать угнетение дыхания у новорожденного.

---

### **Ошибки и необоснованные назначения**

---

Чрезмерное применение обезболивающих средств может привести к угнетению дыхания у новорожденного.

Недостаточное и несвоевременное применение спазмолитиков может привести к разрывам шейки матки.

---

### **Прогноз**

---

Благоприятный.

# Роды при тазовом предлежании плода

## Указатель описаний ЛС

### Анальгетики

Тримеперидин

### Витамины

Аскорбиновая кислота

### Метаболические ЛС

Декстроза

Кокарбоксилаза

### Простагландины

Диноппрост

Диноппростон

### Спазмолитические ЛС

Атропин

Дротаверин

Папаверин

### Токोलитики

Гексопреналин

Гинипрал .....946

Фенотерол

### Утеротонические ЛС

Метилэргометрин

Окситоцин

Тазовое предлежание плода — внутриутробное положение плода, при котором его тазовый конец предлежит ко входу в таз матери. Формируется к 30—34-й неделе беременности. В настоящее время роды в тазовом предлежании относят к патологическим, а беременных — к группе повышенного риска.

## Эпидемиология

При доношенной беременности частота родов в тазовом предлежании наблюдается в 3—5% случаев.

## Классификация

Тазовое предлежание плода делится на чисто ягодичное (65%), смешанное ягодичное (22%) и ножное (13%).

## Этиология и патогенез

Формирование тазового предлежания плода носит многофакторный характер. Выделяют следующие **предрасполагающие факторы**:

- **материнские** (аномалии развития матки, опухоли матки, рубец на матке, узкий таз, снижение или повышение тонуса матки, многочисленные беременности, предыдущие роды в тазовом предлежании и др.);
- **плодовые** (врожденные аномалии развития плода, недоношенность, нейромускуляторные расстройства, многоплодие, неправильное членорасположение плода и т.д.);
- **плацентарные** (предлежание плаценты, локализация ее в области дна или трубных углов, много- или маловодие, короткая пуповина).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для выявления тазового предлежания плода используют приемы Леопольда, влагалищное исследование, УЗИ, МРТ, амниоскопию, ЭКГ плода (желудочковый комплекс QRS обращен книзу).

**Окончательный диагноз тазового предлежания с определением его разновидности можно установить**

**только в родах** при достаточном раскрытии маточного зева (не менее 4—5 см), в отсутствие плодного пузыря и при прижатом тазовом конце. Позиция и вид определяются по расположению межъягодичной складки и крестца плода.

## Дифференциальный диагноз

Тазовое предлежание плода следует проводить с другими видами предлежания.

## Клинические рекомендации

До 28-й недели беременности руководствуются тактикой выжидательного наблюдения.

С 29—30-й недели тактика направлена на исправление тазового предлежания на головное. С этой целью назначают физические упражнения, эффективность которых составляет 76,3—84,5%. Противопоказаниями к занятиям гимнастическими упражнениями являются уродства плода, рубец на матке, угроза прерывания беременности, возраст первородящей старше 30 лет, бесплодие и невынашивание беременности в анамнезе, гестоз, предлежание плаценты, аномалии развития матки, мало- или многоводие, многоплодие, узкий таз, тяжелые экстрагенитальные заболевания и др.

При высоком тоне матки и сроке беременности 29—37 недель после исключения угрозы прерывания беременности показано проведение гимнастических упражнений по методике И.Ф. Дикань. При низком или нормальном тоне матки осуществляют амбулаторное наблюдение до 33—34-й недели беременности. При сохранившемся до этого срока тазовом предлежании проводят гимнастику по методике В.В. Фомичевой амбулаторно до 37—38-й недели беременности. При неравномерном тоне матки применяют упражнения в коленно-локтевом положении по методике Е.В. Брюхиной с 34-й до 37—38-й недели беременности.

**Наружный профилактический поворот** плода на головку при тазовом предле-

жании плода выполняется при сроке беременности 35—37 недель. Эффективность его варьирует от 35 до 87%.

Наружный профилактический поворот должен выполнять врач высокой квалификации в стационарных условиях, где в случае необходимости может быть произведено кесарево сечение и оказана необходимая помощь новорожденному. Мониторный контроль сердечной деятельности плода осуществляют до поворота и в течение часа после его выполнения. Кроме того, при проведении поворота оправдано назначение  $\beta$ -миметиков (гексопреналин, фенотерол) и осуществление его под контролем УЗИ.

Противопоказания к наружному профилактическому повороту плода на головку те же, что и к корригирующей гимнастике; они также включают низкое расположение предлежащей части плода, локализацию плаценты на передней стенке матки, ожирение, расположение спинки плода кпереди или кзади. Возможные осложнения — отслойка плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод, разрыв матки, эмболия околоплодными водами, плодово-материнские кровотечения, изоиммунизация, преждевременные роды, дистресс и гибель плода.

Если имеются противопоказания к исправлению тазового предлежания на головное или поворот не удался, то в III триместре беременности целесообразно назначать комплекс медикаментозных ЛС, способствующих профилактике аномалий родовой деятельности, а также рациональное питание, что позволяет уменьшить частоту рождения крупных детей.

## Определение тактики ведения родов

Женщин с тазовым предлежанием плода необходимо госпитализировать в стационар при сроке беременности 38—39 недель для обследования и выбора рациональной тактики ведения родов. Стационар, в который госпитализируют беременных с тазовым предлежанием, должен быть обеспечен хорошо подготовленными кадрами, оснащен современным оборудованием (рентгенологическим, ультразвуко-

вым, кардиоотографами и др.), иметь постоянную анестезиологическую и неонатологическую, в т.ч. реанимационную, службы.

**Тактика родоразрешения** при тазовом предлежании плода зависит от числа предшествующих родов, возраста женщины, акушерского анамнеза, срока беременности, готовности женского организма к родам, размеров таза, состояния плодного пузыря, состояния и размеров плода, положения его головки, разновидности тазового предлежания и других моментов.

**Рекомендуемый комплекс обследования:**

- общеклинические методы;
- определение степени «зрелости» шейки матки;
- УЗИ (определение предполагаемой массы плода, положения его головки, наличия патологии пуповины, локализации плаценты, количества околоплодных вод и т.д.);
- нестрессовый тест (НСТ);
- рентгенопельвиметрия или магнитно-резонансная пельвиметрия.

При необходимости в досрочном родоразрешении при сроке беременности более 28 и менее 37 недель, массе плода более 1000 и менее 2000 г и тазовом предлежании плода методом выбора является **кесарево сечение**.

Показаниями к кесареву сечению в плановом порядке при доношенной беременности являются: возраст первородящей старше 30 лет; выраженное нарушение жирового обмена; тяжелая форма нефропатии; экстрагенитальные заболевания, требующие выключения потуг; сужение размеров таза; предполагаемая масса плода более 3600 г у первородящих и более 4000 г у повторнородящих; гипотрофия плода II и III степени; признаки гипоксии плода по данным КТГ; нарушение кровотока, выявляемое при доплерометрии; резус-конфликт; разгибание головки плода III степени по данным УЗИ; неподготовленность родовых путей в сроки гестации 40—41 неделя; перенашивание беременности; ножное предлежание плода; тазовое предлежание одного плода при

многоплодной беременности; беременность после ЭКО и переноса эмбриона; низкая плацентация и предлежание плаценты; рубец на матке после кесарева сечения, миомэктомии или зашивания перфорационного отверстия; осложненное течение предшествующих родов (рождение ребенка в тяжелой асфиксии, поражение ЦНС, его гибель от родовой травмы); пороки развития внутренних половых органов; настойчивое желание женщины.

При хорошем состоянии беременной и плода, доношенной беременности, нормальных размерах таза, средних размерах плода, при согнутой или незначительно разогнутой головке, наличии «зрелой» шейки матки, при чисто ягодичном или смешанном ягодичном предлежании роды следует вести через естественные родовые пути.

### **Роды через естественные родовые пути**

Предпочтительно, чтобы при тазовом предлежании плода родовая деятельность начиналась самостоятельно.

**Течение первого периода родов.** При тазовом предлежании повышен риск развития таких осложнений, как несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, гипоксия плода, выпадение петель пуповины, преждевременная отслойка плаценты.

С целью профилактики раннего вскрытия плодного пузыря роженица в первом периоде родов должна соблюдать постельный режим (лежать на том боку, в сторону которого обращена спинка плода).

Роды ведут под мониторным контролем сердцебиения плода и сократительной деятельности матки. Врач, ведущий роды, должен уметь оказывать ручное пособие при рождении плода и владеть техникой операции экстракции плода за тазовый конец.

Особенности сердечной деятельности плода при родах в тазовом предлежании: вследствие раздражения n. splanchnicus ножками плода, сдавливающими живот, нередко наблюдается учащение ЧСС

плода. В первом периоде родов нормальная базальная ЧСС составляет 125—170 в минуту, во втором — 160—180 в минуту. Нормой также является сочетание акцелераций с децелерациями до 120—110 в первом периоде и ранние децелерации до 80 во втором периоде родов.

Для оценки состояния плода можно использовать определение КОС крови из предлежащей ягодицы.

За динамикой родового процесса ведут наблюдение с помощью партограммы. При нормальном течении родов скорость раскрытия шейки матки в активную фазу родов должна быть не менее 1,2 см/ч у первородящих и не менее 1,5 см/ч — у повторнородящих.

При установившейся родовой деятельности и открытии шейки матки на 3—4 см показано введение обезболивающих и спазмолитических средств. Необходимо проводить профилактику гипоксии плода.

При выявлении аномалий родовой деятельности и отягощающих факторах необходимо своевременно ставить вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения.

При выпадении петли пуповины и неуспешности ее заправления и при доношенном живом плоде производят кесарево сечение. Если петля пуповины выпала в конце первого периода родов, то в отдельных случаях допустимо консервативное ведение родов. Выпавшую петлю пуповины заворачивают в стерильную салфетку, смоченную теплым изотоническим раствором натрия хлорида, за состоянием плода следят по кардиомонитору или по пульсации пуповины.

**Течение второго периода родов.** Наиболее ответственным при тазовом предлежании плода является второй период родов. В этом периоде родов могут возникнуть такие осложнения, как слабость потуг, гипоксия плода, вколачивание ягодиц (клинически узкий таз), образование заднего вида, спазм шейки матки, запрокидывание ручек, затрудненное выведение головки, повреждения костного таза и др.

Одним из тяжелых осложнений в родах является вколачивание ягодиц в таз, которое происходит вследствие несоответствия размеров плода и таза матери или

при слабости родовой деятельности. При этом родоразрешение через естественные родовые пути технически трудно выполнимо и травматично для матери и плода (экстракция за паховый сгиб), а время для родоразрешения путем кесарева сечения уже упущено. В такой ситуации роды продолжают вести под кардиомониторным контролем. Для профилактики вторичной слабости родовой деятельности показано в/в капельное введение окситоцина, а для предупреждения спазма шейки матки — в/в введение спазмолитических ЛС. Производят рассечение промежности.

Ручное пособие начинают оказывать при врезывании ягодиц. В нашей стране наибольшее распространение при чисто ягодичном предлежании получило ручное пособие по методу Н.А. Цовьянова и метод Морисо—Левре—Лашапелль для выведения головки плода. За рубежом используют методы Bracht и Vermelin.

Основная цель пособия по Н.А. Цовьянову при чисто ягодичном предлежании — удержание ножек в течение периода изгнания вытянутыми и прижатыми к туловищу плода, что способствует сохранению его нормального членорасположения. Тем самым предупреждаются запрокидывание ручек и разгибание головки плода.

Акушерское вмешательство, осуществляемое для освобождения ручек и головки плода, известно под названием **классического ручного пособия**. При выполнении данного пособия необходимо соблюдать ряд правил:

- каждую ручку освобождают одноименной рукой акушера: правую ручку — правой, левую ручку — левой;
- первой всегда освобождают «заднюю» ручку, расположенную у промежности;
- вторую ручку также освобождают у промежности, для чего туловище плода поворачивают на 180°.

Последним этапом классического ручного пособия является освобождение головки плода. Лучшим методом освобождения последующей головки является прием Морисо—Левре—Лашапелль. Для его выполнения туловище плода акушер кладет верхом на предплечье руки, а II или

III палец руки, на которой находится плод, вводят во влагалище по задней его стенке, а затем в ротик плода, надавливая на нижнюю челюсть для удержания головки в согнутом состоянии. Второй рукой обхватывают плод за плечики. Головку выводят соответственно механизму родов. Во время освобождения головки ассистент оказывает давление на дно матки сверху через брюшную стенку, чем поддерживает головку в согнутом состоянии.

В настоящее время **при ножном предлежании плода**, особенно при выпадении ножки (или ножек) плода при неполном открытии маточного зева, методом выбора родоразрешения считают **кесарево сечение**. Ручное пособие Н.А. Цовьянова при ножном предлежании плода для удерживания ножек плода во влагалище до полного раскрытия маточного зева допустимо в редких случаях: у повторнородящих при хорошей родовой деятельности, «зрелой» шейке матки, доношенной беременности, средних размерах (масса менее 3500 г) и хорошем состоянии плода, согнутой головке, отказе женщины от кесарева сечения. При проведении пособия по Н.А. Цовьянову при полном ножном предлежании плода стерильной салфеткой покрывают наружные половые органы и ладонью, приложенной к вульве, препятствуют преждевременному выпадению ножек из влагалища. Удержание ножек способствует полному раскрытию маточного зева. Плод во время потуги как бы садится на корточки, при этом образуется смешанное ягодичное предлежание. Противодействие рождающимся ножкам оказывают до полного открытия маточного зева. После этого обычно плод рождается без затруднений.

Роды в тазовом предлежании принимает опытный акушер-гинеколог, ему assisteрует врач или акушерка. В родильном зале должны быть неонатолог, владеющий реанимационными приемами, и анестезиолог.

В случае острой гипоксии плода и реже в случае слабости потуг при наличии условий прибегают к экстракции плода, хотя данная операция является для него крайне травматичной.

При прорезывании ягодич производят срединно-латеральную эпизиотомию.

**В третьем периоде родов** следует проводить профилактику кровотечения метилэргометрином и окситоцином.

Оптимальная длительность родов у первородящих женщин с тазовым предлежанием плода колеблется от 6 до 14 ч, у повторнородящих — от 4 до 12 ч.

**Показаниями к кесареву сечению в процессе родов через естественные родовые пути являются:** излитие околоплодных вод при неподготовленной шейке матки; аномалии родовой деятельности; гипоксия плода по данным кардиомониторного контроля; предлежание или выпадение петель пуповины в первом периоде родов; клинически узкий таз.

При недоношенной беременности, когда не развернут нижний сегмент матки, тазовом предлежании плода, массе его менее 2000 г предпочтительно производить корпоральное кесарево сечение.

Выпадение петель пуповины во втором периоде родов, особенно при ножном предлежании, не является показанием к кесареву сечению.

Дети, рожденные в тазовом предлежании, относятся к группе повышенного риска, в ряде случаев им требуется проведение реанимационных мероприятий, а в дальнейшем — интенсивной терапии.

В результате родов в тазовом предлежании около 30% новорожденных рождаются в состоянии гипоксии различной степени. У 13—22,5% детей, рожденных в чисто ягодичном предлежании, имеется дисплазия тазобедренных суставов. Кроме того, у этих новорожденных в 2 раза чаще наблюдаются нарушения неврологического статуса и задержка моторного развития.

Перинатальная смертность при тазовом предлежании плода колеблется при различных методах родоразрешения от 0 до 14,3%. Самая низкая перинатальная смертность отмечается при массе плода от 2500 до 3500 г и резко возрастает при массе плода менее 2000 и более 3500 г. Перинатальная заболеваемость и смертность при тазовом предлежании плода обусловлены гипоксией, внутричерепными кровоизлияниями, повреждениями спинного мозга,

разрывами мозжечкового намета, недоношенностью, аномалиями развития плода, разрывами внутренних органов, повреждениями плечевых сплетений, переломами и вывихами конечностей и др. Среди детей, рожденных в тазовом предлежании, имеют место неблагоприятные отдаленные результаты, которые проявляются в виде церебральных параличей, парезов, эпилепсии, гидроцефалии, отставаний в умственном развитии, врожденных вывихов тазобедренных суставов. Материнская смертность при тазовом предлежании плода значительно выше, чем при головном. Она обычно связана с осложнениями: травматическими повреждениями (вплоть до разрыва матки), кровотечениями, инфекциями.

### Подготовка шейки матки к родам

**При целом плодном пузыре и недостаточно «зрелой» шейке матки** для подготовки к родам используют введение простагландинов Е2 и F2 альфа в/в, интрацервикально или интравагинально:

*Динопрост 5 мг в 400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, через день, 2 введения **или***

*Динопростон в задний свод влагалища 0,5 мг 1 р/сут, через день, 2 введения.*

### Родовозбуждение

В ряде случаев при тазовом предлежании плода (преждевременное излитие околоплодных вод, иммуноконфликт, аномалии развития плода, отказ от абдоминального родоразрешения и др.) возникает необходимость родовозбуждения.

**При тазовом предлежании плода**, даже чисто ягодичном, не следует начинать родовозбуждение с амниотомии. Наиболее целесообразно проводить родовозбуждение путем в/в капельного введения утеротонических средств:

*Динопрост 2,5 мг + окситоцин 2,5 ЕД (в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида) в/в капельно, начиная с 10—15 капель/мин и увеличивая скорость введения каждые 15—20 мин на 4—5 капель до 40 капель/мин, до развития регулярной родовой деятельности.*

При развитии регулярной родовой деятельности целесообразно произвести амниотомию.

В отсутствие эффекта в течение 5—6 ч повторное родовозбуждение при тазовом предлежании проводить не рекомендуется. В таком случае следует ставить вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения.

Для родовозбуждения также применяют ламинарии, которые вводят интрацервикально в количестве, необходимом для заполнения зева шейки матки.

**При преждевременном излитии околоплодных вод** у беременных с тазовым предлежанием плода и «незрелой» шейкой матки методом выбора является кесарево сечение. В этой же ситуации, но при «зрелой» шейке матки родовозбуждение следует начинать через 2—3 ч после излития околоплодных вод путем введения окситоцина или простагландина или их сочетания в/в капельно:

*Динопрост 2,5 мг + окситоцин 2,5 ЕД (в 400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида) в/в капельно со скоростью 8—10 капель/мин, до развития регулярной родовой деятельности.*

### Обезболивание родов

**В первом периоде родов** применяют обезболивающую и спазмолитическую терапию:

*Дротаверин, 2% р-р, в/в 2—4 мл каждые 3—4 ч **или***

*Папаверина гидрохлорид, 2% р-р, в/м **или** в/в 2—4 мл каждые 3—4 ч*

+

*Тримеперидин, 2% р-р, в/м 1 мл, однократно.*

### Профилактика слабости родовой деятельности

**Во втором периоде родов** с целью профилактики вторичной слабости родовой деятельности показано введение окситоцина:

*Окситоцин 5 ЕД в 400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно со скоростью 20—30 капель/мин, в течение всего второго периода родов.*

### Предупреждение спазма шейки матки

К концу второго периода родов для предупреждения спазма шейки матки на фо-

не продолжающегося введения утеротонических средств следует ввести одно из спазмолитических ЛС:

Атропина сульфат, 0,1% р-р, в/в 1 мл, однократно **или**

Дротаверин, 2% р-р, в/в 2–4 мл, однократно **или**

Папаверина гидрохлорид, 2% р-р, в/в 2 мл.

### Профилактика внутриутробной гипоксии плода

Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в 5–10 мл каждые 3–4 ч

+

Декстроза 5% или 10% р-р, в/в 20 мл каждые 3–4 ч

+

Кокарбоксилаза 50 мг в/в каждые 3–4 ч.

### Профилактика кровотечения

В третьем периоде родов следует проводить профилактику кровотечения:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл, однократно

+

Окситоцин 5 ЕД в 0,9% р-ре натрия хлорида в/в капельно со скоростью 20 капель/мин, однократно.

### Оценка эффективности лечения

Использование спазмолитических и спазмоанальгетических средств считается

эффективным, если хорошо идет сглаживание и раскрытие шейки матки.

Обезболивание считается эффективным, если удается снизить болевые ощущения во время схватки.

Введение утеротонических средств считается эффективным, если удается избежать патологической кровопотери в родах.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение **тримеперидина** может вызвать угнетение дыхания у новорожденного.

### Ошибки и необоснованные назначения

Чрезмерное применение родовозбуждения и стимуляции родовой деятельности может привести к развитию дискоординированной и бурной родовой деятельности.

Недостаточное использование родостимуляции может привести к слабости родовой деятельности.

### Прогноз

При правильном ведении родов прогноз благоприятный.



## Преждевременные роды

### Указатель описаний ЛС

#### Анальгетики

Метамизол натрий

#### Блокаторы кальциевых каналов

Верапамил

#### Витамины

Аскорбиновая кислота

#### ГКС

Дексаметазон

Преднизолон

#### Метаболические ЛС

Декстроза

Кокарбоксилаза

#### НПВС

Индометацин

#### Обезболивающие ЛС

Лидокаин

Ропивакаин

#### Простагландины

Диноппрост

#### Спазмоанальгетики

Метамизол натрий/  
питофенон/

фенпивериния бромид

#### Спазмолитические ЛС

Дротаверин

Магния сульфат

#### Токолитики

Гексопреналин

Гинипрал .....946

Фенотерол

#### Утеротонические ЛС

Метилэргометрин

Окситоцин

Проблема охраны здоровья матери и ребенка рассматривается как важная составная часть здравоохранения, имеющая первостепенное значение для формирования здорового поколения людей с самого раннего периода их жизни. Преждевременные роды являются одним из наиболее важных аспектов этой проблемы. Актуальность проблемы преждевременных родов обусловлена прежде всего тем, что они определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности.

Проблема преждевременных родов имеет и психосоциальный аспект, т.к. рождение неполноценного ребенка, его болезнь или смерть являются тяжелой психической травмой. Женщины, потерявшие детей, ощущают боязнь за исход последующей беременности, чувство собственной вины, что приводит к ухудшению качества их жизни, конфликтам в семье, а часто и к отказу от беременности. В связи с этим проблема преждевременных родов имеет не только медицинское, но и большое социальное значение.

**Преждевременные роды — роды, наступившие при сроке беременности от 28 до 37 недель, при этом масса плода составляет от 1000 до 2500 г.**

По рекомендации ВОЗ, если беременность прерывается на сроке 22 недели и более, масса плода составляет 500 г и более, а новорожденный выживает в течение 7 дней, роды считают **преждевременными с экстремально низкой массой плода**. Гибель ребенка, родившегося после 22-й недели гестации (масса 500 г и более), через 7 дней после рождения входит в показатель перинатальной смертности.

### Эпидемиология

Частота преждевременных родов составляет 7—10% от всех родов. На долю недоношенных детей приходится 60—70% ранней неонатальной смертности и 65—75% детской смертности. Мертворождение при преждевременных родах наблюдается в 8—13 раз чаще, чем при своевременных.

Перинатальная смертность недоношенных новорожденных в 33 раза выше, чем доношенных.

### Классификация

В связи с особенностями акушерской тактики и разным исходом для плода целесообразно разделить

преждевременные роды на **3 группы с учетом сроков гестации:**

- в 22—27 недель;
- в 28—33 недели;
- в 34—37 недель.

**Преждевременные роды в 22—27 недель** (масса плода от 500 до 1000 г) составляют 5% от их общего количества. Легкие плода незрелые, добиться их созревания с помощью ЛС, назначаемых матери, не всегда удается. Исход родов для плода в этой группе наименее благоприятный: перинатальная заболеваемость и смертность крайне высокие.

При **преждевременных родах в сроке гестации 28—33 недели** (масса плода 1000—1800 г), несмотря на то что легкие плода еще незрелые, с помощью ГКС удается добиться ускорения созревания легких. Поэтому исход родов для плода при этом сроке гестации более благоприятный.

**Преждевременные роды в сроке гестации 34—37 недель** составляют 55,3% от их общего количества. Процент инфицирования гораздо меньше, чем в предыдущих группах. Легкие плода практически зрелые, не требуется введения средств для стимуляции созревания сурфактанта, и пролонгирование беременности не столь сильно влияет на показатели перинатальной смертности.

## Этиология и патогенез

Возможными причинами преждевременных родов являются как немедицинские — социально-демографические (неустроенность семейной жизни, низкий социальный уровень, молодой возраст), так и медицинские (перенесенные аборт, преждевременные роды и самопроизвольные выкидыши, инфекции мочеполовой системы) факторы. Важную роль в возникновении преждевременных родов играет осложненное течение данной беременности, чаще всего угроза ее прерывания, а также инфекции, перенесенные во время беременности.

Преждевременные роды в 22—27 недель беременности чаще всего обусловле-

ны истмико-цервикальной недостаточностью, инфицированием нижнего полюса плодного пузыря и его преждевременным разрывом.

Преждевременные роды обусловлены либо нарушением механизмов, поддерживающих релаксацию матки во время беременности, либо чрезмерной активацией физиологического каскада начала родовой деятельности.

## Клинические признаки и симптомы

Различают угрожающие, начинающиеся и начавшиеся преждевременные роды.

**Угрожающие преждевременные роды** характеризуются болями в пояснице и нижней части живота. Возбудимость и тонус матки повышены, что может быть подтверждено результатами гистерографии и тонусометрии. При влагалищном исследовании обнаруживается, что шейка матки сохранена, наружный зев закрыт или пропускает кончик пальца. Нередко отмечаются подтекание околоплодных вод и повышенная двигательная активность плода.

Для **начинающихся преждевременных родов** характерны выраженные схваткообразные боли внизу живота или регулярные схватки, что подтверждается результатами гистерографии. При влагалищном исследовании отмечается укорочение или сглаженность шейки матки. Часто наблюдается преждевременное излитие околоплодных вод.

Для **начавшихся преждевременных родов** характерны регулярная родовая деятельность и динамика раскрытия шейки матки (более 4 см).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз преждевременных родов ставят на основании клинических симптомов: наличия как сокращений матки, так и изменений шейки матки.

При поступлении беременной по поводу преждевременных родов необходимо:

- выяснить возможную причину угрозы или наступления преждевременных родов;
- определить срок беременности и предполагаемую массу плода, его положение, предлежание, характер сердцебиения, характер выделений из влагалища (околоплодные воды, кровотечение), состояние шейки матки и плодного пузыря, наличие или отсутствие признаков инфекции, наличие родовой деятельности и ее интенсивность;
- определить стадию преждевременных родов, т.к. терапия должна быть строго дифференцирована;
- определять содержание лейкоцитов в крови каждые 12 ч; при лейкоцитозе — произвести анализ лейкоцитарной формулы крови; каждые 5 дней делать посев содержимого цервикального канала и мазки из влагалища; оценить Т-клеточное звено иммунитета; определить содержание С-реактивного белка;
- определить фетальный фибронектин, который является биохимическим маркером преждевременных родов;
- определить уровень эстриола в сыворотке крови беременной.

## Дифференциальный диагноз

Преждевременные роды следует дифференцировать от других состояний, вызывающих боли в животе, и от преждевременного разрыва плодных оболочек.

## Клинические рекомендации

### Предупреждение преждевременных родов

При угрожающих и начинающихся преждевременных родах необходимы следующие меры:

- постельный режим;
- психотерапия;
- медикаментозная терапия.

### Спазмолитическая и токолитическая терапия

Используют следующие **спазмолитические ЛС** (эффективность их применения составляет 67%):

*Дроперидин, 2% р-р, в/м 2 мл  
3–4 р/сут, до снятия симптомов угрозы прерывания беременности **или***

*Магния сульфат, 2% р-р, в/в капельно  
200 мл в течение 1 ч 1 р/сут,  
5–7 сут **или***

*Метамизол натрий/питофенон/фенпивериния бромид в/м 2,5–5 мл  
3–4 р/сут, до снятия симптомов угрозы прерывания беременности.*

Проводят также терапию средствами, **снижающими активность матки** (токолитиками):

*Гексопреналин 0,5 мг в 250–400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, начиная с 5–8 капель/мин, постепенно увеличивая дозу до прекращения сократительной активности матки (средняя скорость введения р-ра составляет 15–20 капель/мин в течение 4–12 ч) **или***

*Фенотерол 0,5 мг в 250–400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, начиная с 5–8 капель/мин, постепенно увеличивая дозу до прекращения сократительной активности матки (средняя скорость введения р-ра составляет 15–20 капель/мин в течение 4–12 ч).*

В случае положительного эффекта за 15–20 мин до окончания введения ЛС следует начать:

*Гексопреналин внутрь 5 мг 4–6 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или***

*Фенотерол внутрь 5 мг 4–6 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.*

Для ликвидации побочных действий **β-миметиков** их сочетают с приемом блокаторов кальциевых каналов:

*Верапамил гидрохлорид внутрь 0,04 г  
3–4 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.*

Эффективность токолитической терапии составляет 86%.

**Противовоспалительная терапия**

*Индометацин внутрь 50 мг 4 р/сут  
в 1-е сут, 50 мг 3 р/сут  
во 2—3-и сут, 50 мг 2 р/сут  
на 4—6-е сут, 50 мг 1 р/сут на ночь  
на 7—8-е сут, всего 5—9 сут.*

Общая доза ЛС не должна превышать 1000 мг.

Эффективность данной терапии 72%.

**Профилактика респираторного дистресс-синдрома**

Профилактику РДС проводят при сроках гестации 28—35 недель:

*Дексаметазон в/м 4 мг 2 р/сут или  
внутри 2 мг 4 р/сут в 1-е сут, 2 мг  
3 р/сут во 2-е сут и 2 мг 2 р/сут на  
3-и сут, всего на курс 8—12 мг **или**  
Преднизолон внутрь 60 мг/сут, 2 сут.*

**Ведение преждевременных родов**

Если родовая деятельность началась, то ее больше не подавляют.

**Особенности течения преждевременных родов:**

- преждевременное излитие околоплодных вод (40%);
- аномалии родовой деятельности: слабость, дискоординация, чрезмерно сильная родовая деятельность;
- быстрые или стремительные роды в связи с развитием истмико-цервикальной недостаточности;
- дородовое кровотечение в результате отслойки нормально расположенной плаценты либо предлежания плаценты, кровотечение в последовом и раннем послеродовом периодах из-за задержки частей плаценты;
- инфекционные осложнения в родах — хориоамнионит, в послеродовом периоде — эндометрит, флебит и др.;
- гипоксия плода.

Для выявления возможных осложнений у роженицы и плода необходимы ведение партограммы и запись сократительной деятельности матки.

Отличительной чертой преждевременных родов является монотонность ритма схваток, заключающаяся в отсутствии

увеличения количества схваток и удлинения их в активной фазе родов. Продолжительность преждевременных родов меньше, чем своевременных, вследствие увеличения скорости раскрытия шейки матки.

Если параметры сократительной деятельности матки соответствуют норме, состояние женщины и плода удовлетворительное, то при ведении родов применяют выжидательную тактику.

**Профилактика гипоксии плода**

*Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в  
5—10 мл каждые 3—4 ч*

+

*Декстроза, 5% или 10% р-р, в/в 20 мл  
каждые 3—4 ч*

+

*Кокарбоксилаза в/в 50 мг каждые  
3—4 ч.*

**Обезболивание**

*Метамизол натрия, 50% р-р, в/м  
или в/в 2—4 мл каждые 3—4 ч  
**или***

*Метамизол натрия/пиптофенон/фен-  
пивериния бромид в/м или в/в 5 мл  
каждые 3—4 ч.*

Может быть использована **перидуральная аналгезия**, в этом случае роды ведут совместно с анестезиологом:

*Лидокаина гидрохлорид перидурально  
20—40 мг, затем каждые 30 мин  
добавлять 20—30 мг **или***

*Ропивакаин перидурально 20—40 мг,  
затем каждые 30 мин добавлять  
20—30 мг.*

С целью уменьшения родового травматизма в периоде изгнания оказывают пособие без защиты промежности. Для облегчения прорезывания головки плода часто производят рассечение промежности.

**Профилактика кровотечения**

**В последовом и раннем послеродовом периодах** проводят профилактику кровотечения:

*Метилэргометрил, 0,02% р-р, в/в 1 мл,  
однократно.*

### **Стимуляция родовой деятельности** **При развитии слабости родовой деятельности** применяют стимуляцию:

*Динопрост 2,5 мг + окситоцин 2,5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно со скоростью 6—8 капель/мин, увеличивая постепенно дозу каждые 10—20 мин на 4—5 капель до появления регулярных схваток с частотой 3—4 за 10 мин.*

### **Токолитическая терапия**

#### **При развитии дискоординации родовой деятельности** используют токолитическую терапию:

*Фенотерол 0,5 мг в 200—300 мл 5% р-ра декстрозы или в 200—300 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно со скоростью 8—10 капель/мин, до регуляции родовой деятельности.*

#### **При развитии быстрых или стремительных преждевременных родов** также проводят токолитическую терапию:

*Фенотерол 0,5 мг в 200—300 мл 5% р-ра декстрозы или в 200—300 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно со скоростью до 40 капель/мин до снижения сократительной активности матки, затем скорость введения препарата снижают до появления регулярных схваток с частотой 3—4 схватки за 10 мин.*

Токолиз продолжают не менее 2—3 ч под контролем гистерографии и прекращают при раскрытии шейки матки на 8—

9 см, т.е. за 30—40 мин до предполагаемых родов.

Вопрос о кесаревом сечении при недоношенной беременности при сроке гестации менее 32 недель решают индивидуально. В интересах плода в эти сроки может быть поставлен вопрос о кесаревом сечении при осложненном течении родов, у женщин с отягощенным акушерским анамнезом (бесплодие, невынашивание).

### **Осложнения и побочные эффекты лечения**

Применение **токолитиков** без блокаторов кальциевых каналов может вызвать тахикардию у беременной.

### **Ошибки и необоснованные назначения**

При преждевременных родах с большой осторожностью следует применять родостимуляцию.

Тактика ведения беременности и родов зависит от срока беременности.

### **Прогноз**

Прогноз зависит от срока беременности и сопутствующей патологии.

# Несвоевременное излитие околоплодных вод

---

## Указатель описаний ЛС

### Антагонисты прогестерона

Мифепристон

### ГКС

Дексаметазон

### Простагландины

Диноппрост

Динопростон

### Утеротонические ЛС

Окситоцин

### Эстрогены

Эстрон\*\*

Эстрадиол

---

## Эпидемиология

Преждевременный и ранний разрыв оболочек плодного пузыря встречается в 15% родов, причем у первородящих несколько чаще, чем у повторнородящих.

---

## Классификация

Разрыв плодных оболочек до начала родов в отсутствие схваток называется преждевременным разрывом плодных оболочек, или **преждевременным излитием околоплодных вод**. Разрыв оболочек вскоре после начала родов, но до полного или почти полного раскрытия шейки матки называется ранним разрывом плодных оболочек, или **ранним излитием околоплодных вод**. При разрыве плодных оболочек выше области нижнего полюса говорят о **высоком боковом разрыве плодного пузыря**. Термин «**досрочный преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО)**» относится к ПРПО при сроке менее 37 недель беременности. Термин «**длительно существующий ПРПО**» относится к ПРПО, сохраняющемуся более 24 ч, в таких случаях повышается риск интраамниотического инфицирования.

---

## Этиология и патогенез

К ПРПО могут приводить:

- шеечные и влагалищные инфекции или колонизация некоторыми видами бактерий;
- перерастяжения матки вследствие многоводия или многоплодной беременности;
- различные патологические состояния шейки матки: ригидная шейка, наблюдающаяся чаще у первородящих старше 30 лет, гипертрофированная шейка после длительных воспалительных заболеваний, деформированная шейка от старых зарубцевавшихся разрывов, обусловленных предшествовавшими родами или какими-либо вмешательствами на шейке матки и т.д.;
- аномалии положения плода и вставления предлежащей части в малый таз: случаи, когда предлежащая часть не занимает входа в малый таз — при анатомическом сужении таза, при разгибательных вставлениях головки, при тазовых (особенно ножных) пред-

лежаниях, при поперечном и косом положении плода, при гидроцефалии и др.;

- функциональная несостоятельность нижнего сегмента матки, приводящая к неполному обхвату головки плода (несостоятельность внутреннего пояса прилегания);
- изменение самих оболочек: дряблость, пониженная эластичность, преждевременная дегенерация (гиалиновое перерождение) при дефиците витаминов или питательных веществ.

**К факторам риска ПРПО** относятся предшествующий досрочный ПРПО (риск рецидива 20—30%), кровотечение из половых путей неясной этиологии, отслойка плаценты, истмико-цервикальная недостаточность, влагалищная или интраамниотическая инфекция, амниоцентез, курение, многоплодная беременность, многоводие, длительная терапия ГКС, системные заболевания соединительной ткани, анемия, низкое социально-экономическое положение, статус незамужней женщины.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Интервал между ПРПО и началом родов называется **латентным периодом**. У 50% женщин с ПРПО, возникшим в сроке беременности более 37 недель, роды начинаются в течение 12 ч, у 70% — в течение 24 ч, у 85% — в течение 48 ч, у 95% — в течение 72 ч. На продолжительность латентного периода влияют срок гестации, маловодие (при выраженном маловодии латентный период менее продолжительный) и многоплодная беременность (латентный период короче).

Для ПРПО характерны непрекращающиеся водянистые выделения из влагалища.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Диагностика преждевременного и раннего излития вод основывается на наличии

непрекращающихся водянистых выделений из влагалища. Хотя разрыв плодного пузыря может проявиться внезапным очевидным отхождением околоплодной жидкости, ПРПО довольно трудно диагностировать при незначительных и непостоянных водянистых выделениях. Последние следует дифференцировать от влагалищных выделений при лейкорее, от подтекания мочи или разжижения цервикальной слизи, часто предшествующим началу родовой деятельности. При влагалищном исследовании врач должен обратить внимание на наличие или отсутствие в сводах влагалища скопления околоплодной жидкости. Необходимо провести исследование выделений для выявления элементов околоплодных вод или амниотест. Довольно часто при ПРПО физиологическое течение родов не нарушается, в других же случаях наступают те или иные осложнения у матери или плода, частота которых определяется длительностью безводного промежутка.

---

## Дифференциальный диагноз

---

- См. «Диагноз и рекомендуемые клинические исследования».

---

## Клинические рекомендации

---

После постановки диагноза ПРПО акушер должен принять решение о наиболее рациональном методе ведения беременной и ее плода. Необходим индивидуальный подход. При этом следует учитывать следующие моменты:

- инфекционная заболеваемость повышается с увеличением продолжительности безводного промежутка и обратно пропорциональна сроку беременности;
- частота осложнений недоношенности, особенно связанных с незрелостью легких плода, обратно пропорциональна сроку беременности;
- чем раньше по срокам беременности происходит ПРПО, тем выше частота выпадений пуповины, что указывает на определенную взаимосвязь между раз-

мерами плода и его неправильным положением.

Многие аспекты тактики ведения беременных с досрочным ПРПО остаются спорными:

- досрочный ПРПО — относительное противопоказание к использованию токолитиков;
- профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия позволяет увеличить латентный период при досрочном ПРПО, но не ясно, улучшает ли это прогноз для новорожденного; в настоящее время не существует сведений, позволяющих рекомендовать какую-либо конкретную схему антибиотикотерапии;
- назначение ГКС уменьшает частоту возникновения РДС на 50%; протективное действие глюкокортикоидной терапии проявляется через 4 ч после ее начала, хотя максимальный эффект развивается через 48 ч после введения первой дозы и сохраняется в течение 7 дней; что происходит в дальнейшем — неизвестно. ГКС также уменьшают частоту развития некротического энтероколита и внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК). Можно назначать дексаметазон в/м, но не перорально, т.к. доказано, что в этом случае в 10 раз возрастает риск развития инфекций и ВЖК у новорожденных. Преднизолон не применяют, поскольку он не проходит через плацентарный барьер. Следует отметить, что, согласно последним исследованиям, повторные курсы ГКС могут привести к задержке внутриутробного развития плода, меньшей окружности головы и нарушению миелинизации зрительных нервов;
- при досрочном ПРПО повышен риск развития восходящей инфекции, травм пуповины, отслойки плаценты и, возможно, маточно-плацентарной недостаточности. Общепринято, что необходимо наблюдение за состоянием плода, но методы мониторинга и частота его проведения остаются спорными. Альтернативы включают НСТ и/или определение биофизического профиля плода, хотя ни один из методов не показал сво-

их преимуществ по сравнению с графиками двигательной активности плода.

#### **Тактика ведения при сроке беременности менее 34 недель:**

- антибиотикотерапия при положительных результатах бактериологического исследования мазков из влагалища и канала шейки матки;
- ограничение физической активности;
- профилактика развития инфекционных осложнений;
- регулярные исследования состояния плода;
- регулярное наблюдение за ростом плода с помощью УЗИ;
- назначение ГКС.

#### **Тактика ведения при сроке беременности 34—36 недель:**

- желательно провести исследование для оценки зрелости легких плода (тест Abbot, определение соотношения лецитин/сфингомиелина, наличия или отсутствия фосфатидилглицерола в околоплодных водах и т.д.);
- при незрелых легких следует придерживаться выжидательной тактики. При зрелых легких переходят к родоразрешению.

**Тактика ведения при сроке беременности более 36 недель:** в этом сроке беременности показано произвести родоразрешение, т.к. риск развития инфекции превышает риск, связанный с недоношенностью или «незрелостью» плода. Возможны как немедленное родоразрешение (с подготовкой шейки матки и без нее), так и выжидательная тактика.

Противопоказания к выжидательной тактике:

- дистресс плода;
- кровотечение из половых путей;
- наличие родовых схваток;
- хориоамнионит.

Перед родовозбуждением следует убедиться в отсутствии плодных оболочек.

При «зрелой» шейке матки и в отсутствие данных о возможности возникновения аномалий родовой деятельности родовозбуждение начинают через 5—6 ч с момента излития вод.

При отягощающих факторах (возраст первородящей 30 лет и старше, ослож-



ненный акушерский анамнез и т.д.) и «зрелой» шейке матки родовозбуждение начинают через 2—3 ч после излития вод или родоразрешают женщину путем кесарева сечения.

При «незрелой» шейке матки и в отсутствие отягощающих факторов необходимо проводить мероприятия, способствующие «созреванию» шейки матки и повышению возбудимости миометрия, после чего приступать к родовозбуждению.

При «незрелой» шейке матки у женщин с перенесенной беременностью, в возрасте первородящей 30 лет и старше, тяжелой форме гестоза, тазовом предлежании плода, отягощенном акушерском анамнезе, осложненном течении данной беременности, хронической гипоксии плода и в отсутствие самостоятельного развития родовой деятельности в ближайшие 2—3 ч показано родоразрешение путем кесарева сечения.

**Осложнения** у новорожденных прежде всего связаны с недоношенностью и включают РДС, ВЖК, сепсис, гипоплазию легких (особенно при сроке беременности менее 22 недель); кроме того, возможны деформации скелета, которые зависят от выраженности и продолжительности ПРПО. В целом перинатальная смертность при ПРПО увеличивается в 4 раза.

Осложнения у беременной включают необходимость кесарева сечения из-за неправильного предлежания, выпадения пуповины, интраамниотической инфекции (15—30%), а также послеродовый эндометрит.

## Подготовка шейки матки к родам

С целью подготовки шейки матки к родам используют эстрогены:

3-Окси-эстра-1,3,5(10)триен-17-он в/м  
20000—30000 ЕД 2 р/сут, 2—3 сут  
**или**

Эстрадиола дипропионат в/м  
20000—30000 ЕД 2 р/сут, 2—3 сут.

Также для подготовки шейки матки к родам применяют мифепристон:

Мифепристон внутрь 200 мг 1 р/сут,  
2 сут.

При высоком боковом разрыве плодного пузыря и недостаточно «зрелой» шейке матки для подготовки последней исполь-

зуют введение простагландинов Е2 интрацервикально или интравагинально:

Динопростон в задний свод влагалища  
0,5 мг 1 р/сут через день, 2 введения.

Применяются также ламинарии, которые вводят интрацервикально в количестве, необходимом для заполнения зева шейки матки, или используют катетер Фолея.

## Родовозбуждение

Перед родовозбуждением целесообразно провести нестрессовый или окситоциновый тест для оценки готовности женского организма к родам и реакции сердечной деятельности плода на спонтанные или индуцированные схватки.

Наиболее целесообразно проводить **родовозбуждение** путем в/в капельного введения утеротонических средств:

Динопрост 2,5 мг + окситоцин 2,5 ЕД  
(в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида)  
в/в капельно с 6—8 капель/мин,  
с увеличением скорости введения  
каждые 10—15 мин, но не более  
40 капель/мин, до получения положи-  
тельного эффекта.

В отсутствие эффекта в течение 5—6 ч при ПРПО не рекомендуется проводить повторное родовозбуждение. В таком случае следует ставить вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения.

## Профилактика респираторного дистресс-синдрома

Профилактика РДС имеет смысл **при сроках гестации 28—33 недели**:

Дексаметазон в/м 4 мг 2 р/сут, 2—3 сут  
или внутрь 2 мг 4 р/сут в 1-е сут, затем  
2 мг 3 р/сут во 2-е сут, затем  
2 мг 2 р/сут на 3-и сут.

Назначение дексаметазона с целью ускорения созревания легких плода показано, когда через 2—3 суток могут быть проведены преждевременные роды.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

С осторожностью следует применять антибактериальную терапию во время беременности, а также — родовозбуждение

и родостимуляцию при ведении преждевременных родов. Очень важно своевременное решение вопроса о необходимости кесарева сечения.

---

### **Ошибки и необоснованные назначения**

---

Противопоказаниями для глюкокортикоидной терапии являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной

кишки, недостаточность кровообращения III стадии, эндокардит, нефрит, активная форма туберкулеза, тяжелые формы сахарного диабета, остеопороз, тяжелая форма нефропатии.

---

### **Прогноз**

---

Прогноз зависит от срока беременности и наличия сопутствующей внутриутробной инфекции.

## Роды, осложненные патологией пуповины

### Указатель описаний ЛС

#### Витамины

#### и витаминоподобные ЛС

Аскорбиновая кислота

Кокарбоксилаза

#### Ингибиторы фосфодиэстераз

Аминофиллин

#### ЛС, стимулирующие

#### метаболические процессы

Декстроза

#### Регуляторы

#### водно-электролитного

#### баланса и КОС

Натрия хлорид

**Патология пуповины** — состояние пуповины, при котором вследствие изменения ее длины, обвития вокруг различных частей плода, наличия истинных или ложных узлов, опухолей, неправильного ее прикрепления к плаценте нарушается кровоснабжение плода, что ведет к гипоксии и нередко к его гибели.

### Классификация

Единой классификации патологии пуповины нет. Термин «патология пуповины» включает:

- изменение длины (абсолютная и относительная короткость);
- наличие узлов пуповины (истинные и ложные);
- аномалии сосудов пуповины (единственная артерия, наличие дополнительного сосуда, аневризма, атипичные анастомозы);
- опухоли пуповины (гемангиома);
- нарушение ее прикрепления к плаценте (краевое, оболочечное, расщепленное);
- обвитие пуповины вокруг шеи, туловища, конечностей плода;
- изменения толщины пуповины (тощая пуповина, отечная).

### Этиология и патогенез

Так как «патология пуповины» является собирательным понятием, то и этиология у каждого состояния своя.

Почти все виды патологии пуповины приводят к расстройству кровообращения плода. В акушерской практике хорошо известны случаи асфиксии вследствие нарушения циркуляции крови в сосудах пуповины от сдавления пупочного канатика при наличии истинных и ложных узлов пуповины, аномалий сосудов, опухолей и др. Гипоксия плода наиболее часто обусловлена тугим обвитием пуповины вокруг шеи, туловища или конечностей плода. При этом не только уменьшается или прекращается ток крови в сосудах пуповины, но в результате сдавления яремных вен плода возникает застой крови в сосудах мозга и рефлекторная остановка сердца.

Асфиксия, возникающая у плода при нарушении кровообращения в пуповине, носит респираторный характер. Она связана с недостаточным поступлени-

ем кислорода и избыточным накоплением  $\text{CO}_2$ .

Истинные узлы пуповины образуются в ранние сроки беременности, когда небольшие размеры плода позволяют ему проскочить через петлю пуповины.

Ложные узлы пуповины представляют собой ее локальные утолщения вследствие варикозного расширения пупочной вены или скопления вартонова студня. Практического значения ложные узлы пуповины не имеют.

К патологическому прикреплению пуповины относятся ее краевое и оболочечное (плевистое) приращение. В последнем случае пуповина прикрепляется к оболочкам на некотором расстоянии от края плаценты. Сосуды пуповины при этом направляются к плаценте по оболочкам. Чаще всего при излитии околоплодных вод или амниотомии в случае оболочечного приращения пуповины происходит разрыв сосудов и нередко наступает внезапная смерть плода.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Клиническими признаками патологии пуповины являются повышение или ослабление двигательной активности плода, нарушение сердечной деятельности, задержка развития плода. Нарушения сердечной деятельности плода в родах наиболее часто обусловлены патологией пуповины (обвитие, короткость, прижатие, выпадение петель пуповины и др.). Так как при патологии пуповины практически всегда наблюдается гипоксия плода, одним из симптомов является появление мекония в околоплодных водах.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Диагностика патологии пуповины во время беременности на основании данных клинического исследования практически невозможна. Признаками патологии пуповины могут быть повышение или ослаб-

ление двигательной активности плода, задержка развития плода, изменение сердечной деятельности. Информативными методами диагностики являются УЗИ, кардиотокография, доплерометрия. Наиболее часто патология пуповины проявляется в родах.

Диагностика патологии пуповины во время родов затруднена. Предположить чрезмерно короткую пуповину и обвитие в родах можно на основании следующих признаков: изменения сердечной деятельности плода во время схватки и выравнивания ее при изменении положения роженицы, медленного продвижения головки плода в периоде изгнания. Все эти осложнения приводят к острой гипоксии плода. При выявлении симптомов, свидетельствующих о короткой пуповине, показано быстрое, бережное родоразрешение в зависимости от акушерской ситуации.

В случаях предлежания или выпадения пуповины при влагалитном исследовании во время родов можно пропальпировать петлю пуповины. Предлежащую петлю пуповины можно диагностировать при амниоскопии.

Клинические симптомы гипоксии плода в родах, связанные с патологией пуповины, проявляются нарушением его сердечной деятельности. Помимо аускультации наиболее доступным методом выявления гипоксии плода в родах является кардиотокография. При кардиомониторном наблюдении к начальным признакам гипоксии плода в первом периоде родов относятся брадикардия до 100 уд/мин как при головном, так и при тазовом предлежании плода, периодическая монотонность сердечного ритма. Реакция на схватку проявляется кратковременными поздними децелерациями до 70 уд/мин. Во втором периоде родов начальными признаками гипоксии плода служат брадикардия до 90 уд/мин или тахикардия до 200 уд/мин, регистрируется периодическая монотонность ритма. В ответ на потугу возникают поздние децелерации до 60 уд/мин. К выраженным признакам гипоксии плода в первом периоде родов относятся брадикардия до 80 уд/мин при головном пред-

лежании, брадикардия менее 80 уд/мин или тахикардия до 200 уд/мин при тазовом предлежании плода.

Наиболее информативными и точными методами оценки состояния плода в родах являются кардиомониторный контроль и ультразвуковое сканирование. По данным УЗИ можно диагностировать обвитие пуповины вокруг шеи и туловища плода. Чрезмерно длинная пуповина (70—80 см и более) является частой аномалией. Самым тяжелым осложнением (для плода) при длинной пуповине является выпадение ее петель в момент излития околоплодных вод при подвижной головке плода.

Независимо от предлежания плода регистрируются стойкая монотонность ритма и аритмия. Реакциями на схватку являются возникновение длительных поздних W-образных децелераций с урежением до 80 уд/мин при тазовом предлежании плода.

В периоде изгнания к выраженным признакам гипоксии плода относятся появление на кардиотокограмме выраженной брадикардии до 80 уд/мин или тахикардии более 190 уд/мин; регистрируются стойкая монотонность ритма и аритмия, в ответ на потугу отмечаются длительные поздние децелерации до 50 уд/мин как при головном, так и при тазовом предлежании плода. При головном предлежании вне схватки регистрируются W-образные децелерации до 50 уд/мин.

В процессе родов в отличие от антенатального периода прогностически неблагоприятным фактором в отношении гипоксии следует расценивать появление дыхательной или двигательной активности плода. Регулярная выраженная двигательная активность плода как в первом, так и во втором периодах родов представляет собой большую угрозу для новорожденного, являясь причиной развития у него аспирационного синдрома.

Большое значение в выявлении гипоксии плода имеет исследование КОС крови, полученной из предлежащей части. В первом периоде родов рН ниже 7,2 свидетельствует о гипоксии плода, а от 7,20 до 7,24 — о преацидозе, в связи с чем тре-

буется повторное исследование. Нижняя граница нормы рН во втором периоде родов — 7,14.

Выделение мекония в процессе родов не столько характеризует состояние плода, сколько заставляет обратить внимание на угрожающую ситуацию и имеет значение лишь при головном предлежании. В зависимости от длительности и глубины гипоксии примесь мекония в водах имеет разный характер: от взвешенных кусочков в начальной стадии гипоксии до образования грязной эмульсии при тяжелой гипоксии. Наличие мекония в околоплодных водах может указывать не только на острую, но и на кратковременную или длительную гипоксию плода, возникшую до родов, и плод в отсутствие новых эпизодов гипоксии может родиться без асфиксии.

---

## Дифференциальный диагноз

---

■ См. «Диагноз и рекомендуемые клинические исследования».

---

## Клинические рекомендации

---

В родах терапию проводят в зависимости от акушерской ситуации, выбирая быстроедействующие, эффективные ЛС. С целью нормализации КОС крови проводят инфузионную терапию:

■ Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в капельно 5—10 мл каждые 4 ч

+

■ Кокарбоксилаза в/в капельно 50—100 мг в 400 мл 5% р-ра декстрозы каждые 4 ч.

В родах можно использовать перемену положения роженицы.

Целесообразно применять **сосудорасширяющие средства**:

■ Аминофиллин, 2,4% р-р, в/в струйно медленно 5—10 мл, однократно, в первом периоде родов.

Для улучшения снабжения организма матери кислородом применяется вдыхание роженицы 40—60% кислородно-воздушной смеси в количестве 4—5 л/мин.

Проведение данных мероприятий предшествует **оперативному родоразрешению**:

- кесареву сечению;
- наложению акушерских щипцов;
- извлечению плода за тазовый конец;
- вакуум-экстракции;
- перинео- или эпизеотомии.

**Профилактика гипоксии плода и асфиксии новорожденного** должна основываться на ранней дородовой диагностике патологии пуповины и состоять из следующих компонентов:

- своевременной госпитализации беременной из группы риска развития гипоксии плода;
- проведения интенсивной терапии акушерской и экстрагенитальной патологии беременных;
- выбора адекватных методов родоразрешения;
- комплексной терапии гипоксии плода, включающей коррекцию расстройств гемодинамики, микроциркуляции, нарушений метаболизма, функции фетоплацентарного комплекса;
- досрочного родоразрешения в отсутствие эффекта от проводимой терапии.

В процессе родов **лечение и профилактика гипоксии плода, асфиксии новорожденного** обязательны при:

- слабости родовой деятельности и длительном безводном промежутке при несвоевременном излитии вод;
- перенашивании беременности;
- гестозах (длительно текущие или тяжелые формы);
- тазовом предлежании плода;
- изосерологической несовместимости крови матери и плода;
- сахарном диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях и других состояниях, влияющих на плод.

Обвитие пуповины вокруг шеи плода, установленное по данным УЗИ, особенно двух- и трехкратное, вызывающее гипоксию плода (ПСП более 1,5), является показанием к абдоминальному родоразрешению.

В родах при головном предлежании плода предлежащую пуповину следует попытаться заправить за головку. Если это сделать не удастся, то показано кесарево сечение.

При выпадении петель пуповины при тазовом предлежании плода во втором периоде родов допустимо ведение родов через естественные родовые пути (экстракция плода за тазовый конец).

При острой гипоксии плода, вызванной патологией пуповины при головном предлежании во втором периоде родов, при наличии условий роды можно закончить наложением акушерских щипцов.

---

### Оценка эффективности лечения

---

Главным критерием эффективности лечения является состояние плода и новорожденного.

---

### Ошибки и необоснованные назначения

---

Основной ошибкой является несвоевременное принятие решения о необходимости оперативного родоразрешения.

---

### Прогноз

---

Зависит от вида патологии пуповины.

## Глава 13. Аномалии родовой деятельности

Слабость родовой деятельности (первичная и вторичная) .....	109
Слабость потуг .....	115
Стремительные роды ...	118

**К аномалиям родовой деятельности относятся:**

- слабость родовой деятельности;
- стремительные роды.

**Слабость родовой деятельности (гипоактивность или инертность матки)** — это состояние, при котором интенсивность, продолжительность и частота схваток недостаточны, поэтому сглаживание шейки матки, раскрытие шейного канала и продвижение плода при его соответствии размерам таза происходят замедленными темпами.

Согласно международной классификации ВОЗ (1995) различают:

- **первичную слабость родовой деятельности** — отсутствие прогрессирующего раскрытия шейки матки (первичная гипотоническая дисфункция матки);
- **вторичную слабость родовой деятельности** — прекращение схваток в активной фазе родов (вторичная гипотоническая дисфункция матки);
- **другие виды слабости родовой деятельности:**
  - атония матки;
  - беспорядочные схватки;
  - гипотоническая дисфункция матки без других указаний;
  - слабые схватки;
  - слабость родовой деятельности без других указаний.

В России пользуются следующей классификацией **слабости родовой деятельности:**

- первичная;
- вторичная;
- слабость потуг (первичная, вторичная).

**Стремительные роды** — роды, которые сопровождаются чрезмерно сильной родовой деятельностью и продолжаются у первородящих менее 4 ч, у повторородящих — менее 2 ч.

# Слабость родовой деятельности (первичная и вторичная)

## Указатель описаний ЛС

### Анальгетики

Тримеперидин

### Анксиолитики

Диазепам

### Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов

Дифенгидрамин

### Витамины

Аскорбиновая кислота

Тиамин

### ЛС для инфузионной терапии

Декстроза

Натрия хлорид

### ЛС, улучшающие плацентарное кровообращение и обладающие утеротоническим действием

Мезодиаэтилэтилендибензолсульфоната дикалия дигидрат<sup>1</sup>

### Макро- и микроэлементы

Кальция глюконат

Кальция хлорид

### Наркозные, ноотропные ЛС

Натрия оксибат

### Нейролептики

Дроперидол

### Спазмолитические ЛС

Аминофиллин

Апрофен

Гиосцина бутилбромид

Дротаверин

Папаверин

### Утеротонические ЛС

Диноппрост

Динопростон

Метилэргометрин

Окситоцин

### Холинолитики

Атропин

### Эстрогены

Эстрон\*\*

Эстрадиол

**Первичная слабость родовой деятельности** — это гипоактивность матки, которая возникает с самого начала родов и продолжается в течение периода раскрытия и до окончания родов.

**Вторичная слабость родовой деятельности** — состояние, возникающее после периода длительной хорошей родовой деятельности, при котором интенсивность, продолжительность и частота схваток недостаточны, поэтому сглаживание шейки матки, раскрытие шеечного канала и продвижение плода при его соответствии размерам таза происходят замедленными темпами.

## Эпидемиология

Частота первичной слабости родовой деятельности составляет примерно 5% от общего числа родов.

Вторичная слабость родовой деятельности встречается в 2,4% родов.

## Классификация

☒ *См. выше.*

## Этиология и патогенез

**Первичная слабость родовой деятельности** возникает в результате недостаточности импульсов, вызывающих, поддерживающих и регулирующих родовую деятельность, а также из-за неспособности матки воспринимать или отвечать достаточными сокращениями на эти импульсы.

К группе риска развития слабости родовой деятельности относятся беременные с наличием в анамнезе детских инфекций, позднего менархе, имеющие нарушения менструального цикла, инфантилизм, пороки развития матки, рубец на матке, воспалительные заболевания половых органов, аборт и большое количество родов, крупный плод, многоводие, многоплодие, миому матки, переносившую беременность, прикрепление плаценты в области дна матки, выраженное ожирение и другие нарушения обмена веществ, а также первородящие старше 30 лет. Причиной слабости

<sup>1</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Сигетин.



родовой деятельности могут быть изменения функции центральной нервной системы в результате нервно-психического напряжения и неблагоприятных следовых реакций после перенесенных травм головного мозга, приводящие к нарушениям центральных механизмов регуляции родовой деятельности.

Причины **вторичной слабости родовой деятельности** разнообразны. Факторы, приводящие к первичной слабости родовой деятельности, могут быть причиной вторичной слабости, если они менее выражены и оказывают отрицательное действие лишь в конце периода раскрытия и в периоде изгнания.

Вторичная слабость чаще всего возникает при затянувшихся родах в результате значительных препятствий к родоразрешению: при клинически узком тазе, гидроцефалии, неправильном вставлении головки, поперечном и косом положении плода, неподатливых тканях родовых путей (вследствие незрелости и ригидности шейки матки, ее рубцовых изменений, стеноза влагалища, опухоли в малом тазу), тазовом предлежании плода, выраженной болезненности схваток и потуг, несвоевременном вскрытии плодного пузыря из-за чрезмерной плотности оболочек, неумелом и беспорядочном использовании утеротонических средств, спазмолитиков, обезболивающих и других ЛС.

В патогенезе слабости родовой деятельности важную роль играют снижение в организме уровня эстрогенной насыщенности, нарушение белкового (гипопротеинемия), углеводного, липидного и минерального обменов.

---

### **Клинические признаки и симптомы**

---

Клиническая картина родов при **первичной слабости родовой деятельности** разнообразна. Схватки могут быть очень редкими, но удовлетворительной силы, достаточно частыми, но слабыми и короткими. Более благоприятными являются редкие и удовлетворительной силы схватки, т.к. длительные паузы способствуют восста-

новлению метаболизма в мускулатуре матки.

При слабости родовой деятельности схватки имеют малую интенсивность (ниже 30 мм рт. ст.) или низкую частоту (менее двух за 10 мин). Маточная активность меньше 100 ЕМ. Тонус матки обычно ниже, чем при нормальных родах (менее 8 мм рт. ст.). Сглаживание шейки матки и раскрытие маточного зева при слабости родовой деятельности замедлено (менее 1—1,2 см/ч). При первичной слабости родовой деятельности предлежащая часть (головка или ягодичы) длительно остается подвижной либо прижатой к входу в малый таз при соответствии его размерам. Продолжительность родов резко увеличивается, что приводит к утомлению роженицы. Нередко имеется несвоевременное излитие околоплодных вод, что способствует удлинению безводного промежутка, инфицированию половых путей роженицы и может закончиться асфиксией и гибелью плода.

**Вторичная слабость родовой деятельности** характеризуется большой длительностью родового акта, главным образом за счет периода изгнания. Схватки, бывшие вначале достаточно интенсивными, продолжают оставаться ритмичными, становятся слабее и короче, а паузы между ними увеличиваются. В ряде случаев схватки практически прекращаются. Продвижение плода по родовому каналу резко замедляется или прекращается. Роды затягиваются, что приводит к утомлению роженицы. Возможны хориоамнионит, асфиксия и гибель плода.

Если родовая деятельность резко ослабевает или прекращается, то раскрытие шейки матки не прогрессирует и края ее начинают отекать в результате ущемления между головкой плода и костями таза матери. Длительное неподвижное стояние предлежащей части в одной плоскости малого таза сопровождается сдавлением и анемизацией мягких тканей, что может привести к последующему возникновению мочеполовых и кишечнополовых свищей. Задержавшаяся в малом тазу головка плода, длительное время сдавливающая родовые пути, также подвер-

гается неблагоприятному воздействию, что вызывает нарушение мозгового кровообращения и кровоизлияние в мозг, сопровождающееся не только асфиксией, но и парезами, параличами и даже гибелью плода.

В послеродовом и раннем послеродовом периодах у женщин со слабостью родовой деятельности нередко наблюдаются гипо- и атонические кровотечения, а также послеродовые инфекционные заболевания.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

**Первичную слабость родовой деятельности** диагностируют на основании недостаточной маточной активности, снижения скорости сглаживания шейки и раскрытия маточного зева, длительного стояния предлежащей части плода во входе в малый таз и замедленного ее продвижения при соответствии размерам таза, увеличения продолжительности родов, утомления роженицы и страдания плода. Диагноз следует ставить в отсутствие динамики раскрытия шейки матки в течение 2 ч. Замедленное сглаживание шейки матки и раскрытие маточного зева четко видны при ведении партограммы. При мониторинге наблюдении это возможно уже через 1—2 ч.

Диагностика **вторичной слабости родовой деятельности** основывается на описанной выше клинической картине. Большую помощь при этом оказывают данные, полученные объективными методами регистрации (гистеро- и кардиотокография) в динамике родов, данные партограммы. Необходимо установить причину вторичной слабости, после чего решать вопрос о тактике ведения родов.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику **первичной слабости родовой деятельности** следует проводить с патологическим прелиминарным периодом, дистоцией шейки

матки, дискоординированной родовой деятельностью, клиническим несоответствием между размерами таза матери и головки плода.

**Вторичную слабость родовой деятельности** очень важно дифференцировать от клинического несоответствия размеров таза матери и головки плода.

### Клинические рекомендации

Лечение вторичной слабости родовой деятельности во многом сходно с лечением первичной слабости.

При вторичной слабости родовой деятельности, наступившей вследствие чрезмерной плотности плодных оболочек, показано их немедленное вскрытие.

### Медикаментозный сон

Наилучшим средством борьбы с вторичной слабостью родовой деятельности в первом периоде родов является предоставление роженице медикаментозного сна-отдыха.

#### Премедикация:

□ Дифенгидрамин, 1% р-р, в/в или в/м  
1 мл, однократно

+

□ Тримеперидин, 2% р-р, в/в или в/м  
1 мл, однократно.

#### Через 15—20 мин после премедикации:

□ Натрия оксидат в/в медленно  
50—60 мг/кг.

Сон наступает через 3—8 мин после введения ЛС и продолжается обычно в течение 2,5 ч.

**Для отдыха роженицы** также применяют:

□ Атропина сульфат, 0,1% р-р, в/м 1 мл,  
однократно

+

□ Диазепам, 0,5% р-р, в/м 2 мл, однократно

+

□ Дифенгидрамин, 2% р-р, в/м 1 мл, однократно

+

□ Дроперидол, 0,25% р-р, в/м 1 мл, однократно

+

+

Тримеперидин, 2% р-р, в/м 1 мл, однократно.

После пробуждения необходимо следить за характером родовой деятельности. В случае ее недостаточности показана родостимуляция.

### Энергетическое обеспечение организма в родах

Аскорбиновая кислота в/в струйно или капельно 300 мг в 20 мл 10% р-ра декстрозы

+

Кальция глюконат, 10% р-р, в/в струйно 10 мл **или**

Кальция хлорид, 10% р-р, в/в струйно медленно 10 мл

+

Тиамин бромид в/в струйно или капельно 50—100 мг в 20 мл 10% р-ра декстрозы.

Данные ЛС применяют с началом первого периода родов каждые 4 ч.

Кроме того, вводят:

Мезодиазетилметилдендобензолсульфоната дикалия дигидрат, 1% р-р, в/в капельно 2 мл в 300 мл 0,9% р-ра натрия хлорида каждые 6 ч.

### Сенсибилизация матки к окситотическим веществам

3-Окси-эстра-1,3,5(10)триен-17-он в/м 20 000—30 000 ЕД каждые 2—3 ч до 3 р/сут **или**

Эстрадиола дипропионат в/м 20 000—30 000 ЕД в/м 2—3 ч до 3 р/сут.

### Терапия утеротоническими средствами

Окситоцин применяют для лечения слабости родовой деятельности при открытии шейки матки больше 5 см:

Окситоцин в/в капельно (начиная с 6—8 капель/мин, с постепенным увеличением количества капель на 5 каждые 5—10 мин, но не более 40 капель/мин) 1 мл (5 ЕД) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра декстрозы (концентрация окситоцина составляет 10 мЕД на 1 мл) или за щеку, начиная с 25 ЕД каждые 30 мин

(при необходимости дозу увеличивают до 100 ЕД), до получения эффекта.

Если возникает бурная родовая деятельность, то таблетку удаляют и полость рта прополаскивают 5% раствором натрия бикарбоната.

Простагландины (ПГ) применяют для созревания шейки матки или для лечения первичной слабости родовой деятельности:

Динопрост в/в капельно (начиная со скорости 6—8 капель/мин; скорость введения зависит от получаемого эффекта и составляет в среднем 25—30 капель/мин) 5 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра декстрозы, до получения эффекта **или**

Динопростон в/в капельно (начиная со скорости 6—8 капель/мин; скорость введения зависит от получаемого эффекта и составляет в среднем 25—30 капель/мин) 5 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра декстрозы, до получения эффекта или внутрь 0,5 мг (при недостаточности сократительной активности матки дозу можно увеличить до 1 мг/ч) каждый час.

Возможно комбинированное введение окситоцина (2,5 ЕД) и ПГ (динопрост 2,5 мг); данное вмешательство применяют для родостимуляции или лечения первичной или вторичной слабости родовой деятельности.

**В периоде изгнания при стоянии головки в узкой части полости малого таза или во входе в него вводят:**

Окситоцин п/к лобка 0,2 мл или внутрь (за щеку) 25 ЕД, однократно.

Утеротонические средства применяют также с целью профилактики кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах (вводят после рождения плечиков плода):

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно **или**

Окситоцин в/в 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно.

### Спазмолитическая терапия

Спазмолитические ЛС назначают **при развившейся родовой деятельности и открытии шейки матки на 3—4 см:**

Апрофен, 1% р-р, в/м 1 мл, однократно **или**

Гиосцина бутилбромид в/м, или в/в, или ректально 2,5 мл, однократно **или**

Дротаверин в/м 2 мл, однократно **или**

Папаверина гидрохлорид в/м 2 мл, однократно

+

Тримеперидин, 2% р-р, 1 мл, однократно.

Введение ЛС при необходимости повторяют через 3—4 ч.

### Профилактика гипоксии плода

Мезодиазепилэтилбензолсульфоната дикалия дигидрат, 1% р-р, в/в капельно 2 мл в 300 мл 0,9% р-ра натрия хлорида каждые 6 ч

+

Ингаляции — вдыхание смеси воздуха с 60% кислорода (длительность ингаляции 20—30 мин).

Эффективность оксигенотерапии в родах повышается на фоне в/в введения 5 мл 2,4% раствора аминофиллина в 20 мл 10% раствора декстрозы, оказывающего спазмолитическое и общее сосудорасширяющее действие. Через 15—20 мин после введения аминофиллина следует начать ингаляцию увлажненной воздушно-кислородной смеси.

### Антибактериальная терапия

При признаках развивающейся инфекции, а также при безводном промежутке более 12 ч, если окончание родов не ожидается в ближайшие 1—1,5 ч, показаны антибиотики широкого спектра действия.

### Родоразрешение

В отсутствие эффекта от консервативных мероприятий показано оперативное родоразрешение (наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция плода, извлечение плода за тазовый конец и др.) в зависимости от условий, не дожидаясь признаков асфиксии плода, т.к. в таких случаях опе-

рация будет очень травматичной для уже страдающего плода.

Если продвижение головки, стоящей на тазовом дне, задерживается из-за ригидной или высокой промежности, производят перинео- или эпизиотомию.

При вторичной слабости родовой деятельности, сочетании других неблагоприятных факторов и в отсутствие условий для родоразрешения через естественные родовые пути следует выполнить кесарево сечение. При наличии инфекции методом выбора является экстраперитонеальное кесарево сечение с последующим введением антибиотиков.

При признаках развивающейся инфекции, а также при безводном промежутке более 12 ч, если окончание родов не ожидается в ближайшие 1—1,5 ч, показаны антибиотики широкого спектра действия.

**С целью профилактики кровотечения** в последовом и раннем послеродовом периодах необходимо после рождения плечиков плода вводить утеротонические средства:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно **или**

Окситоцин в/в 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно.

### Оценка эффективности лечения

Лечение слабости родовой деятельности считается эффективным, если интенсивность схваток составляет более 30 мм рт. ст., продолжительность схваток более 60 сек, количество схваток за 10 мин составляет 4—4,5, маточная активность более 150 единиц Монтевидео (ЕМ) и скорость раскрытия шейки матки в латентной фазе составляет 0,35 см/ч, а в активной — 1,5—2 см/ч.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Родостимуляция должна использоваться с осторожностью, под контролем состоя-

ния плода и с учетом противопоказаний. Чрезмерное применение родостимуляции может привести к развитию дискоординированной или бурной родовой деятельности, гипоксии плода.

---

### Ошибки и необоснованные назначения

---

Если после предоставления лечебного сна-отдыха родовая деятельность не восстановилась, показаны утеротонические средства. При этом следует учитывать **противопоказания к родостимуляции**:

- несоответствие между размерами плода и таза роженицы (анатомически и клинически узкий таз);
- наличие рубца на матке после перенесенных операций (кесарево сечение, миомэктомия и др.);
- многорожавшие (более 6 родов);
- утомление роженицы;
- неправильные положения и предлежания плода;
- внутриутробное страдание плода;
- дистоция, атрезия шейки матки и рубцовые ее изменения;

- непереносимость или аллергические реакции на утеротонические ЛС.

Если введение окситоцина в течение 2—4 ч не усиливает сокращения матки и не способствует увеличению раскрытия шейки матки, то дальнейшая или повторная инфузия его нецелесообразна. В этом случае можно прибегнуть к введению ПГ или поставить вопрос о кесаревом сечении.

Применять медикаментозные схемы стимуляции одну за другой без предварительного отдыха роженицы не следует. Это является грубой ошибкой.

При упорной слабости родовой деятельности, сочетающейся с другой патологией (тазовое предлежание, внутриутробное страдание плода, отягощенный акушерский анамнез, пожилой возраст роженицы, множественная миома матки и др.), и в отсутствие условий для родоразрешения через естественные родовые пути показано кесарево сечение.

---

### Прогноз

---

Благоприятный.

# Слабость потуг

## Указатель описаний ЛС

### Витамины

Аскорбиновая кислота

### ЛС для инфузионной терапии

Декстроза

Натрия хлорид

### ЛС, улучшающие плацентарное кровообращение и обладающие утеротоническим действием

Мезодиэтилэтилендибензолсульфоната дикалия дигидрат

### Макро- и микроэлементы

Кальция глюконат

Кальция хлорид

### Спазмолитические ЛС

Аминофиллин

### Утеротонические ЛС

Динопрост

Динопростон

Метилэргометрин

Окситоцин

**Слабость потуг** характеризуется их недостаточностью вследствие слабости мышц брюшного пресса или утомления.

## Классификация

Слабость потуг подразделяется на **первичную** и **вторичную**.

## Этиология и патогенез

**Первичная слабость** потуг наблюдается при слабости мускулатуры брюшного пресса.

**Вторичная слабость** потуг наблюдается при утомлении мускулатуры и общей усталости роженицы при преодолении препятствий со стороны родовых путей.

Первичная слабость потуг характерна для многорожавших женщин с чрезмерно растянутыми и расслабленными брюшными мышцами, при инфантилизме, ожирении, отвислом животе, а также при дефектах брюшной стенки в виде грыжи белой линии живота, пупочной и паховой грыж, при миастении, повреждении позвоночника, после перенесенного полиомиелита. Тормозит развитие потуг переполнение мочевого пузыря, кишечника и желудка.

Отрицательные эмоции, страх перед родами в периоде изгнания у первородящих женщин также нередко сопровождаются слабостью потуг.

Первичная слабость потуг может быть результатом расстройств иннервации вследствие органических поражений ЦНС (полиомиелит, последствия травмы головного мозга и позвоночника, генерализованная форма миастении, рассеянный склероз и др.). Часто первичная слабость потуг возникает при первичной и вторичной слабости родовой деятельности вследствие недостаточности рефлекторных реакций в результате отсутствия должного давления предлежащей части на нервные окончания в малом тазу.

Развитию вторичной слабости потуг способствуют перенесенные тяжелые экстрагенитальные заболевания. Нередко эта патология возникает у рожениц, у которых с целью ускорения родов стараются вызвать так называемые преждевременные потуги. Она может возникнуть рефлекторно при

сильных болях, обусловленных сдавлением кишечных петель между передней брюшной стенкой и маткой, а также при проведении эпидуральной анестезии.

### Клинические признаки и симптомы

Клинически слабость потуг выражается в удлинении периода изгнания. Потуги становятся кратковременными, слабыми и редкими. Продвижение подлежащей части плода задерживается или приостанавливается. Плоду угрожают асфиксия и гибель.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и данных гистерографии. При гистерографии отмечается низкая амплитуда сокращения поперечно-полосатой мускулатуры.

### Дифференциальный диагноз

Дифференцировать слабость потуг следует от вторичной слабости родовой деятельности и клинического несоответствия размеров таза матери и головки плода.

### Клинические рекомендации

При слабости потуг используют стимулирующие матку средства (окситоцин в/в или в виде таблеток). При несостоятельности брюшного пресса используют бинт Вербова или его заменители из простыни. По показаниям производят перинео- или эпизиотомию. В случае безуспешности перечисленных мероприятий и наличия показаний к родоразрешению (асфиксия плода, хориоамнионит, затянувшийся период изгнания) накладывают акушерские щипцы или вакуум-экстрактор.

### Энергетическое обеспечение организма в родах

Аскорбиновая кислота в/в струйно или капельно 300 мг в 20 мл 10% р-ра декстрозы

+

Кальция глюконат, 10% р-р, в/в струйно 10 мл **или**

Кальция хлорид, 10% р-р, в/в струйно медленно 10 мл

+

Мезодиазепилэтилендибензолсульфоната дикалия дигидрат, 1% р-р, 2 мл в 300 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, однократно.

### Терапия утеротоническими средствами

Окситоцин применяется для лечения слабости родовой деятельности при открытии шейки матки больше 5 см:

Окситоцин в/в капельно (начиная с 6—8 капель/мин, с постепенным увеличением количества капель на 5 каждые 5—10 мин, но не более 40 капель/мин) 1 мл (5 ЕД) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра декстрозы (концентрация окситоцина составляет 10 мЕД на 1 мл) или за щеку, начиная с 25 ЕД каждые 30 мин (при необходимости дозу увеличивают до 100 ЕД), до получения эффекта.

Если возникает бурная родовая деятельность, то таблетку удаляют и полость рта прополаскивают 5% раствором натрия бикарбоната.

ПГ применяют для созревания шейки матки или для лечения первичной слабости родовой деятельности:

Динопрост в/в капельно (начиная со скорости 6—8 капель/мин; скорость введения зависит от получаемого эффекта и составляет в среднем 25—30 капель/мин) 5 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра декстрозы, до получения эффекта **или**

Динопростон в/в капельно (начиная со скорости 6—8 капель/мин; скорость введения зависит от получаемого эффекта и составляет в среднем 25—30 капель/мин) 5 мг в 500 мл 0,9% р-ра

*натрия хлорида или 5% р-ра декстрозы, до получения эффекта или внутрь 0,5 мг (при недостаточности сократительной активности матки дозу можно увеличить до 1 мг/ч) каждый час.*

Возможно комбинированное введение окситоцина (2,5 ЕД) и ПГ F2-альфа (применяют для родостимуляции или лечения первичной или вторичной слабости родовой деятельности).

Утеротонические средства применяют также с целью профилактики кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах (вводят после рождения плечиков плода):

*Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно или*

*Окситоцин в/в 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно.*

### Профилактика гипоксии плода

*Ингаляции — вдыхание смеси воздуха с 60% кислорода (длительность ингаляции 20—30 мин).*

**Эффективность оксигенотерапии в родах повышается** на фоне применения аминофиллина, оказывающего спазмолитическое и общее сосудорасширяющее действие:

*Аминофиллин, 2,4% р-р, в/в 5 мл в 20 мл 10% р-ра декстрозы, однократно.*

Через 15—20 мин после введения аминофиллина следует начать ингаляцию увлажненной воздушно-кислородной смеси.

**С целью профилактики кровотечения** в последовом и раннем послеродовом периодах необходимо после рождения плечиков плода вводить утеротонические средства:

*Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно или*

*Окситоцин в/в 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно.*

### Оценка эффективности лечения

Ответ матки на в/в введение синтетического окситоцина наступает через 3—5 мин, а устойчивый уровень его в плазме наблюдается примерно через 40 мин.

Дозу утеротонических средств уменьшают при частоте потуг больше 5 за 10 мин или 7 за 15 мин, а также при длительности схваток более 90 сек и при изменении сердцебиения плода. Введение утеротонических средств прекращают и при гиперстимуляции матки.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Родостимуляцию необходимо использовать с осторожностью, под контролем состояния плода и с учетом противопоказаний. Чрезмерное применение родостимуляции может привести к развитию дискоординированной или бурной родовой деятельности, гипоксии плода.

### Ошибки и необоснованные назначения

Если введение окситоцина и/или ПГ в течение 1 ч не усиливает сокращения матки, то дальнейшая стимуляция потуг нецелесообразна. В этом случае при наличии условий накладывают щипцы или вакуум-экстрактор.

### Прогноз

Благоприятный.



## Стремительные роды

### Указатель описаний ЛС

#### Анальгетики

Тримеперидин

#### β-адреномиметики

Гексопреналин

Гинипрал . . . . . 946

Ритодрин\*\*

Тербуталин\*\*

Фенотерол

#### Блокаторы кальциевых каналов

Верапамил

#### Витамины

#### и витаминоподобные вещества

Аскорбиновая кислота

Кокарбоксилаза

#### ЛС для ингаляционного наркоза

Галотан

#### Спазмоанальгетики

Метамизол натрий/питофенон/фенпивериния бромид

#### Утеротонические ЛС

Метилэргометрин

Окситоцин

**Стремительные роды** — роды, которые сопровождаются чрезмерно сильной родовой деятельностью и продолжаются у первородящих менее 4 ч, у повторнородящих — менее 2 ч.

### Эпидемиология

Частота стремительных родов составляет 0,8%.

### Этиология и патогенез

Причина стремительных родов неясна. Стремительные роды чаще всего наблюдается у повторнородящих женщин с повышенной общей возбудимостью нервной системы (неврастения, истерия, тиреотоксикоз и т.п.).

Чрезмерное усиление родовой деятельности зависит от нарушений кортиковисцеральной регуляции, при которых импульсы, поступающие из матки рожавшей женщины в подкорку, не регулируются в должной степени корой головного мозга.

Вследствие нарушения механизма обратной связи между корой и подкоркой в организме роженицы усиливается образование таких контрактильных веществ, как окситоцин, адrenaлин, ацетилхолин, которые оказывают мощное воздействие на сократительную функцию маточной мускулатуры.

### Клинические признаки и симптомы

Для стремительных родов характерно внезапное и бурное начало родовой деятельности. Очень сильные схватки следуют одна за другой через короткие паузы и быстро приводят к полному раскрытию маточного зева. После излития вод немедленно начинаются бурные и стремительные потуги. Времени для восстановления энергетических процессов в матке недостаточно. Подобное течение родов угрожает матери опасностью преждевременной отслойки плаценты, часто сопровождается глубокими разрывами шейки матки, влагалища, пещеристых тел клитора, промежности и может вызвать кровотечение, опасное для здоровья и жизни женщины. Быстрое опорожнение матки может привести к ее атонии, реже — к эмболии околоплодными водами. В связи с травмами при стремительных родах в послеродовом

периоде часто возникают инфекционные заболевания.

Вследствие чрезмерной сократительной активности матки нарушается маточно-плацентарное кровообращение, и как следствие возникают расстройства газообмена у плода (гипоксия). При быстром продвижении головки плода через естественные родовые пути она не успевает конфигурироваться и подвергается быстрому и сильному сдавлению, что нередко приводит к травме и внутричерепным кровоизлияниям, разрыву мозжечкового намета и повреждению черепа. Стремительные роды часто происходят дома, на улице, в машине, что создает трудности в оказании помощи.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистерографии.

При ведении стремительных родов требуется тщательное мониторное наблюдение за характером сократительной деятельности матки и сердцебиением плода. Динамику раскрытия маточного зева следует контролировать ведением партограммы.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с быстрыми родами и дискоординацией родовой деятельности.

### Клинические рекомендации

#### Токолитическая терапия

Для снятия чрезмерно сильных схваток следует проводить токолиз  $\beta$ -адреномиметиками до нормализации родовой деятельности:

*Гексопреналин* в/в капельно (начиная с 5—8 капель/мин, постепенно увеличивая дозу) 50 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или в 500 мл 5% р-ра

декстрозы, до нормализации родовой деятельности **или**

*Ритодрин* в/в капельно (начиная с 10 капель/мин, постепенно увеличивая дозу) 50 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или в 500 мл 5% р-ра декстрозы, до нормализации родовой деятельности **или**

*Тербуталин* в/в капельно (начиная с 5—8 капель/мин, постепенно увеличивая дозу) 50 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или в 500 мл 5% р-ра декстрозы, до нормализации родовой деятельности **или**

*Фенотерол* в/в капельно (начиная с 5—8 капель/мин, постепенно увеличивая дозу) 0,5 мг в 250—500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 250—500 мл 5% р-ра декстрозы, до нормализации родовой деятельности.

Для нивелирования побочных эффектов токолитиков (аритмии, артериальной гипертензии, периферической вазодилатации) у матери:

*Верапамил* внутрь, дозу подбирают индивидуально в зависимости от выраженности симптомов и соответственно дозировке токолитиков или 25% р-р, в/в струйно медленно (в течение 30—60 сек) или капельно со скоростью 0,005 мг/кг/мин 2—4 мл (5—10 мг), однократно.

#### Наркоз, спазмолитическая и анальгетическая терапия

При неэффективности применения  $\beta$ -адреномиметиков для прекращения родовой деятельности можно использовать наркоз:

*Галотан* ингаляционно, начиная с концентрации 0,5 об.% (с кислородом), увеличивая концентрацию до 3—4 об.% в течение 1,5—3 мин.

С этой целью, а также для купирования боли эффективно в/в введение анальгетиков и спазмоанальгетиков:

*Метамизол натрия/пифофенон/фенпивериния бромид* в/в 5 мл каждые 4 ч **или**

*Тримеперидин*, 2% р-р, в/в 1 мл, однократно.

Рекомендуется укладывать роженицу на бок, противоположный позиции

плода, и принимать роды в этом положении.

### Профилактика гипоксии плода

■ Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в 4 мл в 20 мл 40% р-ра декстрозы каждые 3—4 ч

+

■ Кокарбоксилаза в/в 50 мг в 20 мл 40% р-ра декстрозы каждые 3—4 ч.

### Терапия утеротоническими ЛС

С целью профилактики кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах необходимо после рождения плечиков плода вводить утеротонические средства:

■ Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно

±

■ Окситоцин в/в 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно.

### Оценка эффективности лечения

Через 5—10 мин после начала в/в введения β-адреномиметиков отмечается зна-

чительное уменьшение болей, снижение сократительной активности матки, а через 30—40 мин можно достичь прекращения родовой деятельности.

### Ошибки и необоснованные назначения

Следует учитывать, что опиоидные анальгетики быстро проникают через плацентарный барьер. При наступлении родов в течение 1,5—2 ч после введения указанных средств ребенок может родиться в состоянии наркотической депрессии.

При наличии в анамнезе беременной стремительных родов показана госпитализация в родильный дом до наступления родовой деятельности. Если предыдущие беременности заканчивались стремительными родами с неблагоприятным исходом для плода, необходимо своевременно решить вопрос о плановом кесаревом сечении в интересах плода.

### Прогноз

Благоприятный.

# Глава 14. Оперативное родоразрешение

Кесарево сечение .....	122
Наложение акушерских щипцов .....	125
Вакуум-экстракция плода .....	127

Предметом оперативного акушерства служат операции, выполняемые в связи с патологическим течением беременности, родов и послеродового периода.

Цели этих операций различны и могут быть направлены на исправление положения плода, ускорение течения и окончания родового акта, разрушение плода, остановку кровотечения, возникшего в связи с беременностью, родами и послеродовым периодом.

Перед тем как приступить к оперативному вмешательству, необходимо тщательно изучить акушерскую ситуацию и решить вопрос, не является ли предполагаемая операция более опасной, чем само осложнение, для устранения которого она предпринимается. Врач должен обосновать необходимость оперативного вмешательства, установить показания и соблюдать необходимые условия для выполнения операции. Показания к операции диктуются интересами матери и плода. Частота оперативного родоразрешения во многом зависит от типа акушерского стационара и контингента беременных.

Из родоразрешающих операций в настоящее время заслуживают внимания наложение акушерских щипцов и вакуум-экстрактора. Операция наложения акушерских щипцов и вакуум-экстракция занимают свое место в современном акушерстве, и мнение многих авторов о полном отказе от этих операций и замене их кесаревым сечением не обосновано.

Одной из наиболее распространенных родоразрешающих операций в современном акушерстве является кесарево сечение. Расширению показаний к этому вмешательству способствует развитие и совершенствование акушерской науки, анестезиологии, реаниматологии, неонатологии, службы переливания крови, применение современного шовного материала и антибиотиков широкого спектра действия.

# Кесарево сечение

## Указатель описаний ЛС

### Противомикробные ЛС

Амоксициллин/клавуланат

Панклав .....1008

Ранклав .....1015

Цефазолин

Цефотаксим

### Седативные ЛС

Диазепам

### Утеротонические ЛС

Метилэргометрин

Окситоцин

**Кесарево сечение** — хирургическая операция, при которой плод и послед извлекают через разрез брюшной стенки и матки. Проведение кесарева сечения, как и любой другой операции, должно быть обосновано, т.е. иметь медицинские показания, которые определяются состоянием беременной и плода.

Частота кесарева сечения и у нас в стране, и за рубежом неуклонно растет и колеблется от 12 до 50%.

Выделяют следующие **виды кесарева сечения**:

- трансперитонеальное кесарево сечение;
- экстраперитонеальное кесарево сечение (применяется редко, в основном при амнионите во избежание инфицирования брюшной полости).

## Показания

### Основные показания во время беременности:

- предлежание плаценты;
- несостоятельность рубца на матке;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с кровотечением;
- тяжелый гестоз, не поддающийся консервативному лечению;
- фетоплацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода;
- поперечное положение плода;
- анатомически узкий таз II—III степени;
- рубцовые изменения шейки матки, влагалища и промежности;
- тяжелая экстрагенитальная патология (осложненная миопия, болезни сердечно-сосудистой системы с явлениями декомпенсации);
- многоплодная беременность;
- беременность после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона;
- множественная миома матки больших размеров.

### Показания во время родов:

- клинически узкий таз;
- аномалии родовой деятельности;
- острая гипоксия плода.

Сочетанные показания являются совокупностью различных акушерских или экстрагенитальных осложнений во время беременности или в родах и вместе создают реальную угрозу для здоровья или жизни матери и плода при родоразрешении через естественные родовые пути.

Кроме медицинских показаний существуют немедицинские факторы, которые служат показанием к абдоминальному родоразрешению. К ним относятся возраст беременной старше 30 лет, настойчивое желание женщины, социально-экономическое положение, влияние «оборонительной» медицины, национальная традиция, статус лечебного учреждения и т.д.

## Противопоказания

Противопоказаниями к кесареву сечению являются неблагоприятное состояние плода (внутриутробная гибель, глубокая недоношенность, пороки плода, несовместимые с жизнью). Однако эти противопоказания не имеют значения при наличии витальных показаний, обусловленных состоянием матери (кровотечение, разрыв матки). Не рекомендуется проведение кесарева сечения после неудавшейся попытки наложения акушерских щипцов и вакуум-экстракции плода вследствие высокого риска рождения травмированного ребенка и инфицирования матери.

## Подготовка

Кесарево сечение производят в плановом порядке и в родах. В первом случае накануне операции дают легкий обед, вечером — сладкий чай. Очистительная клизма вечером и утром за 2 ч до операции. **Накануне операции на ночь** назначают спазмолитики и седативные ЛС:

■ *Диазепам внутрь 5 мг на ночь, однократно.*

Необходимо подробно информировать пациентку о характере операции, анестезиологическом пособии и получить ее письменное согласие.

Анестезия может быть ингаляционная (общая) или региональная (спинномозговая или эпидуральная).

Общая анестезия часто приводит к значительному ухудшению состояния плода, поэтому интервал времени от начала наркоза до момента извлечения не должен превышать 10 мин. Степень ухудшения

состояния плода прямо пропорциональна длительности общей анестезии до его извлечения. В связи с этим подготовку операционного поля следует проводить до начала общей анестезии.

## Техника вмешательства

**Рассечение передней брюшной стенки** производится следующими способами:

- продольным нижнесрединным разрезом;
- поперечным надлобковым по Пфанненштилю;
- по Joel—Cohen.

**Для рассечения матки** применяются следующие разрезы:

- корпоральный разрез;
- истмико-корпоральный разрез;
- поперечный разрез в нижнем сегменте матки (по Гусакову или Дефлеру).

Извлечение плода следует производить бережно за головку или за тазовый конец (в зависимости от предлежания). При затрудненном извлечении плод извлекают по ложке щипцов.

После извлечения плода **для уменьшения величины кровопотери** вводят:

■ *Метилэргометрин, 0,02% р-р, в мышцу матки 1 мл, однократно*

+

■ *Окситоцин в/в капельно 5 ЕД, однократно.*

После отделения плаценты необходимо произвести ручное обследование полости матки для диагностики подслизистой миомы, пороков развития матки или для удаления остатков плодного яйца.

**Техника наложения швов:**

- непрерывный однорядный обвивной шов с прокалыванием слизистой оболочки;
- непрерывный двухрядный обвивной шов;
- перитонизация за счет пузырьно-маточной складки.

## Возможные осложнения и их профилактика

**Результаты операции кесарева сечения** прежде всего зависят от:

- своевременности выполнения;
- методики и объема оперативного вмешательства;
- состояния здоровья женщины;
- анестезиологического и медикаментозного обеспечения;
- шовного материала;
- квалификации хирурга и т.д.

**Осложнения возможны на всех этапах проведения операции:**

- кровотечение из сосудов передней брюшной стенки (сосудов подкожно-жировой клетчатки, мышечного слоя — а. *nutriciae*, а. *epigastrica superficialis*);
- кровотечение, которое возникает при рассечении матки;
- ранение соседних органов (мочевой пузырь, мочеточник, кишечник);
- ранение подлежащей части плода;
- затруднения и осложнения при выведении головки плода;
- пришивание верхнего края разреза нижнего сегмента матки к задней стенке матки, которую ошибочно принимают за нижний край раны;
- осложнения анестезии;
- гематометра;
- кровотечение в раннем послеоперационном периоде;
- образование подкожных, межмышечных и подапоневрологических гематом и кровотечения в послеоперационном периоде.

**В послеоперационном периоде возможны следующие осложнения:**

- эндометрит;
- перитонит;
- инфицирование раны;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- тромбоз глубоких вен.

**Для профилактики гнойно-воспалительных осложнений** антибактериальные ЛС

вводят сразу же после пережатия пуповины и через 6, 12 или 24 ч после родоразрешения:

*Амоксициллин/клавуланат в/м*

*1 г/0,2 г 3 р/сут или*

*Цефазолин в/в 1 г 3–4 р/сут или*

*Цефотаксим в/в 1 г 3–4 р/сут.*

В ходе выполнения абдоминального родоразрешения возникают условия, приводящие к потере крови в результате операционной травмы матки при рассечении ее стенки, снижения вследствие этого тономоторной функции матки, попадания в общий кровоток элементов плодного яйца, богатых тромбопластическими веществами, изменяющими местный и общий гемостаз, а также под влиянием анестетиков. Величина нормальной кровопотери варьирует в пределах от 500 до 1000 мл, в среднем составляет 800 мл. Кровопотеря более 1000 мл считается патологической, при этом требуется ее возмещение. Адекватное восполнение кровопотери в ходе операции необходимо проводить с учетом особенностей гемодинамики и системы гемостаза.

Выбор объема инфузионно-трансфузионной терапии, скорости введения ЛС и соотношения компонентов проводят с учетом исходного состояния роженицы, наличия осложнений беременности и родов, показаний к операции, вида анестезиологического пособия, величины кровопотери и объема оперативного вмешательства.

---

## Прогноз

---

В целом прогноз при проведении операции кесарева сечения благоприятный.

# Наложение акушерских щипцов

**Акушерские щипцы — инструмент, предназначенный для извлечения за головку живого плода через естественные родовые пути при необходимости срочного родоразрешения.**

Частота применения акушерских щипцов составляет в настоящее время 0,4—1%.

**Существует несколько видов акушерских щипцов:**

- высокие щипцы — в настоящее время не применяются;
- полостные (атипичные) щипцы;
- выходные (типичные) щипцы.

---

## Показания

---

**Показания к наложению акушерских щипцов:**

- обусловленные состоянием матери (экстрагенитальная патология, тяжелый гестоз, слабость родовой деятельности);
- обусловленные состоянием плода (гипоксия плода);
- сочетанные показания.

**Условия, необходимые для наложения акушерских щипцов:**

- наличие живого плода;
- полное раскрытие маточного зева;
- отсутствие плодного пузыря;
- стояние головки плода в полости малого таза или на выходе;
- наличие соответствия между размерами таза и головкой плода;
- опорожненность мочевого пузыря;
- владение техникой наложения акушерских щипцов;
- адекватное обезболивание.

---

## Противопоказания

---

- Мертвый плод.
- Неполное раскрытие маточного зева.
- Гидроцефалия и анэнцефалия.
- Разгибательные предлежания плода.
- Высокое прямое стояние стреловидного шва (задний вид).
- Анатомически (II—III степени сужения) и клинически узкий таз.
- Глубоко недоношенный плод.
- Тазовое предлежание.



## Подготовка

---

- Опорожнение мочевого пузыря.
- Обработка наружных половых органов.
- Обезболивание (местное, эпидуральная анестезия, в/в наркоз).
- При операции необходимо присутствие анестезиолога и неонатолога.

## Техника вмешательства

---

При выполнении этой операции необходимо соблюдать **3 тройных правила**:

- левая ложка вводится в левую половинку таза матери левой рукой акушера, также правая ложка правой рукой в правую половинку таза;
- бипариетальное расположение ложек на головке плода;
- три позиции влечения: книзу, на себя, кверху.

Наложение акушерских щипцов производится в **4 этапа**:

- введение и размещение ложек;
- замыкание ложек и пробная тракция;
- собственно тракция и извлечение;
- снятие ложек с головки.

С целью уменьшения травматизации промежности необходимо произвести своевременное рассечение промежности (эпизиотомия, перинеотомия). При наложении полостных щипцов рекомендуется произвести ручное обследование стенок после-

родовой матки с последующим введением антибиотиков широкого спектра действия.

## Возможные осложнения и их профилактика

---

### Осложнения у матери:

- соскальзывание щипцов;
- неудавшаяся попытка наложения щипцов;
- разрывы промежности, глубокие разрывы влагалища, больших и малых половых губ, клитора, шейки матки, нижнего сегмента матки, мочевого пузыря, уретры, прямой кишки, симфиза, расхождения крестцово-подвздошного сочленения.

### Осложнения у плода:

- повреждение головки плода (разрывы кожных покровов, ссадины, кровоподтеки);
- кефалогематома;
- кровоизлияния в сетчатку глаза;
- перелом костей черепа;
- внутричерепные кровоизлияния;
- повреждения лицевого нерва.

## Прогноз

---

При правильном выполнении данной операции по показаниям с учетом противопоказаний прогноз благоприятный.

# Вакуум-экстракция плода

## Указатель описаний ЛС

Метилэргометрин  
Окситоцин

**Вакуум-экстракция плода** — извлечение живого плода во время родов с помощью специального аппарата — вакуум-экстрактора, чашечка которого присасывается к подлежащей части плода (головке) за счет разрежения воздуха. Потуги при вакуум-экстракции плода не исключаются.

В нашей стране вакуум-экстракция плода используется при 0,12—0,2% всех родов, и в последнее время отмечается все более редкое ее применение в связи с расширением показаний к кесареву сечению в интересах плода.

## Показания

### Показания к наложению вакуум-экстрактора:

- слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной терапии;
- низкое поперечное стояние стреловидного шва;
- начавшаяся острая гипоксия плода.

### Условия, необходимые для наложения вакуум-экстрактора:

- живой плод;
- полное раскрытие маточного зева;
- отсутствие плодного пузыря;
- нахождение головки плода в широкой или узкой части полости малого таза;
- соответствие между размерами малого таза и головкой плода;
- точное знание топографических соотношений в малом тазу в момент наложения вакуум-экстрактора;
- опорожненный мочевой пузырь.

## Противопоказания

- Мертвый плод.
- Неполное раскрытие маточного зева.
- Гидроцефалия, анэнцефалия.
- Разгибательные предлежания и высокое прямое стояние стреловидного шва.
- Анатомически (II—III степени сужения) и клинически узкий таз.
- Глубоко недоношенный плод.
- Высокое расположение головки (прижата, стоит малым или большим сегментом во входе в таз).
- Заболевания матери, при которых требуется выключение потуг (гестоз, преэклампсия, эклампсия, ги-

пертоническая болезнь, пороки сердца с явлениями декомпенсации и др.).

## Подготовка

Перед операцией опорожняют мочевой пузырь с помощью эластического катетера.

Ингаляционный и в/в наркоз противопоказаны, т.к. роженица должна тужиться при экстракции. Для обезболивания, особенно у первородящих, показано проведение двусторонней новокаиновой анестезии срамных нервов, что также способствует расслаблению мышц промежности. Непосредственно перед операцией производят влагалищное исследование для выяснения акушерской ситуации.

## Техника вмешательства

Правой рукой под контролем пальцев левой руки вводят во влагалище боковой стороной чашечку № 5—7 в зависимости от емкости влагалища и высоты промежности. Очень важно правильно фиксировать чашечку на головке плода. Прикрепление чашечки в области малого родничка способствует сгибанию головки и правильному механизму родов. Расположение чашечки на границе между малым и большим родничком способствует разгибанию при тракции. При фиксации чашечки сбоку от стреловидного шва возникает асинклитическое вставление головки.

После того как чашечка подведена к головке, надо убедиться, что не захвачены края шейки или стенка влагалища, затем следует прижать чашечку к головке и создать отрицательное давление 520 мм рт. ст. (0,7—0,8 кг/см<sup>2</sup>). При этом под колпачком чашечки на головке образуется родовая опухоль («шиньон»), за счет которой удерживается чашечка. Слишком быстрое создание вакуума может вызвать образование кефалогематомы.

Во время тракций можно производить ротацию головки в нужном направлении.

Перед прорезыванием теменных бугров следует произвести рассечение промеж-

ности (срединно-латеральная эпизиотомия). При прорезывании теменных бугров чашечку отделяют от головки после ликвидации вакуума. Затем головку выводят ручными приемами. Длительность операции не должна превышать 15—20 мин, т.к. нарастает риск кровоподтека, образования кефалогематомы, травмирования головного мозга.

Неэффективность вакуум-экстракции наблюдается в 1—27% случаев. После операции наложения вакуум-экстрактора, особенно если операция была трудной, показаны ручное отделение последа и контрольные обследование стенок матки для оценки ее целостности. Во всех случаях после вакуум-экстракции плода показан осмотр шейки матки и влагалища при помощи зеркал, а при нарушении их целостности необходимо наложение швов.

## Возможные осложнения и их профилактика

**Осложнения** во время операции вакуум-экстракции могут наблюдаться как у матери (разрывы промежности, влагалища, малых и больших половых губ, клитора, шейки матки и редко — разрыв нижнего сегмента матки, мочевого пузыря, симфиза), так и у плода (ссадины и ранения на головке, кефалогематомы, внутричерепные кровоизлияния и др.).

**Для профилактики кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах после выполнения вакуум-экстракции** необходимо введение утеротонических средств:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл, однократно

+

Окситоцин в/в капельно 1 мл (5 ЕД) в 500 мл 5% р-ра декстрозы или 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно.

## Прогноз

При правильном выполнении данной операции по показаниям с учетом противопоказаний прогноз благоприятный.

# Глава 15. Родовой травматизм

Разрывы вульвы .....	130
Разрывы влагалища .....	132
Гематомы мягких тканей родовых путей .....	134
Разрывы промежности ..	136
Разрывы шейки матки ..	138
Разрывы матки .....	140
Выворот матки .....	144
Повреждения лобкового симфиза (лонного сочленения) .....	146
Послеродовые свищи ...	148

**Родовой травматизм** — повреждение мягких тканей родового канала и другие повреждения, произошедшие при патологическом течении родов, несвоевременном или некавалифицированном оказании акушерской помощи.

Родовые пути матери во время родов подвергаются значительному растяжению, вследствие чего могут быть повреждены. Как правило, эти повреждения носят поверхностный характер в виде бессимптомных трещин и ссадин, которые самостоятельно заживают в первые дни после родов, оставаясь нераспознанными. Иногда повреждения мягких родовых путей, возникающие при растяжении тканей или в результате оперативных вмешательств, бывают настолько значительными, что становятся причиной серьезных осложнений, последствия которых обнаруживают во время родов и в послеродовом периоде. Некоторые травмы родовых путей опасны для жизни женщины и в некоторых случаях приводят к длительной потере трудоспособности и инвалидности.

**Разрывы мягких тканей родового канала подразделяют на:**

- разрывы вульвы;
- разрывы влагалища;
- гематомы мягких тканей родовых путей;
- разрывы шейки матки;
- разрывы промежности;
- разрывы матки.

# Разрывы вульвы

---

## Указатель описаний ЛС

---

Лидокаин  
Прокаин

**Разрывы вульвы** — это травмы малых половых губ и клитора.

---

## Эпидемиология

---

Разрывы мягких тканей родового канала наиболее часто встречаются у первородящих.

---

## Классификация

---

Разрывы вульвы делят на:

- поверхностные;
- глубокие.

---

## Этиология и патогенез

---

Причинами травм мягких тканей родового канала чаще всего являются неумелая защита промежности, роды крупным, гигантским и переношенным плодом, быстрые и стремительные роды, а также их затяжное течение, неправильные вставления головки, узкий таз, тазовое предлежание плода, ригидность, дисплазия соединительной ткани, рубцовые или воспалительные изменения тканей, оперативное родоразрешение (наложение акушерских щипцов, вакуум-экстрактора).

Растяжимость мягких тканей родового канала имеет определенные границы. Продвигающаяся по родовому каналу предлежащая часть плода все сильнее давит на окружающие структуры, растягивая их, что ведет вначале к угрозе травмы, а затем и к разрыву тканей.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Разрывы в области клитора сопровождаются кровотечением, иногда значительным.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Диагноз устанавливают на основании клинической картины заболевания.

---

## Дифференциальный диагноз

---

Дифференциальную диагностику проводят с другими травмами в родах.

---

## Клинические рекомендации

---

Разрывы в области малых половых губ зашивают тонким непрерывным швом или отдельными швами без захвата подлежащих тканей во избежание кровотечения из кавернозных тел. При зашивании разрывов в области клитора в уретру предварительно вводят мочевого катетер.

Швы накладывают под местной инфльтрационной (или в/в) **анестезией**:

*Лидокаин, 2% р-р, местно 5–10 мл,  
однократно **или***

*Прокаин, 0,5% р-р, местно 10–20 мл,  
однократно.*

---

## Оценка эффективности лечения

---

Эффективность лечения при разрывах вульвы определяется сохранением здоровья матери.

---

## Осложнения и побочные эффекты лечения

---

Аллергические реакции на местные анестетики.

---

## Прогноз

---

При своевременном и адекватном хирургическом восстановлении повреждений родовых путей и при соответствующем ведении послеродового периода прогноз благоприятный.

# Разрывы влагалища

## Указатель описаний ЛС

### Антианемические ЛС

Железа (III) гидроксид полимальтозат	
Железа глюконат/марганца глюконат/меди глюконат	
<i>Тотема</i> . . . . .	1031
Железа сульфат/аскорбиновая кислота	
<i>Сорбифер Дурулес</i>	
<i>Тардиферон</i> . . . . .	1029
Железа сульфат/фолиевая кислота	
<i>Гино-Тардиферон</i> . . . . .	947
Железа сульфат/фолиевая кислота/цианокобаламин/ аскорбиновая кислота	
<i>Ферро-Фольгамма</i> . . . . .	1041
Фолиевая кислота	
Цианокобаламин	

### Антибиотики

Амоксициллин/клавуланат	
<i>Панклав</i> . . . . .	1008
<i>Ранклав</i> . . . . .	1015
Ампициллин	
Ампициллин/оксациллин	
Цефазолин	
Цефотаксим	

### Обезболивающие ЛС

Лидокаин	
Прокаин	

## Эпидемиология

☒ *См. подглаву «Разрывы вульвы».*

## Классификация

Разрывы влагалища классифицируют по этиологии:

- самопроизвольные;
- насильственные (оперативное родоразрешение).

**По локализации:**

- разрывы верхней трети влагалища;
- разрывы средней трети влагалища;
- разрывы нижней трети влагалища.

**По глубине повреждения:**

- поверхностные;
- глубокие.

## Этиология и патогенез

☒ *См. подглаву «Разрывы вульвы».*

## Клинические признаки и симптомы

Клинически разрывы влагалища проявляются кровотечением из поврежденной стенки или образованием гематом, при которых отмечается выпячивание боковой стенки влагалища, иногда с переходом на половые губы, что сопровождается у роженицы чувством распирания.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании клинической картины заболевания при осмотре мягких тканей родовых путей при помощи влагалищных зеркал.

## Дифференциальный диагноз

Разрыв влагалища, сопровождающийся кровотечением, необходимо дифференцировать от кровотечения другой этиологии.

Разрыв верхней трети влагалища и переход его на своды необходимо дифференцировать от разрыва матки в области нижнего сегмента.

## Клинические рекомендации

### Оперативное лечение

Зашивание кровотокающей стенки влагалища отдельными швами или непрерывным швом; вскрытие и опорожнение большой по размерам гематомы; прошивание кровотокающих сосудов вместе с подлежащими тканями.

Швы накладывают под местной инфильтрационной (или в/в) **анестезией**:

*Лидокаин, 2% р-р, местно 5—10 мл, однократно **или***

*Прокаин, 0,5% р-р, местно 10—20 мл, однократно.*

### Профилактика инфекционных осложнений

С целью профилактики инфекционных осложнений применяют антибактериальную терапию:

*Амоксициллин клавуланат в/в или в/м 1,2 г 4 р/сут, 7 сут **или***

*Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут **или***

*Ампициллин/оксациллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут **или***

*Цефазолин в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут **или***

*Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут.*

### Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают противоанемические средства:

*Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или***

*Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, 5—7 сут,*

*затем назначают пероральные ЛС **или***

*Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально*

+

*Фолиевая кислота внутрь 0,5—1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально*

+

*Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.*

Длительность противоанемической терапии зависит от величины кровопотери и устанавливается индивидуально под контролем анализов крови.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения при разрывах влагалища определяется сохранением здоровья матери.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Аллергические реакции на местные анестетики и антибиотики.

## Ошибки и необоснованные назначения

Недооценка величины кровопотери.

## Прогноз

При своевременном и адекватном хирургическом восстановлении поврежденных родовых путей и при соответствующем ведении послеродового периода прогноз благоприятный.



# Гематомы мягких тканей родовых путей

## Указатель описаний ЛС

### Антианемические ЛС

Железа (III) гидроксид  
полимальтозат

Железа глюконат/марганца  
глюконат/меди глюконат  
*Тотема* .....1031

Железа сульфат/аскорбиновая  
кислота  
*Сорбифер Дурулес*  
*Тардиферон* .....1029

Железа сульфат/фолиевая  
кислота  
*Гино-Тардиферон* .....947

Железа сульфат/фолиевая  
кислота/цианокобаламин/  
аскорбиновая кислота  
*Ферро-Фольгамма* .....1041

Фолиевая кислота  
Цианокобаламин

### Антибиотики

Амоксициллин/клавуланат  
*Панклав* .....1008  
*Ранклав* .....1015

Ампициллин  
Ампициллин/оксациллин  
Цефазолин  
Цефотаксим

### Обезболивающие ЛС

Лидокаин  
Прокаин

Гематомы мягких тканей родовых путей — ограниченное скопление крови при закрытых повреждениях, сопровождающихся разрывом сосуда и излиянием крови в окружающие ткани.

## Эпидемиология

☒ *См. подглаву «Разрывы вульвы».*

## Классификация

### По локализации:

- в области больших половых губ;
- в области промежности;
- в области стенки влагалища;
- в области околослагалищной клетчатки;
- в области ягодичных мышц.

## Этиология и патогенез

Причинами, вызывающими гематомы, могут быть либо травмы при наложении акушерских щипцов, вакуум-экстракции плода, стремительных или затяжных родах, либо пониженная свертываемость крови и нарушение эластичности стенок сосудов.

## Клинические признаки и симптомы

Основные клинические признаки гематомы:

- сине-багровая окраска опухолевидного образования;
- отсутствие отчетливых границ;
- пастозная или эластичная консистенция;
- напряжение тканей над кровоизлиянием и болезненность;
- деформация вульвы при значительной гематоме;
- признаки анемии при значительном кровоизлиянии.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз гематомы ставят на основании клинической картины заболевания и данных осмотра шейки матки при помощи влагалищных зеркал.

Выполняют также общий анализ крови, в котором обычно выявляют снижение содержания гемоглобина (115 г/л и менее) и количества эритроцитов (менее  $3,7 \times 10^9$ /л, цветовой показатель 0,85 и ниже), а также оценивают уровень железа сыворотки крови (менее 10 ммоль/л).

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с другими повреждениями мягких тканей родовых путей.

## Клинические рекомендации

### Оперативное лечение

Небольшие гематомы не требуют лечения, они постепенно рассасываются и полностью исчезают. Если гематома быстро увеличивается, нарастают проявления анемии, показано хирургическое вмешательство, которое сводится к разрезу покровов гематомы, удалению скопившейся крови и перевязке кровотокающего сосуда. Полость зашивают наглухо или оставляют дренаж.

Швы накладывают под местной инфильтрационной (или в/в) анестезией:

Лидокаин, 2% р-р, местно, 5–10 мл, однократно **или**

Прокаин, 0,5% р-р, местно 10–20 мл, однократно.

### Профилактика инфекционных осложнений

С целью профилактики инфекционных осложнений применяют антибактериальную терапию:

Амоксициллин клавуланат в/в или в/м 1,2 г 4 р/сут, 7 сут **или**

Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут **или**

Ампициллин/оксациллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут **или**

Цефазолин в/в или в/м 1 г 3–4 р/сут, 7 сут **или**

Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3–4 р/сут, 7 сут.

## Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают:

Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, 5–7 сут, затем назначают пероральные ЛС **или**

Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2–3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

Фолиевая кислота внутрь 0,5–1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Длительность терапии зависит от величины кровопотери и устанавливается индивидуально под контролем анализов крови.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения определяется сохранением здоровья матери.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Аллергические реакции на местные анестетики и антибиотики.

## Ошибки и необоснованные назначения

Недооценка величины кровопотери.

## Прогноз

При своевременном и адекватном хирургическом восстановлении повреждений родовых путей и при соответствующем ведении послеродового периода прогноз благоприятный.

## Разрывы промежности

### Указатель описаний ЛС

#### Антианемические ЛС

Железа (III) гидроксид  
 полимальтозат  
 Железа глюконат/марганца  
 глюконат/меди глюконат

*Тотема* .....1031

Железа сульфат/аскорбиновая  
 кислота

*Сорбифер Дурулес*

*Тардиферон* .....1029

Железа сульфат/фолиевая  
 кислота

*Гино-Тардиферон* .....947

Железа сульфат/фолиевая  
 кислота/цианокобаламин/  
 аскорбиновая кислота

*Ферро-Фольгамма* .....1041

Фолиевая кислота

Цианокобаламин

#### Антибиотики

Амоксициллин/клавуланат

*Панклав* .....1008

*Ранклав* .....1015

Ампициллин

Ампициллин/оксациллин

Цефазолин

Цефотаксим

### Эпидемиология

Число разрывов промежности в настоящее время относительно невелико и составляет 10—12% благодаря широкому использованию профилактического рассечения промежности.

### Классификация

Различают **самопроизвольные** и **насильственные** разрывы промежности. По глубине повреждения **разрывы делятся на 4 степени**:

- **I** — разрывы задней спайки (небольшой участок кожи промежности и стенки влагалища), мышцы промежности остаются неповрежденными;
- **II** — повреждение кожи промежности, стенок влагалища и мышц промежности, кроме наружного сфинктера прямой кишки;
- **III** — глубокие повреждения с вовлечением наружного сфинктера прямой кишки;
- **IV** — глубокие повреждения с вовлечением наружного сфинктера и части прямой кишки.

Выделяют **центральный разрыв** промежности, при котором плод рождается через отверстие, образовавшееся в центре промежности. При этом остаются сохраненными задняя спайка и сфинктер прямой кишки.

### Этиология и патогенез

☒ См. подглаву «Разрывы вульвы».

### Клинические признаки и симптомы

Основные клинические признаки угрожающего разрыва промежности: выпячивание промежности, цианоз, отек, побледнение. Основным клиническим признаком разрыва промежности является кровотечение.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностику разрывов промежности осуществляют при осмотре родовых путей в первые часы после родов.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с другими травмами родовых путей.

## Клинические рекомендации

### Оперативное лечение

Лечение разрывов промежности состоит в восстановлении целостности поврежденных тканей путем наложения швов (викрил, дексон, монокрил, хромированный кетгут) непосредственно после рождения последа. Операцию зашивания производят на операционном столе под местной инфильтрационной, в/в или эпидуральной анестезией, если таковая проводилась во время родов.

### Профилактика инфекционных осложнений

С целью профилактики инфекционных осложнений применяют антибактериальную терапию:

Амоксициллин клавуланат в/в или в/м  
1,2 г 4 р/сут, 7 сут **или**  
Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут,  
7 сут **или**  
Ампициллин/оксациллин в/в или в/м  
1 г 4 р/сут, 7 сут **или**  
Цефазолин в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут,  
7 сут **или**  
Цефотаксим в/в или в/м 1 г  
3—4 р/сут, 7 сут.

### Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают противоанемические средства:

Железа (III) гидроксид полимальтозат  
внутри 1 табл. 2 р/сут, длительность  
терапии определяют индивидуально **или**  
Железа (III) гидроксид полимальтозат  
в/м 2 мл 1 р/сут, 5—7 сут, затем  
назначают пероральные ЛС **или**  
Железа сульфат/аскорбиновая кислота  
внутри 0,05 г (в пересчете на же-  
лезо) 2—3 р/сут, длительность те-  
рапии определяют индивидуально

+

Фолиевая кислота внутри 0,5—1 мг  
2 р/сут, длительность терапии  
определяют индивидуально

+

Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут,  
длительность терапии определяют  
индивидуально.

Длительность противоанемической терапии зависит от величины кровопотери и устанавливается индивидуально под контролем анализов крови.

### Профилактика разрывов промежности

Профилактика разрывов промежности включает:

- квалифицированное оказание акушерского пособия;
- своевременное рассечение промежности;
- бережное проведение влагалищных родоразрешающих операций (акушерские щипцы, вакуум-экстрактор).

### Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения определяется сохранением здоровья матери.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Аллергические реакции на местные анестетики и антибиотики.

### Ошибки и необоснованные назначения

Недооценка тяжести повреждения и величины кровопотери.

### Прогноз

При своевременном и адекватном хирургическом восстановлении повреждений родовых путей и при соответствующем ведении послеродового периода прогноз благоприятный.

+

## Разрывы шейки матки

### Указатель описаний ЛС

#### Антианемические ЛС

Железа (III) гидроксид  
 полимальтозат  
 Железа глюконат/марганца  
 глюконат/меди глюконат  
*Тотема* .....1031

Железа сульфат/аскорбиновая  
 кислота  
*Сорбифер Дурулес*  
*Тардиферон* .....1029

Железа сульфат/фолиевая  
 кислота  
*Гино-Тардиферон* .....947

Железа сульфат/фолиевая  
 кислота/цианокобаламин/  
 аскорбиновая кислота  
*Ферро-Фольгамма* .....1041

Фолиевая кислота  
 Цианокобаламин

#### Антибиотики

Амоксициллин/клавуланат  
*Панклав* .....1008  
*Ранклав* .....1015

Ампициллин  
 Ампициллин/оксациллин  
 Цефазолин  
 Цефотаксим

**Разрывы шейки матки — разрывы по направлению от наружного зева к внутреннему.**

### Эпидемиология

Разрывы шейки матки встречаются в 6—15% родов.

### Классификация

- **I степень** — разрыв шейки матки с 1 или 2 сторон длиной не более 2 см.
- **II степень** — разрыв шейки матки с 1 или 2 сторон длиной более 2 см, но на 1 см не достигающий до свода влагалища.
- **III степень** — разрыв шейки матки с 1 или 2 сторон, достигающий до свода влагалища или переходящий на него.

### Этиология и патогенез

☒ *См. подглаву «Разрывы вульвы».*

### Клинические признаки и симптомы

Сопровождаются кровотечением различной интенсивности. При повреждении нисходящей шеечной ветви маточной артерии кровотечение бывает обильным. Кровь вытекает постоянно алой струйкой при отделившемся последе и хорошо сократившейся матке.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для установления диагноза проводят осмотр всех краев шейки матки с помощью влагалищных зеркал и аборт-цангов всем роженицам в первые 2 ч после родов, а при кровотечении — сразу после отделения последа.

### Дифференциальный диагноз

Дифференцировать от кровотечения, связанного с нарушением отделения последа, коагулопатического и гипотонического кровотечения, разрыва варикозно расширенных вен влагалища.

## Клинические рекомендации

### Оперативное лечение

Сразу после осмотра шейки матки и обнаружения травмы на разрывы шейки матки необходимо наложить двухрядные швы. Путем наложения первого этажа швов восстанавливают целостность слизистой оболочки и мышечного слоя цервикального канала. Второй ряд швов накладывают на слизистую оболочку влагалищной части шейки матки и оставшуюся часть глубжележащего мышечного слоя.

Разрыв шейки матки III степени является показанием к ручному обследованию стенок полости матки для исключения разрыва нижнего сегмента матки.

### Профилактика инфекционных осложнений

Применяют антибактериальную терапию:

*Амоксициллин клавуланат в/в или в/м 1,2 г 4 р/сут, 7 сут или*

*Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут или*

*Ампициллин/оксациллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут или*

*Цефазолин в/в или в/м 1 г 3–4 р/сут, 7 сут или*

*Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3–4 р/сут, 7 сут.*

### Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают противанемические средства:

*Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально или*

*Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, 5–7 сут, затем назначают пероральные ЛС или*

*Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2–3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально*

+ *Фолиевая кислота внутрь 0,5–1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально*

+

+

*Цианкобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.*

Длительность терапии зависит от величины кровопотери, устанавливается индивидуально под контролем анализов крови.

### Профилактика разрывов шейки матки

Состоит в рациональном ведении родов:

- применение спазмолитических ЛС;
- адекватное обезболивание;
- недопущение преждевременных потуг;
- своевременная диагностика ущемления шейки матки;
- бережное проведение влагалищных родоразрешающих операций (акушерские щипцы, вакуум-экстрактор);
- осторожное использование утеротонических средств;
- запрещение пальцевого расширения шейки матки.

### Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения определяется сохранением здоровья матери.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Аллергические реакции на местные анестетики и антибиотики.

### Ошибки и необоснованные назначения

Недооценка тяжести повреждения и величины кровопотери.

### Прогноз

При своевременном и адекватном хирургическом восстановлении повреждений родовых путей и при соответствующем ведении послеродового периода прогноз благоприятный.

# Разрывы матки

## Указатель описаний ЛС

### Антианемические ЛС

Железа (III) гидроксид  
 полимальтозат  
 Железа глюконат/марганца  
 глюконат/меди глюконат  
*Тотема* .....1031

Железа сульфат/аскорбиновая  
 кислота

*Сорбифер Дурулес*

*Тардиферон* .....1029

Железа сульфат/фолиевая  
 кислота

*Тино-Тардиферон* .....947

Железа сульфат/фолиевая  
 кислота/цианокобаламин/  
 аскорбиновая кислота

*Ферро-Фольгамма* .....1041

Фолиевая кислота

Цианокобаламин

### Антибиотики

Амоксициллин/ клавуланат

*Панклав* .....1008

*Ранклав* .....1015

Ампициллин

Ампициллин/оксациллин

Цефазолин

Цефотаксим

### Утеротонические ЛС

Метилэргометрин

Окситоцин

**Разрывы матки — нарушение целостности стенок матки во время беременности или в родах.**

## Эпидемиология

Разрывы матки составляют 0,05—0,1% от общего числа родов и чаще встречаются у многорожавших. Во время беременности разрывы матки возникают значительно реже, чем в родах, и составляют 9,1%.

## Классификация

### По времени происхождения:

- во время беременности;
- во время родов.

### По патогенетическому признаку выделяют:

- самопроизвольные разрывы матки:
  - механические;
  - гистопатические;
  - механогистопатические;
- насильственные разрывы матки:
  - травматические;
  - смешанные.

### По клиническому течению различают:

- угрожающий разрыв;
- начавшийся разрыв;
- совершившийся разрыв.

### По характеру повреждения выделяют:

- трещину (надрыв);
- неполный разрыв;
- полный разрыв.

### По локализации различают:

- разрыв в дне матки;
- разрыв в теле матки;
- разрыв в нижнем сегменте;
- отрыв матки от сводов влагалища.

## Этиология и патогенез

К разрыву матки могут привести следующие **причины**:

- перерастяжение нижнего сегмента матки вследствие узкого таза, крупного плода, неправильного положения плода (поперечное, косое) или вставления головки (лобное, лицевое), гидроцефалии, опухолей родовых путей (миома матки);

- затяжные роды;
- рубцы на матке после ранее проведенных хирургических вмешательств (перфорация матки, энуклеация фиброматозных узлов, кесарево сечение, особенно корпоральное).

Разрыв матки возникает при одновременном существовании патологических процессов в матке и каких-либо затруднений изгнания плода. Патологические изменения в стенке матки являются предрасполагающими, а механические — непосредственно воздействующими факторами. При наличии препятствий для изгнания плода развивается бурная родовая деятельность, верхний сегмент матки все больше сокращается, плод постепенно перемещается в тонкостенный, растянутый нижний сегмент матки. При продолжающейся родовой деятельности перерастяжение и истончение нижнего сегмента достигают наивысшего предела, и происходит его разрыв.

### Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина угрожающего разрыва матки характеризуется:

- родовая деятельность сильная, схватки резко болезненны, иногда приобретают судорожный характер;
- нижний сегмент матки перерастянут, истончен, болезненный при пальпации;
- пограничное кольцо поднимается высоко, доходит до уровня пупка, располагается косо;
- круглые связки матки напряжены и болезненны;
- отек краев шейки матки, распространяющийся на влагалище и промежность;
- затрудненное мочеиспускание из-за сдавливания мочевого пузыря и уретры между головкой и костями таза.

**При начавшемся, но не завершившемся разрыве** к перечисленным признакам присоединяются следующие:

- сукровичные выделения из половых путей;
- возбужденное состояние роженицы (чувство страха, жалобы на сильные боли, др.);

- примесь крови в моче;
- ухудшение состояния плода (учащение или урежение сердцебиения, повышение двигательной активности).

Клиническая картина **угрожающего и начавшегося разрыва матки** при патологических изменениях ее стенки отличается тем, что бурная родовая деятельность отсутствует. Схватки частые, болезненные, но не очень сильные. Имеются все перечисленные симптомы, но они менее отчетливо выражены.

Клиническая картина **совершившегося разрыва матки** характеризуется следующими признаками:

- в момент разрыва возникает чрезвычайно острая боль в животе;
- сразу после разрыва родовая деятельность полностью прекращается;
- возникает тяжелое состояние, связанное с шоком и нарастающей кровопотерей, кожа и слизистые оболочки бледнеют, черты лица заостряются, пульс становится частым и малым, АД падает, нередко наблюдаются тошнота и рвота;
- при разрыве матки плод полностью или частично выходит в брюшную полость, поэтому при пальпации части плода отчетливо определяются непосредственно под брюшной стенкой; рядом с плодом прощупывается сократившееся тело матки; сердцебиение плода не прослушивается;
- наружное кровотечение обычно незначительное; кровь изливается в брюшную полость.

При наличии неполноценного рубца и других патологических процессов в стенке матки разрыв может произойти постепенно, путем расползания тканей, поэтому острая, внезапная боль может отсутствовать и схватки прекращаются постепенно. Все другие признаки разрыва матки выражены отчетливо.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставится на основании клинической картины заболевания и данных УЗИ.



## Дифференциальный диагноз

Начавшийся разрыв матки следует дифференцировать от преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, от внутрибрюшного кровотечения, связанного с разрывом органов брюшной полости.

Симптомы угрожающего разрыва матки следует дифференцировать от картины острого аппендицита. При аппендиците язык обложен белым налетом, выявляется выраженный лейкоцитоз, боли внизу живота справа, симптомы раздражения брюшины.

## Клинические рекомендации

### Оперативное лечение

Лечение при угрожающем разрыве матки состоит в срочном родоразрешении путем кесарева сечения.

Лечение начавшегося или совершившегося разрыва матки состоит в срочной лапаротомии. После извлечения плода и последа удаляют кровь, излившуюся в брюшную полость, и проводят надвлагалищную ампутацию или экстирпацию матки. Иногда, если позволяет клиническая ситуация, матку не удаляют, а только зашивают разрыв.

### Профилактика инфекционных осложнений

С целью профилактики инфекционных осложнений применяют антибактериальную терапию:

Амоксициллин клавуланат в/в или в/м  
1,2 г 4 р/сут, 7 сут **или**

Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут,  
7 сут **или**

Ампициллин/оксациллин в/в или в/м  
1 г 4 р/сут, 7 сут **или**

Цефазолин в/в или в/м 1 г 3–4 р/сут,  
7 сут **или**

Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3–4 р/сут,  
7 сут.

### Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают противоанемические ЛС:

Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, 5–7 сут, затем назначают пероральные ЛС **или**

Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2–3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

Фолиевая кислота внутрь 0,5–1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Длительность противоанемической терапии зависит от величины кровопотери и устанавливается индивидуально под контролем анализов крови.

### Терапия утеротониками

Проводят также противошоковую терапию и терапию утеротониками:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 2 мл, однократно

+

Окситоцин в/в капельно 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения определяется сохранением жизни и здоровья матери и плода.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Аллергические реакции на местные анестетики и антибиотики.

---

### **Ошибки и необоснованные назначения**

---

Недооценка тяжести повреждения и кровопотери.

---

### **Прогноз**

---

Разрывы матки являются серьезной угрозой для жизни матери и плода.

## Выворот матки

### Указатель описаний ЛС

#### Антианемические ЛС

Железа (III) гидроксид  
 полимальтозат  
 Железа глюконат/марганца  
 глюконат/меди глюконат

*Тотема* .....1031

Железа сульфат/аскорбиновая  
 кислота

*Сорбифер Дурулес*

*Тардиферон* .....1029

Железа сульфат/фолиевая  
 кислота

*Гино-Тардиферон* .....947

Железа сульфат/фолиевая  
 кислота/цианокобаламин/  
 аскорбиновая кислота

*Ферро-Фольгамма* .....1041

Фолиевая кислота

Цианокобаламин

#### Антибиотики

Амоксициллин/клавуланат

*Панклав* .....1008

*Ранклав* .....1015

Ампициллин

Ампициллин/оксациллин

Цефазолин

Цефотаксим

#### Утеротонические ЛС

Метилэргометрин

Окситоцин

**Выворот матки** — травма, при которой дно матки образует воронку, выпуклая кривизна ее обращена в полость матки, а вогнутая — в брюшную полость.

Вывернутая матка находится во влагалище или за пределами половой щели.

### Классификация

Выворот матки может быть:

- **частичным** — если вывернуто только тело или только ее верхняя часть;
- **полным** — если матка целиком вывернута наружу.

### Этиология и патогенез

К вывороту матки могут приводить ее гипотония, слабость связочного аппарата матки, чрезмерное потягивание за пуповину при неотделившемся последе, когда плацента расположена у дна матки.

Выворот матки происходит при расслаблении ее стенок и широко раскрытом маточном зеве, если имеется сильное давление на матку сверху (выжимание последа, резкое повышение внутрибрюшного давления при кашле и др.) или приложение силы снизу (потягивание за пуповину при неотделившейся плаценте).

### Клинические признаки и симптомы

Выворот матки сопровождается острой болью в животе, явлениями шока и кровотечением. Из половой щели показывается вывернутая матка. При пальпации в области обычного ее расположения определяется воронкообразное углубление.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика выворота матки не представляет сложностей: диагноз может быть поставлен исключительно на основании клинической картины заболевания.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с другими травмами родовых путей и опущением матки.

## Клинические рекомендации

### Оперативное лечение

Вправление вывернутой матки под глубоким наркозом; тампонада влажной стерильным бинтом после удавшегося вправления. При безуспешности ручного вправления матки — применение хирургических методов лечения.

### Профилактика инфекционных осложнений

С целью профилактики инфекционных осложнений применяют антибактериальную терапию:

Амоксициллин клавуланат в/в или в/м  
1,2 г 4 р/сут, 7 сут **или**  
Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут,  
7 сут **или**  
Ампициллин/оксациллин в/в или в/м  
1 г 4 р/сут, 7 сут **или**  
Цефазолин в/в или в/м 1 г 3–4 р/сут,  
7 сут **или**  
Цефотаксим в/в или в/м 1 г  
3–4 р/сут, 7 сут.

### Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают противоанемические средства:

Железа (III) гидроксид полимальтозат  
внутри 1 табл. 2 р/сут, длительность  
терапии определяют индивидуально **или**  
Железа (III) гидроксид полимальтозат  
в/м 2 мл 1 р/сут, 5–7 сут, затем  
назначают пероральные ЛС **или**  
Железа сульфат/аскорбиновая кислота  
внутри 0,05 г (в пересчете на  
железо) 2–3 р/сут, длительность  
терапии определяют индивидуально

+

Фолиевая кислота внутри 0,5–1 мг  
2 р/сут, длительность терапии  
определяют индивидуально

+

Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут,  
длительность терапии определяют  
индивидуально.

Длительность противоанемической терапии зависит от величины кровопотери и устанавливается индивидуально под контролем анализов крови.

### Терапия утеротониками

Проводят также противошоковые мероприятия и терапию утеротоническими средствами:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 2 мл,  
однократно

+

Окситоцин в/в капельно 5 ЕД в 500 мл  
0,9% р-ра натрия хлорида,  
однократно.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения определяется сохранением жизни и здоровья матери и плода.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Аллергические реакции.

## Ошибки и необоснованные назначения

Недооценка тяжести повреждения и величины кровопотери.

## Прогноз

Выворот матки является серьезной угрозой для жизни матери и плода.

## Повреждения лобкового симфиза (лонного сочленения)

### Указатель описаний ЛС

#### Антибиотики

Амоксициллин/клавуланат

Панклав .....1008

Ранклав .....1015

Ампициллин

Ампициллин/оксациллин

Цефазолин

Цефотаксим

#### Утеротонические ЛС

Метилэргометрин

Окситоцин

Повреждением лобкового симфиза (лонного сочленения) считается расхождение лонных костей более чем на 0,5 см.

### Классификация

Выделяют расхождение и разрыв лонного сочленения.

### Этиология и патогенез

К повреждению лонного сочленения могут приводить узкий таз, крупный плод, наложение акушерских щипцов, извлечение плода за тазовый конец, плодоразрушающие операции.

Во время беременности иногда происходит чрезмерное размягчение сочленений таза вследствие усиленного кровенаполнения и серозного пропитывания хрящей и связок, и оперативные вмешательства или чрезмерное давление головки плода на костное кольцо таза приводят к расхождению или разрыву лонного сочленения.

### Клинические признаки и симптомы

О повреждении лонного сочленения можно сделать предположение при жалобах пациентки на боль в области лона, которая усиливается при движении ногами, особенно при разведении ног, согнутых в коленных и тазобедренных суставах.

При пальпации в области лона определяются отечность, болезненность и углубление между разошедшимися концами.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливается на основании клинической картины.

Для уточнения диагноза проводят рентгенографию костей таза или магнитно-резонансную томографию.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с угрозой преждевременных родов, начавшимися родами, остеохондрозом.

## Клинические рекомендации

Постельный режим в течение 3—5 недель в положении на спине, перекрестное бинтование в области таза.

## Профилактика инфекционных осложнений

Применяют антибактериальную терапию:

Амоксициллин клавуланат в/в или в/м  
1,2 г 4 р/сут, 7 сут **или**

Ампициллин в/в или в/м 1 г  
4 р/сут, 7 сут **или**

Ампициллин/оксациллин в/в  
или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут  
**или**

Цефазолин в/в или в/м 1 г  
3—4 р/сут, 7 сут **или**

Цефотаксим в/в или в/м 1 г  
3—4 р/сут, 7 сут.

Кроме того, назначают препараты кальция, витамины.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают на основании восстановления целостности тазового кольца.

## Послеродовые свищи

---

### Классификация

---

По причине возникновения свищи разделяют на:

- самопроизвольные;
- насильственные.

По локализации выделяют следующие виды свищей:

- пузырьно-влагалищные;
- маточно-влагалищные;
- мочеточниково-влагалищные;
- кишечно-влагалищные.

---

### Этиология и патогенез

---

К возникновению свищей могут приводить:

- повреждение влагалища, мочевых путей или прямой кишки при родоразрешающих операциях;
- узкий таз;
- аномалии вставления или предлежания;
- крупный плод;
- затяжные роды.

Свищи образуются вследствие сдавления, некроза и последующего отторжения участков тканей мочевых путей, влагалища, прямой кишки. Некротические участки отторгаются на 5—7-й день после родов.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Недержание и отхождение мочи через влагалище при мочеполовых свищах, выход через влагалище газов и кала при кишечно-влагалищных свищах.

На угрозу возникновения свища указывает наличие примеси крови в моче.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Диагноз мочеполовых и кишечно-половых свищей ставят на основании клинической картины. Дополнительно для диагностики возможно проведение цистоскопии, экскреторной урографии, восходящей цистографии, ректороманоскопии, введение в мочевой пузырь метиленового синего.

---

## **Дифференциальный диагноз**

---

Дифференциальная диагностика после-родовых свищей проводится с другими травмами родовых путей.

---

## **Клинические рекомендации**

---

Лечение свищей оперативное.

Только небольшие свищи при правильном уходе иногда закрываются самопроизвольно.

Уход сводится к содержанию половых органов в чистоте, смазыванию наружных половых органов и слизистой оболочке влагалища вазелиновым маслом, эмульсией, содержащей антибактериальные средства. Если свищ самопроизвольно не закрывается, то через 3—4 месяца

после родов производят пластическую операцию.

---

## **Оценка эффективности лечения**

---

Самопроизвольное закрытие небольших свищей.

---

## **Ошибки и необоснованные назначения**

---

Неадекватный уход при наличии небольших свищей.

---

## **Прогноз**

---

Сомнительный.



## Глава 16. Кровотечение при беременности, в родах, последовом и раннем послеродовом периодах

Предлежание плаценты .....	151
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты .....	155
<b>Кровотечение в последовом и раннем послеродовом периодах</b>	
Кровотечение в последовом периоде ..	159
Кровотечение в раннем послеродовом периоде .....	163

Среди различных акушерских осложнений, возникающих в родах и раннем послеродовом периоде, кровотечения занимают одно из ведущих мест.

Наиболее частыми причинами **кровотечения во время беременности и родов** является **предлежание плаценты и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты**. Кровотечение во время беременности наблюдается у 2—3% женщин.

**Кровотечением в последовом и раннем послеродовом периоде принято считать кровопотерю 500 мл и более.**

**Факторами, предрасполагающими к кровотечению в последовом и раннем послеродовом периодах, являются:**

- перенесенные аборт;
- многочисленные беременности;
- рубец на матке;
- опухоли и аномалии развития матки;
- тяжелый гестоз;
- многоводие;
- многоплодная беременность;
- крупный плод;
- тяжелые экстрагенитальные заболевания матери;
- мертвый плод;
- нарушения системы свертывания крови.

**Интранатальными факторами риска возникновения кровотечений являются:**

- затяжные, быстрые и стремительные роды;
- оперативные роды;
- неправильное, чрезмерно активное ведение третьего периода родов (грубое использование ручных приемов).

## Предлежание плаценты

### Указатель описаний ЛС

#### Антибиотики

Цефазолин  
Цефотаксим

#### Гемостатики

Этамзилат

#### ГКС

Дексаметазон

#### Ингибиторы протеаз

Апротинин

#### Ингибиторы фибринолиза

Аминометилбензойная кислота

#### ЛС, влияющие

##### на тканевой обмен

Кальция глюконат

Магния лактат/пиридоксина  
гидрохлорид

*Магне В6* .....986

Магния оротат

*Магнерот* .....987

#### Спазмолитические ЛС

Дротаверин

#### Токолититки

Гексопреналин

*Гинипрал* .....946

Фенотерол

#### Утеротонические ЛС

Метилэргометрин

Окситоцин

**Предлежание плаценты (ПП)** — это неправильное прикрепление плаценты в матке, когда она расположена в области нижнего маточного сегмента над внутренним зевом, частично или полностью перекрывает его и находится ниже предлежащей части плода (т.е. на пути рождающегося плода).

### Эпидемиология

Частота ПП составляет 0,2—0,6%.

Материнская смертность при ПП колеблется от 0 до 0,9%. Основная причина смерти — шок и кровотечение. Материнская заболеваемость составляет 23%. Преждевременные роды встречаются в 20% случаев. Перинатальная смертность остается высокой и варьирует от 17 до 26%. Она обусловлена недоношенностью и функциональной незрелостью плода, а также его внутриутробным страданием. Связи гибели плода с числом эпизодов кровотечений на протяжении гестации не выявлено, но имеется четкая зависимость от величины кровопотери.

### Классификация

**В России** используется следующая классификация предлежаний плаценты:

- **центральное предлежание** — внутренний зев перекрыт плацентой, плодные оболочки при влагалищном исследовании в пределах зева не определяются;
- **боковое предлежание** — предлежат части плаценты в пределах внутреннего зева, при влагалищном исследовании определяются рядом с дольками плаценты плодные оболочки, обычно шероховатые;
- **краевое предлежание** — нижний край плаценты находится у краев внутреннего зева, в пределах зева находятся лишь плодные оболочки;
- **низкое прикрепление плаценты** — плацентарная площадка находится в нижнем сегменте матки, но нижний ее край на 7—8 см не доходит до внутреннего зева.

**Зарубежные авторы** обычно используют следующую классификацию:

- **полное предлежание плаценты** — внутренний зев полностью перекрыт плацентой;
- **частичное предлежание плаценты** — внутренний зев частично перекрыт плацентой;

- **краевое предлежание плаценты** — край плаценты располагается у края внутреннего зева;
- **низкое прикрепление плаценты** — плацента имплантируется в нижнем сегменте матки, но край плаценты не достигает внутреннего зева.

## Этиология и патогенез

Специфическая причина ПП неизвестна. **Основной причиной** ПП считают наличие дистрофических изменений слизистой оболочки матки. При этом оплодотворенная яйцеклетка (зигота) не может имплантироваться в измененную слизистую оболочку дна и тела матки и спускается книзу.

К **предрасполагающим факторам** относятся воспалительные процессы (хронический эндометрит), большое число родов в анамнезе, перенесенные аборты, послеабортные и послеродовые септические заболевания, миома матки, деформация полости матки (рубцы после кесарева сечения и других операций, аномалии развития матки), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбриона, беременность после стимуляции овуляции, прием наркотиков, пожилой возраст первородящих, дисфункция яичников и коры надпочечников и др.

Предложено несколько теорий, объясняющих механизм развития ПП. Согласно одной из них, ПП возникает вследствие первичной имплантации оплодотворенного яйца в область перешейка — так называемая **первичная истмическая плацента**. Возможно возникновение и так называемой **вторичной истмической плаценты**, когда она первично формируется в теле матки, близко к перешейку, а затем распространяется и на перешеек. Значительно чаще она образуется из так называемой *placenta capsularis*. При этом сохраняется часть ворсин, расположенных в области *decidua capsularis*, в результате чего образуется не гладкий хорион, а ветвистый.

## Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина ПП до появления кровотечения крайне скудная. Отмечаются высокое стояние предлежащей части плода, неустойчивое его положение, часто косое или поперечное положение, тазовое предлежание, часто имеются симптомы угрозы прерывания беременности, гипотрофия плода.

**Основным клиническим симптомом при ПП является кровотечение.** Кровотечение имеет свои особенности: отсутствия болевого синдрома — безболезненное кровотечение, частое повторное возникновение и прогрессирующая анемизация беременной. Маточное кровотечение в случае ПП наиболее часто возникает при сроке беременности 30—35 недель.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ПП основывается на клинических данных. Основным симптомом является кровотечение алой кровью.

При подготовке к операции (для кесарева сечения) следует произвести осмотр шейки матки с помощью влагалищных зеркал и влагалищное исследование. При осмотре с помощью зеркал обнаруживают кровотечение из цервикального канала. При влагалищном исследовании за внутренним зевом определяют ткань плаценты, шероховатые оболочки.

Для уточнения диагноза используют УЗИ, доплерометрию, магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Часто ПП диагностируют до появления клинической картины по данным УЗИ.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ПП проводят с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, разрывом краевого синуса плаценты, разрывом пуповинных сосудов при их оболочечном

прикреплении, разрывом матки, эрозией шейки матки.

## Клинические рекомендации

Выбор метода терапии при ПП зависит от ряда обстоятельств, в т.ч. от времени возникновения кровотечения (во время беременности, в родах), скорости и величины кровопотери, общего состояния беременной (роженицы), состояния родовых путей (степени раскрытия шейки матки), вида ПП, срока беременности, положения плода и др.

### Тактика ведения беременности

Если ПП выявлено при УЗИ в ранние сроки беременности и кровяные выделения отсутствуют, то возможно наблюдение беременной в амбулаторных условиях. При наличии кровяных выделений показано лечение в условиях стационара. Проводят терапию, направленную на снятие возбудимости матки, укрепление сосудистой стенки:

Дротаверин, 2% р-р, в/м 2 мл 3 р/сут, до нормализации тонуса матки и прекращения кровяных выделений

+

Магния лактат/пиридоксина гидрохлорид внутрь 2 табл. 2 р/сут, до нормализации тонуса матки и прекращения кровяных выделений

+

Этамзилат в/м 2 мл 2–3 р/сут, до нормализации тонуса матки и прекращения кровяных выделений.

**При сроке беременности больше 16 недель** возможно назначение токолитиков:

Гексопреналин в/в капельно (со скоростью 0,075–0,3 мкг/мин) 0,005 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 500 мл 5% р-ра декстрозы, до угнетения сокращений матки, затем внутрь 0,5 мг 4–8 р/сут, несколько нед **или**

Фенотерол в/в капельно (15–20 капель/мин) 0,5 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 500 мл 5% р-ра декстрозы, до угнетения сокращений матки, затем внутрь 5 мг 4–8 р/сут, несколько нед.

**При недоношенной беременности с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома плода** показано введение больших доз ГКС:

Дексаметазон в/м 4 мг 2 р/сут, 2–3 сут или внутрь 2 мг 4 р/сут в 1-е сут, затем 2 мг 3 р/сут во 2-е сут, затем 2 мг 2 р/сут на 3-и сут.

### Тактика ведения родов (выбор метода родоразрешения)

При центральном, боковом и краевом ПП без кровотечения показано родоразрешение кесаревым сечением в плановом порядке при сроке 37 недель.

При выраженном кровотечении независимо от степени ПП показано родоразрешение кесаревым сечением на любом сроке беременности. Если плацента прикрепляется на передней стенке в области нижнего сегмента матки, то методом выбора является корпоральное кесарево сечение. Поперечный разрез на матке в нижнем сегменте можно использовать в том случае, если плацента локализуется на задней стенке матки.

При краевом ПП можно использовать выжидательную тактику до спонтанного начала родовой деятельности; в родах показано раннее вскрытие плодного пузыря.

При низком ПП и в отсутствие кровотечения роды обычно проводят через естественные родовые пути.

При кесаревом сечении по поводу ПП с гемостатической целью показано введение бесцитратной плазмы, при выраженной кровопотере — эритроцитарной массы; кроме того, применяют другие **гемостатические средства**:

Аминометилбензойная кислота в/в 50–100 мг или в/м 100 мг, затем доза и способ введения подбираются индивидуально по результатам терапии

+

Апротинин в/в капельно 1 млн КИЕ<sup>1</sup> или 700 000. АтрЕ<sup>2</sup>, затем

<sup>1</sup> Калликреинкининовые ингибиторные единицы.

<sup>2</sup> Антитрипсиновые единицы. 1 АтрЕ = 1,33 КИЕ.

140 000. АтрЕ с интервалом в 1 ч (доза зависит от конкретного ЛС), до остановки кровотечения

+

Кальция глюконат в/м или в/в 5—10 мл 1 р/сут, до остановки кровотечения

+

Этамзилат в/м 250 мг 3 р/сут до остановки кровотечения.

## Терапия в послеоперационном периоде

В раннем послеоперационном периоде для профилактики кровотечения показано введение утеротонических средств:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 2 мл, однократно

+

Окситоцин в/в капельно 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно.

**Ввиду значительной опасности развития гнойно-воспалительных заболеваний** в послеоперационном периоде показано введение антибиотиков широкого спектра действия:

Цефазолин в/м 1 г 3—4 р/сут, 5—7 сут или

Цефотаксим в/м 1 г 3—4 р/сут, 5—7 сут.

## Оценка эффективности лечения

Лечение эффективно в случае, если удалось остановить кровотечение, а также сохранить жизнь и здоровье матери и плода.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Кровотечение при ПП требует неотложной помощи, все действия необходимо производить быстро и четко.

При позднем начале лечения и проведении неадекватной гемостатической и кровезамещающей терапии велика опасность развития ДВС-синдрома, что увеличивает опасность для жизни матери и плода.

## Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее часто встречается неадекватная гемостатическая и кровезамещающая терапия.

## Прогноз

Прогноз зависит от срока беременности и своевременности оказания помощи.

При проведении кесарева сечения у женщин с ПП отмечается повышенная кровопотеря.

Вследствие недостаточного развития децидуальной оболочки в области нижнего сегмента матки часто возникает плотное прикрепление, а иногда и истинное приращение предлежащей плаценты.

У женщин с истинным приращением плаценты показано удаление матки.

## Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

### Указатель описаний ЛС

#### Гемостатики

Плазма бесцитратная  
Фибриноген  
Этамзилат

#### Ингибиторы протеаз

Апротинин

#### Ингибиторы фибринолиза

Аминометилбензойная кислота

#### Плазмозамещающие ЛС

Гидроксиэтилкрахмал  
Инфукол ГЭК .....961

#### Спазмолитические ЛС

Дротаверин

#### ЛС, влияющие на тканевой обмен

Магния лактат/пиридоксина гидрохлорид  
Магне В6 .....986  
Магния оротат  
Магнерот .....987

#### Утеротонические ЛС

Динопрост  
Метилэргометрин  
Окситоцин

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) — состояние, при котором плацента отслаивается во время беременности или в родах до рождения плода.

Данная патология опасна для здоровья, а иногда и для жизни женщины и особенно плода.

### Эпидемиология

Частота ПОНРП колеблется от 0,4 до 1,4%.

Материнская смертность при ПОНРП колеблется от 1,6 до 15,6%. Основными причинами гибели являются шок и кровотечение.

Перинатальная смертность при отслойке плаценты колеблется от 20 до 35% и обусловлена внутриутробной гипоксией и «незрелостью» плода.

### Классификация

Единой классификации ПОНРП нет.

При отслойке нормально расположенной плаценты различают:

- отслойку с наружным, или видимым, кровотечением;
- отслойку с внутренним, или скрытым, кровотечением;
- отслойку с комбинированным, или смешанным, кровотечением.

Выделяют **частичную** (прогрессирующую или непрогрессирующую) и **полную** отслойку нормально расположенной плаценты.

По степени тяжести клинической картины различают **легкую**, **средней тяжести** и **тяжелую** формы ПОНРП.

### Этиология и патогенез

Непосредственная причина отслойки плаценты неизвестна. **Факторами риска** ПОНРП являются гипертоническая болезнь, гестоз, пиелонефрит, аллергические состояния, заболевания крови (тромбоцитопения), юный и пожилой возраст первородящих, большое количество родов в анамнезе, аномалии развития

и опухоли матки, многоводие, аутоиммунные состояния, курение, употребление кокаина, алкоголя, наличие короткой пуповины. Отслойка плаценты может произойти в результате наружного поворота плода, амниоцентеза и др.

По мнению разных авторов, ведущим патогенетическим фактором ПОНРП является диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

Отслойка плаценты начинается с гемморрагии в отпадающую оболочку матки (*decidua*). Затем в децидуальной ткани образуется гематома, которая ведет к отслойке, сдавлению и деструкции плаценты, прилегающей к этому участку, что влечет за собой дальнейшее распространение гематомы и появление наружного кровотечения. В некоторых случаях кровь проникает в толщу миометрия, достигая серозной оболочки. Такое патологическое состояние называют **маточно-плацентарной апоплексией, или маткой Кувелера**.

### Клинические признаки и симптомы

Основными симптомами отслойки плаценты являются кровотечение и боль различной степени выраженности.

Незначительная отслойка часто никак не проявляется и распознается только при осмотре материнской поверхности плаценты после ее рождения (обнаруживаются небольшие сгустки крови).

При внутреннем кровотечении (ретроплацентарная гематома) основными симптомами являются боль и гипоксия плода. Боль при отслойке плаценты обусловлена растяжением, а также имбибицией стенки матки кровью, раздражением брюшины. Иногда боли настолько сильные, что сравнимы только с болями перед разрывом матки или при разрыве трубы при внематочной беременности.

При пальпации живота отмечается резкая болезненность, контуры матки сохранены, но часто можно заметить изменение формы и размера матки. Нередко определяются локальная выпуклость и на-

пряженность над местом отслойки плаценты при ее локализации на передней стенке матки.

Из-за болезненности часто не удается пальпировать плод. Двигательная активность плода повышена или ослаблена. Сердцебиение плода определяется как учащенное или уреженное и нередко совсем не выслушивается.

При большой потере крови отмечаются резкие боли в животе различной степени выраженности, явления шока. В развитии шока при отслойке плаценты кроме величины кровопотери важную роль играет поступление тромбопластина из децидуальной оболочки и плаценты в кровотоки матери на месте отслойки плаценты, что вызывает внутрисосудистое свертывание и острое развитие легочного сердца (*cor pulmonale*).

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

О незначительной отслойке нормально расположенной плаценты во время беременности, сопровождающейся невыраженной болью в области матки в отсутствие наружного кровотечения, без специальных методов исследования (УЗИ, МРТ) можно только сделать предположение. Окончательный диагноз устанавливают после родов, когда на материнской поверхности плаценты обнаруживают давление и сгустки крови.

При выраженной клинической картине отслойки плаценты диагноз устанавливают на основании данных анамнеза (внезапность заболевания, резкая боль в области матки, наличие гестоза и пр.) и данных объективного исследования. Матка напряжена, плотной консистенции, асимметричная и резко болезненная на определенном участке. Мелкие части плода не определяются. При аускультации отмечается тахикардия или брадикардия у плода. Кровяные выделения из половых путей в начале заболевания обычно отсутствуют. При влагалитном исследовании часто определяются кровяные выделения (яркие или темные) из половых путей.

Часто наблюдаются изменения гемостазиограммы (снижение уровня антитромбина III, повышение концентрации продуктов деградации фибриногена и др.).

Существенную помощь в диагностике ПОНРП, особенно при скрытом кровотечении, оказывает УЗИ, при котором определяют место отслойки плаценты, размеры ретроплацентарной гематомы, ее структуру. При краевой отслойке плаценты с наружным кровотечением при УЗИ отслойку можно не обнаружить; при этом руководствуются клиническими данными.

### Дифференциальный диагноз

При неярко выраженной клинической картине отслойки плаценты диагноз устанавливают путем исключения других заболеваний. ПОНРП необходимо дифференцировать от ее предлежания, разрыва краевого синуса плаценты, разрыва сосудов пуповины при плевистом прикреплении, разрыва матки и др.

При осмотре влагалища и шейки матки с помощью зеркал можно легко исключить заболевания, вызывающие кровотечения во время беременности и родов (разрыв варикозно расширенных вен влагалища, рак шейки матки и др.).

### Клинические рекомендации

Терапия ПОНРП должна быть направлена на лечение заболевания, послужившего причиной отслойки (артериальная гипертония, гестоз и др.), снятие тонуса матки, коррекцию гемостаза, борьбу с анемией и шоком.

Выбор метода терапии ПОНРП зависит от массивности и величины кровопотери, общего состояния беременной (роженицы), состояния плода, времени возникновения кровотечения (во время беременности, в родах), вида кровотечения (скрытое, наружное), состояния родовых путей (степень раскрытия шейки матки), состояния гемостаза и др.

Основными показателями в выборе метода лечения при преждевременной от-

слойке плаценты являются выраженность кровотечения, а также состояние матери и плода.

### Тактика ведения беременности

**При отслойке плаценты во время беременности при сроке до 34—35 недель**, если состояние беременной и плода значительно не страдает, нет наружного и внутреннего кровотечения, возможно проведение консервативного лечения, которое включает постельный режим, ультразвуковой контроль, контроль состояния свертывающей системы крови, назначение спазмолитических, гемостатических средств:

Дротаверин, 2% р-р, в/м или в/в  
2—4 мл 2—3 р/сут, до нормализации тонуса матки

+

Магния лактат/пиридоксина гидрохлорид внутрь 2 табл. 2 р/сут, длительно

+

Этамзилат, 12,5% р-р, в/в или в/м  
2—4 мл, однократно, затем 2 мл через каждые 4—6 ч, до прекращения кровяных выделений.

Назначают также поливитамины, препараты железа, антигеморрагические средства.

**При отслойке плаценты нельзя использовать β-миметики!**

### Тактика ведения родов (выбор метода родоразрешения)

При выраженной клинической картине отслойки плаценты во время беременности (кровотечение, подозрение на маточно-плацентарную апоплексию, резко выраженный болевой синдром, гипоксия плода) показано родоразрешение путем кесарева сечения.

При наличии матки Кувелера после кесарева сечения показана экстирпация матки без придатков в связи с опасностью кровотечения в послеоперационном периоде вследствие коагулопатии и гипотонии матки.

Если беременная находится в первом периоде родов, выраженное кровотечение отсутствует, состояние женщины и плода



удовлетворительное, то показано вскрытие плодного пузыря. Роды следует вести под постоянным мониторным контролем. Не рекомендуется с целью усиления родовой деятельности использовать окситоцин.

Если в процессе родов усиливается кровотечение, отмечаются признаки страдания матери и плода и нет условий для быстрого родоразрешения через естественные родовые пути, то показано родоразрешение путем кесарева сечения.

Во втором периоде родов основным признаком отслойки плаценты является острая гипоксия плода. При наличии условий показано срочное родоразрешение путем наложения акушерских щипцов или вакуум-экстрактора, а при тазовом предлежании плода — его экстракция.

При ведении родов через естественные родовые пути с профилактической целью показано введение утеротонических средств в последовом и раннем послеродовом периодах.

Во время кесарева сечения по поводу ПОНРП, особенно при наличии изо- и гипокоагуляции, с гемостатической целью показано введение бесцитратной плазмы. При выраженной кровопотере показана трансфузия эритроцитарной массы, а также кровезамещающих растворов.

### Терапия в послеродовом периоде

**При кровотечении после родов через естественные родовые пути**, обусловленном нарушением свертываемости крови и нарушением сократительной способности матки, показано введение утеротонических средств:

■ Динопрост в/в капельно или в шейку матки 5 ЕД, однократно **или**  
 Окситоцин 5—10 ЕД в/в капельно или в шейку матки, однократно

+

■ Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в капельно 1 мл в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно.

Для остановки коагулопатического кровотечения вводят:

■ Аминометилбензойная кислота в/в 50—100 мг или в/м 100 мг,

■ затем дозы подбираются индивидуально

+

■ Апротинин в/в капельно 50 000—100 000 ЕД до 5 р/сут или 25 000 ЕД 3 р/сут (в зависимости от конкретного ЛС)

+

■ Гидроксипрохлорид

+

■ Криопреципитат

+

■ Плазма бесцитратная

+

■ Фибриноген в/в капельно 250—500 мл (1—2 г) 1—2 р/сут.

При тромбоцитопении показано введение тромбоцитарной массы.

Лечение продолжают до остановки кровотечения.

### Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения заключается в снятии повышенного тонуса матки, остановке кровотечения, нормализации состояния плода.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

При массивной кровопотере существует опасность развития ДВС-синдрома.

### Ошибки и необоснованные назначения

При отслойке нормально расположенной плаценты противопоказано назначение β-адреномиметиков.

### Прогноз

Прогноз зависит от срока беременности, сопутствующей патологии, величины отслойки плаценты и своевременности оказания помощи.

# Кровотечение в последовом периоде

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС

Амоксициллин/клавуланат

Панклав .....1008

Ранклав .....1015

Ампициллин

Ампициллин/оксациллин

Гентамицин

Линкомицин

Метронидазол

Цефазолин

### Гемостатики

Плазма бесцитратная

Этамзилат

### Ингибиторы протеаз

Апротинин

### Ингибиторы фибринолиза

Аминометилбензойная кислота

Транексамовая кислота

### Коллоидные растворы

Декстран, средняя

молекулярная

масса 30 000—40 000

### Кровезаменители

Альбумин

### Плазмозамещающие ЛС

Гидроксиэтилкрахмал

Инфукол ГЭК .....961

### Препараты кальция

Кальция глюконат

### Противоанемические ЛС

Железа (III) гидроксид

полимальтозат

Железа глюконат/марганца

глюконат/меди глюконат

Тотема .....1031

Железа сульфат/аскорбиновая

кислота

Сорбифер Дурулес

Тардиферон .....1029

Железа сульфат/фолиевая

кислота

Гино-Тардиферон .....947

Железа сульфат/фолиевая

кислота/цианкобаламин/

аскорбиновая кислота

Ферро-Фольгамма .....1041

Фолиевая кислота

Цианкобаламин

### Регуляторы

водно-электролитного

баланса и КОС

Натрия хлорид

### Утеротонические ЛС

Диноппрост

Метилэргометрин

Окситоцин

Кровотечение в последовом периоде — это кровотечение до рождения последа.

## Эпидемиология

Частота кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах колеблется от 2,5 до 8%. В 20—45% случаев акушерские кровотечения являются причиной гибели женщин.

## Классификация

Кровопотерю в последовом и раннем послеродовом периодах можно подразделить на:

- **физиологическую** — до 10% ОЦК (менее 0,5% массы тела), т.е. менее 500 мл;
- **патологическую** — превышающую 10% ОЦК (более 0,5% массы тела), т.е. 500 мл и более;
- **массивную** — превышающую 25—30% ОЦК (более 1% массы тела), т.е. 1000 мл и более.

## Этиология и патогенез

Кровотечение в последовом периоде может быть обусловлено нарушением отделения плаценты, частичным плотным прикреплением или истинным приращением плаценты, нарушением выделения последа, вызванным гипотонией матки или ущемлением последа вследствие спазма шейки матки, разрывами мягких родовых путей.

## Клинические признаки и симптомы

Кровотечение, обусловленное нарушением отделения плаценты или частичным плотным ее прикреплением, характеризуется обильными кровяными выделениями в период, когда вся плацента находится в полости матки.

Кровотечение при разрывах мягких родовых путей характеризуется появлением ярких кровяных выделений сразу после выделения последа. Несмотря на кровотечение, матка плотная, хорошо сократившаяся; введение сокращающих матку средств не прекращает и не уменьшает кровопотерю.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностику кровотечения, возникшего в результате задержки плаценты в полости матки, осуществляют с помощью наружных методов (признаки Шредера, Чукалова—Кюстнера, Альфельда, Довженко).

Диагностику кровотечения, возникшего в результате травмы мягких родовых путей, осуществляют путем осмотра наружных половых органов и исследования с помощью зеркала шейки матки и стенок влагалища.

## Дифференциальный диагноз

Кровотечение, возникшее в результате разрывов шейки матки и мягких родовых путей, следует дифференцировать от кровотечений, связанных с нарушением отделения плаценты и выделения последа, частичным плотным прикреплением или приращением плаценты, гипотонией матки, нарушениями гемостаза.

## Клинические рекомендации

В случае появления кровяных выделений в послеродовом периоде при наличии признаков полного отделения плаценты с целью ускорения выделения последа показано применение приема Абуладзе или Креде—Лазаревича.

В отсутствие признаков полного отделения плаценты и кровопотери, достигающей 250—300 мл, показано ручное отделение плаценты и выделение последа. После выделения последа вводят сокращающие матку средства, проводят инфузионную терапию и возмещение кровопотери. Показано введение антибиотиков.

При истинном приращении плаценты ручное отделение неэффективно. Необходимо произвести лапаротомию, надвлагалищную ампутацию или экстирпацию матки в зависимости от места локализации плаценты.

### Общие принципы ведения родов:

- коррекция гемодинамических нарушений;
- устранение источника кровотечения путем ампутации или экстирпации матки;
- купирование коагулопатии/кровотечения;
- заместительная терапия факторами свертывания крови и их ингибиторами.

**Профилактика кровотечений** в последовом и раннем послеродовом периодах включает в себя:

- своевременное лечение воспалительных заболеваний, борьбу с искусственными абортами и невынашиванием;
- рациональное ведение беременности, профилактику гестозов и осложнений беременности;
- правильную оценку акушерской ситуации в родах, оптимальную регуляцию родовой деятельности, обезболивание родов и своевременное решение вопроса об оперативном родоразрешении;
- рациональное ведение последового и раннего послеродового периодов, профилактическое введение медикаментозных средств, вызывающих сокращение матки, в конце периода изгнания, в последовом и раннем послеродовом периодах;
- после рождения ребенка обязательно являются опорожнение мочевого пузыря, лед на нижние отделы живота после рождения последа, периодический наружный массаж матки, тщательный учет теряемой крови и оценка общего состояния родильницы.

Лечение должно быть комплексным и заключаться в остановке кровотечения, возмещении кровопотери и терапии ее последствий, коррекции гемостаза, профилактике гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде.

### Терапия утеротоническими средствами

Динопрост в/в капельно 1 мл (5 мг)  
в 500 мл 5% р-ра декстрозы или  
500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида,  
однократно

+

+  
 Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл, однократно

+  
 Окситоцин в/в капельно 1 мл (5 ЕД) в 500 мл 5% р-ра декстрозы или 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно.

### Гемостатическая и кровезамещающая терапия

Альбумин, 5% р-р, в/в капельно 200—400 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+  
 Аминометилбензойная кислота в/в 50—100 мг 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+  
 Апротинин в/в капельно 50 000—100 000 ЕД до 5 р/сут или 25 000 ЕД 3 р/сут (в зависимости от конкретного ЛС), длительность терапии определяют индивидуально

+  
 Гидроксиэтилкрахмал, 6% или 10% р-р, в/в капельно 500 мл 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+  
 Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000 в/в капельно 400 мл 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+  
 Кальция глюконат, 10% р-р, в/в 10 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+  
 Плазма бесцитратная в/в 250 мл 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+  
 Транексамовая кислота в/в 500 мг 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

+  
 Этамзилат, 0,125% р-р, в/в 2—4 мл 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

По показаниям применяют эритроцитарную и тромбоцитарную массу.

Гемостатическую терапию проводят до остановки кровотечения.

### Антибактериальная терапия

Для профилактики развития гнойно-воспалительных осложнений при кровотечении в последовом периоде назначают антибактериальные ЛС:

Амоксициллин/клавуланат в/м 1/0,2 г 3 р/сут, 7 сут **или**

Ампициллин в/м 0,25—0,5 г 4 р/сут, 7 сут **или**

Ампициллин/оксациллин в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут **или**

Гентамицин в/м 80 мг 2 р/сут, 7 сут **или**

Линкомицин в/м 0,6 г 2 р/сут, 7 сут **или**

Метронидазол, 0,5% р-р, в/в капельно 100 мл 2 р/сут, 7 сут **или**

Цефазолин в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут.

### Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают противоанемические средства:

Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+  
 Фолиевая кислота внутрь 0,5—1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+  
 Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

---

### **Оценка эффективности лечения**

---

Лечение является эффективным при остановке кровотечения и сохранении жизни и здоровья матери и плода.

---

### **Осложнения и побочные эффекты лечения**

---

При большой кровопотере существует опасность развития ДВС-синдрома.

---

### **Ошибки и необоснованные назначения**

---

Необходимо проводить адекватную кровезамещающую и противоанемическую терапию.

---

### **Прогноз**

---

Прогноз зависит от величины кровопотери и сопутствующей патологии.

# Кровотечение в раннем послеродовом периоде

## Указатель описаний ЛС

### Антианемические ЛС

Железа (III) гидроксид  
 полимальтозат  
 Железа глюконат/марганца  
 глюконат/меди глюконат  
*Тотема* .....1031  
 Железа сульфат/аскорбиновая  
 кислота

*Сорбифер Дурулес*  
*Тардиферон* .....1029

Железа сульфат/фолиевая  
 кислота  
*Гино-Тардиферон* .....947

Железа сульфат/фолиевая  
 кислота/цианокобаламин/  
 аскорбиновая кислота  
*Ферро-Фольгамма* .....1041

Фолиевая кислота  
 Цианокобаламин

### Гемостатики

Плазма бесцитратная  
 Этамзилат

### Ингибиторы протеаз

Апротинин

### Ингибиторы фибринолиза

Аминометилбензойная кислота  
 Транексамовая кислота

### Коллоидные растворы

Декстран, средняя  
 молекулярная  
 масса 30 000—40 000

### Кровезаменители

Альбумин

### Плазмозамещающие ЛС

Гидроксиэтилкрахмал  
*Инфукол ГЭК* .....961

### Препараты кальция

Кальция глюконат

### Регуляторы

### водно-электролитного баланса и КОС

Натрия хлорид

### Утеротонические ЛС

Динопрост  
 Метилэргометрин  
 Окситоцин

*Кровотечение, обусловленное задержкой*

*частей плаценты* .....165

*Гипотония и атония матки* .....165

*Кровотечение вследствие коагулопатии* .....166

**Кровотечение в раннем послеродовом периоде — это кровотечение, возникшее в первые 2 ч после родов.**

**Гипотония матки** — слабость сократительной способности матки и недостаточный ее тонус.

**Атония матки** — полная потеря тонуса и сократительной способности матки, которая не отвечает на медикаментозную и другую стимуляцию.

## Эпидемиология

☒ *См. подглаву «Кровотечение в последовом периоде».*

## Классификация

☒ *См. подглаву «Кровотечение в последовом периоде».*

## Этиология и патогенез

Кровотечение в раннем послеродовом периоде может быть обусловлено задержкой частей плаценты в полости матки, гипо- и атонией матки, нарушением свертывающей системы крови, разрывом матки.

Причинами гипо- и атонических кровотечений являются нарушения сократительной способности миометрия вследствие родов (гестозы, соматические заболевания, эндокринопатии, рубцовые изменения миометрия и др.).

Причинами кровотечения при нарушениях системы гемостаза могут быть как имеющиеся до беременности врожденные и приобретенные дефекты системы гемостаза (тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Виллебранда, ангиогемофилия), так и различные виды акушерской патологии, способствующие развитию ДВС-синдрома и возникновению кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде. В основе развития нарушений свертывания крови тромбогеморраги-

ческого характера лежат процессы патологической активации внутрисосудистого свертывания крови.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

**Кровотечение, обусловленное задержкой частей плаценты**, характеризуется обильными кровавыми выделениями со сгустками, большими размерами послеродовой матки, периодическими ее расслаблениями и обильными выделениями крови из половых путей.

**При гипотонии матки** кровотечение характеризуется волнообразностью. Кровь выделяется порциями в виде сгустков. Матка дряблая, сокращения ее редкие, короткие. В полости накапливаются сгустки крови, вследствие чего матка увеличивается, теряет нормальный тонус и сократительную способность, но все же отвечает на обычные раздражители сокращениями.

Сравнительно небольшие размеры дробной кровопотери (150—300 мл) обеспечивают временную адаптацию роженицы к развивающейся гиповолемии. АД остается в пределах нормальных значений. Отмечается бледность кожных покровов, нарастающая тахикардия.

При недостаточном лечении в раннем начальном периоде гипотонии матки тяжесть нарушений ее сократительной функции прогрессирует, лечебные мероприятия становятся менее эффективными, объем кровопотери возрастает, нарастают симптомы шока, развивается ДВС-синдром.

**Атония матки** — чрезвычайно редкое осложнение. При атонии матка полностью теряет тонус и сократительную способность. Нервно-мышечный аппарат ее не отвечает на механические, термические и фармакологические раздражители. Матка дряблая, плохо контурируется через брюшную стенку. Кровь вытекает широкой струей или выделяется большими сгустками. Общее состояние роженицы прогрессивно ухудшается. Быстро про-

грессирует гиповолемия, развивается геморрагический шок, ДВС-синдром. При продолжающемся кровотечении может наступить смерть роженицы.

В практической деятельности акушера-гинеколога деление кровотечений на гипотонические и атонические носит условный характер в связи со сложностью дифференциальной диагностики.

**При нарушении системы гемостаза** клиническая картина характеризуется развитием коагулопатического кровотечения. В условиях глубокого дефицита факторов свертывания образование гемостатических тромбов затруднено, сгустки крови разрушаются, кровь жидкая.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

**При кровотечении, обусловленном задержкой частей плаценты**, диагноз основывается на данных тщательного осмотра плаценты и оболочек после рождения последа. При наличии дефекта или сомнений в целостности плаценты показано ручное обследование послеродовой матки и удаление задержавшихся частей плаценты.

Диагноз **гипотонического и атонического кровотечения** ставят на основании результатов физикального обследования и клинической картины.

Диагноз **коагулопатических кровотечений** основывается на показателях гемостаза (отсутствие тромбоцитов, наличие высокомолекулярных фракций продуктов деградации фибрина/фибриногена).

---

## Дифференциальный диагноз

---

**Кровотечение, возникшее в результате задержки частей плаценты в полости матки**, следует дифференцировать с кровотечением, связанным с гипотонией и атонией матки, нарушением свертывающей системы крови, разрывом матки.

**Гипотонию и атонию матки** обычно дифференцируют от травматических повреждений мягких родовых путей. Сильное кровотечение при большой, расслаб-

ленной, плохо контурируемой через переднюю брюшную стенку матке свидетельствует о гипотоническом кровотечении; кровотечение при плотной, хорошо сократившейся матке указывает на повреждения мягких тканей родовых путей.

Дифференциальный диагноз при **коагулопатиях** следует проводить с маточными кровотечениями другой этиологии.

### Кровотечение, обусловленное задержкой частей плаценты

При задержке в матке частей плаценты показано их удаление.

### Гипотония и атония матки

При нарушении сократительной способности матки в раннем послеродовом периоде при кровопотере, превышающей 0,5% массы тела (350—400 мл), должны быть использованы все средства борьбы с этой патологией:

- опорожнение мочевого пузыря мягким катетером;
- наружный массаж матки;
- применение холода на нижние отделы живота;
- использование средств, усиливающих сокращение миометрия;
- ручное обследование стенок полости послеродовой матки;
- клеммы на параметрий по Бакшееву;
- при неэффективности проведенных мероприятий обоснованы лапаротомия и экстирпация матки.

При продолжающемся кровотечении показана эмболизация сосудов малого таза или перевязка внутренних подвздошных артерий.

Важное значение при лечении гипотонического кровотечения имеют своевременно начатая инфузионная терапия и возмещение кровопотери, применение средств, улучшающих реологические свойства крови и микроциркуляцию, предупреждающих развитие геморрагического шока и коагулопатических нарушений.

### Терапия утеротоническими средствами

**Динопрост** в/в капельно 1 мл (5 мг) в 500 мл 5% р-ра декстрозы или 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно

+

**Метилэргометрин**, 0,02% р-р, в/в 1 мл, однократно

+

**Окситоцин** в/в капельно 1 мл (5 ЕД) в 500 мл 5% р-ра декстрозы или 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно.

### Гемостатическая и кровезамещающая терапия

**Альбумин**, 5% р-р, в/в капельно 200—400 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

**Аминометилбензойная кислота** в/в 50—100 мг 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

**Апротинин** в/в капельно 50 000—100 000 ЕД до 5 р/сут или 25 000 ЕД 3 р/сут (в зависимости от конкретного ЛС), длительность терапии определяют индивидуально

+

**Гидроксизтилкрахмал**, 6% или 10% р-р, в/в капельно 500 мл 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

**Декстран**, средняя молекулярная масса 30 000—40 000 в/в капельно 400 мл 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

**Кальция глюконат**, 10% р-р, в/в 10 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

**Плазма бесцитратная** в/в 250 мл 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

**Транексамовая кислота** в/в 500 мг 1—2 р/сут, длительность



терапии определяют индивидуально

+

Этамзилат, 0,125% р-р, в/в 2—4 мл 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

По показаниям применяют эритроцитарную и тромбоцитарную массу.

Гемостатическую терапию проводят до остановки кровотечения.

### Противоанемическая терапия

Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

Фолиевая кислота внутрь 0,5—1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

### Кровотечение вследствие коагулопатии

При коагулопатиях показана их коррекция в зависимости от имеющихся изменений.

### Оценка эффективности лечения

☒ См. подглаву «Кровотечение в после-довом периоде».

### Осложнения и побочные эффекты лечения

☒ См. подглаву «Кровотечение в после-довом периоде».

### Ошибки и необоснованные назначения

☒ См. подглаву «Кровотечение в после-довом периоде».

### Прогноз

☒ См. подглаву «Кровотечение в после-довом периоде».

# Глава 17. Осложнения в послеродовом периоде

Гипогалактия и агалактия .....	168
<b>Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания .....</b>	<b>172</b>
Послеродовой эндометрит .....	174
Послеродовой тромбофлебит .....	180
Послеродовой мастит ..	188
Перитонит .....	192
Сепсис .....	199
Септический шок .....	206

**Послеродовым** называется период, в течение которого у родильниц заканчивается обратное развитие (инволюция) тех органов и систем, которые подверглись изменениям в связи с беременностью и родами. Обычно этот период продолжается 6—8 недель. Первые два часа после родов называют **ранним послеродовым периодом**.

Процессы, происходящие в организме женщины при неосложненном течении послеродового периода, являются физиологическими, поэтому родильницу принято считать здоровой женщиной. Однако необходимо учитывать ряд особенностей течения послеродового периода, связанных с лактацией, наличием раневой поверхности на месте плацентарной площадки, снижением защитных свойств организма матери.

В ранний послеродовой период существует угроза возникновения кровотечения из-за нарушения гемостаза в сосудах плацентарной площадки, нарушения сократительной активности матки и травматизации мягких родовых путей. В поздний послеродовой период может замедляться сокращение матки (субинволюция матки), нарушаться процесс образования и отделения молока, могут развиваться гнойно-воспалительные заболевания, такие как послеродовой эндометрит, послеродовой тромбофлебит, послеродовой мастит, перитонит, сепсис или септический шок.

Для профилактики осложнений в послеродовом периоде необходимо тщательное наблюдение за роженицами, строгое соблюдение правил асептики и антисептики, раннее прикладывание к груди и соблюдение соответствующего режима дня и питания.

# Гипогалактия и агалактия

## Указатель описаний ЛС

### Белково-витаминные пищевые добавки

#### Витамины

#### и витаминоподобные ЛС

3,5,7,3'4'-Пентаоксифлавон<sup>1</sup>

Поливитаминовые комплексы

Компливит «Мама» . . . . .975

Элевит Пронаталь . . . . .1051

### Гомеопатические препараты

#### Гонадотропины

Гормональное ЛС, получаемое

из передней доли гипофиза

крупного и мелкого рогатого

скота (стимулятор лактации)<sup>2</sup>

Тиреоидин

#### ЛС, регулирующие

#### метаболические процессы

Маточное молочко

#### Противорвотные ЛС

Метоклопрамид

#### Утеротонические ЛС

Окситоцин

#### Фитопрепараты

Грудное молоко — идеальная пища для ребенка первого года жизни. Оно содержит все питательные вещества, необходимые ребенку, которые быстро и легко усваиваются. Его состав максимально сбалансирован; в достаточном количестве в него входят наиболее подходящие ребенку белки, лактоза и жиры, аминокислоты, витамины и минеральные вещества, ферменты, гормоны, факторы роста. Грудное молоко не только стерильно, но и обеспечивает ребенку уникальную защиту от инфекции, аллергии, а также стимулирует развитие собственной иммунной системы.

Наиболее частыми патологическими состояниями недостаточности лактационной функции женщин после родов является гипогалактия и реже — агалактия.

**Гипогалактия — сниженная секреторная функция молочной железы.**

**Агалактия — неспособность к лактации вследствие врожденного отсутствия железистых элементов молочной железы.**

## Эпидемиология

Гипогалактия как самостоятельное нарушение лактации служит причиной перевода до 43% детей на искусственное вскармливание. В Москве естественное вскармливание получают 54% детей первого месяца жизни и лишь 34% детей в возрасте 3 месяцев. Гипогалактия — очень распространенная патология среди кормящих матерей. Частота ее колеблется в пределах 24—47%, а при отдельных патологиях достигает 80%. Агалактия встречается гораздо реже, и частота ее составляет 2—3%.

## Классификация

Различают следующие варианты лактации:

- нормогалактия;
- гипергалактия;
- полигалактия;
- гипогалактия (первичная, вторичная);
- агалактия.

В зависимости от выраженности дефицита молока различают 4 степени гипогалактии:

- 1-я — дефицит молока по отношению к потребностям ребенка не превышает 25%;
- 2-я — дефицит молока составляет 25—50%;

<sup>1</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Кверцетин.

<sup>2</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Лактин.

- 3-я — дефицит молока 50—75%;
- 4-я — дефицит молока превышает 75%.

## Этиология и патогенез

Причины и факторы риска развития **гипогалактии** многообразны. Чаще они связаны с заболеваниями матери («материнский» фактор).

Гипогалактия обусловлена, прежде всего, анатомическими изменениями в молочной железе вследствие гипоплазии железистой ткани молочной железы, нарушениями секреции ЛГ и ФГС, экскреции эстрогенов и гестагенов, функции гипофиза, недостаточной выработкой пролактина.

Различают первичную и вторичную гипогалактию. **Первичная гипогалактия** вызывается нервными и гормональными расстройствами женского организма. К ним относятся заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы и др.), функциональная неполноценность при инфантилизме, «семейная» гипогалактия. Первичная гипогалактия чаще возникает у женщин после кесарева сечения вследствие отсутствия родовой доминанты, большей кровопотери, позднего прикладывания к груди, а также после преждевременных родов (в этом случае играют роль сопутствующие осложнения беременности и родов и слабость сосательного рефлекса).

**Вторичная гипогалактия** чаще всего является следствием нерационального образа жизни, неправильной техники кормления грудью, физических и эмоциональных перегрузок. Она также может быть вызвана заболеваниями матери (кроме нейроэндокринных), осложнениями беременности, родов и послеродового периода.

Помимо перечисленных факторов, влияющих на лактацию, следует отметить и генетическую причину. Существует «семейная» особенность лактации, передающаяся по наследству от матери дочери.

В меньшей степени гипогалактия зависит от состояния ребенка — «детский» фактор. К нему относятся недостаточность

сосательного рефлекса у новорожденного, что связано в первую очередь с недоношенностью, позднее прикладывание ребенка к груди, аэрофагия (объем заглатывания воздуха превышает 10% от объема желудка, наполненного молоком), аномалии развития новорожденного (дефекты неба и верхней губы), дефекты ферментной системы, которые не позволяют расщепляться компонентам грудного молока (галактоземия, фенилкетонурия).

Развитие **агалактии** связано с неспособностью к лактации вследствие врожденного отсутствия элементов молочной железы, что обусловлено генетическими факторами, нарушениями пубертатного периода, эндокринными заболеваниями, в т.ч. патологией функции гипофиза.

## Клинические признаки и симптомы

При нормальной лактации (**нормогалактии**) на 2—3-и сутки после родов наблюдается равномерное нагрубание молочных желез и выделение молозива, а затем — молока. При нормогалактии молочные железы, как правило, хорошо развиты, имеют мелко- или крупносетчатый сосудистый рисунок.

**Ранняя гипогалактия** развивается в первые 10 дней послеродового периода.

**Поздняя гипогалактия** возникает спустя 10 дней после родов и более.

У рожениц при гипогалактии обычно имеется недоразвитие молочных желез, при пальпации определяется плохо развитая железистая ткань, отсутствует нагрубание, при надавливании на молочную железу плохо выделяется молоко, общее количество молока, определяемое по формуле Финкельштейна, недостаточное.

Отдельно выделяют **гипогалактические кризы**. Они возникают у большинства кормящих женщин, могут повторяться с интервалом 28—30 дней и проявляются снижением секреции молока в течение нескольких дней. Кризы имеют физиологический характер и обусловлены циклической гормональной активностью женского организма.

Для определения суточного количества молока, необходимого ребенку в первые 7—8 дней жизни, целесообразно использовать **формулу Финкельштейна**:

$X = (70 \text{ или } 80) \times (N - 1)$ , где  $X$  — суточная потребность в молоке,  $N$  — день жизни ребенка.

При массе ребенка 3200 г и меньше используется коэффициент 70, а при большей массе — 80.

Начиная со 2-й недели жизни ребенка необходимое суточное количество молока определяют **объемным методом**:

- в возрасте 2—6 недель —  $1/5$  массы тела;
- в возрасте 1,5—4 месяца —  $1/6$  массы тела;
- в возрасте 4—6 месяцев —  $1/7$  массы тела.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз гипогалактии устанавливают на основании жалоб родильницы, данных осмотра и пальпации молочных желез.

Среди объективных тестов, характеризующих уровень лактации, практическую значимость имеет определение суточного количества молока, которое рассчитывают путем суммирования количества сцеженного и высосанного ребенком (контрольное взвешивание) молока.

Ряд методов ранней диагностики гипогалактии основан на определении концентрации и соотношения в крови пролактина и эстрогенов. Цитологический анализ секрета молочной железы также используют для постановки диагноза. При недостаточной лактации соматические клетки имеют меньшие размеры.

Ультразвуковое сканирование молочной железы позволяет выделять 3 вида ее строения: железистая, жировая и смешанная. При железистом типе секреция молока более выражена, при жировом типе прогноз наиболее неблагоприятный.

С целью диагностики гипогалактии используют также термографию. Основным термографическим показателем, определяющим функциональную активность молочной железы, является степень ее

васкуляризации. Выделены 3 типа сосудистого рисунка: крупносетчатый, мелкосетчатый и магистральный. При крупносетчатом сосудистом рисунке прогноз для полноценной лактации наиболее благоприятный, при магистральном типе риск развития гипогалактии высокий.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику гипогалактии проводят с лактостазом и маститом.

### Клинические рекомендации

Важную роль играет профилактика нарушений лактации.

В 1990 г. участниками совещания ВОЗ были выработаны **10 принципов успешного грудного вскармливания**:

- обучать весь медико-санитарный персонал необходимым навыкам для осуществления грудного вскармливания;
- информировать всех беременных о преимуществах и методах грудного вскармливания;
- помогать матерям осуществлять грудное вскармливание в первые часы после родов;
- показывать матерям, как кормить грудью и как сохранить лактацию, даже если они отделены от своих детей;
- не давать новорожденным иной пищи или питья, кроме грудного молока, за исключением строгих медицинских показаний;
- практиковать совместное пребывание матери и новорожденного;
- поощрять грудное вскармливание по требованию;
- не давать новорожденным, находящимся на грудном вскармливании, никаких искусственных средств;
- поощрять создание групп поддержки грудного вскармливания.

Раннее прогнозирование гипогалактии и выделение групп риска ее развития имеет существенное значение в организации мероприятий по профилактике и коррекции.

**Для нормального становления лактации** в послеродовом периоде необходимо:

- ранее прикладывание к груди (в первые 2 ч после родов);
- совместное пребывание матери и ребенка, что позволяет установить психоэмоциональный контакт, а также кормление по требованию;
- психотерапия (формирование доминанты на лактацию, разъяснение преимуществ грудного вскармливания);
- обучение технологии правильного кормления и сцеживания;
- профилактика трещин и ссадин сосков;
- соблюдение режима дня и питания кормящей матери (полноценный отдых 8 ч в день, энергетическая ценность рациона должна составлять не менее 3500 ккал, в рацион необходимо включить молочные продукты, мясо, фрукты, овощи; объем жидкости должен составлять не менее 1,5 л; следует избегать острых приправ и пряностей). Пищу следует принимать 5—6 раз в день, желательно за 30 мин до кормления.

**С целью стимуляции лактации** широко используют комплексные гомеопатические препараты «Млекоин» и «Агнус-плюс», включающие в себя крапиву, ветреницу, баранью траву. Широко применяется также фитотерапию: смесь хмеля, крапивы, укропа, тмина, фенхеля, аниса. Смеси можно готовить самим или пользоваться готовыми фиточаями «Лактовит», «Лактогон». Иногда принимают никотиновую кислоту за 15 мин до кормления.

**При недостаточной эффективности гомеопатических или растительных ЛС:**

■	Гормональное ЛС, получаемое из передней доли гипофиза крупного и мелкого рогатого скота (стимулятор лактации), в/м 100 ЕД 1—2 р/сут, 6 сут
+	
■	Маточное молочко сублингвально 10 мг 3 р/сут, 10—15 сут
+	
■	Метоклопрамид в/м 2 мл 2—3 р/сут, 6 сут
+	
■	Окситоцин в/м 1 мл (5 ЕД) 2 р/сут, 6 сут
+	
■	3,5,7,3'4'-Пентаоксифлавоны внутрь 1 табл. 3 р/сут за 30 мин до кормления, 6 сут
+	
■	Тиреоидин внутрь 0,025 г 3 р/сут, 7 сут.

Пациенткам с пониженным содержанием белка в сыворотке крови рекомендуются с целью коррекции гипогалактии белково-витаминные пищевые добавки «Мама Плюс», «Млечный путь», «Фемиллак», «Энфи Мама».

---

## Оценка эффективности лечения

---

Появление у женщины достаточного количества молока.

---

## Прогноз

---

При правильной психологической подготовке роженицы прогноз благоприятный.

## Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания

**Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) — болезни, наблюдаемые у женщин в послеродовом периоде (от момента выделения последа до конца 6-й недели), непосредственно связанные с беременностью и родами и обусловленные инфекцией, преимущественно бактериальной.**

Послеродовые ГВЗ являются одной из актуальных проблем современного акушерства. Разработка и совершенствование методов диагностики, комплексной рациональной терапии и профилактики привели в последние годы к уменьшению частоты тяжелых клинических форм послеродовой инфекции (сепсис, перитонит, гнойный мастит), снижению их удельного веса в структуре смертности беременных, рожениц и родильниц. Вместе с тем отсутствует тенденция к уменьшению частоты наиболее распространенных ГВЗ — эндометрита, раневой инфекции, пиелонефрита у беременных и родильниц.

Возросшая частота кесарева сечения у женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией, индуцированной беременностью, привычным невынашиванием привела к увеличению количества осложнений послеоперационного и послеродового периодов. ГВЗ после кесарева сечения развивается в 8—10 раз чаще, чем после самопроизвольных родов.

Инфекционный процесс в матке после оперативного родоразрешения отличается тяжелым и длительным течением, может сопровождаться воспалительными изменениями швов на матке, привести к развитию перитонита или к генерализации инфекции.

Распространению инфекции способствуют хронические или острые экстрагенитальные заболевания во время беременности и в родах, инфицирование во время родового акта (затяжные роды, длительный безводный промежуток, родовой травматизм).

Основными возбудителями послеродовых ГВЗ в настоящее время являются условно-патогенные микроорганизмы — аэробные и неспорообразующие анаэробные бактерии, встречающиеся, как правило, в различных ассоциациях. Возросла роль стрептококков группы В, а также хламидий, микоплазм, вирусов и других возбудителей инфекций, передающихся половым путем, что связано с увеличением распространенности этих заболеваний.

Часто послеродовые ГВЗ являются проявлением внутрибольничной инфекции.

В настоящее время в отечественной литературе наиболее принята классификация послеродовых инфек-

ционных заболеваний Сазонова—Бартельса. Согласно этой классификации, различные формы послеродовой инфекции родовых путей рассматриваются как отдельные этапы единого динамического процесса, в котором тяжелые формы послеродовых заболеваний, как правило, развиваются из локализованных (эндометриит, раневая инфекция, мастит):

- **первый этап** — инфекция ограничена областью родовой раны: послеродовой эндометриит, послеродовая язва;
- **второй этап** — инфекция распространяется за пределы родовой раны, но ос-

тается локализованной: метрит, параметрит, ограниченный тромбофлебит (метрофлебит, тазовый тромбофлебит, тромбофлебит нижних конечностей);

- **третий этап** — дальнейшее распространение инфекции: перитонит, прогрессирующий тромбофлебит;
- **четвертый этап** — генерализация инфекции: сепсис без метастазов (септицемия), сепсис с метастазами (септикопиемия), септический шок.

Ранняя диагностика и рациональная терапия локализованных форм ГВЗ способствуют предупреждению дальнейшего их поэтапного распространения.



# Послеродовой эндометрит

## Указатель описаний ЛС

### Антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота

Дипиридамол

Пентоксифиллин

### Антикоагулянты

Гепарин натрий

Далтепарин натрий

Надропарин кальций

Эноксапарин натрий

*Клексан* ..... 967

### Антимикробные ЛС

Амоксициллин/клавуланат

*Панклав* ..... 1008*Ранклав* ..... 1015

Ампициллин/сульбактам

Гентамицин

Имипенем/циластатин

Клиндамицин

*Клиндацин* ..... 975

Левифлоксацин

*Таваник* ..... 926*Элефлокс* ..... 951

Линкомицин

Меропенем

Метронидазол

Нетилмицин

Офлоксацин

*Заноцин* ..... 957*Заноцин ОД* ..... 957

Цефоперазон

Цефоперазон/сульбактам

Цефтазидим

Цефтриаксон

Цефуроским

Цефуроским аксетил

Ципрофлоксацин

*Ципролет* ..... 1048*Цифран ОД* ..... 1049

Ципрофлоксацин/тинидазол

*Цифран СТ* ..... 1050

### Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых

#### рецепторов

Дифенгидрамин

Кетотифен

Лоратадин

Мебгидролин

Прометазин

Хифенадин

Хлоропирамин

### Плазмозамещающие

#### и дезинтоксикационные растворы

Гидроксипрохлорид

*Инфукол*

Декстран, средняя молекулярная масса

30 000—45 000

Натрия хлорид

Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/

кальция хлорид/магния хлорид/натрия

гидрокарбонат

### Противогрибковые ЛС

Нистатин

Флуконазол

*Дифлазон* ..... 952*Медофлокон* ..... 989*Микосист* ..... 990

### Сахара

Декстроза

### Спазмолитические ЛС

Дротаверин

### ЛС, стимулирующие мускулатуру матки

Окситоцин

**Послеродовой эндометрит** — воспаление внутренней поверхности матки (эндометрия) с возможным вовлечением миометрия, возникшее после родов или кесарева сечения в результате присоединения инфекции.

## Классификация

В настоящее время в клинической практике используется следующая классификация послеродового эндометрита:

- **по характеру родоразрешения:**
  - эндометрит после самопроизвольных родов;
  - эндометрит после кесарева сечения;
- **по клиническому течению:**
  - легкая форма;
  - средней тяжести;
  - тяжелая форма;
- **по особенностям клинических проявлений:**
  - классическая форма;
  - стертая форма.

## Эпидемиология

Послеродовой эндометрит — наиболее распространенная форма бактериальной инфекции в акушерстве. Частота его возникновения после самопроизвольных родов составляет 2—5%, после кесарева сечения — более 20%.

## Этиология

Основными возбудителями послеродового эндометрита являются ассоциации факультативных аэробных и облигатных неклостридиальных анаэробных микроорганизмов: *Escherichia coli*, различные штаммы *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Streptococcus B spp.*, *Staphylococcus spp.*, а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, вирусы, грибы.

## Патогенез

Пути распространения инфекции при послеродовом эндометрите:

- восходящий, что связано со значительной ролью в этиологии заболевания условно-патогенных микроорганизмов, обитающих во влагалище;
- гематогенный;
- лимфогенный;
- интраамниальный, возникший вследствие применения инвазивных методов исследования (амниоскопия, амниоцентез, кордоцентез, редукция эмбрионов при многоплодной беременности).

Предпосылкой для развития послеродового эндометрита является замедленная инволюция матки, задержка лохий.

При послеродовом эндометрите отмечается угнетение Т-клеточного (Т-лимфоцитопения, снижение пролиферативной активности лимфоцитов, повышение активности Т-супрессоров) и гуморального звеньев иммунитета.

Определенную роль в патогенезе послеродового эндометрита играют изменения в системе гемостаза. При начальных формах заболевания отмечается умеренная активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза, хронометрическая и структурная гиперкоагуляция. При тяжелых формах происходит интенсификация этих изменений: наблюдаются резко выраженная хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, гиперфибриногенемия, повышенная функциональная активность тромбоцитов.

## Клинические признаки и симптомы

Различают 3 клинические формы послеродового эндометрита: легкую, средней тяжести и тяжелую, отличающиеся друг от друга выраженностью отдельных симптомов (лихорадка, интоксикация, локальные проявления), изменениями лабораторных показателей, продолжительностью заболевания.

Заболевание, как правило, начинается на 3—4-е сутки после родов. Отмечаются:

- повышение температуры тела до 37,5—38° С, при тяжелых формах — до 39° С с ознобом;

- субинволюция матки;
- болезненность матки при пальпации;
- изменение характера лохий (мутные, кровянисто-гнилые с неприятным запахом);
- нередко выявляется задержка лохий — лохиометра;
- при тяжелых формах заболевания — общая интоксикация.

Тяжесть заболевания, как правило, коррелирует со степенью обсемененности полости матки аэробной и анаэробной микрофлорой и составом микробных ассоциаций. Степень обсемененности содержимого матки в зависимости от тяжести клинического течения заболевания колеблется от умеренной ( $5 \times 10^2$ — $10^3$  КОЕ/мл) при легкой форме до высокой ( $10^5$ — $10^8$  КОЕ/мл) при тяжелой форме послеродового эндометрита.

Продолжительность заболевания — 6—10 дней.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании клинической картины заболевания и результатов лабораторных исследований.

### Алгоритм обследования:

- общее физикальное обследование родильницы;
- измерение температуры тела;
- определение пульса и АД;
- осмотр шейки матки с помощью зеркал;
- бимануальное влагалищное исследование;
- макроскопическая оценка лохий;
- клинический анализ крови;
- гемостазиограмма;
- УЗИ матки (измерение размеров полости, выявление оболочек, сгустков крови, остатков децидуальной и плацентарной ткани, пузырьков газа, фибрина, а также воспалительных изменений послеоперационного шва на матке после кесарева сечения);
- бактериологическое исследование аспирата из полости матки (выделение и идентификация микроорганизмов, определение чувствительности к антиби-

отикам и степени микробной колонизации);

- цитологическое исследование аспирата из полости матки (в препарате содержится большое количество нейтрофилов в состоянии дегенерации и деструкции);
- морфологическое исследование биоптатов эндометрия;
- гистероскопия.

## Дифференциальный диагноз

Проводят на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования с лохиометрой, подапоневратической гематомой (после кесарева сечения), наиболее частыми формами гинекологической и хирургической патологии нижних отделов брюшной полости (сальпингоофорит, параметрит, перекурт ножки кисты яичника, аппендицит).

## Клинические рекомендации

Основными принципами лечения послеродового эндометрита являются **рациональная антибактериальная терапия (АТ)** и **хирургическая санация полости матки** (вакуум-аспирация содержимого матки, выскабливание стенок полости матки и удаление остатков децидуальной или плацентарной ткани, промывное дренирование матки антисептическими растворами).

## Антибактериальная терапия

До получения результатов бактериологического исследования проводят эмпирическую АТ, которая должна максимально воздействовать на весь спектр возможных возбудителей заболевания. При проведении АТ женщина временно прекращает грудное вскармливание, т.к. большинство антибиотиков в значительном количестве попадают в грудное молоко и могут вызвать сенсibilизацию или дисбактериоз у новорожденного.

АТ продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания и нормализации лабораторных показателей.

**При более легком клиническом течении** возможно последовательное («ступенчатое») введение антибиотиков: вначале парентеральное применение антибиотиков с последующим переходом на пероральные формы тех же ЛС.

### ЛС выбора (при монотерапии):

*Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г  
3 р/сут, 3—4 сут, затем внутрь  
0,375—0,625 г 3 р/сут, 3—4 сут **или**  
Ампициллин/сульбактам в/в или в/м  
1,5—3 г 3 р/сут, 3—4 сут, затем  
внутрь 0,375—0,75 г 2 р/сут,  
3—4 сут **или**  
Цефоперазон в/в или в/м 2 г 2 р/сут,  
5—6 сут **или**  
Цефтазидим в/в или в/м 1—2 г  
2 р/сут, 5—6 сут **или**  
Цефтриаксон в/в 2 г 2 р/сут, 5—6 сут.*

### ЛС выбора (при комбинированной терапии):

*Клиндамицин в/в или в/м 0,3—0,9 г  
3 р/сут, 5 сут **или**  
Линкомицин в/м 0,6 г 3 р/сут, 5 сут*

+

*Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут  
в 1—2 введения, 5 сут **или**  
Нетилмицин в/м 4—7,5 мг/кг/сут  
в 1—2 введения, 5 сут.*

### Альтернативные ЛС:

*Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут  
в 1—2 введения, 3—4 сут*

+

*Метронидазол в/в 0,5 г 2 р/сут,  
3—4 сут*

+

*Цефуроксим в/в или в/м 0,75—1,5 г  
3 р/сут, 3—4 сут*

+

(после окончания курса)

*Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут  
в 1—2 введения, 3—4 сут*

+

*Метронидазол внутрь 0,5 г 2—3 р/сут,  
3—4 сут*

+

*Цефуроксим ацетил внутрь 0,5 г  
2 р/сут, 3—4 сут*

**или**

*Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут  
в 1—2 введения, 5 сут*

+

+  
 Линкомицин в/м 0,6 г 3 р/сут,  
 5 сут

+  
 Цефуроксим в/в 0,75 г 3 р/сут, 5 сут

или  
 Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут  
 в 1—2 введения, 6 сут

+  
 Метронидазол в/в 0,5 г 2—3 р/сут,  
 3 сут, затем внутрь 0,5 г  
 2—3 р/сут, 3 сут

или  
 Левофлоксацин в/в 0,5 г 2 р/сут, 3 сут,  
 затем внутрь 0,25—0,5 г 1—2 р/сут,  
 3—4 сут **или**

Офлоксацин в/в 0,1—0,2 г 2 р/сут,  
 3 сут, затем внутрь 0,2—0,4 г  
 2 р/сут, 3—4 сут **или**

Ципрофлоксацин в/в 0,4—0,6 г 2 р/сут,  
 3 сут, затем внутрь 0,25—0,75 г  
 2 р/сут, 3—4 сут

+  
 Клиндамицин в/м 0,3 г 3 р/сут,  
 3—4 сут **или**  
 Линкомицин в/м 0,6 г 3 р/сут,  
 3—4 сут **или**  
 Метронидазол внутрь 0,5 г 2—3 р/сут,  
 3—4 сут.

При тяжелых формах применяют парентеральное введение ЛС:

Имипенем/циластатин в/в 0,5—1 г  
 3—4 р/сут, 5 сут **или**

Цефоперазон/сульбактам в/в или в/м  
 2—4 г 2 р/сут, 5 сут.

Кроме того, применяют эфферентные методы (плазмаферез и др.).

### Десенсибилизирующая терапия

В комплексной терапии послеродового эндометрита применяют десенсибилизирующие ЛС — блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов:

Дифенгидрамин, 1% р-р, в/м 1 мл  
 2 р/сут или внутрь 0,05 г 2 р/сут,  
 5—7 сут **или**

Кетотифен внутрь 0,001 г 2 р/сут,  
 5—7 сут **или**

Лоратадин внутрь 0,001 г 1 р/сут,  
 5—7 сут **или**

Мебгидролин внутрь 0,1 г 2 р/сут,  
 5—7 сут **или**

Прометазин в/м 2 мл 2 р/сут или  
 внутрь 0,025 г 2 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Хифенадин внутрь 0,025 г 2 р/сут,  
 5—7 сут **или**  
 Хлоропирамин, 2% р-р, в/м 1 мл 2 р/сут  
 или внутрь 0,025 г 2 р/сут, 5—7 сут.

### Инфузионная терапия

При гипертермии и интоксикации проводят инфузионную терапию:

Гидроксиэтилкрахмал, 6—10% р-р,  
 в/в капельно 400 мл 1 р/сут,  
 2—3 сут **или**

Декстран, средняя молекулярная масса  
 30 000—45 000 в/в капельно 400 мл  
 1 р/сут, 3—4 сут **или**

Декстроза, 5% р-р, в/в капельно 400 мл  
 1—2 р/сут, 3—4 сут **или**

Повидон/натрия хлорид/кальция  
 хлорид/магния хлорид/натрия гид-  
 рокарбонат в/в капельно 200—400 мл  
 1 р/сут, 3—4 сут **или**

Хлорид натрия, 0,9% р-р, в/в капельно  
 400—800 мл 1 р/сут, 3—4 сут.

Инфузионные средства применяют в различных сочетаниях. Общий объем инфузионной терапии составляет 1,2—1,5 л/сут.

### Терапия утеротониками и спазмолитиками

При субинволюции матки к АТ добавляют средства, стимулирующие мускулатуру матки, в сочетании со спазмолитиками:

Окситоцин в/м 5 ЕД 2 р/сут, 4—5 сут

+  
 Дротаверин в/м 40 мг 2 р/сут, 4—5 сут.

### Профилактика тромботических осложнений

#### при гиперкоагуляции

Для этой цели назначают антиагреганты и антикоагулянты:

Ацетилсалициловая кислота внутрь  
 0,25 г 1 р/сут, 5 сут **или**

Гепарин натрия п/к 5000 ЕД  
 3—4 р/сут, 5 сут **или**

Далтепарин натрия п/к 5000 МЕ  
 2 р/сут, 5 сут **или**

Декстран, средняя молекулярная масса  
 30 000—45 000 в/в капельно 400 мл  
 1 р/сут, 1—2 сут **или**

Дипиридамол *внутрь* 0,25 г 2 р/сут,  
4—5 сут **или**  
Надропарин кальция *п/к* 0,5 мл  
2 р/сут, 5 сут **или**  
Пентоксифиллин *внутрь* 0,4 г 2 р/сут,  
4—5 сут **или**  
Эноксапарин натрия *п/к* 20—40 мг  
1 р/сут (в зависимости от  
риска).

### Профилактика кандидоза

Для этой цели применяют **антимикоти-  
ческие ЛС**.

#### ЛС выбора:

Флуконазол *в/в* 0,1 г **или** *внутрь* 0,15 г  
1 р/сут, 1 сут.

#### Альтернативные ЛС:

Нистатин *внутрь* 500 000 ЕД 4 р/сут,  
6—7 сут.

### Оценка эффективности лечения

Клиническое излечение послеродового эндометрита оценивается по прекращению симптоматики заболевания и нормализации клинико-лабораторных показателей.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

- Аллергические реакции.
- Индивидуальная непереносимость ЛС.

### Ошибки и необоснованные назначения

- Проведение АТ без выделения возбудителей инфекции и определения их чувствительности к антибиотикам (допускается начальная эмпирическая терапия).
- Одновременное назначение антибиотиков одной и той же группы с аналогичным воздействием на возбудителя.
- Недифференцированный путь введения антибиотиков при различных формах инфекционной патологии в акушерстве (назначение пероральных ЛС

при начальной терапии тяжелых форм инфекции).

- Назначение антибиотиков без учета алергологического анамнеза.
- Длительное и в больших дозах применение ото- и нефротоксических ЛС.
- Длительная АТ одним и тем же ЛС без оценки его эффективности в течение первых 48—72 ч.
- Недостаточный эффект от проводимой АТ может быть обусловлен наличием резистентных к применяемым антибиотикам микроорганизмов, а также задержкой в полости матки патологического содержимого (децидуальной или плацентарной ткани, оболочек, сгустков крови).

### Прогноз

При адекватной АТ прогноз при послеродовом эндометрите благоприятный. Однако иногда вследствие неизлеченного полностью послеродового эндометрита у женщин со сниженным иммунитетом, резистентной микрофлорой, нарушенным влагалищным микроценозом может развиваться хронический эндометрит.

При неэффективной терапии (около 2% случаев) возможна генерализация процесса с развитием тяжелых форм послеродовой инфекции: перитонита, тазовых абсцессов, тромбоза, сепсиса.

### Литература

1. Баев О.З., Стрижаков А.Н. Резидентная флора генитального тракта и этиология инфекционных осложнений, беременности и послеродового периода. *Акуш. гин.*, 1997; 6: 3—6.
2. Горин В.С., Серов В.Н. и др. *Диагностика и лечение послеродового эндометрита*. *Акуш. гин.*, 2001; 6: 10—14.
3. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воробьева С.Д. *Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии*. М.: Русфармамед, 1996.
4. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С., Антонов А.Г. *Актуальные*

- проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии. *Акуш. гин.*, 2004; 1: 3–6.
5. Кулич С.И., Трусов Ю.В., Сухинина Е.В. Современные особенности послеродового эндометрита. *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин.*, 1999; 1: 47–50.
  6. Куперт М.А., Солодун П.В., Куперт А.Ф. Эндометрит после родов (группа риска, особенности клиники и диагностики). *Рос. вестн. акуш.-гин.*, 2003; 4: 42–46.
  7. Серов В.Н., Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И., Касабулатов Н.М. Эндометрит после родов (в помощь практическому врачу). М.: Радуга, 2001.

# Послеродовой тромбофлебит

## Указатель описаний ЛС

### Ангиопротекторы, вено-tonизирующие ЛС; ЛС, улучшающие микроциркуляцию

Гинкго билоба/троксерутин/ гептаминол<sup>1</sup>

Диосмин/гесперидин<sup>2</sup>

Троксерутин

Экстракт иглицы с 22% содержанием гетерозидов/гесперидин метил халькон/ аскорбиновая кислота<sup>3</sup>

Эсцин

### Антибиотики

Амоксициллин/клавуланат

Ланклав .....1008

Ранклав .....1015

Ампициллин/сульбактам

Бензилпенициллин

Гентамицин

Клиндамицин

Клиндацин .....975

Линкомицин

Нетилмицин

Цефотаксим

Цефуроским

### Антикоагулянты прямого действия

Гепарин натрий

Далтепарин натрий

Надропарин кальций

Эноксапарин натрий

Клексан .....967

### Антикоагулянты непрямого действия

Этил бискумацетат

Этил бискумацетат

### Деагреганты

Ацетилсалициловая кислота

Дипиридамол

Ксантинола никотинат

Пентоксифиллин

### Спазмолитические ЛС

Дротаверин

Клинические рекомендации .....184

Тромбофлебит поверхностных вен .....185

Тромбофлебит глубоких вен .....185

**Тромбофлебит — воспалительный процесс стенки вены с внутрисосудистым тромбообразованием.**

## Эпидемиология

Частота тромбофлебита глубоких вен во время беременности составляет 0,4—0,5%, в послеродовом периоде — 3,5%.

Тромботические осложнения чаще наблюдаются у беременных и родильниц с варикозным расширением вен.

## Классификация

По клиническому течению различают тромбофлебит:

- острый;
- подострый;
- рецидивирующий.

По топографическому признаку выделяют тромбофлебит:

- поверхностных вен;
- глубоких вен:
  - метрофлебит;
  - тромбофлебит тазовых вен;
  - тромбофлебит глубоких вен голени;
  - тромбофлебит подвздошно-бедренных вен;
  - тромбофлебит бедренных вен.

## Этиология и патогенез

Факторами, предрасполагающими к возникновению тромбофлебита у беременных и родильниц, являются варикозное расширение вен нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность, ожирение, хронические и острые инфекции, экстрагенитальные заболевания, приводящие к развитию хронического ДВС-синдрома (ревматические пороки сердца, сопровождающиеся нарушением кровообращения; артериальная гипертензия; системные заболевания и др.), эндокринная патология, осложненное течение беременности и родов, оперативные вмешательства, острая кровопотеря, гнойно-воспалительные заболевания в по-

<sup>1</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ:

Гинкор форт.

<sup>2</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ:

Детралекс.

<sup>3</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ:

Цикло 3 (форт).

слеродовом периоде. Риск развития тромбоза возрастает при васкулитах инфекционной, иммунной, токсической природы, при всех видах шока, при проведении массивной гемотрансфузии, после ранее перенесенного тромбофлебита и флеботромбоза.

Нормальные роды и физиологически протекающий послеродовой период характеризуются явлениями хронометрической и структурной гиперкоагуляции, а также незначительной активацией внутрисосудистого свертывания крови, что может стать преморбидным фоном различных тромботических осложнений послеродового периода.

Патологическое внутрисосудистое тромбообразование развивается в результате повреждения стенки сосудов, изменения функционального состояния системы гемостаза и реологических свойств крови, а также нарушения кровообращения.

Первичное воспаление возникает, по-видимому, как следствие реакции венозной стенки на инфекционные и аутоиммунные раздражители, поступающие по лимфатическим сосудам, капиллярам сосудистой стенки и периваскулярным пространствам. Повреждающий агент вызывает нарушение эндотелия венозной системы, активацию процесса свертывания крови, воздействует на систему комплемента и кининовую систему, имеющие общие активаторы и ингибиторы, приводит к изменению белково-образующей функции печени с преобладанием синтеза прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза, снижением продукции гепарина и активаторов фибринолитического звена системы гемостаза. Эти нарушения в конечном итоге приводят к возникновению тромботического состояния, характеризующегося значительной гиперкоагуляцией, выраженным торможением фибринолиза, повышением агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Такое состояние является предрасполагающим для образования тромба и его активного роста в пораженных сосудах.

Выявлена важная роль ряда наследственных дефектов гемостаза в патогенезе тромботического состояния, обуславлива-

ющих очень высокий риск рецидивирования тромбозов и тромбоэмболий: дефекты основных ингибиторов свертывания крови и фибринолиза — антитромбина III, белков С и S, дефекты активации плазминогена, избыток продукции ингибиторов плазмина.

Приобретенный дефицит антитромбина III, существенно повышающий риск развития тромбоэмболии, вызывается длительным применением эстроген-гестагенных ЛС. Он также может развиваться при длительном течении хронической формы ДВС-синдрома у беременных и родильниц.

Кроме того, на активацию внутрисосудистого тромбообразования существенное влияние оказывают аутоиммунные нарушения, обусловленные циркуляцией антифосфолипидных антител.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Клиническая картина тромбофлебита зависит от распространенности и локализации процесса, степени окклюзии пораженной вены, компенсаторных возможностей коллатерального кровообращения и интенсивности спазма сосудов.

Тромбофлебит, как правило, развивается в сосудах нижних конечностей и таза. Классическая триада симптомов — боль, отек, изменение окраски пораженной конечности.

Механизм возникновения тромбофлебита различен. В одних случаях сначала возникает тромбоз, затем тромбы подвергаются инфицированию из имеющегося в организме инфекционного очага, и вслед за этим развивается тромбофлебит. В других случаях первично поражается сосудистая стенка и вторично образуются тромбы. При тромбофлебите нижних конечностей продолжительность острого периода составляет до 20 суток, подострого — 21—30 суток с момента появления клинических признаков заболевания. К этому времени процессы воспаления заканчиваются и заболевание переходит в стадию последствий тромбофлебита —



развитию хронической венозной недостаточности или посттромбофлебитического синдрома, на фоне которого могут возникнуть рецидивы тромбофлебита.

**Тромбофлебит поверхностных вен** обычно развивается на нижних конечностях в системе варикозно-расширенной большой подкожной вены. Процесс может локализоваться на стопе, голени, бедре или распространяться на всю конечность. Начало заболевания острое. Беспокоят общее недомогание, боль по ходу тромбированной вены. Возможно повышение температуры тела. При осмотре определяются гиперемия и болезненность по ходу пораженной вены, отек ноги, повышение местной температуры, болезненность в конечности при движении, при пальпации вены определяется плотный, извитой, болезненный тяж.

**Тромбофлебит глубоких вен** чаще всего возникает во II, III триместрах беременности и в течение первых 2 недель после родов. У 74% больных процесс локализуется на голени, у 22% — на голени и бедре, у 4% женщин заболевание распространяется на вены таза.

**Метрофлебит** является осложнением эндометрита, для которого характерны субинволюция матки, длительные и обильные кровянистые выделения из половых путей, субфебрильная температура, тахикардия. При влагалищном исследовании по ребру матки с одной или двух сторон определяются уплотнения по ходу вен тела матки, наружная поверхность матки шероховатая за счет усиленного сосудистого рисунка.

**Тромбофлебит вен таза** развивается в конце 2-й недели послеродового периода. Характерными симптомами являются вздутие живота, дизурия, болезненные тенезмы, появление ноющих болей в области таза, субфебрильная температура.

Широко разветвленная сеть тазовых вен может быть подразделена на 2 системы. Верхняя система собирает кровь из верхнего отдела матки, маточных труб и яичников, проходит по верхней части широкой маточной связки и образует яичниковое сплетение. При тромбофлебите в верхней венозной системе пальпируется

инфильтрат, располагающийся в верхней части широкой связки матки и в области придатков матки. Локальный статус наминает изменения при сальпингите. Тромбофлебиты верхней венозной системы таза представляют большую опасность в отношении эмболии. Нижняя венозная система собирает кровь из нижних отделов матки и анастомозирует с пузырно-влагалищным сплетением. Она располагается в нижнем отделе широкой связки матки. При поражении нижней венозной системы пальпируются уплотненные, расширенные сосуды или инфильтраты, которые идут от области внутреннего зева шейки матки по направлению к боковой стенке таза. Кроме того, инфильтрат может располагаться на боковой поверхности матки выше внутреннего зева.

При **тромбофлебите глубоких вен голени** клиническая картина зависит от локализации процесса, его протяженности и количества вовлеченных в патологический процесс сосудов. Заболевание характеризуется повышением температуры тела до 38—39° С, общим недомоганием, появлением резких болей и чувством распирания в голени. Пораженная голень отечна, имеются явления цианоза, отмечается резкая болезненность в икроножной мышце.

При тыльном сгибании стопы появляются резкие боли в икроножной мышце (симптом Хоманса), болезненность при сдавливании голени в переднезаднем направлении (симптом Мозекса), положительная манжеточная проба (проба Ловенберга) — резкая боль в икроножных мышцах при давлении 60—150 мм рт. ст. (в норме болезненные ощущения появляются при давлении 170—180 мм рт. ст.).

**Тромбофлебит глубоких вен бедра и подвздошно-бедренного сегмента** — наиболее тяжелые формы тромбофлебита нижних конечностей. Заболевание начинается на 2—3-й неделе послеродового периода. Началом патологического процесса чаще всего служит тромбофлебит вен таза и матки.

Тромбофлебит глубоких вен бедра характеризуется появлением резких болей на внутренней поверхности бедра, повы-

шением температуры тела до 38—39° С, ознобом. При осмотре можно выявить следующие типичные признаки заболевания: сглаживание паховой области, уплотнение и болезненность при пальпации проекции бедренного (скарповского) треугольника, в глубине его определяются утолщенные сосуды. Кожные покровы ноги бледны или цианотичны, паховые лимфатические узлы увеличены, болезненны, объем бедра увеличен на 5—14 см и более.

При илеофemorальном тромбофлебите внезапно появляются резкие боли в подвздошной и паховой областях, которые распространяются на бедро, чувство распирания и тяжести в конечности. Температура тела в острой фазе заболевания повышается до 39—40° С, что сопровождается ознобом. В результате острого нарушения кровообращения быстро развивается отек, распространяющийся на переднюю брюшную стенку, половые органы и поясничную область. Кожа ноги имеет синюшную окраску. Венозный рисунок в подвздошной, паховой областях, на передней и боковой поверхностях брюшной стенки и в верхней трети бедра усилен. Движения в конечности и ее пальпация резко болезненны. Высок риск развития тяжелых осложнений — тромбоза легочной артерии и гангрены ноги.

**Тромбоз легочной артерии является самым грозным осложнением венозного тромбоза (тромбофлебита).** Источником массивной смертельной тромбоза легочных артерий (ТЭЛА) служат эмбологенные венозные тромбозы подколенно-бедренного или подвздошно-бедренного сегментов. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) голени является источником тромбоза ветвей легочной артерии различного калибра.

Клиническая картина ТЭЛА во многом определяется формой заболевания. В зависимости от скорости развития симптомов, клинической картины и характера поражения легких выделяют следующие **формы эмболии легочных артерий:**

- молниеносная;
- быстрая;

- замедленная;
- стертая.

Классический синдром тяжелой ТЭЛА характеризуется одышкой, болями в грудной клетке, внезапной потерей сознания. При осмотре больной обычно выявляют цианоз лица, набухание и пульсацию яремных вен, учащенное и поверхностное дыхание, тахикардию. При тромбозе мелких ветвей легочной артерии отмечаются боли в грудной клетке, усиливающиеся при дыхании, кашель, иногда кровохарканье. Это симптомы инфарктной пневмонии, которая развивается, как правило, в течение 2—3 суток после эпизода эмболии, и их появление нельзя считать началом заболевания.

При развитии ТЭЛА специальное обследование и лечение проводят в условиях отделения реанимации.

Диагноз устанавливают на основании жалоб больной, результатов клинического и акушерского обследования и данных дополнительных методов исследования.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Диагностика острого поверхностного тромбофлебита обычно не представляет трудностей и основана на характерной клинической картине.

Существенные трудности возникают при восходящей форме заболевания, когда уровень тромбоза не соответствует таковому, определяемому клинически.

У 10—12% больных одновременно с поверхностным тромбофлебитом наблюдается ТГВ, который в 2/3 случаев является следствием распространения тромбоза на бедренную вену через устье большой подкожной вены (сафено-фemorальный тромбоз), а в 1/3 случаев возникает одновременно и независимо от поверхностного тромбофлебита.

Подобный ТГВ может стать источником эмболии легочной артерии и ее ветвей.

### Рекомендуемые исследования:

- клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов;
- биохимическое исследование крови;

- развернутая гемостазиограмма, отражающая состояние прокоагулянтного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемостаза, а также ингибиторов свертывания крови и фибринолиза. При тромбофлебите выявляется укорочение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) и активированного времени рекальцификации (АВР), повышение протромбинового индекса (ПИ) в сочетании с признаками циркуляции возросших концентраций растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и продуктов деградации фибрина (ПДФ). На тромбоэластограммах определяется хронометрическая (укорочение  $r + k$ ) и структурная (повышение  $\alpha$  и индекса тромбодинамического потенциала — ИТП) гиперкоагуляция; на агрегатограммах — гиперагрегация тромбоцитов при стимуляции аденозиндифосфатом (АДФ) и коллагеном;
- при метрофлебите и тазовом тромбофлебите производят ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза;
- для распознавания тромбофлебита вен голени проводят клинические пробы: пробу Ловенберга (манжеточную), пробу Мозекса (пальпация боковых поверхностей голени и сосудистого пучка), пробу Хоманса (максимальное тыльное сгибание стопы);
- измеряют окружность пораженной конечности сантиметровой лентой в динамике.

**Для уточнения характера поражения** применяют также некоторые специальные методы исследования:

- ультразвуковое сканирование сосудов и доплерографию — для определения протяженности тромботического поражения и проксимального уровня тромбоза;
- флебографию, ретроградную илеокаваграфию — для определения точной локализации тромба и его эмбологенности;
- для диагностики ТЭЛА проводят ЭКГ, рентгеноскопию легких, перфузионное сканирование легких и ангиопульмонографию.

## Дифференциальный диагноз

Острый и поверхностный тромбофлебит нужно дифференцировать от рожистого воспаления и лимфангита (воспаления лимфатических сосудов).

Острый тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей дифференцируют от заболеваний, при которых возникает отек нижних конечностей, — рожистого воспаления и лимфостаза, межмышечной гематомы, отека нижних конечностей при сердечной недостаточности, водянки беременных. Кроме того, острый тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей нужно дифференцировать от пояснично-крестцового радикулита и неврита бедренного нерва.

При всех этих заболеваниях обычно отсутствуют цианоз кожи и расширение поверхностных вен на нижней конечности. При лимфостазе и сердечной недостаточности нет болезненности по ходу сосудистого пучка. При рожистом воспалении на коже пораженной конечности определяется яркая гиперемия с четкой границей.

При пояснично-крестцовом радикулите с невритом бедренного нерва имеется характерная неврологическая симптоматика, отсутствующая при тромбофлебите.

При ТЭЛА проводят дифференциальный диагноз с пневмонией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, бронхиальной астмой, эмболией легочных артерий негромотического происхождения (например, эмболией околоплодными водами).

## Клинические рекомендации

В настоящее время в лечении острого тромбофлебита в зависимости от формы, локализации, продолжительности тромбофлебитического процесса и общего состояния женщины существуют 2 направления: **консервативное** и **оперативное**.

При наличии метрофлебита, тромбофлебита вен таза, поверхностных вен бедра, глубоких вен голени, подколенной вены, глубоких вен бедра в нижней и средней трети проводится **комплексная консервативная терапия**.

К **общим методам лечения** относятся:

- постельный режим (в течение 3—5 дней);
- обильное введение жидкостей;
- антибиотики (по показаниям);
- противовоспалительные ЛС;
- антиспастические средства;
- антикоагулянты прямого действия;
- дезагреганты;
- вентонизирующие средства.

К **местным способам лечения** относятся:

- компрессионные повязки;
- мазевые аппликации.

При прогрессирующем тромбозе больная нуждается в переводе в специализированный стационар для обследования и оперативного лечения.

При наличии восходящего тромбоза бедренной вены производят удаление тромба и перевязку вены в области сафено-феморального соустья.

При выявлении флотирующего тромбоза магистральных вен проводят имплантацию кава-фильтра или пликацию нижней полой вены механическим швом для профилактики ТЭЛА.

При возникновении ТЭЛА проводят:

- эмболэктомию из легочных артерий (при тяжелом нарушении перфузии легких и резко выраженных гемодинамических расстройствах);
- тромболитическую терапию стрептокиназой у больных с субкритическими нарушениями перфузии легких и гипертензией малого круга кровообращения в течение 48—72 ч под контролем тромбоэластограммы, концентрации фибриногена, гемоглобина, гематокрита, общего анализа мочи. По окончании тромболитической терапии назначают антикоагулянтную, дезагрегационную, симптоматическую терапию;
- комплексную антитромботическую терапию (при тромбозах мелких ветвей легочной артерии).

## Тромбофлебит поверхностных вен

Терапия включает **противовоспалительные ЛС** в сочетании с дезагрегантами, ЛС,

**улучшающими микроциркуляцию, вентониками и ангиопротекторами:**

Аминофеназон/фенилбутазон внутрь  
0,25 г 3 р/сут, 10—15 сут **или**  
Диклофенак внутрь 0,025—0,05 г  
2—3 р/сут, 10—15 сут **или**  
Фенилбутазон внутрь 0,15 г 3 р/сут,  
10—15 сут

+

Ацетилсалициловая кислота внутрь  
0,125 г 1 р/сут, 10—15 сут **или**  
Дипиридамол внутрь 0,025 г 3 р/сут,  
10—15 сут **или**  
Ксантинола никотинат внутрь 0,15 г  
3 р/сут, 10—15 сут **или**  
Пентоксифиллин внутрь 0,1 г 3 р/сут,  
10—15 сут

+

Гинкго билоба/троксерутин/гепта-  
минол внутрь 1 капс. 2 р/сут,  
15 сут **или**  
Диосмин/гесперидин внутрь 0,5 г  
2 р/сут, 15 сут **или**  
Троксерутин в/м 5 мл 1 р/сут, 5 сут,  
затем внутрь 0,3 г 2 р/сут, 10 сут  
**или**  
Экстракт иглицы с 22% содержанием  
гетерозидов/гесперидин метил  
халькон/аскорбиновая кислота  
внутри 0,4 г 2—3 р/сут, 15 сут  
**или**  
Эсцин внутрь 1 драже 3 р/сут,  
15 сут.

Системную терапию сочетают с местной.

## Тромбофлебит глубоких вен

### Антибактериальная терапия ЛС выбора:

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г  
3 р/сут, 5—7 сут **или**  
Ампициллин/сульбактам в/в или в/м  
1,5 г 3 р/сут, 5—7 сут **или**  
Бензилпенициллин в/м 2 млн ЕД  
4 р/сут, 5—7 сут **или**  
Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3 р/сут,  
5—7 сут **или**  
Цефуроксим в/в или в/м 0,75 г 3 р/сут,  
5—7 сут.

### Альтернативные ЛС:

Гентамицин в/м 3–5 мг/кг/сут  
в 1–2 введения, 5–7 сут **или**  
Клиндамицин в/м 0,6 г 3 р/сут,  
5–7 сут **или**  
Линкомицин в/м 0,6 г 3 р/сут, 5–7 сут  
**или**  
Нетилмицин в/м 5–7,5 мг/кг/сут  
в 1–2 введения, 5–7 сут.

### Антикоагулянтная терапия

Одновременно с антибиотиками назначают антикоагулянты прямого и непрямого действия:

Гепарин натрий п/к 7,5–10 тыс. ЕД  
3 р/сут, 15 сут **или**  
Далтепарин натрий п/к 0,2–0,4 мл  
2 р/сут, 15 сут **или**  
Надропарин кальций п/к 0,3 мл  
2 р/сут, 15 сут **или**  
Эноксапарин натрий п/к 1 мг/кг  
каждые 12 ч или 1,5 мг/кг 1 р/сут  
в течение 10 дней

+

Этил бискумацетат внутрь 0,3 г  
внутри 1–2 р/сут, длительно.

### Другие ЛС, применяемые при лечении тромбозов глубоких вен

Как и при тромбозе поверхностных вен, используют дезагреганты, ЛС, улучшающие микроциркуляцию, венотоники и ангиопротекторы, а также спазмолитики:

Ацетилсалициловая кислота внутрь  
0,125 г 1 р/сут, 10–15 сут **или**  
Дипиридамол внутрь 0,025 г 3 р/сут,  
10–15 сут **или**  
Ксантинола никотинат внутрь 0,15 г  
3 р/сут, 10–15 сут **или**  
Пентоксифиллин внутрь 0,1 г 3 р/сут,  
10–15 сут

+

Гинкго билоба/троксерутин/гепта-  
минол внутрь 1 капс. 2 р/сут,  
15 сут **или**  
Диосмин/гесперидин внутрь 0,5 г  
2 р/сут, 15 сут **или**  
Троксерутин в/м 5 мл 1 р/сут, 5 сут,  
затем внутрь 0,3 г 2 р/сут, 10 сут  
**или**

Экстракт игольцы с 22% содержанием  
гетерозидов/гесперидин метил  
халькон/аскорбиновая кислота  
внутри 0,4 г 2–3 р/сут, 15 сут **или**  
Эсцин внутри 1 драже 3 р/сут, 15 сут

+

Дротаверин в/м 2 мл 2 р/сут,  
5–7 сут.

После выписки из стационара родильницы, перенесшие послеродовой тромбоз, должны находиться под наблюдением акушера-гинеколога и хирурга-флеболога.

Рекомендуется:

- длительное ношение компрессионного белья;
- женщинам после тромбоза глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА — продолжение приема непрямых антикоагулянтов и дезагрегантов под контролем показателей ПИ и тромбоэластограммы.

### Оценка эффективности лечения

Признаками эффективности всего комплекса противотромботической терапии являются купирование клинических проявлений болезни, улучшение общего состояния больной и нормализация показателей свертывания крови.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Может развиваться индивидуальная непереносимость ЛС.

При применении гепарина натрия возможны тяжелые анафилактические реакции, сопровождающиеся удушьем, отеком Квинке, гипертермией, анафилактическим шоком.

При введении антикоагулянтов могут возникнуть кровотечения или кровоизлияния.

### Ошибки и необоснованные назначения

Основными ошибками являются:

- недостаточная профилактика или ее отсутствие при высоком риске развития тромботических осложнений (варикозная болезнь, хроническая форма ДВС-синдрома у беременных и рожильниц, аутоиммунные нарушения и др.);
- запоздалая диагностика и несвоевременное начало рациональной терапии;
- недостаточное использование современных методов диагностики (УЗИ сосудов, показателей системы гемостаза);
- несвоевременное определение показаний к хирургическому лечению.

цитов в условиях применения гепарина и антиагрегантов свидетельствует о неэффективности терапии, недостаточной дозе противотромботических ЛС и угрозе дальнейшего прогрессирования тромбоза.

### Литература

### Прогноз

Чаще всего острый тромбоз поверхностных вен при своевременном и адекватном лечении заканчивается выздоровлением. Значительно реже он переходит в хроническую форму.

Несвоевременная профилактика и терапия у больных острым тромбозом приводят к неполному лизису тромбов, нарушению кровообращения, разрушению клапанного аппарата венозной системы и развитию посттромботического синдрома (хроническая венозная недостаточность, индукция кожи и подкожной клетчатки, пигментация, трофические язвы). При полной окклюзии магистрального сосуда может развиваться рефлекторный спазм расположенных рядом глубоких артерий, что приводит к нарушению питания конечности и возникновению гангрены.

В отсутствие адекватной терапии тромбозов глубоких вен примерно в 20% случаев возникает ТЭЛА (в 10—20% из них она заканчивается смертью больной).

Сохранение признаков гиперкоагуляции и повышенной реактивности тромбо-

1. Вихляева Е.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Справочник по акушерству и гинекологии. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 1996.
2. Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. и др. Руководство по безопасному материнству. М.: Триада-Х, 1998.
3. Кулаков В.И., Чернуха Е.А., Мурашко А.В. Применение фрагмина в послеродовом периоде с целью профилактики тромботических осложнений. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин., 2000; 4: 64—67.
4. Макаров О.В., Киреев А.И., Озолина Л.А. Тромбозы поверхностных вен нижних конечностей в акушерской практике. Рос. мед. журн., 1996; 1: 39—44.
5. Макаров О.В., Озолина Л.А. Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии. М., 1988.
6. Моисеев В.С. Перспективы лечения и профилактики тромбозов. Клин. фармакол. и терапия, 2004; 1: 65—67.
7. Озолина Л.А. Прогнозирование и профилактика тромбозов и тромбозомболий в акушерстве и гинекологии: Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1999.
8. Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей. М.: Медицинское издательство, 2003.

# Послеродовой мастит

## Указатель описаний ЛС

### Антимикробные ЛС

Амоксициллин/клавуланат	
Панклав	1008
Ранклав	1015
Гентамицин	
Джозамицин	
Вильпрафен	940
Клиндамицин	
Клиндацин	975

Линкомицин	
Нетилмицин	
Оксациллин	
Фузидовая кислота	
Цефазолин	

Цефалексин	
Цефрадин**	
Цефтазидим	
Эритромицин	

### Антисептические ЛС

Водорода пероксид	
Гидроксиэтилхиноксилиндиоксид/ тримекаин/метилурацил <sup>1</sup>	
Нитрофуран	

### Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов

Дифенгидрамин	
Кетотифен	
Лоратадин	
Мебгидролин	
Прометазин	
Хифенадин	
Хлоропирамин	

### Дофаминиметики

Бромокриптин	
Каберголин	

### Плазмозамещающие

#### и дезинтоксикационные растворы

Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—45 000	
Повидон/натрия хлорид/ калия хлорид/ кальция хлорид/магния хлорид/ натрия гидрокарбонат <sup>2</sup>	
Натрия хлорид	

### Противогрибковые ЛС

Нистатин	
Флуконазол	
Дифлазон	952
Медофлюкон	989
Микосист	990

### Сахара

Декстроза	
-----------	--

**Послеродовой мастит (ПМ)** — воспалительное заболевание молочной железы, вызываемое бактериями, которое развивается после родов и сопряжено с процессом лактации.

Заболевание развивается преимущественно во внебольничных условиях на 2—4-й неделе послеродового периода.

## Эпидемиология

ПМ составляет 3—8% от общего числа родов. В структуре гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) в акушерстве ПМ достигает 5—65%. Частота гнойного мастита колеблется от 2 до 11%. В 10—15% случаев мастит встречается у некормящих женщин и в 0,5—1% — у беременных.

## Классификация

Единой классификации ПМ нет. Исходя из особенностей клинического течения ПМ, Б.Л. Гуртовым (1975) была предложена следующая классификация:

- серозный (начинающийся);
- инфильтративный;
- гнойный:
  - инфильтративно-гнойный (диффузный, узловой);
  - абсцедирующий (фурункул ареолы, абсцесс в толще железы, ретромаммарный абсцесс);
  - флегмонозный (гнойно-некротический);
  - гангренозный.

## Этиология и патогенез

Основным возбудителем ПМ является *Staphylococcus aureus* (70—80%). Значительно реже возбудителями ПМ могут быть и другие микроорганизмы: *Streptococcus A* и *B* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. и др.

**Предрасполагающими факторами к возникновению ПМ являются:**

- лактостаз;
- трещины и аномалии развития сосков (плоские, втянутые);

<sup>1</sup> ЛС, зарегистрированные в РФ: Галагран, Диоксиколь.

<sup>2</sup> ЛС, зарегистрированные в РФ: Белвидон, Гемодез, Гемосан, Красгемодез, Неогемодез.

- структурные изменения молочных желез (мастопатия, рубцовые изменения после предыдущих гнойных маститов);
- снижение иммунной реактивности организма;
- нарушение гигиены и правил грудного вскармливания.

Инфицирование молочных желез может произойти из очага хронической инфекции, а также при попадании микроорганизмов извне от больных с различными проявлениями гнойно-воспалительной инфекции или от носителей *St. aureus*.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Серозный, инфильтративный и гнойный мастит представляет собой последовательные стадии воспалительного процесса молочных желез.

ПМ, как правило, начинается остро и характеризуется:

- повышением температуры тела (38° С и выше) с ознобом или без него;
- ухудшением общего состояния (головная боль, слабость);
- появлением болей в молочной железе, особенно при кормлении и сцеживании молока;
- явлениями лактостаза, увеличением молочной железы в объеме;
- появлением уплотнений в различных участках молочной железы: при серозном мастите — инфильтрат без четких контуров, при инфильтративном — плотный инфильтрат с четкими контурами, при гнойном мастите — плотный инфильтрат с четкими контурами и с участками размягчения, с выраженным отеком тканей над очагом воспаления;
- изменением окраски кожных покровов молочной железы в области поражения;
- увеличением регионарных подмышечных лимфатических узлов;
- затрудненным опорожнением молочной железы при сцеживании.

При запоздалом и неэффективном лечении серозная форма ПМ в течение 1—3 дней переходит в инфильтративную, которая продолжается в течение 5—

10 дней. Если инфильтрат не рассасывается, обычно происходит его нагноение. Преобладающей формой ПМ является инфильтративно-гнойный мастит, который может протекать в виде диффузной и узловой формы.

Второй по частоте является абсцедирующая форма гнойного ПМ — фурункулез ареолы, абсцесс ареолы, абсцессы в толще и позади молочной железы. Наиболее тяжелая форма — флегмонозный мастит, при котором возможна генерализация инфекции с переходом в сепсис.

ПМ преимущественно возникает у первобеременных женщин.

У большинства (90%) больных маститом поражается одна молочная железа. Чаще всего в процесс вовлекается наружный квадрант железы, в дальнейшем воспаление может ограничиться первичной топографией или распространиться на другие участки молочной железы.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Диагноз ПМ в большинстве случаев устанавливают при первом осмотре. Некоторые затруднения могут возникнуть при развитии стертых, атипичных форм заболевания. Учитывают анамнестические данные и жалобы больной.

Из лабораторных методов наиболее информативными являются:

- клинический анализ крови (наблюдаются лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ);
- бактериологическое исследование молока для определения возбудителя и чувствительности микроорганизмов к антибиотикам;
- УЗИ молочных желез;
- тепловизионное исследование.

---

### Дифференциальный диагноз

---

ПМ дифференцируют от лактостаза и инфильтративного рака молочной железы на основании данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований.



В отличие от ПМ, лактостаз — двусторонний процесс без покраснения кожных покровов и реакции лимфатических узлов. Чаще всего он наблюдается на 3—4-е сутки после родов в период становления лактации. Инфильтративный рак молочной железы у родильниц встречается крайне редко, и патологические изменения молочной железы выявляются еще до наступления лактации.

## Клинические рекомендации

Лечение ПМ должно быть комплексным и начинаться при появлении первых признаков заболевания. Основные принципы лечения — временное прекращение кормления грудью, сцеживание молока из пораженной железы с целью уменьшения ее нагрубания (при серозном мастите), рациональная антибактериальная терапия.

### Хирургическое лечение

При гнойном мастите обязательно проводят **хирургическое вмешательство**. После хирургического вмешательства при гнойном мастите местно при перевязках используют 3% раствор перекиси водорода, 0,02% раствор фурацилина, 0,5% раствор диоксидина, хлорамфеникол/метилурацил, гидроксиметилхиноксалин-диоксид/тримекаин/метилурацил. Перевязки проводят 1—2 р/сут в течение 5—14 суток.

### Антибактериальная терапия

**Антибактериальную терапию** продолжают 5—7 дней в зависимости от тяжести заболевания. В отсутствие признаков абсцедирования применяют как пероральные, так и парентеральные формы ЛС. При гнойном мастите антибиотики назначают только парентерально.

#### ЛС выбора:

Оксациллин в/м 1 г 4 р/сут или внутрь 0,5—1 г 4 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Цефазолин в/м 1 г 2—3 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Цефалексин внутрь 0,5 г 2—3 р/сут, 5—7 сут **или**

Цефтрадин в/м 1 г 2 р/сут или внутрь 1—2 г 2 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Цефтазидим в/м 1 г 3 р/сут, 5—7 сут.

#### Альтернативные ЛС:

Амоксициллин/клавуланат в/м 1,2 г 2—3 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 5—7 сут **или**  
 Джозамицин внутрь 0,5 г 3 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Клиндамицин в/м 0,6 г 3 р/сут или внутрь 0,3—0,6 г 3 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Линкомицин в/м 0,6 г 3 р/сут или внутрь 0,3—0,6 г 3 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Нетилмицин в/м 4—7,5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 5—7 сут **или**  
 Фузидовая кислота внутрь 0,5—1 г 3 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Эритромицин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 5—7 сут.

### Десенсибилизирующая терапия

В комплексной терапии послеродового эндометрита применяют **десенсибилизирующие ЛС** — блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов:

Дифенгидрамин, 1% р-р, в/м 1 мл 2 р/сут или внутрь 0,05 г 2 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Кетотифен внутрь 0,001 г 2 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Лоратадин внутрь 0,001 г 1 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Метгидродин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Прометазин в/м 2 мл 2 р/сут или внутрь 0,025 г 2 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Хифенадин внутрь 0,025 г 2 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Хлоропирамин, 2% р-р, в/м 1 мл 2 р/сут или внутрь 0,025 г 2 р/сут, 5—7 сут.

### Инфузионная терапия

**При гипертермии и интоксикации** проводят инфузионную терапию:

Гидроксипропилкрахмал, 6—10% р-р, в/в капельно 400 мл 1 р/сут, 2—3 сут **или**

Декстран, средняя молекулярная масса  
30 000—45 000 в/в капельно 400 мл

1 р/сут, 3—4 сут **или**

Декстроза, 5% р-р, в/в капельно 400 мл

1—2 р/сут, 3—4 сут **или**

Повидон/натрия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат в/в капельно 200—400 мл

1 р/сут, 3—4 сут **или**

Хлорид натрия, 0,9% р-р, в/в капельно  
400—800 мл 1 р/сут, 3—4 сут.

Инфузионные средства применяют в различных сочетаниях. Общий объем инфузионной терапии составляет 1,2—1,5 л/сут.

### Подавление лактации

При инфильтративном и гнойном мастите целесообразно применение ЛС, подавляющих лактацию.

#### ЛС выбора:

Бромокриптин внутрь 2,5 мг 2 р/сут,  
14 сут.

#### Альтернативные ЛС:

Каберголин внутрь 0,25—0,5 мг  
2 р/сут, 1—2 сут.

### Профилактика кандидоза

Для профилактики кандидоза применяют антимикотические ЛС.

#### ЛС выбора:

Флуконазол в/в 0,1 г или внутрь 0,15 г  
1 р/сут, 1 сут.

#### Альтернативные ЛС:

Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут,  
5—7 сут.

### Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности комплексной терапии ПМ являются улучшение общего состояния больной, обратное развитие локальных клинических проявлений заболевания, нормализация температуры тела, показателей крови, бактериологическая стерильность молока, предотвращение развития нагноительного процесса в молочной железе при серозном и инфильтративном мастите, заживление ран после оперативных вмешательств и отсутствие рецидивов гнойного мастита.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

- Аллергические реакции и индивидуальная непереносимость ЛС.
- При недостаточно активном лечении серозный ПМ переходит в инфильтративную и гнойную формы.

### Ошибки и необоснованные назначения

Нерациональное использование антибактериальных ЛС, резкое ограничение питания при лечении ПМ, рекомендации продолжения грудного вскармливания, сохранение лактации при гнойном мастите.

### Прогноз

Прогноз благоприятный. Полное выздоровление наступает в течение 8—10 дней. Однако при несвоевременном и недостаточном лечении ПМ может прогрессировать до развития гнойных форм и сепсиса.

После операции остаются рубцы, деформирующие молочную железу.

### Литература

1. Вихляева Е.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Справочник по акушерству и гинекологии. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 1996.
2. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воронцова С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Русфармамед, 1996.
3. Дерябин Д.Г., Курлаев П.П. Роль стафилококков в возникновении, развитии и хронизации лактационных маститов. ЖМЭИ, 2000; 2: 118—121.
4. Рациональная антимикробная терапия: Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.
5. Чадаев А.П., Зверев А.А. Диагностика и лечение острого лактационного мастита. Рус. мед. журн., 2001; 3—4: 1—7.

# Перитонит

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС

Амикацин	
Амоксициллин/клавуланат	
Панклав	1008
Ранклав	1015
Гентамицин	
Имипенем/циластатин	
Клиндамицин	
Клиндацин	975
Левифлоксацин	
Таваник	1026
Элефлокс	1051
Линкомицин	
Меропенем	
Метронидазол	
Нетилмицин	
Офлоксацин	
ЗаноцинР	957
Заноцин ОД	957
Пефлоксацин	
Пелокс-400	1011
Пиперациллин/тазобактам	
Тикарциллин/клавуланат	
Цефепим	
Цефоперазон	
Цефоперазон/сульбактам	
Цефотаксим	
Цефтазидим	
Цефтриаксон	
Ципрофлоксацин	
Ципролет	1048
Цифран ОД	1049
<b>Противогрибковые ЛС</b>	
Нистатин	
Флуконазол	
Дифлазон	952
Медофлокон	989
Микосист	990

**Перитонит** — острое воспаление брюшины, сопровождающееся тяжелыми общими симптомами с прогрессирующим нарушением функций жизненно важных органов и систем и последующим развитием полиорганной недостаточности.

Акушерский перитонит — одно из наиболее грозных осложнений послеродового периода.

## Эпидемиология

Частота перитонита после кесарева сечения весьма варьирует в различных стационарах (от 0,1 до 0,5%). В значительной мере она определяется контингентом беременных, рожениц и родильниц, а также уровнем оказания акушерской помощи. Чаще всего перитонит возникает после кесарева сечения (98%), значительно реже — вследствие гнойного сальпингоофорита и септикопиемии (1—2%).

## Классификация

Классификация акушерского перитонита весьма многообразна: по способу инфицирования брюшины, по характеру экссудата в брюшной полости, по степени распространенности воспалительного процесса, по стадии развития заболевания, по клиническому течению.

**В зависимости от способа инфицирования брюшины** перитонит после кесарева сечения может быть первичным или вторичным.

**Первичный перитонит** обусловлен поражением брюшины инфицированным содержимым матки в случае операции, произведенной на фоне хориоамнионита, или проникновением в брюшную полость микрофлоры кишечника в связи с патологическими изменениями его стенки при послеоперационном парезе.

Чаще возникает **вторичный перитонит**, обусловленный несостоятельностью швов на матке, эндометритом, ранением во время операции соседних органов — мочевого пузыря, кишечника и др.

**По характеру экссудата** различают серозный, фибринозный, гнойный перитонит, а также их сочетания.

**По степени распространенности** выделяют отграниченный, диффузный, распространенный, разлитой перитонит.

В настоящее время в связи с применением антибиотиков перитонит часто протекает атипично, без классической клинической картины. **По клиническому течению** различают 3 типа перитонита:

- перитонит с классическими признаками;
- перитонит со стертой клинической картиной;
- перитонит с затяжным течением, который характеризуется наличием обострений, связанных с образованием межпетельных, подпеченочных, поддиафрагмальных абсцессов.

## Этиология и патогенез

Акушерский перитонит — полимикробное заболевание, при котором могут быть выделены энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. и др.), грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus* spp., *Enterococcus* spp. и др.), а также неспорообразующие анаэробы (*Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и др.). Наиболее тяжелые формы послеродового перитонита и послеродового эндометрита обусловлены ассоциациями аэробных и анаэробных бактерий.

Основными факторами, предрасполагающими к развитию перитонита после кесарева сечения, являются дооперационная инфицированность влагалища или полости матки, наличие генитальной или экстрагенитальной инфекции в родах, длительный (более 12 ч) безводный промежуток.

Источником инфекции при акушерском перитоните в большинстве случаев является матка (хориоамнионит в родах, послеродовой эндометрит, расхождение швов на матке после кесарева сечения).

Ведущее место среди причин акушерского перитонита принадлежит интоксикации, обусловленной бактериальными токсинами, тканевыми протеазами, биогенными аминами (гистамин, серотонин, кинин); гиповолемии и парезу ЖКТ. Под воздействием токсинов, бактерий и продуктов их жизнедеятельности возникают глубокие патоморфологические измене-

ния в организме: нарушаются метаболические процессы со сдвигом их в сторону катаболизма, угнетаются обменные процессы во всех тканях, нарушаются функции жизненно важных органов и система гемостаза. В процессе токсического поражения клеток организма активное участие принимают продукты метаболизма арахидоновой кислоты: тромбоксан, простаглицлин и простагландин, которые, выделяясь в сыворотку крови и легочную лимфу, вызывают гемодинамические и вентиляционные нарушения.

Особое место в патогенезе акушерского перитонита занимает парез кишечника. Перерастяжение кишечных петель жидкостью и газами приводит к нарушению двигательной, секреторной, всасывательной функций кишечника, расстройству промежуточного обмена и обезвоживанию. В просвет кишечника поступают и там секвестрируются значительные объемы жидкости, содержащей большое количество белка, электролитов, в т.ч. ионов калия. Давление в просвете кишки повышается, возникают ее перерастяжение, ишемия стенки, прогрессирует парез.

В терминальной стадии важное значение приобретает угнетение симпатических и парасимпатических нервных импульсов, нарушающее функцию жизненно важных органов.

## Клинические признаки и симптомы

Акушерский перитонит по клинической картине значительно отличается от хирургического перитонита в связи с особенностями патогенеза.

С **клинической точки зрения** в зависимости от времени возникновения и темпов нарастания патологических изменений в организме больной различают 3 стадии перитонита:

- **I стадия — реактивная.** Она характеризуется выраженными признаками воспаления брюшины: сухостью во рту, тошнотой, метеоризмом, местной, а затем разлитой болезненностью при паль-

пации живота. Симптом Щеткина—Блюмберга слабо положителен или отсутствует. Перистальтика в начале заболевания замедлена, потом прекращается, газы не отходят, стула нет. Первая стадия перитонита обычно продолжается 24 ч;

- **II стадия — токсическая (24—72 ч).** Это стадия нарастающей интоксикации, она характеризуется размножением микроорганизмов, резорбцией токсинов и подавлением защитных механизмов, постепенным развитием нарушений гемодинамики, микроциркуляции, нарастанием гипоксии, нарушением тканевого дыхания, развитием синдрома полиорганной недостаточности, резким угнетением перистальтики кишечника, нарастанием метеоризма. На этом фоне отмечается снижение болевого синдрома и напряжения мышц живота;
- **III стадия — терминальная,** продолжается более 7 ч. Это стадия глубокой интоксикации, сопровождающаяся гиповолемическим, септическим шоком, нарушением сердечной деятельности, функций жизненно важных органов. Из местных проявлений отмечаются полное отсутствие перистальтики кишечника, выраженный метеоризм, разлитая болезненность по всему животу.

Клиническая картина перитонита после кесарева сечения может различаться в зависимости от патологического варианта инфицирования брюшины.

Перитонит, развившийся после кесарева сечения, произведенного на фоне хориоамнионита, характеризуется ранним началом — на 1—2-е сутки после операции, гипертермией (температура тела 39° С и выше), выраженной тахикардией, парезом кишечника. Однако симптомокомплекс острого живота встречается редко: боли в животе слабые, рвоты практически не бывает, симптомы раздражения брюшины не выражены. Перистальтика кишечника определяется, после стимуляции кишечника бывает стул.

Раннее начало перитонита соответствует реактивной стадии воспаления и нередко имеет стертую форму. К концу вторых суток состояние больной ухудшается — по-

являются выраженная лихорадка, болезненность матки, нарастают тахикардия, одышка, прогрессирует парез кишечника, становятся неэффективными меры стимуляции кишечника, появляется рвота застойными массами. Развивается паралитическая непроходимость кишечника. С 3—4-го дня после операции быстро нарастают признаки интоксикации, эксудация в брюшную полость, трансудация в кишечник.

На 4—9-е сутки развивается перитонит на фоне эндометрита и несостоятельности швов на матке, сопровождающийся обильными гнойными выделениями из влагалища и попаданием содержимого матки в брюшную полость. Отмечается болезненность матки в области послеоперационного шва, появляются симптомы раздражения брюшины, напряжение мышц передней брюшной стенки, развивается парез кишечника, в брюшной полости определяется эксудат. Состояние больной резко ухудшается, перитонит прогрессирует, реактивная стадия быстро переходит в стадию интоксикации и затем — в терминальную.

Наиболее постоянными признаками, дающими возможность своевременно поставить диагноз **разлитого перитонита при стертой его форме**, являются следующие: стойкое учащение пульса, стойкий метеоризм, временно уменьшающийся после стимуляции ЖКТ, выраженная болезненность матки, особенно в области ее разреза, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево, увеличение числа палочкоядерных лейкоцитов до 40%, лимфопения, снижение содержания общего белка крови и альбуминов. В начале заболевания больным нередко ставят диагноз эндометрита. Применение антибиотиков еще более затушевывает клиническую картину. Однако для перитонита характерен выраженный и стойкий парез кишечника. Иногда консервативные мероприятия дают временный и неполный эффект. Симптомы раздражения брюшины часто отсутствуют и появляются уже в запущенной стадии заболевания.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностику акушерского перитонита проводят на основе анализа анамнестических, клинических, лабораторных данных, а также по результатам эхографического, рентгенологического исследований, лапароскопии и компьютерной томографии (КТ).

Основой диагностики является динамическое наблюдение в сочетании с активным ведением послеоперационного периода. Если на 3-и сутки после кесарева сечения на фоне адекватной инфузионной и антибактериальной терапии сохраняются или прогрессируют тахикардия, одышка и парез кишечника, следует исключить начавшийся перитонит.

**Рекомендуемые методы исследования:**

- **физикальное обследование** больной с оценкой тяжести состояния и распространенности патологического процесса;
- **лабораторные методы:**
  - микробиологические: исследование крови (особенно при ознобах), отделяемого из матки и брюшной полости (во время операции) и отделяемого по дренажам в послеоперационном периоде с количественной оценкой микробной обсемененности;
  - анализ крови: можно выявить лейкоцитоз или лейкопению, нейтрофилез с резко выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, прогрессирующую анемию, тромбоцитопению;
  - биохимические показатели крови: нарушение белкового обмена, развитие метаболического ацидоза и респираторного алкалоза, изменение показателей липидного обмена, увеличение содержания азотистых шлаков и др.;
  - исследование системы гемостаза: выявление гиперкоагуляции, иногда — признаков коагулопатии потребления;
  - выявление изменений в анализах мочи: протеинурия, лейкоцитурия, цилиндурия;
- **УЗИ** органов брюшной полости, матки, оценка состояния швов на матке, выяв-

ление свободной жидкости в брюшной полости;

- **рентгенологическое исследование** — выявление пареза кишечника, свободной жидкости в брюшной полости; в токсической и терминальной стадиях выявляется картина паралитической непроходимости кишечника с множественными уровнями и чашами Клойбера в петлях кишечника;
- в диагностически трудных случаях целесообразно применение **лапароскопии** и **КТ**.

## Дифференциальный диагноз

Диагностика акушерского перитонита в токсической и терминальной стадии, когда имеются типичные симптомы заболевания, как правило, затруднений не вызывает.

Перитонит в реактивной стадии необходимо дифференцировать на основании результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования от тяжелой формы эндометрита, острого гнойного пиелонефрита, почечной и печеночной колики, внутрибрюшного кровотечения, общих инфекционных заболеваний и др.

## Клинические рекомендации

Лечение акушерского перитонита должно проводиться в отделении интенсивной терапии или реанимации совместно акушером, хирургом, реаниматологом и терапевтом.

Лечение проводят в 3 этапа: предоперационная подготовка, хирургическое вмешательство и интенсивная послеоперационная терапия.

**Предоперационная подготовка** продолжается в течение 1,5—2 ч: производят декомпрессию желудка с помощью назогастрального зонда; катетеризацию подключичной вены; инфузионную терапию, включающую детоксикационные растворы, белковые препараты, электролиты; в/в введение антибактериальных средств.

**Релапаротомия:** производят экстирпацию матки с трубами; удаление яичников при их гнойном поражении; ревизию брюшной полости, поддиафрагмального пространства, боковых каналов; удаление гнойного экссудата и санацию брюшной полости; декомпрессию кишечника с помощью длинных тонкокишечных зондов типа Эбботта—Миллера; адекватное дренирование брюшной полости через переднюю брюшную стенку.

Дренажи сохраняют до восстановления перистальтики кишечника и прекращения оттока отделяемого из брюшной полости.

**В послеоперационном периоде** проводят комплексное лечение: антибактериальная терапия (АТ); коррекция метаболических нарушений; инфузионно-трансфузионная, детоксикационная (включая гемосорбцию, плазмаферез, гемодилюцию), общеукрепляющая, десенсибилизирующая, иммунокорректирующая, симптоматическая, гормональная терапия; коррекция нарушений гемостаза; терапия гиповолемического шока, легочной, почечно-печеночной недостаточности, нарушений ЦНС; стимуляция и восстановление моторно-эвакуаторной функции ЖКТ.

В составе комплексной терапии необходимо применять антигистаминные средства: дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, хифенадин, лоратидин, кетотифен и др.

Для предупреждения дисбактериоза показано применение эубиотиков: бифидумбактерии, споры бактерий культуры IP 5832, лиофилизированные бактерии *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis v. liberorum*, *Streptococcus faecium*.

### Антибактериальная терапия

При установлении диагноза перитонита проводят эмпирическую АТ с использованием ЛС широкого спектра действия и учетом обсемененности первичного очага инфекции, клинических проявлений и наиболее вероятного возбудителя перитонита в максимально допустимой терапевтической дозировке.

После идентификации возбудителя при необходимости проводится коррекция ан-

тибиотикотерапии. АТ продолжается до нормализации температуры тела и лабораторных показателей. При перитоните, обусловленном ассоциациями аэробных и анаэробных бактерий, может проводиться монотерапия антибиотиками суперширокого спектра действия или комплексная АТ цефалоспоридами либо защищенными пенициллинами, воздействующими на грамположительную и грамотрицательную аэробную микрофлору, в сочетании с метронидазолом или линкозамидами, эффективными против анаэробов.

### Монотерапия:

*Имипенем/циластатин* в/в 0,5—1 г в/в 3—4 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**

*Меропенем* в/в 0,5—1 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**

*Цефепим* в/в 1—2 г 2 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально.

### Комбинированная терапия:

*Цефотаксим* в/в 1—2 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**

*Цефтазидим* в/в 1—2 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**

*Цефоперазон* в/в 1—2 г 2 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**

*Цефоперазон/сульбактам* в/в 1—2 г 2 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**

*Цефтриаксон* в/в 1—2 г 2 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально

+

*Амикацин* в/м 15—20 мг/кг/сут в 1—2 введения, длительность лечения определяют индивидуально **или**

*Гентамицин* в/м 3—5 мг/кг/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**

*Нетилмицин* в/м 4—7,5 мг/кг/сут, длительность лечения определяют индивидуально

+

*Клиндамицин* в/в или в/м 0,3—0,6 г 3 р/сут, длительность лечения

определяют индивидуально  
**или**

Линкомицин в/в или в/м 0,6 г 3 р/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально **или**

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально

или

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г  
3 р/сут, длительность лечения  
определяют индивидуально

+

Амикацин в/м 15–20 мг/кг/сут  
в 1–2 введения, длительность лече-  
ния определяют индивидуально **или**  
Гентамицин в/м 3–5 мг/кг/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально **или**

Нетилмицин в/м 4–7,5 мг/кг/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально

или

Пиперациллин/тазобактам в/в 4,5 г  
3 р/сут, длительность лечения  
определяют индивидуально **или**

Тикарициллин/клавуланат в/в 3,1 г в/в  
3–4 р/сут, длительность лечения  
определяют индивидуально

+

Амикацин в/м 15–20 мг/кг/сут  
в 1–2 введения, длительность лече-  
ния определяют индивидуально **или**  
Гентамицин в/м 3–5 мг/кг/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально **или**

Нетилмицин в/м 4–7,5 мг/кг/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально.

**В особо тяжелых случаях** назначают:

Имипенем/циластатин в/в 0,5–1 г  
в/в 3–4 р/сут, длительность ле-  
чения определяют индивидуально **или**

Меропенем в/в 0,5–1 г 3 р/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально

+

+

Клиндямицин в/в или в/м 0,3–0,6 г  
3 р/сут, длительность лечения  
определяют индивидуально **или**  
Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально

или

Левифлоксацин в/в 0,5 г 2 р/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально **или**  
Офлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально **или**

Пефлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально **или**

Ципрофлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально.

## Профилактика грибковой суперинфекции

Для предупреждения развития грибко-  
вой суперинфекции применяют **антимико-  
тики**.

### ЛС выбора:

Флуконазол в/в 0,1 г или внутрь 0,15 г  
1 р/сут 1 р/нед.

### Альтернативные ЛС:

Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность комплексной терапии оценивают на основании следующих параметров:

- стабилизации состояния больной;
- уменьшения интоксикации;
- стойкого регресса признаков системной воспалительной реакции (тахикардия, тахипноэ, снижение температуры тела и улучшение показателей крови);
- улучшения функции жизненно важных органов;



- положительной динамики функционального состояния ЖКТ (восстановление моторики, естественное питание);
- нормализации лабораторных показателей.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

В современных условиях недопустима антибактериальная монотерапия ЛС прежних поколений в острой фазе распространенного перитонита. В последнее время успешно применяются новые виды антибиотиков (цефалоспорины IV поколения, карбепенемы и др.), которые благодаря сверхширокому спектру антибактериального действия могут применяться для монотерапии в сочетании с адекватной комплексной терапией. При необходимости решают вопрос о проведении комбинированной АТ.

## Ошибки и необоснованные назначения

Основными ошибками являются:

- недооценка состояния больной;
- неадекватная начальная консервативная терапия;
- запоздалая диагностика перитонита;
- несвоевременное или неправильное выполнение операции;
- неадекватное ведение послеоперационного периода (нерациональный подбор антибиотиков и комплексной многоплановой терапии);
- необоснованное длительное применение одних и тех же антибиотиков в отсутствие эффекта от лечения в течение 48—72 ч.

## Прогноз

Успех терапии родильниц с перитонитом после кесарева сечения во многом зависит от своевременной диагностики и лечения

осложнений, развившихся на фоне перитонита.

Условно осложнения можно разделить на ранние и поздние. К **ранним осложнениям** относятся развитие дыхательной недостаточности и стойкого послеоперационного пареза ЖКТ. К **поздним осложнениям** относятся развитие септического шока, непроходимость кишечника, прогрессирующая картина перитонита, внутрибрюшные абсцессы.

Правильное лечение перитонита обеспечивает полное выздоровление. У некоторых больных развивается спаечная болезнь. При развитии осложнений перитонита, особенно поздних, прогноз значительно ухудшается, летальность может достигать 25—35%.

## Литература

1. Вихляева Е.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. *Справочник по акушерству и гинекологии*. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 1996.
2. Гостищев В. *Распространенный гнойный перитонит: комплексный подход к лечению*. Врач, 2001; 6: 32—33.
3. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воронцова С.Д. *Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии*. М.: Русфармамед, 1996.
4. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. и др. *Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии*. М.: Триада-Х, 2001.
5. Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. и др. *Руководство по безопасному материнству*. М.: Триада-Х, 1998.
6. Серов В.Н., Жаров Е.В., Макацария А.Д. *Акушерский перитонит*. М.: Крон-пресс, 1997.
7. Серов В.Н., Маркин С.А. *Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей*. М.: Медицинское издательство, 2003.
8. Хачатрян Н.Н. *Антибактериальная терапия перитонита*. *Consilium medicum*. Хирургия, 2002; 1 (приложение): 19—25.

# Сепсис

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС

Амикацин	
Амоксициллин/клавуланат	
Панклав	1008
Ранклав	1015
Ванкомицин	
Гентамицин	
Имипенем/циластатин	
Клиндамицин	
Клиндацин	975
Левифлоксацин	
Таваник	1026
Элефлокс	1051
Линкомицин	
Меропенем	
Метронидазол	
Нетилмицин	
Оксациллин	
Офлоксацин	
Заноцин	957
Заноцин ОД	957
Пефлоксацин	
Пелокс-400	1011
Цефазолин	
Цефепим	
Цефоперазон	
Цефоперазон/сульбактам	
Цефотаксим	
Цефтазидим	
Цефтриаксон	
Ципрофлоксацин	
Ципролет	1048
Цифран ОД	1049
<b>Противогрибковые ЛС</b>	
Нистатин	
Флуконазол	
Дифлазон	952
Медофлюкон	989
Микосист	990

**Сепсис** — тяжелое неспецифическое инфекционное заболевание, обусловленное проникновением из очага инфекции в кровяное русло микроорганизмов и их токсинов с последующим образованием метастатических очагов гнойного воспаления в различных органах и тканях. Характерная особенность сепсиса — развитие органно-системных повреждений.

Сепсис является наиболее тяжелой формой послеродовой инфекции.

## Эпидемиология

Среди всех форм гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) в акушерстве частота сепсиса в последние годы составляет 0,2—0,3%. У большинства больных он возникает на фоне эндометрита (90%), значительно реже при мастите (3%), остром гнойном пиелонефрите (3%), при постинъекционных абсцессах (3%). Знание локализации первичного очага инфекции имеет большое значение, т.к. без активного воздействия на него трудно рассчитывать на благоприятный исход заболевания.

## Классификация

Классификация акушерского сепсиса весьма многообразна и формируется по некоторым основным признакам:

- **по характеру и длительности клинического течения:**
  - молниеносный (1—3 дня) сепсис характеризуется тяжелым бурным течением, резко выраженной интоксикацией, возникает обычно в первые часы или дни после родов;
  - острый сепсис (до 6 недель);
  - подострый или затяжной (более 6 недель) сепсис;
  - хронический сепсис характеризуется поздним началом, отсутствием явного очага инфекции, протекает с периодическими обострениями септического процесса без образования отдаленных гнойных очагов. В анамнезе имеется указание на перенесенный эндометрит после родов или аборта;
- **по локализации** — в зависимости от первичного очага инфекции (матка, почки, молочные железы, тлжжелая раневая инфекция);
- **по характеру возбудителя.**

В структуре акушерского сепсиса различают **сепсис после родов и сепсис после аборта**. Первичным очагом при послеродовом и послеабортном сепсисе является преимущественно матка (при наличии эндометрита). Сепсис после аборта чаще является следствием внебольничных криминальных абортов, а также искусственного прерывания беременности в поздние сроки.

## Этиология и патогенез

Чаще всего послеродовой сепсис развивается на фоне эндометрита (90%), значительно реже — при наличии раневой инфекции, мастита, инфекции мочевых путей (апостематозный нефрит) или постинъекционного абсцесса.

Развитию локальной, а затем и генерализованной инфекции способствуют хронические или острые экстрагенитальные воспалительные заболевания во время беременности и в родах, инфицирование во время процесса родового акта (продлированные роды, длительный безводный промежуток, родовой травматизм, оперативные вмешательства, задержка частей последа в матке и др.).

Акушерский сепсис относится к полиэтиологическим заболеваниям: его возбудителями могут быть практически все патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Локализация первичного очага инфекции позволяет определить спектр наиболее вероятных возбудителей. Основными возбудителями являются энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. и др.), грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus A* и *B* spp.), а также неспорообразующие анаэробы (*Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и др.). Наиболее тяжело протекает сепсис, обусловленный бактериально-вирусной инфекцией.

С современных позиций развитие органно-системных повреждений при сепсисе связано с распространением провоспалительных медиаторов из первичного

очага инфекционного воспаления и последующей активацией под их влиянием макрофагов в других органах и тканях и выделением аналогичных эндогенных субстанций. Если регулирующие системы не способны поддержать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), развитию моно- и полиорганной дисфункции. При сепсисе отмечаются глубокое нарушение обмена веществ вследствие выраженной интоксикации, преобладание процессов катаболизма (гипоальбуминемия, диспротеинемия, гипергликемия, гиповитаминоз, анемия). Тяжелые дистрофические изменения приводят к системной полиорганной недостаточности (ПОН), что характерно для поздних, необратимых стадий сепсиса.

## Клинические признаки и симптомы

Акушерский сепсис проявляется септициемией и септикопиемией.

**Септициемия** — острое системное заболевание, протекающее с бактериемией и выраженной интоксикацией. Клиническая картина характеризуется высокой температурой тела (до 40—41°С), повторными ознобами, быстро нарастающей интоксикацией, изменениями ЦНС (вначале наблюдается заторможенность, затем интоксикационный делирий), выраженной тахикардией, тахипноэ, изменением окраски кожных покровов; характерно наличие гипотонии, олигурии, протеинурии. Центральное венозное давление повышено, на ЭКГ отмечаются признаки перегрузки правых отделов сердца. Гемограмма характеризуется высоким лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом нейтрофилов, лимфопенией, анемией. Отмечаются изменения метаболизма: гипонатриемия, гипо- и диспротеинемия.

**Септикопиемия** характеризуется образованием метастатических очагов гной-

ной инфекции, тяжелыми проявлениями интоксикации, повторными ухудшениями состояния, сменяющимися короткими ремиссиями. В основе септикопиемии лежит интоксикация организма микробными токсинами, продуктами распада микробных тел и пораженных тканей. Чаще всего септикопиемия начинается на 6—9-й день после родов. Она характеризуется высокой температурой тела, ознобами, проливными потами. Состояние тяжелое; отмечаются адинамия, заторможенность или возбужденное состояние, бледность кожных покровов, акроцианоз, выраженная тахикардия, тахипноэ, гипотония. Наряду с тяжелыми проявлениями общей интоксикации имеется синдром ПОН и полисистемной недостаточности: дисфункция в системе гемостаза (коагулопатия потребления), нарушения функции дыхания, сердечной деятельности, почечная и печеночная недостаточность, нарушения функции ЦНС, а также симптомы поражения органов и тканей соответственно локализации метастатических очагов. В крови определяются лейкоцитоз, значительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, резкое повышение СОЭ. Наряду с органическими поражениями у больных с септикопиемией нарушается функциональное состояние многих систем: снижение функции коркового вещества надпочечников, нарушения водно-электролитного, углеводного, белкового, азотистого обменов; появление ДВС-синдрома. Возникновение вторичных очагов инфекции сопровождается усилением лихорадки, интоксикации. Наиболее часто вторичные гноиники образуются в легких, почках, печени, мозговых оболочках, мозге.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз сепсиса основывается на выявлении первичного очага инфекции и синдрома ПОН. Определение тяжести этого синдрома основано на оценке количества пораженных органов и степени их функцио-

нальных нарушений. Обычно выделяют сердечно-сосудистую, дыхательную, почечную, печеночную, надпочечниковую недостаточность, ДВС-синдром.

#### Диагностические критерии сепсиса:

- при септикопиемии — обнаружение одного или нескольких очагов метастатического поражения;
- для септицемии характерны признаки интоксикационного синдрома с выраженными расстройствами микроциркуляции и центральной гемодинамики, наличие ДВС-синдрома.

#### Методы исследования:

- микробиологическое исследование крови (особенно при ознобах), отделяемого из матки и других инфекционных очагов с количественной оценкой микробной обсемененности;
- общий анализ крови: для сепсиса характерны лейкоцитоз или лейкопения, нейтрофилез с резко выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, прогрессирующая анемия, тромбоцитопения;
- биохимический анализ крови: наблюдаются нарушение белкового обмена, развитие метаболического ацидоза и респираторного алкалоза, изменение показателей липидного обмена, увеличение содержания азотистых шлаков и др.;
- исследование системы гемостаза: выявляются тромбоцитопения, уменьшение концентрации фибриногена, признаки развития картины ДВС-синдрома;
- общий анализ мочи: при сепсисе можно наблюдать протеинурию, лейкоцитурию, цилиндрурию, бактериурию;
- УЗИ органов брюшной полости, матки, почек, молочных желез;
- рентгенологическое исследование легких, органов брюшной полости, при необходимости почек;
- ЭКГ.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз акушерского сепсиса проводят с тяжелой формой эндометрита, острым гнойным пиелонефритом с нарушением уродинамики, общи-

ми инфекционными заболеваниями, терапевтическими заболеваниями, протекающими с высокой лихорадкой, у рожениц и у женщин после аборта.

## Клинические рекомендации

При синдроме ПОН больные должны быть переведены в отделение интенсивной терапии для обеспечения мониторинга жизненно важных функций организма и проведения адекватного патогенетического лечения.

**Основные принципы терапии акушерского сепсиса:** санация первичного очага инфекции; одновременно с воздействием на очаг инфекции проводится комплексная антибактериальная (АТ), инфузионно-трансфузионная, детоксикационная, общеукрепляющая, десенсибилизирующая, иммунокорректирующая, симптоматическая, гормональная терапия, коррекция нарушений гемостаза и нарушений функции жизненно важных органов, а также применяются эфферентные методы.

### Санация первичного очага

При наличии первичного очага в матке производят вакуум-аспирацию или выскабливание стенок послеродовой матки. Экстирпация матки показана при перитоните после кесарева сечения, при некротическом эндометрите, при неэффективности терапии септического шока и сепсиса с почечно-печеночной недостаточностью.

При наличии гнойного очага в молочной железе, постинъекционном абсцессе, абсцессе в области послеоперационной раны вскрывают гнойник, эвакуируют гной, иссекают некротизированные ткани и дренируют рану.

При возникновении гнойного очага в легких, плевре, почке, печени, развитии гнойного менингита, септического эндокардита роженицам необходима специализированная помощь. Лечение проводят по принципам общей гнойной хирургии: дренирование гнойников на фоне общей комплексной терапии.

### Антибактериальная терапия

Одновременно с санацией гнойного очага проводят эмпирическую АТ с применением ЛС широкого спектра действия с учетом обсемененности первичного очага инфекции, клинических проявлений и наиболее вероятного возбудителя сепсиса. ЛС назначают в максимально допустимой терапевтической дозировке.

После идентификации возбудителя при необходимости проводят коррекцию АТ. Ее продолжают в течение 14—20 дней и заканчивают через 2—3 дня после нормализации температуры тела и лабораторных показателей.

При послеродовой инфекции, обусловленной ассоциациями аэробных и анаэробных бактерий, можно проводить монотерапию антибиотиками суперширокого спектра действия или комплексную АТ цефалоспоринами или ингибиторозащищенными пенициллинами, действующими на грамположительную и грамотрицательную микрофлору, в сочетании с метронидазолом или линкозамидами, эффективными в отношении анаэробов.

#### Монотерапия:

*Имипенем/циластатин в/в 0,5—1 г  
3—4 р/сут, 14—20 сут или*

*Меропенем в/в 0,5—1 г 3 р/сут,  
14—20 сут или*

*Цефепим в/в 1—2 г 2 р/сут, 14—20 сут  
или*

*Цефоперазон/сульбактам в/в 2 г  
2 р/сут, 14—20 сут.*

#### Комбинированная терапия:

*Цефотаксим в/в 1—2 г 3 р/сут,  
14—20 сут или*

*Цефтазидим в/в 1—2 г 3 р/сут,  
14—20 сут или*

*Цефоперазон в/в 1—2 г 2 р/сут,  
14—20 сут или*

*Цефтриаксон в/в 1—2 г 2 р/сут,  
14—20 сут*

+

*Амикацин в/м 15—20 мг/кг/сут  
в 1—2 введения, 14—20 сут  
или*

*Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут,  
14—20 сут или*

Нетилмицин в/м 4—7,5 мг/кг/сут,  
14—20 сут

+

Клиндамицин в/в или в/м 0,3—0,6 г  
3 р/сут, 14—20 сут **или**  
Линкомицин в/в или в/м 0,6 г 3 р/сут,  
14—20 сут **или**  
Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,  
14—20 сут

или

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г  
3 р/сут, 14—20 сут

+

Амикацин в/м 15—20 мг/кг/сут  
в 1—2 введения, 14—20 сут **или**  
Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут,  
14—20 сут **или**  
Нетилмицин в/м 4—7,5 мг/кг/сут,  
14—20 сут

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,  
14—20 сут

или

Левифлоксацин в/в 0,5 г 2 р/сут,  
14—20 сут **или**  
Офлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут,  
14—20 сут **или**  
Пефлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут,  
14—20 сут **или**  
Ципрофлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут,  
14—20 сут

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,  
14—20 сут.

**При лечении акушерского сепсиса, возбудителем которого является *S. aureus*, применяют:**

Оксациллин в/в 2—3 г 4 р/сут,  
14—20 сут **или**  
Цефазолин в/в 2 г 3 р/сут,  
14—20 сут

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,  
14—20 сут.

**При выявлении метициллинорезистентного *S. aureus* лечение проводят по следующей схеме:**

Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут,  
14—20 сут

+

Метронидазол в/в 0,5 г 2—3 р/сут,  
14—20 сут.

## Профилактика грибковой суперинфекции

Для предупреждения развития грибковой суперинфекции применяются **антимикотики**.

### ЛС выбора:

Флуконазол в/в 0,1 г или внутрь 0,15 г  
1 р/сут 1 р/нед.

### Альтернативные ЛС:

Нистатин внутрь 500 000. ЕД 4 р/сут,  
14—20 сут.

## Другие методы лечения, применяемые в комплексной терапии сепсиса

Проводимая при сепсисе **многокомпонентная инфузионно-трансфузионная терапия** направлена на устранение гиповолемии, расстройств сердечной деятельности, нарушений периферической гемодинамики и транскапиллярного обмена; коррекцию нарушений водно-электролитного, кислотно-основного состояния и гемостаза; устранение анемии, гипопроteinемии.

Используют декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000, декстран, средняя молекулярная масса 30 000—45 000, натрия гидрохлорид, гидроксипропанолон 6—10% крахмал, альбумин 10%, раствор натрия хлорида 0,9%, натрия ацетат/натрия хлорид/калия хлорид, натрия ацетат/натрия хлорид, 5% раствор декстрозы и т.д.

Для коррекции нарушений в системе гемостаза применяются **антикоагулянты** (гепарин натрий, надропарин кальций, далтепарин натрий, эноксапарин натрий) и **дезагреганты** (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, пентоксифиллин).

**Для повышения иммунитета** применяются: ЛС, содержащие экстракты тимуса крупного рогатого скота, иммуноглобулины для в/в введения (иммуноглобулин человека нормальный, иммуноглобулин человека нормальный (IgG + IgA + IgM), интерферон альфа-2b).

При склонности к развитию артериальной гипотонии показано применение **ГКС** (преднизолон, гидрокортизон).

В составе комплексной терапии необходимо применять **антигистаминные сред-**

**ства:** дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, хифенадин, лоратидин, кетотифен и др.

Для предупреждения развития дисбактериоза необходимо назначать эубиотики: бифидумбактерии, споры бактерий культуры IP 5832, лиофилизированные бактерии *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis v. liberorum*, *Streptococcus faecium* и др.

**Общеукрепляющая терапия:** полноценное питание с большим содержанием витаминов, витаминотерапия, применение анаболических стероидных гормонов, дополнительное парентеральное питание специальными смесями.

При наличии показаний применяются **эфферентные методы лечения.**

## Оценка эффективности лечения

Эффективность комплексной терапии ЛС оценивают на основании следующих параметров: эффективности антимикробной терапии, устойчивого регресса воспалительных изменений в первичном и в метастатическом инфекционном очаге, отсутствия новых метастатических инфекционных очагов, исчезновения бактериемии, стабилизации состояния больной, купирования реакции системного воспаления, устойчивого регресса ПОН, нормализации лабораторных показателей.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Лечение сепсиса должно включать санацию первичного гнойного очага и комплексную общую терапию: антибактериальную, инфузионную, иммунокорректирующую, симптоматическую, детоксикационную. Используют антибиотики широкого спектра действия, эффективные против возбудителей послеродовой инфекции. Ошибочными являются отказ или нерациональное запоздалое выполнение санации очага инфекции, неправильный подбор антибиотиков, недостаточная их дозировка и продолжительность лечебного курса, что

почти в 2 раза ухудшает результаты лечения сепсиса.

## Ошибки и необоснованные назначения

- Недооценка состояния больной.
- Запоздалая и неэффективная санация гнойного очага.
- Нерациональное применение антибиотиков без учета характера возбудителя в зависимости от локализации первичного инфекционного процесса.
- Необоснованное длительное применение одних и тех же антибиотиков в отсутствие их эффективности в течение 48—72 ч.

## Прогноз

Сепсис является наиболее тяжелым осложнением гнойного процесса, лечение которого сложно и не всегда приводит к благоприятным исходам. Летальность при сепсисе остается высокой и достигает 20—30%. Поэтому чрезвычайно важно проводить профилактику развития сепсиса, включающую санацию гнойного очага и адекватную терапию начальных проявлений инфекции.

## Литература

1. Белобородов В.Б. Проблема полиорганной недостаточности у больных с сепсисом. *Инфекция и антимикробная терапия*, 2001; 3: 72—76.
2. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воронаева С.Д. *Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии*. М.: Русфармамед, 1996.
3. Делина Т.Н., Розова О.Н., Овсяник М.А. *Современные взгляды на проблему акушерского сепсиса. Медико-социальные проблемы семьи*, 2001; 1: 98—106.
4. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Федорова Т.А. *Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы)*. М.: МИА, 1998.

5. Манухин И.Б., Бурдули Г.М., Селиванов Г.Б. Сепсис после осложненных родов. *Акуш. гин.*, 2000; 5: 34—38.
6. Озолия Л.А., Бахарев И.В., Сорокина А.В. Гнойно-воспалительные послеродовые осложнения и пути их профилактики. *Проблемы беременности*, 2002; 6: 48—54.
7. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002.
8. *Рациональная антимикробная терапия: Руководство для практикующих врачей*. Под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.
9. Руднов В.А. Сепсис: современный взгляд на проблему. *Клиническая антимикробная химиотерапия*, 2000; 1: 4—10.
10. Серов В.Н., Маркин С.А. *Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей*. М.: Медицинское издательство, 2003.
11. Серов В.Н., Оглоблина Г.О., Белова Л.А. и др. *Принципы интенсивной терапии акушерского сепсиса и септического шока*. *Рос. мед. журн.*, 2000; 5: 3—8.



# Септический шок

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС

Амикацин	
Амоксициллин/клавуланат	
Панклав .....	1008
Ранклав .....	1015
Ванкомицин	
Гентамицин	
Имипенем/циластатин	
Клиндамицин	
Клиндацин .....	975
Левифлоксацин	
Таваник .....	1026
Элефлокс .....	1051
Линкомицин	
Меропенем	
Метронидазол	
Нетилмицин	
Оксациллин	
Офлоксацин	
Заноцин .....	957
Заноцин ОД .....	957
Пефлоксацин	
Пелокс-400 .....	1011
Цефазолин	
Цефепим	
Цефоперазон	
Цефоперазон/сульбактам	
Цефотаксим	
Цефтазидим	
Цефтриаксон	
Ципрофлоксацин	
Ципролет .....	1048
Цифран ОД .....	1049
<b>Противогрибковые ЛС</b>	
Нистатин	
Флуконазол	
Дифлазон .....	952
Медофлокон .....	989
Микосист .....	990

**Септический шок (СШ)** — состояние периферического сосудистого коллапса, вызванное эндотоксинами грамотрицательных и реже — экзотоксинами грамположительных бактерий. В основе его лежит тяжелое распространенное поражение капилляров и связанные с этим метаболические нарушения.

В акушерской практике СШ возникает как тяжелейшее осложнение инфицированных, особенно криминальных, аборт, хориоамнионита, послеродовых и послеоперационных гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ), мастита, пиелонефрита.

Благоприятным фоном для его развития является осложненное течение беременности, обусловленное гестозом, бактериальными и вирусными инфекциями, невынашиванием, заболеваниями почек, печени, геморрагическими осложнениями и пр.

## Эпидемиология

Частота септического шока, по данным различных авторов, вариабельна и колеблется от 3 до 10% от всех случаев ГВЗ в акушерстве и гинекологии.

## Этиология и патогенез

В 95% случаев возбудителями СШ являются грамотрицательные бактерии *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и грамотрицательные анаэробы (*Bacteroides* spp.), грамотрицательные микроорганизмы *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., стрептококки группы А и В, а также ассоциации аэробных и анаэробных бактерий.

Важную роль в развитии СШ и неблагоприятного исхода заболевания играет высокая концентрация в плазме эндотоксина грамотрицательных бактерий и экзотоксина грамположительной флоры, под влиянием которых происходит активация каскадных систем: свертывания, противосвертывания, калликреин-кининовой, комплемента; активация макрофагов с продукцией провоспалительных цитокинов; активация клеток-мишеней и высокое метаболическое напряжение; повреждение эндотелия сосудов с характерными поражениями органов, формирование клинико-лабораторных признаков полиорганной недостаточности (ПОН). ПОН развивается в результате сложных метаболических и иммунных реакций, приводящих к нару-

шению транскапиллярного обмена и существенным морфологическим и функциональным изменениям. СШ является финальной стадией этих нарушений.

Патоморфологические изменения внутренних органов у больных, погибших от СШ, характеризуются наличием большого количества тромбоцитарно-фибриновых тромбов в русле микроциркуляции почек, печени, надпочечников, гипофиза, ЖКТ, сочетающихся с многочисленными участками кровоизлияний.

### Клинические признаки и симптомы

Обычно СШ предшествует тяжелая прогрессирующая бактериальная инфекция. Заболевание начинается с резкого повышения температуры тела до 39—40° С, потрясающих ознобов, интенсивного потоотделения; наблюдаются дезориентация, одышка, отмечается резкое снижение АД вплоть до развития коллапса и потери сознания. Развивается синдром ПОН: сердечно-сосудистые расстройства (нарушение ритма, ишемия миокарда, нарушения микроциркуляции, артериальная гипотония), дыхательные нарушения (респираторный дистресс-синдром, тахипноэ, гипоксия), нервно-психические расстройства (возбуждение, судороги, сопор, кома), нарушения функции почек (олигурия, гиперазотемия, гиперкреатининемия), нарушения функции печени (желтуха, повышение активности ферментов плазмы), дисфункция ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), выраженные изменения гемограммы и биохимических показателей крови (тромбоцитопения, анемия, лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфопения, гипопротейнемия, гипоальбуминемия, метаболический ацидоз), выраженные изменения в системе гемостаза (развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови).

Различают 3 фазы развития СШ:

- **I — ранняя**, или «теплая», фаза характеризуется повышением температуры тела до 38—40° С, ознобами, тахикарди-

ей, снижением систолического артериального давления (САД) до 95—85 мм рт. ст. Почасовой диурез снижен до 30 мм/ч. Продолжительность этой фазы составляет несколько часов и зависит от тяжести инфекции;

- **II — поздняя**, или «холодная», фаза определяется субнормальной температурой тела, геморрагиями. Кожа на ощупь холодная, влажная. Отмечаются выраженная артериальная гипотония (САД снижено до 70 мм рт. ст.), акроцианоз, быстрый нитевидный пульс, нарушение чувствительности кожи, олигурия;
- **III — необратимый СШ, «финальная» фаза** характеризуется падением САД, анурией, респираторным дистресс-синдромом и комой.

Шоковый индекс Альговера (отношение частоты пульса к величине САД) в норме составляет 0,5—0,6, при шоке I степени он составляет 0,8, при шоке II степени — 0,9—1,2, при шоке III степени — 1,3 и более.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз СШ основывается на анамнестических, клинических и лабораторных данных.

Своевременная диагностика возможна лишь при систематическом контроле (мониторинге) за состоянием больной: регистрация основных параметров (АД, центрального венозного давления, пульса, числа дыханий, почасового диуреза, числа тромбоцитов) должна проводиться каждые 3—6 ч.

Обязательным является исследование формулы крови, мочи, системы гемостаза (количества тромбоцитов, фибриногена, растворимых комплексов мономеров фибрина, продуктов деградации фибрина и фибриногена, антитромбина III, агрегации тромбоцитов); определение в сыворотке крови концентрации электролитов, белка, глюкозы, мочевины, креатинина, газов артериальной крови, рН, печеночных тестов; бактериологическое исследование крови во время ознобов и отделяемого из очагов воспаления (мочи, лохий,

молока, раневого отделяемого) с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам и уровня микробной обсемененности. По показаниям необходимы рентгенологическое исследование грудной клетки, брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, почек, компьютерная и магнитно-резонансная томография.

## Дифференциальный диагноз

Проводят на основании данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований с другими видами шока (анафилактическим, геморрагическим, токсическим), с эмболией околоплодными водами, острыми инфекционными заболеваниями.

## Клинические рекомендации

Пациенткам с СШ лечение должно проводиться в отделении реанимации и интенсивной терапии, т.к. они нуждаются в мониторинге жизненных функций.

### Санация очага инфекции, оперативное лечение

Осуществляют **санацию очага инфекции**. При СШ, развившемся на фоне неполного инфицированного (особенно внебольничного) аборта, производят инструментальную ревизию и опорожнение матки с помощью выскабливания сразу при поступлении больной в стационар.

В отсутствие эффекта от инструментального удаления инфицированных остатков плодного яйца на фоне проводимой комплексной терапии производят **экстирпацию матки с трубами**. Экстирпацию матки с трубами производят также при перитоните после кесарева сечения, при некротическом эндометрите, неэффективной терапии СШ у женщин с печеночно-почечной недостаточностью.

### Антибактериальная терапия

Проводят массивную длительную целенаправленную АТ, которую следует на-

чинать с использования антибиотиков широкого спектра действия с учетом функционального состояния почек.

При СШ, обусловленном ассоциациями аэробных и анаэробных бактерий, можно проводить монотерапию антибиотиками сверхширокого спектра действия или комплексную АТ цефалоспоридами или ингибиторозащищенными пенициллинами в сочетании с метронидазолом или линкозамидами.

#### Монотерапия:

*Имипенем/циластатин в/в 0,5–1 г 3–4 р/сут, 7–10 сут **или***

*Меропенем в/в 0,5–1 г 3 р/сут, 7–10 сут **или***

*Цефепим в/в 1–2 г 2 р/сут, 7–10 сут **или***

*Цефоперазон/сульбактам в/в 2 г 2 р/сут, 7–10 сут.*

#### Комбинированная терапия:

*Цефотаксим в/в 1–2 г 3 р/сут, 7–10 сут **или***

*Цефтазидим в/в 1–2 г 3 р/сут, 7–10 сут **или***

*Цефоперазон в/в 1–2 г 2 р/сут, 7–10 сут **или***

*Цефтриаксон в/в 1–2 г 2 р/сут, 7–10 сут*

+

*Амикацин в/м 15–20 мг/кг/сут в 1–2 введения, 7–10 сут **или***

*Гентамицин в/м 3–5 мг/кг/сут, 7–10 сут **или***

*Нетилмицин в/м 4–7,5 мг/кг/сут, 7–10 сут*

+

*Клиндамицин в/в или в/м 0,3–0,6 г 3 р/сут, 7–10 сут **или***

*Линкомицин в/в или в/м 0,6 г 3 р/сут, 7–10 сут **или***

*Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут, 7–10 сут*

**или**

*Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 7–10 сут*

+

*Амикацин в/м 15–20 мг/кг/сут в 1–2 введения, 7–10 сут **или***

*Гентамицин в/м 3–5 мг/кг/сут, 7–10 сут **или***

Нетилмицин в/м 4—7,5 мг/кг/сут,  
7—10 сут

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,  
7—10 сут

или

Левифлоксацин в/в 0,5 г 2 р/сут,  
7—10 сут **или**

Офлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут, 7—10 сут  
**или**

Пефлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут,  
7—10 сут **или**

Ципрофлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут,  
7—10 сут

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,  
7—10 сут.

Если возбудителем является *Staphylococcus aureus*, применяют:

Оксациллин в/в 2—3 г 4 р/сут,  
7—10 сут **или**

Цефазолин в/в 2 г 3 р/сут, 7—10 сут

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,  
7—10 сут.

При выявлении метициллинорезистентного *S. aureus* лечение проводят по следующей схеме:

Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут, 7—10 сут

+

Метронидазол в/в 0,5 г 2—3 р/сут,  
7—10 сут.

## Профилактика грибковой суперинфекции

Для предупреждения развития грибковой суперинфекции применяют **антимикотики**.

**ЛС выбора:**

Флуконазол в/в 0,1 г или внутрь 0,15 г  
1 р/сут 1 р/нед.

**Альтернативные ЛС:**

Нистатин внутрь 500 000. ЕД 4 р/сут,  
7—10 сут.

## Другие методы, применяемые в комплексной терапии

**ГКС** (гидрокортизон вводят каждые 2 ч до выведения большой из СШ) улучшают микроциркуляцию, увеличивают сердечный выброс, ослабляют действие эндотоксина, снижают возможность побочных реакций

в связи с применением высоких доз антибиотиков. Сердечную деятельность поддерживают введением **инотропных ЛС** (норадреналин, допамин, добутамин).

Проводят **коррекцию нарушений водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния с восполнением объема циркулирующей крови**. Используют декстраны, средняя молекулярная масса 30 000—40 000; декстран, средняя молекулярная масса 30 000—45 000; натрия гидрохлорид, гидроксипропилированный 6—10% крахмал, альбумин 10%, раствор натрия хлорида 0,9%, натрия ацетат/натрия хлорид/калия хлорид, натрия ацетат/натрия хлорид, 5% раствор декстрозы.

Для коррекции нарушений в системе гемостаза применяют антикоагулянты (гепарин натрий, надропарин кальций, далтепарин натрий, эноксапарин натрий), дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, дипиридамола, пентоксифиллин).

Противотромботическую терапию необходимо сочетать с восполнением уровня антитромбина III и пламиногена за счет переливания свежей или свежезамороженной плазмы.

При возникновении сильных кровотечениях, обусловленных избыточной фибринолитической активностью, показано снижение дозы гепарина и применение гемостатических ЛС.

Проводят **коррекцию дыхательной недостаточности** (инвазивная и неинвазивная искусственная вентиляция легких).

При **олигурии** на фоне достаточного объема циркулирующей крови применяют фуросемид в сочетании с осмотическими диуретиками (маннит). Прогноз благоприятен, если почасовой диурез составляет не менее 30—60 мл.

Для **повышения иммунитета** применяют иммуноглобулины для в/в введения, экстракты тимуса крупного рогатого скота, системные ферменты.

Проводят **симптоматическую терапию**, коррекцию расстройств гемодинамики.

Применяют **десенсибилизирующие ЛС**: дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, хифенадин, лоратадин, кетотифен и др.

Необходимо назначение **ЛС, расширяющих периферические сосуды** (бенциклан, папаверин, дротаверин). Особенно важно применение этих средств в начальной стадии шока.

Для предупреждения развития дисбактериоза в составе комплексной терапии необходимо назначать эубиотики: бифидумбактерин, споры бактерий культуры IP 5832, лиофилизированные бактерии *Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium infantis v. liberorum* + *Streptococcus faecium* и т.д.

В тяжелых случаях показаны плазмаферез и другие методы экстракорпоральной детоксикации.

### Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является нивелирование признаков СШ.

Динамическое наблюдение за пациенткой в ходе проведения интенсивной терапии СШ должно осуществляться на основе контроля показателей лабораторных данных, оценки эффективности антимикробной терапии, функционального состояния отдельных органов и систем. Это позволяет внести своевременные коррективы в терапию, предупредить прогрессирование системного воспаления и нарастания органной дисфункции.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

При СШ комплексную терапию следует начинать как можно раньше, т.к. тяжелые изменения в организме человека наступают через 12—15 ч от начала заболевания. При назначении антибактериальных средств необходимо принимать во внимание состояние выделительной функции почек. В некоторых случаях при применении антибиотиков с бактерицидным типом действия не исключается возможность быстрой и массивной деструкции грамотрицательных бактерий и поступления эндо-

токсина в кровь, что может усугубить картину СШ.

### Ошибки и необоснованные назначения

Основными ошибками являются:

- запоздалая и неэффективная санация очага инфекции, включая несвоевременное оперативное пособие;
- нерациональное применение антибиотиков;
- неадекватная инфузионная терапия;
- недостаточное введение ГКС.

### Прогноз

Прогноз при СШ тем благоприятнее, чем ранее произведена санация очага инфекции (чаще всего инструментальная ревизия полости матки, аспирация содержимого матки) и начата комплексная терапия.

Главными факторами, определяющими исход при СШ, является тяжесть и количество органных дисфункций. Важную роль играет адекватная и своевременная АТ. Выбор ЛС определяется спектром их действия, фармакокинетикой, а также тяжестью состояния больной. Неадекватная стартовая схема АТ существенно (на 15—30%) повышает летальность больных с СШ. Для больных, находящихся в критическом состоянии, нуждающихся в проведении функциональной поддержки, запаздывание с их назначением и проведением может иметь фатальное значение.

### Литература

1. Вихляева Е.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. *Справочник по акушерству и гинекологии*. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 1996.
2. Гельфанд Б.Р., Мамонтова О.А., Гельфанд Е.Б. *Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке*. *Consilium medicum. Хирургия*, 2002; 1 (приложение): 12—14.

3. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Ворopaева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Русфармамед, 1996.
4. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. и др. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. М.: Триада-Х, 2001.
5. Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. и др. Руководство по безопасному материнству. М.: Триада-Х, 1998.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М.: Руссо, 2001.
7. Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей. М.: Медицинское издательство, 2003.
8. Серов В.Н., Оглоблина Г.О., Белова Л.А. и др. Принципы интенсивной терапии акушерского сепсиса и септического шока. Рос. мед. журн., 2000; 5: 3—8.

## Глава 18. Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов

Бактериальный вагиноз и беременность .....	213
Генитальный герпес и беременность .....	217
Гонорея и беременность .....	221
Урогенитальный кандидоз и беременность .....	226
Урогенитальный микоплазмоз и беременность .....	237
Сифилис и беременность .....	242
Урогенитальный трихомониаз и беременность .....	248
Урогенитальный хламидиоз и беременность .....	253
Цитомегаловирусная инфекция и беременность .....	257

Инфекционные заболевания женских половых органов являются самой частой нозологической группой, с которой приходится сталкиваться акушерам-гинекологам.

Инфицирование и развитие воспалительного процесса в половых органах во время беременности может нарушать ее нормальное течение. Изменение микробиоценоза влагалища снижает активность биологических барьеров на пути восходящего инфицирования, в результате чего повышается риск невынашивания беременности, развития внутриамниотических осложнений, фетоплацентарной недостаточности и задержки внутриутробного роста плода, преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов. Внутриутробное инфицирование плода может привести к развитию у него специфического инфекционного процесса или даже к его антенатальной гибели. В России подтвержденная частота перинатальной смертности в результате инфекционно-воспалительных процессов составляет около 10%, уступая только внутриутробной асфиксии, респираторным расстройствам и врожденным аномалиям. Существенную роль инфекции играют и в структуре ранней неонатальной смертности, где они занимают 2—3-е место. Также повышается частота гнойно-воспалительных послеродовых заболеваний у матерей в послеродовом периоде. Удельный вес генитальных инфекций в структуре материнской и перинатальной заболеваемости составляет около 60%.

В данной главе представлены современные подходы к диагностике, лечению, ведению беременности и профилактике внутриутробного инфицирования при сопутствующих инфекционных заболеваниях женских половых органов.

# Бактериальный вагиноз и беременность

## Указатель описаний ЛС

### Антисептический ЛС

Хлоргексидин  
Гексикон .....945

### Иммуномодуляторы

Женьшеня экстракт  
Иммуноглобулин человека  
нормальный  
Интерферон альфа-2b  
Виферон .....941  
Лимонника плоды  
Системные энзимы  
Вобэнзим .....942  
Элеутерококка корневища  
и корни

### ЛС, нормализующие микрофлору влагалища

Бифидобактерии бифидум  
Лактобактерии ацидофильные

### Препараты для местного применения

Бензидамин  
Тантум роза .....1028  
Бутоконазол  
Гинофорт .....948  
Кетоконазол  
Ливарол .....977  
Клотримазол  
Метронидазол  
Метронидазол/миконазол  
Нео-Пенотран .....1001  
Натамицин  
Пимафуцин .....1013  
Неомицина сульфат/  
полимиксина В сульфат/  
нистатин  
Полижинакс .....1014  
Нистатин/нифурател  
Макмирор комплекс .....988  
Орнидазол  
Тернидазол/неомицин/  
нистатин/преднизолон  
Тержинан .....1030  
Хлоргексидин  
Гексикон .....945  
Эконазол

**Бактериальный вагиноз (БВ)** — общий инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа, сопровождающийся чрезмерно высокой концентрацией облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и резким снижением содержания или отсутствием *Lactobacillus spp.* в отделяемом влагалища.

## Эпидемиология

Частота выявления БВ у беременных групп высокого риска достигает 35—37%.

### К группе риска развития БВ относятся:

- беременные с сопутствующими воспалительными заболеваниями половых органов в момент осмотра и в анамнезе;
- пациентки с нарушением микроценоза кишечника;
- женщины, длительно использовавшие перед наступлением беременности внутриматочные контрацептивы;
- беременные после проведения антибактериальной терапии;
- пациентки с высоким инфекционным индексом (отношение суммы случаев острых респираторных заболеваний к возрасту) и нарушенным местным иммунитетом.

## Этиология и патогенез

Этиология и патогенез бактериального вагиноза подробно описаны в главе «Гинекологические заболевания».

Осложнения беременности на фоне БВ связаны с воспалительными заболеваниями малого таза, которые часто развиваются на фоне высокой концентрации в нижних отделах полового тракта условно-патогенных микроорганизмов.

## Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления этого заболевания подробно описаны в главе «Гинекологические заболевания».

БВ оказывает существенное влияние на течение беременности.



Возможно развитие следующих **осложнений у матери и плода**:

- хориоамнионит;
- синдром инфицированности околоплодных вод;
- задержка внутриутробного развития и внутриутробное инфицирование плода;
- самопроизвольное прерывание беременности и преждевременные роды;
- преждевременный разрыв плодного пузыря;
- гнойно-септические осложнения у матери в послеродовом периоде;
- гнойно-септические осложнения у ребенка в неонатальном периоде.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз БВ основывается на данных клинических и лабораторных исследований (см. главу «Гинекологические заболевания»).

**Микроскопическое исследование мазка из влагалища**, окрашенного по Граму, — наиболее информативный метод диагностики, который позволяет:

- определить состояние эпителия влагалища и наличие «ключевых» клеток;
- выявить резкое снижение содержания *Lactobacillus* spp. или полное их отсутствие;
- оценить общую микробную обсемененность;
- определить состав микрофлоры;
- доказать отсутствие лейкоцитарной инфильтрации.

Необходима **комплексная оценка** состояния системы мать—плацента—плод:

- УЗИ матки, плаценты, плода;
- оценка маточно- и фетоплацентарного кровотока с помощью доплеровского исследования;
- анализ показателей кардиотокограммы и биофизического профиля плода.

### Дифференциальный диагноз

БВ следует дифференцировать от следующих заболеваний:

- кандидозного вульвовагинита;
- урогенитального трихомониаза;
- микоплазмоза

### Клинические рекомендации

#### Основные задачи лечения БВ:

- элиминация облигатно-анаэробных микроорганизмов;
- восстановление нормальной флоры влагалища;
- предупреждение развития суперинфекции (грибы, энтеробактерии и др.).

**Комплексное лечение БВ** включает также:

- профилактику и лечение осложнений беременности (угроза прерывания, плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия, задержка внутриутробного развития плода и др.);
- коррекцию нарушений иммунного статуса.

#### Противомикробная терапия

На первом этапе лечения применяют ЛС, активные против анаэробных микроорганизмов. Лечение проводят с учетом срока беременности (см. «Ошибки и необоснованные назначения»).

##### ЛС выбора:

*Метронидазол* внутрь 0,5 г 2 р/сут или 0,25 г 3 р/сут, 7 сут или во влагалище 5 г 0,75% гель 1–2 р/сут, 5–7 сут.

##### Альтернативные ЛС:

*Метронидазол* внутрь 2 г, однократно **или**

*Нистатин/нифуразел* во влагалище 1 свеча на ночь, 8 сут **или**

*Орнидазол* внутрь 0,5 г 2 р/сут, 5 сут или 1,5 г, однократно перед сном **или**

*Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон* во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут.

**ЛС для местного применения** имеют преимущества из-за прямого действия на возбудителей, что позволяет назначать их в более низких дозах и снизить частоту побочных реакций.

В случае подозрения на смешанную инфекцию до идентификации возбудителя целесообразно местно применять антисептические средства:

Хлоргексидин во влагалище 0,016 г  
(1 свеча) 2 р/сут, 7–10 сут.

Одновременно с противомикробными ЛС, активными против анаэробных микроорганизмов, для профилактики кандидоза назначают **противогрибковые ЛС** для местного применения:

Клотримазол во влагалище 100 мг  
(1 вагинальная табл.) на ночь, 6 сут  
**или**

Кетоконазол во влагалище 400 мг  
(1 свеча) на ночь, 3–5 дней **или**

Натамицин во влагалище 100 мг (1 свеча)  
на ночь, 6 сут **или**

Эконазол во влагалище 1 свеча на ночь,  
3 сут.

При проведении терапии комбинированными ЛС дополнительно противогрибковые ЛС не назначают.

## Восстановление микрофлоры влагалища

**Второй этап лечения** — восстановление нормального микроценоза влагалища:

Бифидобактерии бифидум во влагалище  
1 свеча на ночь, 7–10 сут **или**

Лактобактерии ацидофильные во влагалище  
1 свеча на ночь, 7–10 сут.

Эти ЛС назначают лишь в отсутствие дрожжеподобных грибов в отделяемом из влагалища.

## Иммунотерапия

При необходимости проводится **коррекция нарушений иммунного статуса.**

### ЛС выбора:

Имуноглобулин человека нормальный  
в/в капельно 0,25 г/кг через сутки  
3 раза, при рецидиве заболевания —  
повторный курс.

### Альтернативные ЛС:

Женьшень экстракт внутрь 15–20 капель  
2–3 р/сут, 1 мес **или**

Интерферон альфа-2b в прямую кишку  
500 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут **или**

Лимонника плоды, настойка, внутрь  
15–20 капель 2–3 р/сут, 1 мес **или**

Системные энзимы внутрь 3–5 драже  
3 р/сут, 1 мес **или**

Элеутерококка корневика и корни,  
экстракт, внутрь 15–20 капель  
2–3 р/сут, 1 мес.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения БВ:

- исчезновение клинических проявлений;
- нормализация лабораторных показателей;
- благоприятный исход беременности.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

К побочным эффектам проводимой фармакотерапии можно отнести:

- индивидуальную непереносимость ЛС или развитие побочных реакций;
- большое число рецидивов, возникающих в различные сроки после лечения;
- развитие урогенитального кандидоза.

## Ошибки и необоснованные назначения

В связи с возможным отрицательным воздействием на эмбрион как системную, так и местную терапию антианаэробными ЛС, относящимися к группе нитроимидазолов, можно проводить только во II—III триместрах беременности.

Применение в I триместре беременности защищенных ингибиторами β-лактамаз пенициллинов нецелесообразно ввиду их низкой эффективности.

## Прогноз

Риск преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод при БВ возрастает в 2,6—3,8 раза, риск развития послеродовых гнойно-септических осложнений у родильниц — в 3,5—5,8 раза.

## Литература

1. Анкирская А.С., Прилепская В.Н., Байрамова Т.Р., Муравьева В.В. Бактериальный вагиноз: особенности клинического течения, диагностика и лечение. Росс. мед. журн., 1998; 5: 276—284.

2. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А., Саркисов С.Э. и др. *Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учебное пособие.* М.: ВУНМЦ ВРНА, 1999.
3. *Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний.* Под ред. В.Н. Серова, А.А. Кубановой. М., 2000.
4. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Вульвовагиниты (в помощь практическому врачу). *Гинекология*, 2002; 3: 122—125.
5. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Бавев О.Р., Буданов П.В. *Генитальная инфекция.* М.: Династия, 2003; с. 140.

## Генитальный герпес и беременность

### Указатель описаний ЛС

#### Иммуномодуляторы

Иммуноглобулин человека  
нормальный

Интерферон альфа-2b

*Виферон* .....941

Системные энзимы

*Вобэнзим* .....942

#### Противовирусные ЛС

Ацикловир

Валацикловир

Триодризорцин

**Генитальный герпес (ГГ; герпес половых органов)** — одна из форм герпетической инфекции, передаваемая половым путем, характеризующаяся появлением высыпаний в области половых органов или протекающая бессимптомно.

### Эпидемиология

По официальным данным, распространенность ГГ в России в 2001 г. составила 19%. Частота неонатального инфицирования детей вирусом простого герпеса (ВПГ) варьирует от 0,002 до 0,05%.

Несмотря на относительную редкость неонатального герпеса, тяжесть его проявлений и неблагоприятный прогноз для новорожденного делают весьма актуальной разработку рациональных подходов к диагностике, лечению и в особенности профилактике этого крайне тяжелого заболевания.

### Классификация

Выделяют следующие клинико-морфологические формы ГГ:

- первый эпизод первичной инфекции;
- первый рецидив первичной инфекции;
- рецидивирующий ГГ;
- бессимптомный (атипичный) ГГ.

### Этиология и патогенез

Этиология и патогенез генитального герпеса подробно описаны в главе «Гинекологические заболевания».

Беременность не повышает риск развития осложнений ГГ. Однако при инфицировании ВПГ или реактивации ГГ во время беременности существует риск интра- и неонатального инфицирования плода.

Выделяют следующие пути проникновения ВПГ к эмбриону и плоду:

- трансплацентарный (при наличии вирусемии);
- восходящий, или трансцервикальный;
- нисходящий, или трансвариальный (встречается крайне редко);

- контактный — заражение плода при прохождении через инфицированные родовые пути матери.

Наиболее высока вероятность внутриутробного и неонатального инфицирования при первом эпизоде первичной инфекции.

## Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления различных клинико-морфологических форм герпетической инфекции подробно описаны в соответствующей подглаве (см. главу «Гинекологические заболевания»).

Во время беременности ГГ в большинстве случаев протекает атипично, что представляет наибольшую эпидемиологическую опасность, т.к. происходит активное выделение вируса без ярких клинических проявлений болезни, побуждающих пациенток обращаться к врачу.

**При внутриутробном инфицировании в I триместре беременности** возможно развитие следующих осложнений:

- самопроизвольных аборт;
- задержки внутриутробного развития плода и неразвивающейся беременности;
- пороков развития плода.

**Инфицирование при сроке беременности более 20 недель** может вызывать:

- хориоамнионит;
- мало- или многоводие;
- антенатальную гибель плода;
- поздние выкидыши и преждевременные роды.

Внутриутробное инфицирование на поздних сроках беременности проявляется ранним развитием клинической картины неонатальной инфекции.

В подавляющем большинстве (85%) случаев инфицирование новорожденного происходит при его прохождении по родовому каналу, при этом передача инфекции возможна как при наличии очагов повреждения в области шейки матки и вульвы, так и при бессимптомном выделении вируса.

**Неонатальный герпес** может проявляться:

- локализованным поражением кожных покровов и слизистых оболочек с появлением характерной сыпи;
- локализованным поражением ЦНС с развитием энцефалита;
- генерализованным поражением печени, легких, ЦНС, кожи.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ГГ устанавливают на основании изучения анамнеза и жалоб пациентки, результатов клинико-лабораторного обследования.

**При сборе анамнеза** обращают внимание на:

- условия труда и быта (тяжелый физический труд, переутомление, частые стрессы);
- состояние здоровья супруга (партнера);
- наличие частых беспорядочных половых связей;
- рецидивирующие вагиниты, цервициты, эктопии шейки матки, плохо поддающиеся лечению;
- наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, дисфункций яичников, первичного или вторичного бесплодия.

Большое значение имеют **течение и исход предыдущих беременностей:**

- самопроизвольные выкидыши;
- неразвивающаяся беременность;
- пороки развития плода;
- хроническая плацентарная недостаточность;
- гипоксия и/или задержка развития плода;
- преждевременные роды;
- внутриутробная инфекция;
- антенатальная гибель плода;
- заболевания новорожденного (везикулезные высыпания, конъюнктивит, пневмония, синдром дыхательных расстройств, воспалительные изменения в головном мозге, гипотрофия, тимо- и гепатоспленомегалия, сепсис и др.).

Применяемые **лабораторные методы** диагностики ГГ подробно описаны в главе «Гинекологические заболевания».

## Дифференциальный диагноз

Проводят на основании анамнеза, жалоб пациентки и результатов клинико-лабораторного обследования. Необходимо исключить сифилис, мягкий шанкр и другие заболевания, приводящие к развитию язв в области половых органов.

## Клинические рекомендации

Тактика лечения зависит от срока беременности и клинической формы ГГ.

### Прерывание беременности и оперативное родоразрешение

В I триместре беременности при выявлении и подтверждении диагноза **первого эпизода первичного ГГ** ставят вопрос о прерывании беременности по медицинским показаниям.

**Кесарево сечение** для профилактики неонатального герпеса рекомендуют производить только при наличии первого эпизода первичной инфекции в течение последних 3—4 недель беременности или при герпетических высыпаниях на половых органах за 2—5 дней до родоразрешения.

### Противовирусная терапия

Безопасность специфической противовирусной терапии беременных не доказана.

**При возникновении рецидива ГГ в I триместре беременности** проводят следующую противовирусную терапию:

*Ацикловир, 5% крем, нанести на пораженную поверхность 4—5 р/сут, 5—10 сут **или***

*Триодрезорцин, 0,25—1% мазь, нанести на пораженную поверхность 4—5 р/сут, 5—10 сут.*

**При возникновении первого эпизода и рецидива ГГ во II и III триместрах** беременности противовирусную терапию проводят по следующей схеме:

*Ацикловир внутрь 200 мг 4 р/сут, 5 сут при ГГ на сроке беременности до 36 нед или до родов при ГГ на сроке беременности более 36 нед **или***

*Валацикловир внутрь 500 мг 2 р/сут, 5 сут при ГГ на сроке беременности менее 36 нед или до родов при ГГ на сроке беременности более 36 нед.*

Противовирусные ЛС проходят через плаценту, поэтому их следует применять с осторожностью.

Прием противовирусных средств сочетают с **местной терапией**:

*Ацикловир, 5% крем, нанести на пораженную поверхность 4—5 р/сут, 5—10 сут **или***

*Триодрезорцин 0,25—1% мазь, нанести на пораженную поверхность 4—5 р/сут, 5—10 сут.*

### Иммунотерапия

При ГГ у беременных рекомендуют также применение **иммуномодуляторов** и **системных энзимов**:

*Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 0,25—0,5 г/кг через сутки 3 введения **или***

*Интерферон альфа-2b в прямую кишку 500 000 МЕ (1 свеча) 1 р/сут, 10 сут*

+

*Системные энзимы 3 табл. 3 р/сут, 1—1,5 мес.*

### Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- исчезновение клинических проявлений заболевания;
- предотвращение инфицирования ребенка.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Наиболее часто при применении **противовирусных ЛС** встречаются аллергические реакции, тошнота, рвота.

### Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:

- длительный (более 2 недель) прием противовирусных ЛС до 36 недель беременности;
- профилактическое лечение ГГ при беременности без клинического или лабораторного подтверждения диагноза.

---

## Прогноз

---

При генерализованной форме первичного ГГ у беременных прогноз неблагоприятный как для матери, так и плода.

---

## Литература

---

1. Серов В.Н., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., Зайдиева З.С. В кн.: *Герпетическая инфекция в акушерстве*. Под ред. В.И. Кулакова. М., 2001.
2. Хандсфилд Х. *Заболевания, передающиеся половым путем*. М.: Бином, 2004.
3. Oshiro B.T. *Protocols for Infections Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2<sup>nd</sup> ed. P.B. Mead, et al. (editors). Oxford 2000; 157—170.
4. Sweet R.L., Gibbs R.S. (editors). *Infections Diseases of the Female Genital Tract*. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore 1995; 469—479.
5. Whitley R.J., Weber T., Pass R. (editors). *Herpesvirus Infections in Pregnancy: The 7<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Herpes Management Forum*. London 1999; 40—60.

# Гонорея и беременность

## Указатель описаний ЛС

### Антисептические ЛС

Хлоргексидин

Гексикон ..... 945

### Иммуномодуляторы

Женьшень экстракт

Иммуноглобулин человека  
нормальный

Интерферон альфа-2b

Виферон ..... 941

Лимонника плоды

Системные энзимы

Вобэнзим ..... 942

Элеутерококка корневища  
и корни

### Противомикробные ЛС

Азитромицин

Азивок ..... 935

Зитролид ..... 958

Хемомицин ..... 1046

Амоксициллин

Флемоксин Солютаб .... 1042

Амоксициллин/клавуланат

Панклав ..... 1008

Ранклав ..... 1015

Спарфлоксацин

Спарфло ..... 1024

Спектиномицин

Спирамицин

Ровамицин ..... 1019

Цефоперазон

Цефотаксим

Цефтриаксон

Эритромицин

Клинические рекомендации ..... 224

Неосложненная гонорея ..... 224

Осложненная гонорея ..... 224

**Гонорея — инфекционное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем, вызываемое *Neisseria gonorrhoeae* и характеризующееся поражением в основном слизистых оболочек мочеполовых органов.**

## Эпидемиология

По экспертной оценке ВОЗ, ежегодно в мире гонореей заболевают более 200 000 000 человек. В России наиболее высокий уровень заболеваемости гонореей отмечен в 1993 г. (230,9 на 100 000 населения), после чего было зарегистрировано снижение данного показателя. Однако это уменьшение заболеваемости объясняется недостаточной регистрацией больных, особенно женщин, т.к. гонорея у них часто протекает мало- или бессимптомно и выявляется при различных профилактических обследованиях или при развитии осложнений.

Во время беременности частота гонореи повышена у молодых незамужних женщин, особенно в отсутствие постоянного полового партнера.

## Классификация

Согласно международной классификации болезней десятого пересмотра, выделяют следующие **клинические формы гонореи**:

- гонорея нижних отделов мочеполового тракта без осложнений;
- гонорея нижних отделов мочеполового тракта с осложнениями;
- гонорея верхних отделов мочеполового тракта и органов малого таза;
- гонорея других органов.

При этом указывается полный топический диагноз.

## Этиология и патогенез

Возбудителем гонореи является *Neisseria gonorrhoeae* — грамотрицательный диплококк.

Характерные особенности *N. gonorrhoeae*:



- в организме обычно располагаются внутриклеточно в протоплазме сегментоядерных нейтрофилов;
- способны образовывать L-формы;
- многие штаммы продуцируют β-лактамазу — фермент, разрушающий пенициллин.

**Пути инфицирования** — чаще половой, реже бытовой через предметы личной гигиены.

Инкубационный период составляет 3—5 суток, иногда увеличивается до 1 месяца.

Инфекция поражает органы, выстланные цилиндрическим и переходным эпителием, поэтому вызванный *N. gonorrhoeae* процесс может развиваться в области цервикального канала, мочеиспускательного канала, парауретральных желез, больших вестибулярных желез, прямой кишки, ротоглотки и конъюнктивы глаз. Локализация инфекции вне мочеполовых органов объясняется различными типами сексуальных контактов.

Воспалительный процесс завершается дегенерацией эпителия, при этом происходит трансформация цилиндрического эпителия в многослойный плоский с явлениями кератинизации.

*N. gonorrhoeae* способны проникать в кровь, вызывая транзиторную бактериемию, однако диссеминация с образованием гонококковых метастазов в различных органах или развитие сепсиса наблюдается крайне редко.

У женщин гонорея в 30—60% сочетается со следующими заболеваниями, передаваемыми половым путем (ЗППП):

- урогенитальным кандидозом;
- сифилисом;
- урогенитальным микоплазмозом;
- урогенитальным трихомониазом;
- урогенитальным хламидиозом.

## Клинические признаки и симптомы

Гонорея у женщин характеризуется многоочаговостью поражения, в 50—60% случаев протекает бессимптомно.

С учетом особенностей строения мочеполовых органов выделяют:

### ■ гонореею нижнего отдела мочеполового тракта:

- уретрит;
- бартолинит;
- вульвит;
- экзо- и эндоцервицит;

### ■ восходящую гонорею:

- эндометрит;
- сальпингит;
- сальпингоофорит;
- пельвиоперитонит.

Наиболее частое проявление гонореи нижнего отдела мочеполового тракта — **эндоцервицит**.

При **остром уретрите** пациенток беспокоят рези при мочеиспускании.

**Воспаление больших желез преддверия влагалища (бартолинит)** чаще всего бывает двусторонним, при присоединении вторичной инфекции может развиваться абсцесс.

**Восходящая гонорея** характеризуется вовлечением в процесс внутренних половых органов, нередко развивается в послеродовом и послеабортном периоде.

Для **острого эндометрита и сальпингоофорита** характерны следующие клинические проявления:

- боли внизу живота;
- повышение температуры тела;
- увеличение матки в размерах, болезненность ее при пальпации;
- признаки двустороннего сальпингоофорита (сильные боли в паховых областях, при бимануальном гинекологическом исследовании пальпируются расширенные отечные болезненные маточные трубы). Прогрессирование процесса приводит к развитию пиосальпинкса, пиовара, tubo-овариальных образований.

При переходе инфекции с придатков матки на брюшину малого таза развивается **пельвиоперитонит**:

- усиливаются боли внизу живота;
- появляются симптомы раздражения брюшины;
- при влагалищном исследовании отмечаются:
  - резкая болезненность пальпации;
  - признаки двустороннего сальпингоофорита;
  - инфильтрация параметрия;

— взбухание заднего свода влагалища.

### Основные осложнения гонореи:

- воспалительные заболевания органов малого таза;
- бесплодие;
- внематочные беременности;
- перигепатит;
- диссеминация инфекции (возникает менее чем в 1% случаев), характеризующаяся:
  - гнойным артритом;
  - септицемией;
  - повышением температуры тела;
  - высыпаниями на коже.

### Особенности течения гонореи во время беременности

У беременных чаще всего диагностируют цервицит и вагинит.

Инфицирование *N. gonorrhoeae* органов малого таза, особенно в III триместре беременности, встречается редко. Это, вероятно, связано с тем, что слизистая пробка в цервикальном канале и плодный пузырь являются естественными барьерами для распространения инфекции восходящим путем.

В тех случаях, когда развивается гонококковый сальпингит, у беременных отмечаются острые боли внизу живота, повышение температуры тела. При исследовании и по данным УЗИ определяется tuboовариальное образование.

При бессимптомном течении заболевания инфекция органов малого таза может выявляться во время кесарева сечения или в послеродовом периоде.

У беременных наряду с типичными формами гонококковой инфекции часто встречается гонорейный фарингит, что связано с увеличением числа ороргинальных контактов.

Гонорея во время беременности может привести к развитию следующих **осложнений**:

- самопроизвольному аборту;
- невынашиванию беременности;
- плацентарной недостаточности;
- антенатальной гибели плода;
- хориоамниониту;
- послеродовым инфекциям у матери (эндометрит и/или сальпингит).

Прерывание беременности на фоне гонореи связано с высоким риском развития восходящей инфекции.

При преждевременном излитии околоплодных вод у беременных с недиагностированной или нелеченой гонореей имеется опасность **внутриутробного инфицирования плода**. Первоначальным проявлением гонококковой инфекции новорожденно-го обычно является конъюнктивит. Его клинические признаки появляются впервые в возрасте 2—4 дней, у некоторых детей — после выписки из родильного дома.

Степень тяжести конъюнктивита варьирует от легкого покраснения глаз с липкими или серозно-кровянистыми выделениями до тяжелого отека с гнойными выделениями, изъязвлением роговицы, иридоциклитом и высоким риском развития слепоты в будущем.

Наряду с поражением глаз у ребенка могут развиваться симптомы неонатального сепсиса, менингита. У девочек (изолированно или в сочетании с другими проявлениями инфекции) отмечается вульвовагинит.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз гонореи устанавливают на основании данных анамнеза, клинических проявлений заболевания, данных объективного исследования и результатов лабораторной диагностики.

Применяют следующие **лабораторные методы исследования** (для верификации диагноза достаточно выявление *N. gonorrhoeae* с помощью одного метода):

- микроскопическое исследование мазков, окрашенных по Граму, из мочеиспускательного канала, цервикального канала, прямой кишки, с задней стенки глотки (выявляются типичные граммотрицательные диплококки);
- иммунофлуоресцентный метод;
- иммуноферментный анализ (мазки из мочеиспускательного канала и моча);
- полимеразная и лигазная цепные реакции (чувствительны для выявления *N. gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*).

Помимо описанных методов, проводят постановку комплекса серологических реакций на сифилис и определение антител к ВИЧ, гепатиту С, HBsAg.

Из обязательных **инструментальных методов обследования** выполняют УЗИ органов малого таза.

**Во время беременности** обследование проводят при постановке на учет в женской консультации, при сроке беременности 32 недели и перед родами.

При постановке диагноза гонореи беременным обязательно должна выполняться комплексная оценка состояния системы мать—плацента—плод (УЗИ матки, плаценты, плода; доплерографическое исследование маточно- и фетоплацентарного кровотока; анализ показателей кардиоотографии и биофизического профиля плода).

В обязательном порядке проводят обследование полового партнера и при необходимости — его лечение. Кроме того, обследованию подлежат и лица, бывшие с женщиной в тесном бытовом контакте.

## Дифференциальный диагноз

Гонококковая инфекция не имеет характерных клинических особенностей, поэтому прежде всего необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими ЗППП.

## Клинические рекомендации

Лечение беременных осуществляется в условиях стационара сразу после установления диагноза, вне зависимости от срока гестации.

Применяют противомикробные ЛС, не оказывающие отрицательного влияния на плод.

## Неосложненная гонорея

### ЛС выбора:

Спектиномицин в/м 2 г, однократно **или**  
Цефотаксим в/м 1,5 г, однократно **или**

Цефтриаксон в/м 0,25 г, однократно.

### Альтернативные ЛС:

Эритромицин внутрь 0,5 г 6 р/сут,  
2 сут, затем 0,5 г 5 р/сут, 2 сут.

Эффективность этих схем составляет не менее 95%.

Как способ **первичной профилактики** при незащищенном половом акте применяют хлоргексидин:

Хлоргексидин во влагалище 16 мг  
(1 свеча) не позднее 2 ч после незащищенного полового акта (независимо от фазы менструального цикла).

## Осложненная гонорея

### Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия проводится более длительными курсами:

Цефоперазон в/в или в/м 1 г 2 р/сут,  
до разрешения клинической  
симптоматики **или**

Цефотаксим в/в 1 г 3 р/сут, до разрешения клинической симптоматики и в течение последующих 1–2 сут.

При сопутствующей хламидийной инфекции ЛС выбора или альтернативные ЛС применяют в сочетании с макролидами или амоксициллином:

Азитромицин внутрь 1 г, однократно **или**

Амоксициллин внутрь 0,5 г 3 р/сут,  
7–10 сут **или**

Амоксициллин/клавуланат 0,375 г  
3 р/сут, 7 сут **или**

Спирамицин внутрь 3000 000 ЕД  
3 р/сут, 7–10 сут.

### Иммунотерапия

При необходимости проводится следующая терапия:

- профилактика и лечение осложнений беременности;
- коррекция нарушений иммунного и интерферонового статуса.

### ЛС выбора:

Имуноглобулин человека нормальный в/в капельно 0,25 г/кг через сутки 3 раза, при рецидиве заболевания — повторный курс.

**Альтернативные ЛС:**

*Женьшень экстракт внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес **или***

*Интерферон альфа-2b в прямую кишку 500 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут **или***

*Лимонника плоды, настойка, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес **или***

*Системные энзимы внутрь 3—5 драже 3 р/сут, 1 мес **или***

*Элеутерококка корневища и корни, экстракт, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес.*

**Прогноз**

При раннем лечении прогноз благоприятный. Однако терапия не всегда бывает эффективной, т.к. в последнее время отмечается рост устойчивости *N. gonorrhoeae* к основным противомикробным ЛС. В этих случаях, а также при установлении рецидива гонореи необходимо проведение культурального исследования с определением чувствительности возбудителя к противомикробным ЛС.

**Оценка эффективности лечения**

Эффективность лечения оценивается через 7—10 суток после его окончания.

Критерии эффективности лечения:

- отсутствие *N. gonorrhoeae* при исследовании выделений из мочеиспускательного канала, цервикального канала, прямой кишки;
- благоприятные результаты клинического и лабораторного обследования при динамическом наблюдении.

**Осложнения и побочные эффекты лечения**

Побочные эффекты основных противомикробных ЛС, применяемых для лечения гонореи, включают:

- индивидуальную непереносимость ЛС;
- аллергические реакции.

В этих случаях рекомендуется смена ЛС и проведение десенсибилизирующей терапии.

**Ошибки и необоснованные назначения**

Во время беременности противопоказано применение тетрациклинов, фторхинолонов, аминогликозидов.

**Литература**

1. Адашкевич В.П. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Н. Новгород: НГМА, М.: Медицинская книга, 2001.
2. Кисина В.И., Колиева Г.Л. *Новые подходы к лечению «старой» гонореи. Инфекция и микробная терапия, 2002; 5: 147—151.*
3. Кисина В.И. *Урогенитальные инфекционные заболевания: современное состояние проблемы. Consilium medicum 2001; 7: 307—310.*
4. *Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний*. Под ред. В.Н. Серова, А.А. Кубановой. М., 2000.
5. *Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей*. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.
6. *Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИПП и других урогенитальных инфекций: Сборник материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов. 1999—2000.*
7. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Бавев О.Р., Буданов П.В. *Генитальные инфекции*. М.: Династия, 2003.

# Урогенитальный кандидоз и беременность

## Указатель описаний ЛС

Бутоконазол	
<i>Гинофорт</i> . . . . .	948
Изоконазол	
Кетоназол	
<i>Ливарол</i> . . . . .	977
Клотримазол	
Метронидазол/миконазол	
<i>Нео-Пенотран</i> . . . . .	1001
Миконазол	
Натамицин	
<i>Пимафуцин</i> . . . . .	1013
Неомицина сульфат/ полимиксина В сульфат/ нистатин	
<i>Полижинакс</i> . . . . .	1014
Нистатин	
Нистатин/нифуразел	
<i>Макмирор комплекс</i> . . . . .	988
Тернидазол/неомицин/ нистатин/преднизолон	
<i>Тержинан</i> . . . . .	1030
Хлоргексидин	
<i>Гексикон</i> . . . . .	945
Эконазол	

**Урогенитальный кандидоз (УК)** — инфекционное поражение кожи и слизистых оболочек органов мочеполовой системы, вызванное дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Особенностью УК является частое рецидивирование, возможность распространения его на другие органы и системы с развитием генерализованных форм, значительные трудности в терапии, особенно у беременных.

## Эпидемиология

Частота УК в структуре инфекционной патологии нижнего отдела половых органов составляет 40—50%.

УК у беременных встречается в 2—3 раза чаще, чем у небеременных женщин.

## Классификация

В настоящее время в клинической практике используется следующая классификация УК:

- кандиданосительство;
- острый УК;
- хронический (рецидивирующий) УК.

## Этиология и патогенез

Этиология и патогенез УК подробно описаны в главе «Гинекологические заболевания».

При беременности в связи с увеличением концентрации эстрогенов в эпителиальных клетках влагалища увеличивается содержание гликогена, возрастает степень колонизации *Lactobacillus* spp. и *Candida* spp.

Под действием высокого уровня прогестерона и глюкокортикоидов происходит снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета, особенно во II триместре беременности. На этом фоне возрастает частота возникновения УК и повышается риск развития осложнений беременности.

Так как околоплодные воды в III триместре беременности обладают слабой антимикробной активностью, то при восходящем пути инфекции *C. albicans* может в них обнаруживаться в значительном количестве. При этом за счет контакта грибов с кожей и слизистыми оболочками, аспирации или заглатывании око-

лоплодных вод происходит инфицирование плода.

Заражение плода может произойти и в процессе родов при контакте с инфицированными родовыми путями матери.

Возможно и постнатальное заражение новорожденного.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Клинические проявления УК подробно описаны в главе «Гинекологические заболевания».

**Кандидоз у беременных** протекает с теми же клиническими симптомами, что и у небеременных женщин. Чаще всего в воспалительный процесс вовлекаются наружные половые органы (вульва) и влагалище, реже — цервикальный канал.

На фоне УК возрастает частота развития следующих осложнений беременности:

- угрозы прерывания беременности;
- самопроизвольных выкидышей;
- внутриутробной инфекции (плацентит, хориоамнионит);
- внутриутробного инфицирования плода.

**Кандидоз плода** может привести к его внутриутробной гибели, выкидышу, преждевременным родам.

В послеродовом периоде у женщин отмечается повышение частоты **послеродовых инфекций**, обусловленных сочетанием УК и БВ:

- эндометрит;
- раневая инфекция.

**У новорожденных** кандидоз может протекать в виде локализованной инфекции (омфалит, поражение ротовой полости, гортани, легких, кожи) и диссеминированного поражения, развившегося в результате кандидемии (наиболее часто — поражение головного мозга).

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Диагноз УК основывается на оценке данных анамнеза, субъективных и объектив-

ных клинических проявлений, результатов лабораторного обследования.

### Основные методы диагностики:

- микроскопическое исследование влажной мазки отделяемого (нативных и окрасенных по Граму препаратов) — позволяет определить наличие гриба, его мицелия или спор; выявить сопутствующую бактериальную микрофлору;
- культуральный метод (посев материала на питательную среду) с последующей идентификацией полученной культуры гриба и определением его чувствительности к противогрибковым ЛС;
- экспресс-диагностика с помощью тест-систем.

Исследования проводят до лечения и через 7—10 суток после его окончания и восстановления микробиоценоза влагалища.

Во время беременности показаны следующие **дополнительные исследования**:

- клинический анализ крови и мочи;
- гликемический профиль или проба с нагрузкой глюкозы;
- оценка состояния микроценоза кишечника;
- исключение других инфекций, имеющих сходные клинические проявления (см. «Дифференциальный диагноз»);
- комплексная оценка состояния системы мать—плацента—плод:
  - УЗИ матки, плаценты, плода;
  - оценка маточно- и фетоплацентарного кровотока с помощью доплеровского исследования;
  - анализ показателей кардиотокографии и биофизического профиля плода.

---

## Дифференциальный диагноз

---

Необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления:

- бактериальным вагинозом;
- генитальным герпесом;
- гонореей;
- сифилисом;
- урогенитальным трихомониазом.

## Клинические рекомендации

Лечение проводят только в случае микробиологически подтвержденного УК при наличии клинических признаков вульвовагинита.

Для лечения беременных рекомендуются проводить только **местную терапию** с учетом срока беременности:

*Изоконазол во влагалище 0,6 г (1 свеча) однократно или 1% крем, нанести на пораженную поверхность 3–5 г на ночь, 7 сут (при грибковом поражении вульвы или кожи в области промежности) **или***

*Кетоконазол во влагалище 400 мг (1 свеча) на ночь, 3–5 дней **или***

*Клотримазол во влагалище 0,1 г (1 вагинальная табл.) или 1% крем 3–5 г на ночь, 7 сут **или***

*Миконазол во влагалище 0,1 г (1 свеча) на ночь, 7 сут **или***

*Натамицин во влагалище 0,1 г (1 свеча) на ночь, 6 сут<sup>1</sup> (9 сут<sup>2</sup>) **или***

*Нистатин во влагалище 250 000 ЕД (1 свеча) на ночь, 14 сут **или***

*Нистатин/нифурател во влагалище 1 свеча на ночь, 8–10 сут **или***

*Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 7 сут **или***

*Хлоргексидин во влагалище 0,016 мг (1 свеча) 2 р/сут, 7–10 дней **или***

*Эконазол во влагалище 0,15 г (1 свеча) на ночь, 3 сут.*

В I триместре беременности возможно применение натамицина и хлоргексидина. Все остальные ЛС, которые можно применять при беременности, назначают со II триместра. В отсутствие эффекта от лечения необходимо провести повторный курс, используя другие ЛС.

Помимо применения противогрибковых ЛС, необходимо проводить профилактику и терапию осложнений беременности (угроза прерывания, плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития плода и др.).

<sup>1</sup> Острая форма.

<sup>2</sup> Рецидив хронической формы.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения кандидоза у женщин:

- исчезновение клинических проявлений заболевания;
- отрицательные результаты контрольного микробиологического исследования;
- благоприятное течение беременности, родов, послеродового периода и периода новорожденности.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При проведении терапии может наблюдаться индивидуальная непереносимость ЛС: появляются отек, жжение, гиперемия, увеличивается количество отделяемого из влагалища. В этих случаях рекомендуется смена ЛС, назначение антигистаминных средств.

## Ошибки и необоснованные назначения

Беременным с УК можно назначать лишь противогрибковые ЛС для местного применения, т.к. средства для приема внутрь могут оказать отрицательное действие на плод.

При кандиданосительстве лечение не требуется.

## Прогноз

Беременность способствует рецидивированию кандидоза на фоне имеющегося транзиторного иммунодефицита. В связи с этим повышается риск развития осложненной беременности и внутриутробного инфицирования плода.

## Литература

1. Анкирская А.С. Микрoэкология влагалища и профилактика акушерской патологии. Гинекология, 1999; 3: 80–82.

2. *Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний. Под ред. В.Н. Серова, А.А. Кубановой. М., 2000.*
3. *Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 1997.*
4. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х, 2001.*





## Клиническая эффективность препарата Клиндацин при лечении бактериального вагиноза у беременных<sup>1</sup>

Проблема воспалительных заболеваний женских половых органов остается одной из самых важных в акушерстве и гинекологии. В повседневной практике нередко встречаются больные с рецидивирующими патологическими белями, лейкореей, которые практически не поддаются традиционной противовоспалительной и антибактериальной терапии. Удельный вес генитальных инфекций в структуре материнской и перинатальной заболеваемости составляет около 60%. Современные генитальные инфекции обусловлены в значительной мере аутофлорой с преобладанием смешанных микробных ассоциаций аэробных и/или анаэробных бактерий.

До недавнего времени полагали, что беременность мало влияет на состав микрофлоры женских половых органов. Клинические наблюдения и современные микробиологические технологии заставили изменить эту точку зрения. Установлено, что изменение микрофлоры влагалища может способствовать развитию вагинита и эндоцервицита у беременных, проникновению микробов (трансплацентарно и гематогенно) в амниотическую жидкость, преждевременному разрыву плодных оболочек, развитию внутриамниотических осложнений. В послеродовом периоде некоторые представители анаэробной аутофлоры могут выступать в роли возбудителей метротендометрита, перитонита, сепсиса. Наконец, микроорганизмы шейки матки и влагалища являются источником микрофлоры новорожденного,

которую он приобретает при прохождении по половым путям.

Среди заболеваний женской половой сферы достаточно часто встречается бактериальный вагиноз (БВ). Частота выявления БВ колеблется в разных странах от 15 до 80%.

БВ — общий инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа, с резким увеличением облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и снижением или полным исчезновением лактобактерий, особенно перекись-продуцирующих.

Учитывая ведущую этиологическую роль облигатно-анаэробных бактерий при БВ, в настоящее время средствами выбора для терапии данного заболевания являются препараты с антианаэробной активностью как узкого (метронидазол), так и широкого спектра действия (клиндамицин).

Результаты исследований эффективности местного применения клиндамицина — хлорированного производного линкомицина, обладающего выраженным антианаэробным действием, показали, что у 91% пациенток с БВ наблюдалось клиническое выздоровление. Согласно данным контролируемых рандомизированных исследований, не выявлено статистически значимых различий в частоте излечения БВ на фоне перорального и влагалищного применения клиндамицина, однако большинство клиницистов отдают предпочтение интравагинальному пути введения клиндамицина, который позволяет значительно уменьшить курсовую дозу и избежать системного воздействия на организм, что дает возможность назначать препарат во II и III триместрах беременности.

<sup>1</sup> Авторы: Новиков Б.Н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Тец В.В., профессор, зав. кафедрой микробиологии, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет.

В настоящее время на фармацевтическом рынке появилась новая форма клиндамицина в виде вагинального крема — **Клиндацин** (ОАО «Акрихин», Россия). Препарат оказывает бактериостатическое, а в высоких дозах и бактерицидное действие на чувствительные штаммы микроорганизмов, нарушает внутриклеточный синтез белка на ранних стадиях развития бактерий путем связывания с 50S-субъединицей рибосом. Особенностью Клиндацина являются включенные в основу препарата полиэтиленоксиды (ПЭО), оказывающие мощное дегидратирующее действие за счет ПЭО с высокой молекулярной массой и выраженной гидрофильностью, что позволяет рассматривать действие основы препарата как один из механизмов противовоспалительного эффекта, обусловленного уменьшением тканевого отека слизистой оболочки влагалища при неспецифическом вагините.

С целью изучения эффективности местного действия Клиндацина при лечении БВ у беременных в III триместре было проведено клиническое исследование с участием 20 беременных женщин. После подтверждения диагноза БВ всем пациенткам проводили 3-кратную аппликацию Клиндацина во влагалище с последующим (через 1—2 дня) микробиологическим контролем выделений. В части случаев, если родоразрешение проходило в клинике, отслеживали течение послеродового периода на предмет развития гнойно-септических осложнений.

При опросе беременных пациенток до начала лечения наиболее часто отмечались жалобы на обильные выделения (как правило, с неприятным запахом), зуд и раздражение в области гениталий. В частности, обильные выделения беспокоили 100% обследованных, зуд отмечен в 90% случаев, жжение в области гениталий — в 85% случаев. Характер жалоб у беременных отличался от полученных нами ранее данных у гинекологических больных с БВ, у которых характер жалоб был более расплывчатым. Вероятно, описанный характер жалоб при беременности обусловлен

спецификой состояния слизистой влагалища. При исследовании выделений из цервикального канала у одной беременной выявлены признаки выраженного эндометриоза с большим (50—70) содержанием лейкоцитов в поле зрения.

Микробиологический контроль включал выделение и идентификацию микоплазм, уреоплазм, гарднерелл и мобилункусов, а также оценку содержания стафилококков, стрептококков, других бактерий и грибов, встречающихся во влагалище.

До проведения лечения в мазках всех обследованных женщин было выявлено большое количество грамположительных и грамотрицательных бактерий. Гарднереллы в сочетании с мобилункусами обнаружены у 3 женщин, гарднереллы без мобилункусов — у 1 больной и мобилункусы в сочетании с другими анаэробными бактериями — у 1 человека. У этих же больных выявлены ключевые клетки, присутствие которых считается обязательным для уверенной постановки диагноза «анаэробный вагиноз». Грибы рода *Candida* обнаружены у 2 пациенток. У некоторых обследованных женщин обнаружены микоплазмы в сочетании с уреоплазмами (1 человек), только микоплазмы — у 2 пациенток и у 3 — только уреоплазмы. Таким образом, микоплазмы и/или уреоплазмы в разных сочетаниях присутствовали на слизистой 6 больных. В пользу патологического состояния свидетельствуют и данные о наличии на слизистой большого количества лейкоцитов.

После выполнения курса 3 аппликаций Клиндацина характер жалоб пациенток изменился существенным образом. Значительно уменьшился объем влагалищных выделений, исчез специфический запах. Ни одна из пациенток после проведенного курса лечения не предъявляла жалобы на зуд и жжение в области гениталий. Во всех наблюдениях отсутствовали не только клинические признаки БВ, но и получен отрицательный тест с КОН, что позволяет однозначно говорить о клиническом выздоровлении. После завершения терапии 11 беременных родоразрешились. Причем в 8 случаях имели место роды *per*

*vias naturales*, а в 3 наблюдениях по акушерским показаниям беременность закончилась операцией кесарева сечения. Послеродовой период во всех наблюдениях протекал без признаков гнойно-септической инфекции. Лишь в одном наблюдении имелись признаки субинволюции матки, связанные, вероятно, с большой массой плода (более 4000 г).

При использовании Клиндацина по указанной выше методике ни в одном из клинических наблюдений не выявлены какие-либо побочные эффекты.

После обработки слизистой Клиндацином количество микрофлоры, выявляемой в мазках, резко снизилось (часто вплоть до ее полного исчезновения). Наблюдалась смена микрофлоры с уменьшением количества стафилококков и некоторых грамотрицательных палочек и кокков. Подобная смена указывает на нормализацию микрофлоры слизистой влагалища. Резкое снижение обсемененности показали и контрольные высевы материала и идентификация выявленных бактерий.

У больных, в пробах которых были обнаружены гарднереллы и/или мобилункусы, обработка Клиндацином приводила к полной элиминации данных микроорганизмов. Терапевтический эффект наблюдался также и по отношению к микоплазмам и уреоплазмам. Данные микроорганизмы после лечения были обнаружены только у одной пациентки. В целом, полученные данные свидетельствуют о высо-

кой противомикробной активности препарата Клиндацин по отношению к микроорганизмам, вызывающим БВ. Полностью (в 100% случаев) удалось избавиться от различных возбудителей БВ как в случае моно-, так и в случае смешанных инфекций анаэробов. У 4 из 5 больных была ликвидирована моно- и смешанная инфекции, вызванные микоплазмой/уреоплазмой. Следствием нормализации микробиологического пейзажа является также и резкое снижение числа лейкоцитов, выявляемых в мазках из влагалища. Так, общее число лейкоцитов в поле зрения снизилось в среднем в 20 раз, при этом у 9 человек после лечения они вообще не были обнаружены.

Таким образом, на основании проведенного клинического исследования можно сделать следующие выводы:

- БВ у беременных сопровождается преимущественно жалобами на обильные выделения, зуд и чувство жжения в области гениталий;
- трехкратные аппликации препарата Клиндацин приводят к явному клиническому исчезновению признаков БВ у беременных в III триместре. Резко уменьшается количество влагалищных выделений, исчезает зуд и жжение в области гениталий;
- чистота влагалищного содержимого, соответствующая до начала лечения IV степени, после проведения курса терапии Клиндацином снижается до II степени;

**Таблица 1. Результаты микробиологического исследования влагалищных выделений до и после терапии Клиндацином**

Время исследования	Микоплазма/ уреоплазма	Гарднереллы	Мобилункусы	Ключевые клетки	Аэробные бактерии	Лейкоциты
До обработки	5*	5*	6*	5*	20* (в большом количестве)	100—150**
После обработки	1*	0*	0*	0*	5* (с заменой типа микробов)	3—6**

\* Число инфицированных.

\*\* Число клеток в поле зрения.

- интравагинальное использование Клиндацина у беременных с БВ позволяет ликвидировать моно- и смешанную анаэробную инфекцию и не сопровождается какими-либо побочными эффектами;
- Клиндацин достаточно эффективен по отношению к микоплазмам и уреоплазмам;
- действие препарата проявляется по отношению к различным вовлеченным в патологический процесс грамположительным и грамотрицательным аэробным бактериям и приводит к выраженному снижению миграции лейкоцитов в слизистую;
- после проведения санации влагалища Клиндацином у беременных в III триместре не отмечены признаки гнойно-септической инфекции как при естественном родоразрешении, так и после операции кесарева сечения.



## Вульвовагинальный кандидоз в акушерской практике<sup>1</sup>

В последние годы вагинальные инфекции стали занимать ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Это связано прежде всего с увеличением частоты нарушений микроценоза влагалища, возникающих на фоне воздействия вредных факторов внешней среды, иммунодефицитных состояний, неправильного питания, нерационального и бесконтрольного применения гормональных и антибактериальных средств.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и профилактике дисбактериозов влагалища, их частота не имеет отчетливой тенденции к снижению. Это особо значимо при беременности, т.к. вагинальная инфекция является частой причиной осложнений со стороны матери, плода и новорожденного. К этим осложнениям относятся: угроза прерывания беременности, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, хориоамнионит, несвоевременное излитие околоплодных вод, рождение детей с малой массой тела и/или признаками внутриутробной инфекции, в послеродовом периоде — раневая инфекция, субинволюция матки, эндометрит и др. Беременные и родильницы с вагинальным кандидозом могут быть источником как внутриутробного, так и постнатального инфицирования новорожденных, частота кандидоза среди которых за последние 20 лет возросла с 1,9 до 15,6%. При изучении роли грибковой инфекции в структуре причин смерти плодов, новорожденных и детей было установлено, что из 350 произвольно выбранных протоколов вскрытия в

35 случаях (10%) причиной гибели являлись изменения, вызванные грибами рода *Candida*. Из них в 14 случаях (4%) было выявлено интра- и антенатальное инфицирование (Буслаева Г.Н., Каск Г.Н., 2001).

Из всех заболеваний, передающихся половым путем, кандидозная инфекция является наиболее распространенной. Так, установлено, что более 75% женщин репродуктивного возраста имели по крайней мере один эпизод вагинального кандидоза.

Частота вагинального кандидоза у пациенток вне беременности составляет в среднем 10—17%, у беременных — 30—40%, перед родами — 44,4% случаев (Акопян Т.Э., 1996; Прилепская В.Н. и соавт., 1997; Mardh P., 1991).

Высокая частота возникновения кандидоза мочеполовых органов во время беременности и перед родами обусловлена рядом факторов. К ним относятся изменения гормонального баланса и иммунного статуса женщин, нарушения метаболизма с накоплением гликогена в эпителиальных клетках влагалища, иммуносупрессорное воздействие лимфоцитов плода. Установлена прямая связь между сроком беременности и частотой возникновения вагинального кандидоза.

Основным возбудителем заболевания является *Candida albicans*, которая выявляется при данном заболевании в 95% случаев.

Различают 3 клинические формы генитального кандидоза: кандиданосительство, острый и хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз. Переходу кандиданосительства в заболевание способствует наличие в макроорганизме нарушений в неспецифическом и специфическом звеньях резистентности на местном и системном уровнях.

<sup>1</sup> Автор: Орджоникидзе Н.В., д.м.н., профессор, Государственное учреждение Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, г. Москва, Россия.

Клиническими признаками вагинального кандидоза являются обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей; зуд, жжение, раздражение в области наружных половых органов; усиление зуда во время сна или после водных процедур и полового акта; неприятный запах, усиливающийся после половых контактов.

Одной из основных особенностей течения генитального кандидоза является его частое сочетание с бактериальной условно-патогенной флорой, обладающей высокой ферментативной и литической активностью, что создает благоприятные условия для внедрения грибов в ткани.

Для достоверной диагностики вагинального кандидоза, помимо клинических признаков заболевания, необходимой является микробиологическая идентификация вагинального отделяемого. Она позволяет установить этиологию заболевания, видовую принадлежность возбудителя, дать его количественную оценку. Методом выбора в диагностике и контроле эффективности лечения является культуральное исследование. Параллельно проводимая микроскопия вагинального мазка, окрашенного по Граму, позволяет выявить сопутствующую микрофлору (облигатные анаэробы или лактобациллы), от чего и зависит выбор рациональной этиотропной терапии.

К антимикотическим препаратам, используемым у беременных, предъявляются особые требования, а именно: низкая токсичность для плода и матери, высокая эффективность, хорошая переносимость, минимальная частота развития резистентности возбудителей. Следует отметить, что в последние годы арсенал антимикотических средств значительно вырос, появились препараты с высокой активностью, малой токсичностью и возможностью интравагинального применения. Последнее предпочтительно, т.к. низкая системная абсорбция при этом пути введения препаратов сводит к минимуму риск побочных эффектов. В то же время клинические признаки заболевания исчезают быс-

трее. Важна и возможность укорочения длительности применения современных антимикотиков.

Все препараты, используемые для лечения вагинального кандидоза, разделяются на следующие группы:

- полиеновые;
- имидазолы;
- триазолы;
- комбинированные препараты.

Наше внимание привлекли данные об использовании **Пимафуцина** — противогрибкового полиенового препарата из группы макролидов, с широким спектром фунгицидного действия. Его основной субстанцией является натамицин, который связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность и функции, что приводит к гибели гриба. К натамицину чувствительно большинство дрожжеподобных грибов, особенно *Candida albicans*, а также дерматофиты. Пимафуцин нетоксичен, не раздражает кожу и слизистые оболочки, а главное, не вызывает выработку резистентных штаммов. Одним из главных достоинств Пимафуцина является возможность его применения начиная с ранних сроков беременности и в период лактации, что подтверждено Фармкомитетом России.

Применяя Пимафуцин для лечения вагинального кандидоза у беременных в ГУ НЦ АГ и П РАМН в течение последних 7 лет, мы подтвердили его высокую эффективность. При этом соблюдался принцип индивидуального подхода к каждой беременной с учетом срока гестации, клинической формы заболевания, результатов микробиологического анализа. Пимафуцин назначали при острой форме заболевания — по 1 вагинальной свече (100 мг натамицина) 1 раз на ночь в течение 6 дней, при рецидиве хронической инфекции — в той же дозировке, длительностью 9 дней. Одновременно предупреждали о необходимости лечения супруга (например, 2% крем Пимафуцин — местно). Данные опроса пациенток показали, что уже на 2—3-й день лечения отмечалось улучшение состояния. После окончания курса

терапии у подавляющего большинства (95%) беременных отмечалось улучшение. Клинически оно выражалось в исчезновении выделений, гиперемии, отечности слизистой влагалища, жжения и зуда. В мазках и бактериологическом посеве нити мицелия и дрожжевые клетки не выявлялись. В мазках из влагалища

число лейкоцитов составляло 8—10 в поле зрения.

Таким образом, Пимафуцин является высокоэффективным противогрибковым препаратом для лечения вагинального кандидоза в акушерской практике, без побочных действий и отрицательного влияния на плод и новорожденного.

# Урогенитальный микоплазмоз и беременность

## Указатель описаний ЛС

### Иммуномодуляторы

Женьшеня экстракт	
Иммуноглобулин человека нормальный	
Интерферон альфа-2b	
Виферон . . . . .	941
Лимонника плоды	
Системные энзимы	
Вобэнзим . . . . .	942
Элеутерококка корневища и корни	

### ЛС, нормализующие микрофлору влагалища

Бифидобактерии бифидум  
Лактобактерии ацидофильные

### Противогрибковые ЛС

Изоконазол	
Клотримазол	
Натамицин	
Пимафуцин . . . . .	1013

### Противомикробные ЛС

Азитромицин	
Азивок . . . . .	935
Зитролид . . . . .	958
Хемомицин . . . . .	1046
Джозамицин	
Вильпрафен . . . . .	940

Метронидазол

Орнидазол

Спирамицин

Ровамицин . . . . .	1019
---------------------	------

Эритромицин

### Препараты для местного применения

Неомицина сульфат/ полимиксина В сульфат/ нистатин	
Полижинакс . . . . .	1014
Тернидазол/неомицин/ нистатин/преднизолон	
Тержинан . . . . .	1030

Заболевания человека, вызываемые микоплазмами, объединяют в группу микоплазмозов. Согласно современной классификации микоплазмы относятся к семейству *Mycoplasmataceae*, которое подразделяется на два рода: род *Mycoplasma* и род *Ureaplasma*.

**Урогенитальный микоплазмоз (УГМ) — инфекционное заболевание, вызываемое микоплазмами, которое преимущественно передается половым путем.**

## Эпидемиология

УГМ заболевают преимущественно женщины молодого возраста. Пик заболеваемости приходится на возраст 16—30 лет.

Распространенность различных видов микоплазм у беременных составляет 25—30%, у беременных из группы высокого риска (с беспорядочной половой жизнью, перенесенными гинекологическими заболеваниями: трубное бесплодие, ЗППП в анамнезе, воспалительные заболевания неустановленной этиологии, осложненным течением беременности) она в 3—5 раз выше.

При наличии микоплазм в родовых путях матери происходит интранатальное заражение каждого второго ребенка.

## Классификация

Официальной классификации УГМ не существует.

**По локализации воспалительного процесса** можно выделить:

- микоплазмоз нижних отделов мочеполового тракта (уретрит, цистит, вагинит, цервицит);
- микоплазмоз верхних отделов мочевой системы и органов малого таза (пиелонефрит, эндометрит, сальпингоофорит).

**По характеру клинического течения** различают:

- свежий УГМ:
  - острый;
  - подострый;
  - вялотекущий;
- хронический УГМ;
- носительство микоплазменной инфекции.



## Этиология и патогенез

Этиология и патогенез УГМ подробно описаны в главе «Гинекологические заболевания».

### Факторы, провоцирующие обострения хронического УГМ:

- менструации;
- беременность, роды;
- аборт;
- переохлаждения;
- стрессовые ситуации;
- присоединение других заболеваний — урогенитального хламидиоза, урогенитального трихомониаза, бактериального вагиноза.

Причиной развития воспалительных процессов органов малого таза — острого и хронического сальпингита, сальпингоофорита, tuboовариальных абсцессов, эндометрита, параметрита и пельвиоперитонита чаще всего являются ассоциации факультативных, строго анаэробных бактерий и микоплазм.

Повышение частоты развития УГМ во время беременности обусловлено изменениями гормонального и иммунного статуса, присущими периоду гестации. Происходит не только свежее инфицирование, но и активация имеющейся микоплазменной инфекции.

УГМ представляет серьезную опасность для беременных, т.к. может осложнять течение беременности, вызывать заражение плода на разных стадиях гестации и в процессе родов, развитие внутриутробной инфекции и самопроизвольное прерывание беременности в различные сроки.

### Возможны следующие механизмы инфицирования плода во время беременности:

- антенатально — при аспирации инфицированных околоплодных вод;
- интранатально — при прохождении ребенка через инфицированные родовые пути матери.

Микоплазмы способны вызывать необратимые изменения в хромосомном аппарате клеток эмбриона, приводя к формированию пороков развития различных органов и систем.

## Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления УГМ не имеют характерных признаков и практически не отличаются от заболеваний мочеполовых органов другой этиологии.

У женщин чаще всего встречается бессимптомное носительство микоплазм.

Под влиянием различных провоцирующих факторов (см. «Этиология и патогенез») УГМ может активироваться и клинически проявляться в виде воспалительных процессов различной локализации. При этом увеличивается количество и меняется характер выделений из половых путей, присоединяются вульвовагинит, цервицит, эндометрит, уретрит, сальпингит.

Наибольшую опасность УГМ представляет для беременных, у которых он встречается с наибольшей частотой и приводит не только к развитию патологических процессов в урогенитальном тракте, но и к поражению плода на ранних стадиях его развития.

У большинства инфицированных женщин беременность протекает с **осложнениями**:

- угрозой прерывания беременности;
- неразвивающейся беременностью;
- самопроизвольным прерыванием беременности, начиная с ранних сроков;
- септическими абортами;
- аномалиями плацентации;
- внутриутробными инфекциями (плацентит, хориоамнионит, многоводие);
- антенатальной гибелью плода.

**При внутриутробном инфицировании** у плода могут развиваться:

- локализованные формы инфекции (вагинит, конъюнктивит);
- генерализованные формы инфекции: — с поражением органов дыхания, зрения, почек, печени, ЦНС; — сепсис; — менингит.

Возрастает перинатальная смертность.

### Возможные исходы беременности при УГМ:

- недонашивание;
- осложненное течение родов;

- послеродовые гнойно-септические осложнения.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика УГМ основывается на данных анамнеза, клинического обследования и результатов лабораторных исследований (см. главу «Гинекологические заболевания»).

**Показания к обследованию беременных** (вне зависимости от срока беременности):

- хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта в анамнезе;
- неблагоприятные исходы предыдущих беременностей;
- привычное невынашивание;
- осложненное течение данной беременности;
- заболевания мочевыводящих путей;
- бесплодие в анамнезе;
- воспалительные заболевания урогенитального тракта у супруга.

Обследование проводят до лечения и через 3—4 недели после его окончания.

**Дополнительные методы обследования беременных:**

- постановка комплекса серологических реакций для выявления сифилиса;
- определение антител к ВИЧ, гепатиту С, HBsAg;
- обследование для выявления других инфекций, сопровождающихся поражением половых органов (хламидиоз, трихомониаз, кандидоз, вирусная инфекция, бактериальный вагиноз и др.);
- исследование иммунного статуса;
- комплексная оценка состояния системы мать—плацента—плод (УЗИ матки, плаценты, плода; доплерографическое исследование маточно- и фетоплацентарного кровотока; анализ показателей КТГ и биофизического профиля плода).

## Дифференциальный диагноз

Учитывая отсутствие патогномичных клинических проявлений, необходимо

проводить дифференциальную диагностику УГМ с другими инфекционными поражениями половых органов.

## Клинические рекомендации

**Комплексное лечение УГМ у беременных** включает:

- этиотропную терапию;
- назначение иммуномодулирующих ЛС;
- коррекцию нарушений в системе мать—плацента—плод.

### Противомикробная (этиотропная) терапия

**Показания к этиотропной терапии:**

- клинические проявления инфекционно-воспалительного процесса в урогенитальном тракте;
- получение положительных результатов бактериологического исследования (обсемененность  $\geq 10^6$  КОЕ/мл);
- наличие признаков внутриутробного инфицирования плода.

Применение противомикробных ЛС рекомендовано со II триместра беременности (не ранее 16—18-й недели беременности).

#### ЛС выбора:

*Джозамицин* внутрь 0,5 г 3 р/сут, 7—10 сут **или**  
*Спирамицин* внутрь 3000 000 ЕД 3 р/сут, 7—10 сут **или**  
*Эритромицин* внутрь 0,5 г 4 р/сут, 7—10 сут.

#### Альтернативные ЛС:

*Азитромицин* внутрь 1 г, однократно **или** 0,5 г 1 р/сут, 3 сут **или**  
*Эритромицин* внутрь 0,25 г 4 р/сут, 14 сут.

Так как УГМ чаще всего является ассоциированной инфекцией, наряду с перечисленными ЛС в схему лечения необходимо включить ЛС, активные в отношении анаэробов, и противогрибковые ЛС:

*Метронидазол* внутрь 2 г, однократно **или** 0,5 г 2 р/сут, 7 сут **или**  
*Орнидазол* внутрь 1,5 г, однократно

+

*Изоконазол* во влагалище 0,6 г (1 свеча), однократно **или**

*Клотримазол во влагалище 100 мг (1 вагинальная табл.) на ночь, 7 сут **или***  
*Натамицин во влагалище 100 мг (1 свеча) на ночь, 3–6 сут*

**или**

*Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 7 сут.*

## Восстановление микрофлоры влагалища

После проведения антибактериальной терапии с целью восстановления микроценоза влагалища рекомендуется назначение ЛС, **восстанавливающих микрофлору влагалища**:

*Бифидобактерии бифидум во влагалище 1 свеча на ночь, 7–10 сут **или***  
*Лактобактерии ацидофильные во влагалище 1 свеча на ночь, 7–10 сут.*

## Иммунотерапия

При необходимости проводят **коррекцию нарушений иммунного и интерферонового статуса**.

### ЛС выбора:

*Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 0,25 г/кг через сутки 3 раза, при рецидиве заболевания — повторный курс.*

### Альтернативные ЛС:

*Женьшень экстракт внутрь 15–20 капель 2–3 р/сут, 1 мес **или***  
*Интерферон альфа-2b в прямую кишку 500 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут **или***  
*Лимонника плоды, настойка, внутрь 15–20 капель 2–3 р/сут, 1 мес **или***  
*Системные энзимы внутрь 3–5 драже 3 р/сут, 1 мес **или***  
*Элеутерококка корневища и корни, экстракт, внутрь 15–20 капель 2–3 р/сут, 1 мес.*

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- элиминация возбудителя;
- исчезновение клинических проявлений заболевания;

- улучшение показателей иммунитета;
- купирование признаков внутриутробного инфицирования плода;
- купирование признаков плацентарной недостаточности.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты лечения включают:

- индивидуальную непереносимость ЛС;
- аллергические реакции;
- реакции на местное применение ЛС;
- дисбактериоз.

## Ошибки и необоснованные назначения

В связи с возможным отрицательным воздействием на эмбрион и плод беременным противопоказаны тетрациклины, фторхинолоны, некоторые макролиды (рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин).

## Прогноз

При возникновении УТМ во время беременности (первичное инфицирование или обострение хронического процесса) имеется высокий риск развития осложнений беременности, родов и послеродового периода (см. «Клинические признаки и симптомы»).

При своевременной диагностике микоплазмоза и проведении патогенетической терапии исходы беременности и родов более благоприятны.

## Литература

1. Адаскевич В.П. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Н. Новгород: НГМА, М.: Медицинская книга, 2001.
2. Арестова И.М., Занько С.Н., Русакович П.С. *Генитальные инфекции и беременность*. М.: Медицинская литература, 2003.

3. Дмитриев Г.А. Урогенитальные бактериальные инфекции: диагностика. *Инфекции и антимикробная терапия*, 2003; 1: 5—11.
4. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. СПб.: Ольга, 2000.
5. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Бавев О.Р., Буданов П.В. Генитальная инфекция. М.: Издательский дом «Династия», 2003.

# Сифилис и беременность

## Указатель описаний ЛС

### Иммуномодуляторы

Иммуноглобулин человека нормальный	
Интерферон альфа-2b	
<i>Виферон</i> . . . . .	941

### Иммуномодуляторы растительного происхождения

Женьшень экстракт	
Лимонника плоды	
Системные энзимы	
<i>Вобэнзим</i> . . . . .	942
Элеутерококка корневища и корни	

### Противомикробные ЛС

Азитромицин	
<i>Азивок</i> . . . . .	935
<i>Зитролид</i> . . . . .	958
<i>Хемомицин</i> . . . . .	1046
Ампициллин	
Бензатина бензилпенициллин	
Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина	
Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина/бензилпенициллин	
Бензилпенициллин	
Цефтриаксон	
Эритромицин	

<i>Клинические рекомендации</i> . . . . .	245
<i>Первичный сифилис</i> . . . . .	246
<i>Вторичный и ранний скрытый сифилис</i> . . . . .	246

**Сифилис — хроническое венерическое заболевание, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, костей и нервной системы.**

## Эпидемиология

Заражение сифилисом происходит при контакте с больным человеком.

Выделяют следующие **пути инфицирования**:

- половой (наиболее частый путь инфицирования) при различных формах половых контактов;
- трансфузионный (при переливании крови от донора, больного сифилисом);
- трансплацентарный (внутриутробное заражение плода от больной сифилисом матери через сосуды плаценты). Возможность передачи инфекции максимальна при вторичном и раннем скрытом сифилисе у матери (обеспечивают 80—85% врожденного сифилиса). Чаще всего заражение происходит после 16-й недели беременности;
- профессиональный (заражение медицинских работников при контакте с больными сифилисом при профессиональной деятельности);
- тесный бытовой контакт (очень редко). Заражение происходит через мелкие дефекты кожи либо через эпителий слизистой оболочки при контакте с эрозированным или язвенным твердым шанкром, эрозированными папулами на коже и слизистых оболочках половых органов, полости рта, широкими кондиломами, содержащими значительное количество возбудителей сифилиса.

## Классификация

В настоящее время в клинической практике используется следующая классификация сифилиса:

- **сифилис первичный**:
  - серонегативный;
  - серопозитивный;
- **сифилис вторичный**:
  - свежий;

- скрытый;
- рецидивный;
- **сифилис третичный:**
  - активный;
  - скрытый;
- **скрытый (серопозитивный) сифилис:**
  - ранний;
  - поздний.

- многоводие;
- перинатальная гибель плода.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

У нелеченых больных приобретенный сифилис длится многие годы.

В клиническом течении болезни выделяют 4 периода: инкубационный, первичный, вторичный, третичный.

**Инкубационный период** продолжается с момента заражения до появления первичных признаков заболевания — твердого шанкра — единичных или множественных эрозий или язвочек на месте проникновения возбудителя. Продолжительность инкубационного периода от 3—4 недель до 4—6 месяцев.

**Первичный период** сифилиса продолжается с момента появления твердого шанкра, чаще на половых органах, сопровождается регионарным лимфаденитом. Твердый шанкр представляет собой эрозию округлой или овальной формы с четкими границами, приподнятую над окружающими тканями, без острых воспалительных явлений. Дно ее синюшно-красное, гладкое, блестящее, края пологие, отделяемое скудное. В конце первичного периода развивается специфический полиаденит — увеличение всех групп лимфатических узлов (ЛУ). В отсутствие лечения через 6—8 недель после появления твердого шанкра происходит генерализация инфекции и диссеминация *T. pallidum* в органы и ткани.

Наступает **вторичный период** сифилиса, для которого характерны следующие неспецифические проявления:

- повышение температуры тела;
- недомогание;
- боли в костях и суставах;
- полиаденит.

К наиболее важным специфическим поражениям внутренних органов во вторичном периоде относят сифилитический гепатит, гастрит, нефрозонефрит, миокардит, менинговаскулярный сифилис.

Вторичный период сифилиса подразделяют на следующие **этапы**:

---

## Этиология и патогенез

---

Возбудителем сифилиса является *Treponema pallidum* — активно-подвижный грамотрицательный микроорганизм с тонким изогнутым телом спиралевидной формы.

При проникновении возбудителя в организм под влиянием фермента *T. pallidum* мукополисахаридазы поражаются кровеносные сосуды, формируются эндо- и периартерииты, тромбозы, образуются некроз и изъязвление тканей.

Трансформация *T. pallidum* из вирулентной (спиралевидной) в L-формы, цисты, депонирование жизнеспособного возбудителя в полимембранных фагосомах обуславливает смену манифестных периодов сифилиса латентными.

Патогенез врожденного сифилиса в значительной мере зависит от иммунного ответа плода и в меньшей степени от цитодеструктивного действия *T. pallidum*.

Последняя проникает в организм плода 3 путями:

- в виде эмбола через пупочную вену;
- через лимфатические щели пупочных сосудов;
- с током крови матери через поврежденную токсинами *T. pallidum* плаценту, которая часто вовлекается в патологический процесс. Развиваются хроническая плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия, возникает задержка развития плода.

*T. pallidum*, попадая в организм плода, поражают различные органы, нарушают их функцию и развитие.

Наиболее вероятны следующие **осложнения беременности**:

- самопроизвольный аборт;
- преждевременные роды;

- вторичный свежий сифилис: на коже и слизистых оболочках появляются обильные и яркие высыпания при наличии угасающего твердого шанкра и выраженного полиаденита;
- вторичный скрытый сифилис: отсутствие высыпаний на коже и слизистых оболочках;
- вторичный рецидивирующий сифилис — период последующих повторных высыпаний.

Вторичный период может продолжаться 3—4 года. В отсутствие или при недостаточно эффективном лечении наступает третичный период.

**Третичный период** сифилиса характеризуется образованием третичных сифилидов — бугорков и гумм, которые при распаде могут вызывать деструктивные изменения в пораженных органах и тканях, у ряда пациентов могут развиваться поздние формы сифилиса — нейро- и висцеросифилисы.

В последние годы все чаще стали выявляться больные с бессимптомным течением заболевания, при этом диагноз устанавливают на основании данных серологических реакций:

- ранний скрытый сифилис (менее 2 лет после заражения);
- поздний скрытый сифилис (более 2 лет после заражения).

В этих случаях диагноз устанавливают на основании положительных результатов серологических реакций.

### Сифилис у беременных

У беременных, обратившихся к врачу, могут быть указания в анамнезе на перенесенный ранее и пролеченный сифилис или могут быть проявления той или иной стадии заболевания.

Сифилис у матери в отсутствие лечения в большинстве случаев приводит к инфицированию плода и развитию **врожденного сифилиса**.

В зависимости от клинических симптомов, сроков их появления и особенностей течения заболевания выделяют следующие **формы врожденного сифилиса**:

- сифилис плода;
- ранний врожденный сифилис:

- сифилис грудного возраста;
- сифилис раннего детского возраста;

- поздний врожденный сифилис (признаки заболевания возникают через 2 года и более после рождения).

Тяжелая внутриутробная инфекция приводит к антенатальной гибели плода, прерыванию беременности в различные сроки гестации.

Специфические поражения внутренних органов, начавшиеся внутриутробно, обуславливают тяжелое течение врожденного сифилиса и высокую летальность в первые недели и месяцы жизни ребенка.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании данных анамнеза, жалоб больной, данных клинического осмотра и лабораторных исследований.

#### Лабораторные методы диагностики сифилиса:

- обнаружение *T. pallidum* в клинических образцах при микроскопии в темном поле;
- комплекс серологических реакций:
  - реакция микропреципитации с кардиолипидным антигеном;
  - реакция связывания комплемента с кардиолипидным (реакция Вассермана) и трепонемным антигенами;
  - реакция иммунофлуоресценции;
  - реакция иммобилизации бледных трепонем;
  - иммуноферментный анализ;
  - реакция пассивной гемагглютинации.

Во время беременности серологическое исследование для выявления сифилиса обязательно проводят 3 раза — в первую и вторую половину беременности и при поступлении на роды.

#### Дополнительные методы обследования беременных с диагностированным сифилисом:

- определение антител к ВИЧ, гепатиту С, HBsAg;
- обследование для выявления других ЗППП;

- УЗИ матки в I, II и III триместрах беременности для оценки состояния плода, выявления признаков внутриутробной инфекции (многоводие, плацентит, задержка внутриутробного развития плода);
- динамическое доплерографическое исследование для оценки состояния кровотока в системе мать—плацента—плод с 24-й недели беременности (каждые 3—4 недели в отсутствие патологии, при выявлении нарушений кровотока — через 10—14 дней для оценки эффективности проводимого лечения);
- кардиотокография плода после 33-й недели беременности каждые 3—4 недели. При наличии признаков хронической внутриутробной гипоксии плода (показатель состояния плода более 1,0) исследование проводят чаще.

## Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику сифилиса с другими ЗППП.

## Клинические рекомендации

Аntenатальная профилактика врожденного сифилиса заключается в своевременном выявлении этого заболевания у беременной и назначении адекватной терапии.

В настоящее время не существует научно обоснованных критериев для прерывания беременности при выявлении сифилиса у беременной. Однако, учитывая, что даже полноценное лечение сифилиса во время беременности не гарантирует 100% случаев рождения ребенка без признаков внутриутробного инфицирования, сифилис отнесен к медицинским показаниям для прерывания беременности в сроке до 28 недель.

Врач объективно информирует женщину о степени риска неблагоприятного исхода беременности (с учетом индивидуальных характеристик случая), а также об эффективности планируемых мер по

профилактике врожденного сифилиса, в первую очередь специфического лечения.

Решение о сохранении или прерывании беременности принимает сама женщина.

Согласно существующему положению, обследование и лечение пациенток проводится дерматовенерологом, наблюдение за течением беременности осуществляет акушер-гинеколог.

Схемы лечения определяются сроком беременности и стадией процесса.

## Профилактическое лечение

Профилактическое лечение показано:

- женщинам, получавшим специфическое лечение до беременности, у которых к началу беременности не произошла полная негативация серологических реакций;
- всем женщинам, начавшим специфическое лечение во время беременности независимо от ее срока.

## Антибактериальная терапия

Профилактическое лечение проводят с 20-й недели, а при поздно начатом специфическом лечении — непосредственно за ним:

*Бензилпенициллин (натриевая соль)*

*в/м 1000 000 ЕД 4 р/сут, 10 сут или*

*Бензилпенициллин (новокаиновая соль)*

*в/м 1200 000 ЕД/сут в 1—2 введения, 10 сут.*

Всем беременным с диагностированным сифилисом показана терапия, направленная на профилактику и лечение осложнений беременности (угроза прерывания, плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия, задержка внутриутробного развития плода и др.).

## Иммунотерапия

При необходимости проводится **коррекция нарушений иммунного и интерферонового статуса.**

### ЛС выбора:

*Иммуноглобулин человека нормальный*

*в/в капельно 0,25 г/кг через сутки*

*3 раза, повторный курс проводят*

*при необходимости при сроке*

*беременности 37—38 нед.*



**Альтернативные ЛС:**

*Женьшень экстракт внутрь 15–20 капель 2–3 р/сут, 1 мес **или***

*Интерферон альфа-2b в прямую кишку 500 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут **или***

*Лимонника плод, настойка, внутрь 15–20 капель 2–3 р/сут, 1 мес **или***

*Системные энзимы внутрь 3–5 драже 3 р/сут, 1 мес **или***

*Элеутерококка корневища и корни, экстракт, внутрь 15–20 капель 2–3 р/сут, 1 мес.*

ней продолжительности действия, которые обеспечивают более высокую концентрацию пенициллина в крови матери и, соответственно, более высокий уровень пенициллина в тканях и органах плода:

*Бензилпенициллин (натриевая соль) в/м 1000 000 ЕД 4 р/сут, 10 сут **или***

*Бензилпенициллин (новокаиновая соль) в/м 1200 000 ЕД/сут в 1–2 введения, 10 сут.*

**Вторичный и ранний скрытый сифилис**

**До 18-й недели беременности** (т.е. до формирования плацентарного кровообращения) возможно назначение как пролонгированных пенициллинов, так и пенициллинов со средней продолжительностью действия.

**ЛС выбора:**

*Бензатина бензилпенициллин в/м 2400 000 ЕД 1 р/нед, 3 инъекции **или***

*Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина/бензилпенициллин в/м 1800 000 ЕД 2 р/нед, 10 инъекций **или***

*Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина в/м 1500 000 2 р/нед, 10 инъекций **или***

*Бензилпенициллин (натриевая соль) в/м 1000 000 ЕД 4 р/сут, 20 сут **или***

*Бензилпенициллин (новокаиновая соль) в/м 1200 000 ЕД/сут в 1–2 введения, 20 сут.*

**Альтернативные ЛС:**

*Алтициллин в/м 1 г 4 р/сут, 28 сут **или***

*Цефтриаксон в/м 0,5 г 1 р/сут, 10 сут **или***

*Эритромицин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 30 сут.*

**После 18-й недели беременности** специфическое лечение проводят ЛС средней продолжительности действия, которые обеспечивают более высокую концентрацию пенициллина в крови матери и, соответственно, более высокий уровень пенициллина в тканях и органах плода:

**Первичный сифилис**

**До 18-й недели беременности** (т.е. до формирования плацентарного кровообращения) возможно назначение как пролонгированных пенициллинов, так и пенициллинов со средней продолжительностью действия.

**ЛС выбора:**

*Бензатина бензилпенициллин в/м 2400 000 ЕД 1 р/нед, 2 инъекции **или***

*Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина/бензилпенициллин в/м 1800 000 ЕД 2 р/нед, 5 инъекций **или***

*Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина в/м 1500 000 2 р/нед, 5 инъекций **или***

*Бензилпенициллин (натриевая соль) в/м 1000 000 ЕД 4 р/сут, 10 сут **или***

*Бензилпенициллин (новокаиновая соль) в/м 1200 000 ЕД/сут в 1–2 введения, 10 сут.*

**Альтернативные ЛС:**

*Азитромицин внутрь 0,5 г 1 р/сут, 5 сут **или***

*Ампициллин в/м 1 г 4 р/сут, 14 сут **или***

*Цефтриаксон в/м 0,5 г через сутки, 5 инъекций **или***

*Эритромицин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 15 сут.*

Эритромицин дает наименьший терапевтический эффект; его применяют только при полной непереносимости других ЛС.

**После 18-й недели беременности** специфическое лечение проводят ЛС сред-

Бензилпенициллин (натриевая соль)

в/м 1000 000 ЕД 4 р/сут, 20 сут

**или**

Бензилпенициллин (новокаиновая соль)

в/м 1200 000 ЕД/сут в 1–2 введения,  
20 сут.

В случае непереносимости беременными пенициллина возможно назначение цефтриаксона, эффективного против *T. pallidum* и проникающего через плаценту:

■ Цефтриаксон в/м 0,5 г 1 р/сут, 10 сут.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения сифилиса:

- регресс клинических проявлений;
- отрицательные результаты комплекса серологических реакций.

Частота обследования — 1 раз в 6 месяцев (при первичном сифилисе 1 раз в 3 месяца).

Сероконтроль проводится до получения стойко отрицательных результатов комплекса серологических реакций, сохраняющихся в течение 6 месяцев.

Новорожденные, родившиеся у матерей, которые получали полноценное лечение по поводу сифилиса, в 3-месячном возрасте подлежат серологическому обследованию для выявления сифилиса и консультированию у дерматовенеролога, педиатра, невропатолога, окулиста.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Среди побочных эффектов фармакотерапии сифилиса необходимо отметить возможную непереносимость беременными ЛС пенициллина, цефтриаксона.

В этих случаях применяют эритромицин, который значительно менее эффективен, чем другие противосифилитические ЛС.

## Ошибки и необоснованные назначения

Назначение доксициклина в качестве альтернативного ЛС беременным противопоказано.

## Прогноз

Своевременно и в полном объеме проведенное лечение позволяет в большинстве случаев предупредить развитие врожденного сифилиса.

Женщины, переболевшие сифилисом во время беременности, относятся к группе высокого риска развития послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний.

## Литература

1. Адашкевич В.П. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Н. Новгород: НГМА, М.: Медицинская книга, 2001.
2. Арестова И.М., Занько С.Н., Русакевич П.С. *Генитальные инфекции и беременность*. М.: Медицинская литература, 2003.
3. Борисенко К.К., Лосева О.К., Доля О.В. и др. *Ранний врожденный сифилис: клиника, патоморфология, диагностика, лечение, профилактика*. Рос. мед. журн., 1998; 15: 985–993.
4. *Методические материалы по диагностике инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний*. Под ред. В.Н. Серова, А.А. Курбановой. М., 2000.
5. *Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей*. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.
6. *Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций: Сборник материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов*. 1999–2000.

# Урогенитальный трихомониаз и беременность

## Указатель описаний ЛС

### Антисептические ЛС

Хлоргексидин  
Гексикон .....945

### Иммуномодуляторы

Женьшень экстракт  
Имуноглобулин человека  
нормальный  
Интерферон альфа-2b  
Виферон .....941  
Лимонника плоды

Системные ферменты  
Вобэнзим .....942  
Элеутерококка корневища  
и корни

### Препараты для местного применения

Клотримазол  
Метронидазол/миконазол  
Нео-Пенотран .....1001

Неомицина сульфат/  
полимиксина В сульфат/  
нистатин

Полижинакс .....1014  
Нистатин/нифурател  
Макмирор комплекс ....988

Тернидазол/неомицин/  
нистатин/преднизолон  
Тержинан .....1030

### Противомикробные ЛС

Метронидазол  
Нифурател  
Орнидазол  
Секнидазол  
Тинидазол

Урогенитальный трихомониаз (УТ) — одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, передаваемое преимущественно половым путем, характеризующееся многоочаговостью поражения мочеполовых органов, высокой частотой развития таких осложнений, как бесплодие, патология гестационного процесса и периода новорожденности, включая пороки развития и детскую смертность.

## Эпидемиология

УТ заболевают преимущественно женщины молодого возраста (16—35 лет). Распространенность УТ среди беременных составляет 3—5%.

## Классификация

Выделяют следующие клинические формы УТ:

- УТ неосложненный;
- УТ осложненный.

В зависимости от длительности заболевания различают:

- свежий УТ (с давностью заболевания менее 2 месяцев):
  - острый;
  - подострый;
  - торпидный (малосимптомный);
- хронический УТ (с давностью заболевания более 2 месяцев), обычно протекающий со скудными клиническими проявлениями и обостряющийся под влиянием провоцирующих факторов (снижение иммунитета, сопутствующие инфекционные заболевания половых органов, беспорядочная половая жизнь, употребление алкоголя, изменение рН содержимого влагалища);
- трихомонадоносительство — при обнаружении возбудителя отсутствуют объективные и субъективные симптомы заболевания.

## Этиология и патогенез

Возбудителем УТ является *Trichomonas vaginalis* — простейшее, относящееся к классу жгутиковых, роду

трихомонад *T. vaginalis* представляет собой подвижный одноклеточный организм, приспособившийся в процессе эволюции к обитанию в органах мочеполовой системы человека.

**Основной путь заражения УТ** — половой, возможно заражение новорожденных при прохождении через родовые пути матери.

Не исключен в отдельных случаях и бытовой путь инфицирования *T. vaginalis* (через перчатки, подкладные клеенки и судна, туалетные сиденья, одежду, предметы ухода).

**Источником инфекции** является человек с любой формой УТ.

*T. vaginalis*, попадая на слизистую оболочку мочеполовых органов, по межклеточным пространствам проникают в субэпителиальную соединительную ткань, вызывая воспалительную реакцию. В местах инфицирования слизистых оболочек развивается воспалительный процесс с гиперемией, отеком, экссудацией, десквамацией поврежденных эпителиальных клеток, мелкими кровоизлияниями и изъязвлениями.

В связи с тем что *T. vaginalis* поражают плоский эпителий, основным местом их обитания в женском организме является влагалище.

Вторично развиваются вульвиты, бартолиниты, цервициты.

При восходящем процессе *T. vaginalis* из цервикального канала распространяются на внутренние половые органы и брюшину малого таза. Чаще всего это происходит после родов и внутриматочных вмешательств.

При инфицировании мочеиспускательного канала *T. vaginalis* могут проникать в мочевой пузырь и верхние мочевые пути, вызывая цистит и пиелонефрит.

УТ как моноинфекция встречается лишь в 10,5% случаев, у 89,5% пациенток сочетается с:

- гонореей;
- микоплазмозами;
- кандидозом;
- неспецифическими инфекционными заболеваниями половых органов.

## Клинические признаки и симптомы

**Инкубационный период** при УТ составляет 2—28 дней, в среднем около 10 суток.

**Клинические проявления** не имеют строго специфических особенностей и существенно не отличаются от проявлений других ЗППП. У 15% пациенток процесс принимает восходящий характер.

**При остром УТ** клинические проявления зависят от локализации воспалительного процесса.

**При вульвите, вульвите, вагините** появляются диффузная гиперемия, отек малых и больших половых губ, стенок влагалища, обширные эрозии, петехиальные геморрагии, опрелости в области промежности и внутренней поверхности бедер. Выделения из половых путей обильные, пенистые, зеленовато-желтые с неприятным запахом. Характерны зуд, жжение, дизурия, диспареуния.

**При поражении шейки матки** отмечаются ее гиперемия, отечность, появление эрозий, выделений из цервикального канала.

Иногда при восходящем процессе развиваются **эндометриты, сальпингиты, пельвиоперитониты**, обусловленные микробными ассоциациями, в состав которых входят и *T. vaginalis*. Острая стадия заболевания сопровождается недомоганием, повышением температуры тела до 39° С, болями внизу живота и в крестцовой области, обильными серозно-гнойными или кровянисто-гнойными выделениями, лейкоцитозом с палочкоядерным сдвигом.

**При пельвиоперитоните**, кроме того, отмечаются метеоризм, напряжение мышц передней брюшной стенки и появление симптомов раздражения брюшины.

**При подостром УТ** симптомы незначительны; выделения характерные, но не обильные.

**При торпидной форме** субъективные ощущения могут полностью отсутствовать. Слизистые оболочки влагалища и наружных половых органов имеют нормальную окраску или слегка гиперемированы, выделения скудные однородные, содержащие большое количество поли-

морфноядерных лейкоцитов, придающих им типичный желто-зеленый цвет. Признаки вагинита выявляются только при кольпоскопии.

При стихании острых и подострых явлений инфекция переходит в хроническую стадию.

### **Особенности течения урогенитального трихомониаза во время беременности**

УТ у беременных протекает с теми же клиническими проявлениями, что и у женщин вне беременности. Чаще всего в воспалительный процесс вовлекаются наружные половые органы (вульва), влагалище и шейка матки.

УТ может оказывать **неблагоприятное влияние на течение беременности**:

- увеличивается частота угрозы прерывания и самопроизвольного прерывания беременности в различные сроки гестации;
- возможно развитие внутриутробной инфекции (плацентит, хориоамнионит, внутриутробное инфицирование плода), хронической плацентарной недостаточности.

В процессе родов отмечается значительная частота преждевременного излития околоплодных вод, инфицирования плода, увеличение числа травм мягких родовых путей (разрывы шейки матки, стенок влагалища, промежности), повышенная послеродовая заболеваемость — эндометрит, сальпингит, раневая инфекция.

Как правило, осложнения обусловлены смешанной бактериально-трихомонадной, трихомонадно-гонорейной, трихомонадно-кандидозной инфекцией.

### **Диагноз и рекомендуемые клинические исследования**

Диагноз УТ устанавливают на основании клинических признаков заболевания и обнаружения в исследуемом материале *T. vaginalis*.

Для **лабораторной диагностики** можно применять один из следующих методов:

- микроскопия нативного препарата, приготовленного из влагалищного отделяемого;
- микроскопическое исследование препаратов, окрашенных метиленовым синим, по Граму, Романовскому—Гимзе и др.;
- культуральное исследование в связи с высокой чувствительностью и специфичностью является золотым стандартом;
- метод латекс-агглютинации, с помощью которого выявляются антигены трихомонады.

Исследования проводят до лечения и через 10—14 дней после его окончания.

**Дополнительные исследования у беременных:**

- постановка комплекса серологических реакций на сифилис;
- определение антител к ВИЧ, гепатиту С, HBsAg;
- обследование для выявления других возбудителей, вызывающих воспалительные заболевания мочеполовой системы (гонорея, хламидиоз, кандидоз, бактериальный вагиноз и др.);
- комплексная оценка состояния системы мать—плацента—плод (УЗИ матки, плаценты, плода; доплерографическое исследование маточно- и фетоплацентарного кровотока; кардиотомография плода);
- клинический анализ крови и мочи;
- консультация дерматовенеролога и уролога.

### **Дифференциальный диагноз**

Необходимо проводить дифференциальную диагностику УХ со следующими заболеваниями:

- бактериальным вагинозом;
- гонореей;
- урогенитальным кандидозом;
- урогенитальным хламидиозом.

### **Клинические рекомендации**

Современные методы лечения беременных с УТ основаны на применении проти-

вомикробных ЛС, эффективных против *T. vaginalis* (группа нитроимидазолов), иммуномодуляторов и местного лечения.

Как способ первичной профилактики при незащищенном половом акте:

*Хлоргексидин во влагалище 16 мг (1 свеча) не позднее 2 ч после незащищенного полового акта (независимо от фазы менструального цикла).*

Терапию проводят с учетом срока беременности.

### Противомикробная терапия

При возникновении инфекции в I триместре беременности возможно лечение только местными ЛС — обработка влагалища 4% водным раствором метиленового синего, или бриллиантового зеленого, или раствором марганцево-кислого калия (1:10 000) или хлоргексидин во влагалище 16 мг (1 свеча) 2 раза в сутки, 7—10 дней.

Специфическое лечение проводят не ранее II триместра беременности (с 16—18-й недели).

#### ЛС выбора:

*Орнидазол внутрь 1,5 г, однократно перед сном.*

#### Альтернативные ЛС:

*Метронидазол внутрь 2 г, однократно, или 0,5 г 2 р/сут, или 0,25 г 3 р/сут, 7 сут или*

*Нифурател внутрь 0,2 г 3 р/сут, 7 сут или*

*Секнидазол внутрь 2 г, однократно или*

*Тинидазол внутрь 2 г, однократно.*

Так как однократная доза нитроимидазолов в 95% случаев эффективна для лечения беременных, то с целью уменьшения побочных реакций для матери и плода более целесообразно проводить короткие курсы.

В сочетании с пероральными противомикробными средствами для повышения эффективности фармакотерапии могут применяться местные ЛС:

*Клотримазол во влагалище 0,1 г (1 табл.) на ночь, 10 сут или*

*Нистатин/нифурадел во влагалище 1 свеча или 2—3 г крема на ночь, 10 сут или*

*Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут или*

*Хлоргексидин во влагалище 16 мг (1 свеча) 1—2 р/сут, 7—10 сут. При сочетании УТ с другими ЗППП одновременно проводят лечение последних.*

Необходимо также проводить профилактику и терапию осложнений беременности:

- угрозы прерывания;
- внутриутробной инфекции;
- фетоплацентарной недостаточности;
- хронической внутриутробной гипоксии плода.

### Иммунотерапия

По показаниям проводится коррекция нарушений иммунного и интерферонового статуса.

#### ЛС выбора:

*Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 0,25 г/кг через сутки 3 раза, при рецидиве заболевания — повторный курс.*

#### Альтернативные ЛС:

*Женьшень экстракт внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес или*

*Интерферон альфа-2b в прямую кишку 500 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут или*

*Лимонника плоды, настойка, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес или*

*Системные энзимы внутрь 3—5 драже 3 р/сут, 1 мес или*

*Элеутерококка корневища и корни, экстракт, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес.*

### Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения трихомониаза у беременных:

- эрадикация возбудителя;
- исчезновение клинических проявлений заболевания;
- благоприятное течение беременности, родов, послеродового периода и периода новорожденности.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты **противомикробных** средств для системного применения включают:

- аллергические реакции;
- тошноту;
- рвоту;
- нарушение аппетита;
- снижение настроения.

Применение **местных ЛС** может сопровождаться:

- жжением;
- зудом;
- отеком стенок влагалища.

## Ошибки и необоснованные назначения

В I триместре беременности в период органогенеза и плацентации лечение **производными нитроимидазола** противопоказано в связи с высоким риском повреждающего действия на формирующиеся органы и системы эмбриона и плода.

## Прогноз

В литературе не описаны специфические для трихомонадной инфекции осложнения беременности.

Однако частое сочетание УТ с гонореей, хламидиозом, микоплазмозом может приводить к тяжелым заболеваниям во время беременности и в перинатальном периоде.

## Литература

1. Адашкевич В.П. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Н. Новгород: НГМА, М.: Медицинская книга, 2001.
2. Кисина В.И. *Урогенитальный трихомоноз: проблемы и пути их решения. Инфекции, передаваемые половым путем*. 2001; 6: 14—17.
3. Межевитинова Е.А., Ходжаева З.С. *Трихомонадный вульвовагинит: пути повышения эффективности лечения*. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин., 2000; 3: 124—128.
4. *Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний*. Под ред. В.Н. Серова, А.А. Кубановой. М., 2000.
5. Молочков В.А. *Урогенитальный трихомоноз и ассоциированные урогенитальные инфекции (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика)*. Рос. журн. кожн. вен. бол., 2000; 3: 48—56.
6. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Бавев О.Р., Буданов П.В. *Генитальные инфекции*. М.: Династия, 2003.

# Урогенитальный хламидиоз и беременность

## Указатель описаний ЛС

### Иммуномодуляторы

Женьшеня экстракт	
Иммуноглобулин человека нормальный	
Интерферон альфа-2b	
Виферон . . . . .	.941
Лимонника плоды	
Системные энзимы	
Вобэнзим . . . . .	.942
Элеутерококка корневища и корни	

### Противомикробные ЛС

Азитромицин	
Азивок . . . . .	.935
Зитролид . . . . .	.958
Хемомицин . . . . .	1046
Амоксициллин	
Флемоксин Солютаб . . . . .	1042
Джозамицин	
Вильпрафен . . . . .	.940
Спарфлоксацин	
Спарфлор . . . . .	1024
Спирамицин	
Ровамицин . . . . .	1019
Эритромицин	

**Урогенитальный хламидиоз (УХ)** — высококонтагиозное инфекционное заболевание, передаваемое половым путем, ведущее к развитию воспалительных изменений органов мочеполовой системы и оказывающее выраженное влияние на генеративную функцию.

## Эпидемиология

Частота выявления УХ у беременных варьирует от 10 до 22%.

## Классификация

В соответствии с международной классификацией болезней десятого пересмотра выделяют следующие **формы УХ**:

- хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта;
- хламидийная инфекция органов малого таза и других мочеполовых органов;
- хламидийная инфекция аноректальной области;
- хламидийный фарингит;
- хламидийная инфекция другой локализации.

## Этиология и патогенез

Возбудителем УХ является *Chlamydia trachomatis*. Особенности жизнедеятельности этого микроорганизма и патогенез УХ подробно описаны в главе «Гинекологические заболевания».

У беременных возможно **несколько механизмов внутриутробного инфицирования плода**:

- восходящий путь в случае специфического вульвовагинита и цервицита;
- нисходящий путь — при локализации воспалительного процесса в области придатков матки;
- трансплацентарный — при поражении эндометрия и децидуальной оболочки;
- в родах — непосредственное заражение новорожденного при прохождении родовых путей матери. Часто УХ сочетается с другими заболеваниями, передаваемыми половым путем.



## Клинические признаки и симптомы

Для УХ на фоне беременности характерно малосимптомное течение. Единственным проявлением заболевания могут быть цервицит и псевдоэрозия шейки матки.

При инфицировании беременной *S. trachomatis* или обострении инфекционного процесса, существовавшего до начала беременности, появляются/усиливаются слизисто-гнойные выделения из цервикального канала, присоединяется вульвовагинит (чаще всего трихомонадный), возникает дизурия.

При беременности на фоне УХ возможно развитие следующих **осложнений**:

- угрозы прерывания беременности;
- неразвивающейся беременности;
- спонтанных абортов в ранние сроки;
- внематочной беременности;
- аномалий плаценты;
- хронической плацентарной недостаточности;
- гипотрофии плода;
- хронической внутриутробной гипоксии плода;
- внутриутробной инфекции (плацентит, хориоамнионит);
- эндометрита во время родов;
- осложненного течения послеродового и послеабортного периода.

**Клинические формы хламидийной инфекции у новорожденных:**

- малые:
  - конъюнктивит;
  - вульвовагинит;
  - везикулопустулез;
  - омфалит;
  - ринит;
  - отит;
- тяжелые:
  - пневмония;
  - сепсис;
  - менингит и др.;
- нарушение процессов адаптации в неонатальном периоде:
  - длительная желтуха;
  - большая потеря массы тела и медленное ее восстановление;
  - снижение мышечного тонуса;

— синдром угнетения центральной нервной системы.

Полиморфизм клинических проявлений хламидийной инфекции у новорожденных объясняется частым сочетанием УХ у беременных с бактериальной и вирусной инфекцией.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика УХ во время беременности проводится по общепринятым принципам (см. главу «Гинекологические заболевания»).

Кратность лабораторного обследования — до лечения и через 3—4 недели после его окончания, далее по показаниям.

**Дополнительные методы обследования** во время беременности:

- постановка комплекса серологических реакций на сифилис;
- определение антител к вирусу иммунодефицита человека, гепатиту С, HBsAg;
- обследование для выявления других ЗППП (гонорея, трихомониаз, микоплазмоз и др.);
- клинический анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови;
- оценка иммунного статуса;
- кольпоскопия;
- УЗИ органов малого таза;
- комплексная оценка нарушений в системе мать — плацента — плод (УЗИ матки, плаценты, плода; доплерографическое исследование маточно- и фетоплацентарного кровотока, оценка показателей кардиотокограммы и биофизического профиля плода).

## Дифференциальный диагноз

УХ во время беременности необходимо дифференцировать от следующих заболеваний:

- гонореи;
- трихомониаза;
- микоплазмоза;
- воспалительных заболеваний органов малого таза.

## Клинические рекомендации

Сложности в лечении УХ на фоне беременности обусловлены особенностями течения хламидиоза (скудная симптоматика, вялое течение, многоочаговость воспалительного процесса, наличие сочетанных хламидийно-уроплазменных, хламидийно-трихомонадных и других ЗППП, устойчивость к традиционным методам лечения), сопутствующими осложнениями самой беременности и ограниченным кругом ЛС в связи с возможным отрицательным воздействием на плод.

### Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия занимает ведущее место в лечении УХ, ее необходимо назначать сразу же после установления диагноза.

Повторные курсы антибактериальной терапии назначают при обострении заболевания или появлении клинических признаков внутриутробного инфицирования, подтвержденного данными УЗИ.

#### ЛС выбора:

*Джозамицин* внутрь 0,5 г 3 р/сут, 7–10 сут **или**

*Спирамицин* внутрь 3000 000 ЕД 3 р/сут, 7–10 сут **или**

*Эритромицин* внутрь 0,5 г 4 р/сут, 7–10 сут.

#### Альтернативные ЛС:

*Азитромицин* внутрь 1 г, однократно **или**

*Эритромицин* внутрь 0,25 г 4 р/сут, 14 сут.

Все перечисленные ЛС рекомендуется назначать после 14-й недели беременности, когда завершается процесс органогенеза.

В послеродовом периоде при необходимости назначают ЛС, рекомендуемые для беременных.

### Иммунотерапия и другие методы лечения

**Дополнительные методы лечения пациенток с УХ:**

- профилактика и терапия осложнений беременности — угрозы прерывания,

плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии, задержки внутриутробного развития плода и др.;

- коррекция нарушений иммунного и интерферонового статуса.

#### ЛС выбора:

*Иммуноглобулин человека нормальный* в/в капельно 0,25 г/кг через сутки 3 раза (при необходимости лечение проводится в I, II триместрах беременности и за 10–14 дней до предполагаемого срока родов).

#### Альтернативные ЛС:

*Женьшеня экстракт* внутрь 15–20 капель 2–3 р/сут, 1 мес **или**

*Интерферон альфа-2b* в прямую кишку 500 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут (повторные курсы с интервалом 7 дней с 28-й до 40-й нед беременности) **или**

*Лимонника плоды, настойка*, внутрь 15–20 капель 2–3 р/сут, 1 мес **или**

*Системные энзимы* внутрь 3–5 драже 3 р/сут, 1 мес **или**

*Элеутерококка корневища и корни, экстракт*, внутрь 15–20 капель 2–3 р/сут, 1 мес.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения УХ у беременных:

- эрадикация возбудителя;
- исчезновение клинических проявлений заболевания;
- куширование признаков внутриутробного инфицирования плода (исчезновение плацентита, нормализация содержания околоплодных вод, улучшение показателей фетоплацентарного кровотока и др.).

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При проведении фармакотерапии возможны:

- аллергические реакции;
- индивидуальная непереносимость ЛС;

- развитие устойчивости хламидий к выбранному ЛС.

---

### Ошибки и необоснованные назначения

---

В связи с возможным отрицательным воздействием на плод во время беременности противопоказано применение **противомикробных ЛС** следующих групп:

- аминогликозидов;
- тетрациклинов;
- фторхинолонов;
- некоторых макролидов (рокситромицин).

---

### Прогноз

---

Признаки хламидийной инфекции отмечаются у 60—70% детей, рожденных от матерей с клинически проявляющимся УХ.

---

### Литература

---

1. Гранитов В.М. Хламидиозы. М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2000.
2. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. СПб.: Ольга, 2000.
3. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний. Под ред. В.Н. Серова, А.А. Кубановой. М., 2000.
4. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.
5. Савичева А.М., Башимакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. Под ред. Э.К. Айламазяна. Н. Новгород: НГМА, 1998.

# Цитомегаловирусная инфекция и беременность

## Указатель описаний АС

Иммуноглобулин человека нормальный	
Интерферон альфа-2b	
Виферон . . . . .	.941
Системные энзимы	
Вобэнзим . . . . .	.942

**Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — распространенное вирусное заболевание с широким спектром клинико-патогенетических вариантов, которое вызывает цитомегаловирус (ЦМВ).**

ЦМВИ относится к оппортунистическим инфекциям, клинические проявления которых становятся возможными лишь в условиях первичного или вторичного иммунодефицита.

В последние годы в связи с ростом распространенности наркомании, ВИЧ-инфекции, иммунодефицитных состояний наметилась тенденция к повышению частоты ЦМВИ.

## Классификация

Единой классификации ЦМВИ не существует.

Условно можно выделить следующие **формы**:

- локализованная;
- генерализованная (у лиц с иммунодепрессией).

## Эпидемиология

**Источником инфекции** является человек — хронический носитель ЦМВ или больной с той или иной формой заболевания. Возбудитель находится в его биологических жидкостях и выделениях: крови, моче, слюне, слезной жидкости, отделяемом носоглотки, cerebroспинальной жидкости, грудном молоке, околоплодных водах, цервикальном и вагинальном секретах, сперме, фекалиях. Это определяет многочисленность путей и относительную легкость заражения ЦМВ.

Возможны следующие **механизмы и пути передачи инфекции**:

- фекально-оральный механизм;
- воздушно-капельный путь (аэрозольный механизм);
- контактный механизм:
  - контактно-бытовой путь;
  - половой путь;
- при парентеральных манипуляциях, гемотрансфузиях, трансплантации органов и тканей. В трансплантологии источниками ЦМВ могут являться донорские органы и ткани, особенно при пересадке костного мозга и почек. Инфицирование возможно и при трансфузии серопозитивной (инфицированной)

крови серонегативным реципиентам, в т.ч. беременным женщинам и недоношенным новорожденным. Особенно велик риск инфицирования детей при заменных переливаниях крови или повторных гемотрансфузиях от эпидемически опасных доноров;

- вертикальный механизм, обеспечивающий переход возбудителя от матери к плоду.

При ЦМВИ большая роль отводится слюне, поэтому данное заболевание называют еще болезнью поцелуев.

Несмотря на то что ЦМВ — широко распространенный возбудитель, он не отличается высокой контагиозностью. Для передачи инфекции требуется близкий или интимный контакт между людьми. В этой связи рассматривают две волны атаки ЦМВИ: к 3-летнему возрасту и периоду половой зрелости. Кроме того, ЦМВИ является универсальной и профессиональной болезнью проституток и мужчин-гомосексуалистов.

ЦМВ является одной из причин врожденной вирусной инфекции. Распространенность ЦМВИ среди новорожденных варьирует от 0,2 до 3% и более. При этом примерно 1% детей рождаются с признаками заболевания.

#### **Инфицирование плода возможно:**

- внутриутробно:
  - трансплацентарно;
  - при контакте с инфицированными околоплодными водами (при их аспирации или заглатывании, через кожные покровы и конъюнктиву);
- во время родов, при прохождении через инфицированные родовые пути матери. Новорожденный может быть инфицирован через молоко матери или при гемотрансфузии. Инфицирование через грудное молоко происходит в среднем в 63% всех случаев инфицирования новорожденных ЦМВ.

## **Этиология и патогенез**

Возбудитель ЦМВИ — *Cytomegalovirus hominis* — ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*.

В настоящее время в международных каталогах зарегистрированы 3 штамма ЦМВ: АД-169, Davis и Kerr. Этиологическое значение для человека имеют все 3 вида. Необходимо отметить, что от одного человека может быть выделено несколько штаммов этого вируса.

**Отличительные особенности ЦМВ** по сравнению с другими представителями герпесвирусной инфекции:

- необычайно крупная ДНК;
- возможность репликации без повреждения клетки;
- меньшая цитопатогенность в культуре тканей;
- медленная репликация вируса;
- сравнительно низкая вирулентность;
- более узкий спектр хозяев;
- меньшая чувствительность к аналогам нуклеозидов;
- резкое подавление клеточного звена иммунитета со снижением отношения CD4/CD8;
- тропность к эпителию слюнных желез и способность к длительному персистенции в лимфоцитах.

При взаимодействии вируса с клеткой в зависимости от генетических особенностей и конкретных условий контактирования развивается продуктивная (острая) или непродуктивная (латентная, хроническая) инфекция.

**Продуктивная инфекция** в своем развитии проходит несколько стадий (абсорбция вирионов на поверхности клетки, проникновение в клетку, депротенинизация, транскрипция, трансляция, репликация ДНК, формирование и выход вирионов из клеток) и заканчивается образованием полноценных вирусных частиц.

**Непродуктивная инфекция** (состояние скрытого вирусоносительства) характеризуется длительным сохранением вируса в клетке и возможностью передачи его дочерним клеткам.

Наиболее высокой чувствительностью к ЦМВ обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желез, преимущественно околоушных. После размножения в них и, возможно, в других экзокринных железах ЦМВ проникает в кровь, в дальнейшем оседая и персистируя в лимфо-

цитах и мононуклеарных фагоцитах (реже в палочкоядерных лейкоцитах). При этом в каждой пораженной клетке может находиться почти 10 тыс. вирусных частиц. Примерно 1% мононуклеарных клеток периферической крови вирусносителей содержат вирусный геном. Находящиеся в лимфоцитах ЦМВ устойчивы к действию специфических антител. Это обстоятельство обуславливает латентное субклиническое течение ЦМВИ на протяжении всей жизни человека.

При реактивации ЦМВИ на фоне снижения иммунитета возникают вирусемия и гематогенная диссеминация: вирусы выходят в жидкую среду и разносятся током крови или лимфы в различные органы и ткани, происходит повторное поражение экзокринных железистых органов, развиваются васкулиты. Вирионы индуцируют специфический цитомегалический метаморфоз клеток различных органов и тканей. Возможна генерализация инфекции вплоть до развития септического состояния.

Основным морфологическим признаком ЦМВИ является образование гигантских (25—40 мкм) цитомегалических клеток, содержащих 1—2 типичных внутриядерных вclusions.

**Во время беременности** ЦМВ, нарушая плацентарный барьер, проникает из межворсинчатого пространства в кровотоки плода, после чего происходит диссеминация в его органах. Поражается и плодовая часть плаценты.

Трансплацентарная передача вируса — главная причина антенатальных повреждений. Возможно развитие синдрома «инфекции околоплодных вод», при котором вирусы с током крови достигают околоплодных оболочек, адсорбируются на них и инфицируют амниотическую жидкость. Инфицирование вод может происходить также восходящим путем — через родовую канал, при преждевременном или раннем повреждении плодных оболочек, и нисходящим — через синцитий хориона, из брюшной полости через маточные (фаллопиевы) трубы.

В патогенезе внутриутробной инфекции существенная роль отводится:

- непосредственному воздействию ЦМВ на эмбрион или плод;
- интоксикации продуктами нарушенного метаболизма матери (ацидоз, изменения клеточных мембран), а также продуктами распада вируса;
- гипертермии и гипоксии.

Спектр повреждений при внутриутробной ЦМВИ весьма широк, характер дефекта зависит от особенностей морфогенеза и типичных ответных реакций эмбриона или плода, а также от продолжительности воздействия патологического фактора и срока гестации.

Чем раньше произошло инфицирование эмбриона или плода, тем тяжелее последствия.

Результатом повреждающего действия ЦМВ могут стать нарушение плацентарной циркуляции на фоне тромбозов и васкулита, клеточные некрозы и иммунологические реакции с образованием циркулирующих иммунных комплексов.

Для внутриутробного инфицирования характерно поражение плаценты, приводящее к синдрому ее недостаточности, гипоксии и задержке внутриутробного развития плода, невынашиванию беременности, рождению ребенка с низкой массой тела. Следствием плацентита могут быть выкидыш, мертворождение, гипоксия плода.

Длительная персистенция ЦМВ или частая повторная реактивация инфекции отягощают течение инфекции, отрицательно влияют на рост и внутриутробное развитие плода.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Характерная особенность ЦМВИ — необычайно широкий спектр клинико-патогенетических вариантов, что определяется различными взаимоотношениями между вирусом, уровнем иммунитета (прежде всего клеточного) и механизмом инфицирования.

Очерченных нозологических границ, «собственного клинического лица» у ЦМВИ нет. Клиническая картина этого заболевания зависит, прежде всего, от

формы инфекции — первичного заражения, реинфекции или реактивации латентного вируса.

**У иммунокомпетентных лиц первичное инфицирование ЦМВ** не сопровождается клиническими симптомами, формируется бессимптомное вирусоносительство. Лишь у 5% взрослых при первичном инфицировании ЦМВ инфекция протекает как острый локализованный процесс и проявляется гриппоподобной симптоматикой, иногда с развитием мононуклеозоподобного синдрома (повышение температуры тела, катаральные явления, увеличение шейных и подчелюстных ЛУ), отеком и болезненностью околоушных слюнных желез (сиалоаденит).

Редко встречается цитомегаловирусный гепатит с характерными клинико-биохимическими симптомами, которые регрессируют быстро, буквально в течение недели. В дальнейшем инфекция протекает латентно.

**У лиц с иммунодепрессией** развивается генерализованная форма ЦМВИ, которая при первичном инфицировании протекает более тяжело, чем при обострении латентной или хронической инфекции. При этом поражаются легкие, почки, ЖКТ, печень, ЦНС, глаза, надпочечники, селезенка, поджелудочная железа, ЛУ и другие органы. При вирусоносительстве или субклинической хронической инфекции возможна персистенция вируса в одном или различных органах.

При ЦМВИ у женщин возможно поражение уrogenитального тракта. При этом ЦМВ чаще всего обнаруживают случайно, инфекция протекает субклинически и носит хронический характер. Частота выделения ЦМВ из уrogenитального тракта у беременных, рожениц и матерей может достигать 3—18% и более.

**У гинекологических больных**, наряду с обусловленными ЦМВ воспалительными процессами в половых органах (вульвовагинит, цервицит, эктопия шейки матки, эндометрит, сальпингоофорит), могут наблюдаться хронические заболевания подчелюстных, околоушных слюнных желез. Отмечаются общее недомогание, головная боль, быстрая утомляемость, слизистые

выделения из носа, налеты в области неба, десен, носоглотки, увеличение и болезненность при пальпации подчелюстных и околоушных слюнных желез, а также обильные слизистые выделения беловато-голубоватого цвета из половых органов и прямой кишки. При гинекологическом осмотре выявляются мелкие (1—2 мм) уплотнения в области слизистой оболочки больших и малых половых губ, слизистая оболочка влагалища гиперемирована, отечна, покрыта налетом белесовато-голубоватого цвета, который легко удаляется шпателем, не нарушая целостности слизистой оболочки и без ее кровоточивости. В клинических анализах крови отмечается лейкопения.

**В период беременности** в большинстве случаев возникает обострение хронической или латентной инфекции, которая, как правило, не имеет явных клинических проявлений у матери. Присутствие в сыворотке крови беременной антител не предотвращает реинфицирования или реактивации вируса и его трансплацентарную передачу плоду. Вероятность инфицирования наименьшая в первые 2 триместра гестации (около 20%) и достигает 40% к ее концу.

Беременность при ЦМВИ обычно протекает с осложнениями, что также зависит от формы инфекции, срока гестации, состояния иммунитета пациентки.

К наиболее частым **осложнениям** гестационного периода относятся:

- неразвивающаяся беременность;
- самопроизвольный выкидыш;
- невынашивание беременности;
- внутриутробное инфицирование плода;
- плацентарная недостаточность;
- аномалии и синдром задержки развития плода;
- гипоксия плода;
- мертворождение;
- многоводие;
- угроза преждевременных родов;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др.

Степень поражения плода не всегда соответствует степени тяжести заболевания матери. Так, тяжелые поражения плода возможны в случаях легкого или субклинического (инаппарантного) течения за-

болевания у матери и даже в случаях латентного вирусоносительства.

У женщин с латентной ЦМВИ может родиться ребенок как с отсутствием видимых поражений, так и с развитием мононуклеозоподобного синдрома (умеренная лимфаденопатия, небольшое повышение температуры тела, гепатомегалия, безжелтушный гепатит с доброкачественным течением), а также со скрытым ЦМВ-синдромом, который включает в себя нарушения, выявляемые на более поздних стадиях развития ребенка (хориоретинит с атрофией зрительных нервов, глухота, нарушение речи, снижение интеллекта).

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Заболевание диагностируют на основании анамнеза, жалоб и результатов обследования.

В анамнезе обращают внимание на наличие вредных привычек (наркомания), род занятий (проституция), сексуальную ориентацию (секс-меньшинство), частые воспалительные заболевания половых органов, органов мочевыделительной системы, дыхания, другую экстрагенитальную патологию и инфекционные заболевания (особенно ВИЧ-инфекцию), применение цитостатических ЛС (в частности, при трансплантации органов и тканей), гемотрансфузии, др.

#### Лабораторные методы диагностики:

- молекулярно-биологические:
  - полимеразная цепная реакция;
  - ДНК-гибридизация;
- иммунологические методы:
  - выявление антигена вируса простого герпеса:
    - реакции прямой и непрямой иммунофлуоресценции;
    - иммуноферментный анализ (ИФА);
  - выявление специфических антител в сыворотке крови методом ИФА:
    - иммуноглобулины класса М свидетельствуют о первичной или реактивации вторичной инфекции;
    - иммуноглобулины класса G свидетельствуют о хронической ЦМВИ;

- вирусологические методы выявления и идентификации ЦМВ (изоляция вируса на клеточной культуре).

**Золотым стандартом** в выявлении ЦМВИ является выделение вируса и его типирование. Материалом для исследования является соскоб со слизистой оболочки мочеиспускательного канала, влагалища, канала шейки матки, а также сыворотка крови.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ЦМВИ необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- токсоплазмозом;
- листериозом;
- герпетической инфекцией;
- инфекционным мононуклеозом.

### Клинические рекомендации

При первичной ЦМВИ у матери до 22-й недели гестации, подтвержденной клинико-лабораторно, и неспецифических ультразвуковых признаках патологии плода показано прерывание беременности по медицинским показаниям.

**Родоразрешение путем кесарева сечения** проводят лишь по сумме относительных показаний (внутриутробная инфекция, хроническая гипоксия и синдром задержки развития плода II и III степени, первичное и вторичное бесплодие в анамнезе и др.).

Специфических противовирусных ЛС не существует.

**Для профилактики или лечения реактивации ЦМВИ** проводят следующую фармакотерапию:

Иммуноглобулин человека нормальный  
в/в капельно 0,2—0,5 г/кг  
через сутки, 3 введения **или**  
Интерферон альфа-2b в прямую кишку  
500 000—1000 000 МЕ (1 свеча)  
1 р/сут, 10—14 сут

+

Системные энзимы 3 табл. 3 р/сут,  
1 мес.



## Оценка эффективности лечения

---

Критерии эффективности лечения:

- отсутствие жалоб и клинических проявлений заболевания;
- динамика титра специфических антител, данные реакции прямой иммунофлуоресценции;
- предотвращение инфицирования плода и новорожденного.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

---

При применении **иммуномодуляторов** наиболее часто встречаются осложнения:

- повышение температуры тела;
- озноб;
- общее недомогание;
- миалгия.

## Ошибки и необоснованные назначения

---

Необоснованно лечение без лабораторного подтверждения диагноза ЦМВИ.

## Прогноз

---

При генерализованной форме первичной ЦМВИ у беременных прогноз неблагоприятный как для матери, так и для плода.

## Литература

---

1. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. М., 2001.
2. Хантер Хандсфилд. Заболевания, передающиеся половым путем. М.: Бином, 2004.
3. Oshiro B.T. *Protocols for Infections Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2<sup>nd</sup> ed. Editors P.B. Mead, et al. Oxford 2000; 157—170.
4. Sweet R.L., Gibbs R.S. (Eds). *Infections Diseases of the Female Genital Tract*. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore 1995; 469—479.
5. Whitley R.J., Weber T., Pass R. (Eds). *Herpesvirus Infections in Pregnancy: The 7<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Herpes Management Forum*. London 1999; 40—60.

# Глава 19. ВИЧ-инфекция: профилактика передачи от матери ребенку

## Указатель описаний АС

Зидовудин  
Ламивудин  
Невирапин  
Фосфазид

**ВИЧ-инфекция** — антропонозная инфекция, характеризующаяся прогрессирующим поражением иммунной системы, приводящим к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и смерти от вторичных заболеваний.

## Эпидемиология

**Передача вируса** от инфицированной матери ребенку может происходить:

- антенатально (трансплацентарно, через амниотические оболочки и околоплодные воды, при диагностических инвазивных манипуляциях);
- интранатально (во время родов);
- постнатально (в период грудного вскармливания).

Внутриутробное инфицирование, по-видимому, встречается реже, в то время как основная часть случаев передачи происходит во время родов или на поздних сроках беременности. Этот вывод основан на отсутствии синдрома дисморфизма, связанного с ВИЧ, отсутствии проявлений ВИЧ-инфекции при рождении, а также на наблюдении, что 50% детей, у которых ВИЧ не обнаруживается в первую неделю жизни, оказываются инфицированными в более поздние сроки.

Установлено, что внутриутробное инфицирование ВИЧ может произойти в любой срок беременности: ВИЧ был выделен из тканей 10—15-недельных плодов, амниотической жидкости в I и II триместрах беременности, из плацентарной ткани после своевременных родов.

**Свидетельствами внутриутробной передачи** (начиная с 8-й недели беременности) могут служить:

- обнаружение ВИЧ-1 и вирусных антигенов в пробах околоплодных вод и плацентарной ткани;
- выделение вируса у некоторых инфицированных младенцев при рождении, что предполагает передачу до рождения;
- очень ранняя заболеваемость некоторых инфицированных младенцев, позволяющая предположить, что они были инфицированы внутриутробно.

При инфицировании эмбриона в I триместре беременность чаще всего самопроизвольно прерывается. При инфицировании в более поздние сроки беременность

продолжается. В ряде исследований показано, что антенатальное инфицирование происходит преимущественно незадолго до родов. Большинство исследователей придерживается мнения, что около 50% младенцев инфицируются непосредственно во время родов. На долю грудного вскармливания следует отнести около 20% всех случаев перинатального инфицирования.

Ежегодно в мире от больных матерей инфицируются 600—800 тыс. новорожденных детей, общее число детей с ВИЧ/СПИДом достигло на планете более 3 млн, при том что около 500 тыс. детей ежегодно умирают по этой причине.

Уровень перинатальной передачи ВИЧ варьирует от 24 до 40% в развивающихся странах при грудном вскармливании и в отсутствие других мер профилактики и от 2 до 10% в экономически развитых странах при проведении комплекса профилактических мероприятий.

Почему же вертикальная передача ВИЧ-инфекции происходит не всегда? Факторы, способствующие передаче вируса от матери ребенку, достаточно сложны и многообразны. Передаче инфекции способствуют различные патологические состояния матери и плода, нарушение защитной функции плаценты, особенности течения родов.

Безусловно, имеет значение состояние здоровья матери в целом. Негативно влияют употребление наркотиков, алкоголя, беспорядочные половые связи во время беременности, неполноценное питание. Риск перинатального инфицирования увеличивается при острой стадии ВИЧ-инфекции и прогрессировании заболевания, когда отмечается высокий уровень вирусемии — более 10 тыс. копий в 1 мкл. Показано, что свыше 50% женщин передали инфекцию при вирусной нагрузке более 50 тыс. копий в 1 мкл. Риск возрастает при снижении количества лимфоцитов CD4 менее 500 клеток в 1 мкл крови, а также при наличии у матери экстрагенитальной патологии (заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет), других ЗППП.

Немаловажное значение имеют генотип и фенотип вируса. Установлен целый ряд подтипов ВИЧ-1 с различными географическими зонами распространения. Подтип E обладает повышенной способностью инфицировать эпителиальные клетки влагалища и шейки матки. При инфицировании ВИЧ-2 частота вертикальной передачи инфекции значительно ниже.

Большое значение придается состоянию плаценты, ее целостности, наличию повреждений клеток и чувствительности клеток к вирусу. Доказана корреляция между увеличением частоты передачи ВИЧ и наличием хориоамнионита, плацентарной недостаточности, а также преждевременной отслойки плаценты и кровотечения. Необходимо учитывать гестационный возраст плода при рождении: недоношенные дети инфицируются чаще. ВИЧ-инфекция может явиться причиной преждевременных родов при антенатальном варианте инфицирования. В родах недоношенный ребенок также подвергается большому риску в связи с незрелостью иммунной системы. Нарушение целостности кожных покровов и слизистых оболочек новорожденного является дополнительным фактором риска.

Аномалии родовой деятельности, продолжительность родов более 12 ч, безводный период более 4 ч, большое количество влагалищных исследований, применение амниотомии, эпизиотомии, перинеотомии, наложение акушерских щипцов, инвазивный мониторинг в родах увеличивают вероятность передачи вируса.

---

## Классификация

---

В России в настоящее время принята клиническая классификация ВИЧ-инфекции, предложенная В.И. Покровским.

▣ См. «Клинические проявления и симптомы».

---

## Этиология и патогенез

---

ВИЧ принадлежит к подсемейству лентивирусов семейства ретровирусов. Ин-

фекции, вызываемые представителями этого семейства, обычно характеризуются длительным латентным периодом.

В настоящее время известны **2 типа вируса**, отличающиеся структурой генома и серологическими характеристиками: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Наибольшее распространение в мире имеет ВИЧ-1, тогда как ВИЧ-2 встречается преимущественно в Западной Африке.

Источником ВИЧ является инфицированный человек на всех стадиях заболевания, который остается заразным на протяжении всей своей жизни.

Выделяют следующие **пути инфицирования**:

- половой;
- парентеральный;
- перинатальный:
  - вертикальный (от матери ребенку во время беременности и родов);
  - горизонтальный (от матери ребенку при грудном вскармливании, от инфицированного ребенка здоровой женщине, кормящей его грудью).

В организме человека вирус с помощью гликопротеида оболочки gp120 фиксируется на мембране клеток, имеющих рецептор — белок CD4 (Т-хелперы, клетки нейроглии, моноциты, макрофаги, эндотелий сосудов и др.). Затем вирус проникает в клетку, его РНК с помощью фермента ревертазы синтезирует ДНК, которая встраивается в генетический аппарат клетки, где может сохраняться в неактивном состоянии в виде провируса пожизненно.

При активизации провируса в зараженной клетке происходит интенсивное накопление новых вирусных частиц, что ведет к разрушению клеток и поражению новых. Свободный белок gp120 может соединяться с рецептором CD4 неинфицированных Т-хелперов, при этом как инфицированные, так и неинфицированные лимфоциты распознаются иммунной системой как чужеродные и разрушаются клетками-киллерами. Кроме того, инфицированные Т-хелперы приобретают способность образовывать массивные скопления, в результате чего резко снижается их количество.

Инфицированные ВИЧ лимфоциты CD4 не могут осуществлять свою иммун-

ную функцию, а В-клетки перестают синтезировать специфические антитела, но начинают производить большое количество неспецифических иммуноглобулинов. Происходит постепенное разрушение иммунной системы, нарушение нормальной реакции на чужеродный агент.

Человек, зараженный ВИЧ, становится беззащитным перед микроорганизмами, в т.ч. и перед такими, которые не представляют угрозы для нормального человека (оппортунистические инфекции), возникает возможность развития злокачественных опухолей.

---

## Клинические проявления и симптомы

---

Согласно классификации В.И. Покровского (создана в 1989 г., модифицирована в 2001 г.), выделяют следующие стадии ВИЧ-инфекции:

- **стадия инкубации** — период от момента заражения до появления признаков «острой инфекции» и/или выработки антител;
- **стадия первичных проявлений** — возникает первичный ответ организма на внедрение возбудителя в виде клинических проявлений и/или выработки антител, может протекать в нескольких формах:
  - 2А — бессимптомная;
  - 2Б — острая ВИЧ-инфекция без вторичных проявлений;
  - 2В — острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями (ангина, бактериальная пневмония, кандидоз, герпес);
- **латентная стадия** — происходит медленное прогрессирование иммунодефицита с постепенным снижением уровня лимфоцитов CD4, умеренной репликацией вируса и незначительной лимфаденопатией;
- **стадия вторичных заболеваний** — продолжающаяся репликация ВИЧ, приводящая к гибели лимфоцитов CD4 и истощению их популяции, к развитию на фоне иммунодефицита вторичных (оппортунистических), инфекци-

онных и/или онкологических заболеваний. В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяют стадии А, Б, В:

— 4А — бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей;

— 4Б — более тяжелые и длительные поражения кожи, саркома Капоши, снижение массы тела, поражения периферической нервной системы и внутренних органов;

— 4В — тяжелые, угрожающие жизни оппортунистические заболевания;

- **терминальная стадия** — вторичные заболевания приобретают необратимое течение, проведение терапии не дает результатов, пациенты умирают в течение нескольких месяцев.

У взрослых период от инфицирования до появления клинических проявлений заболевания обычно составляет 2—4 недели, однако описаны случаи более длительного инкубационного периода — до 10 месяцев.

Антитела к ВИЧ появляются в течение 3—12 недель после заражения.

Длительность стадии первичных клинических проявлений составляет 5—44 суток (у 50% пациентов — 1—2 недели).

Следующий за стадией первичных клинических проявлений латентный период может длиться многие годы (от 2 до 20 лет и более).

При дальнейшем прогрессировании у пациентов появляются клинические симптомы, заболевание переходит в следующую стадию — **СПИД-ассоциированный комплекс**.

Среднее время от начала тяжелой иммуносупрессии до постановки диагноза СПИДа у людей, не получавших антиретровирусное лечение, составляет 12—18 месяцев.

По определению ВОЗ, диагноз СПИДа устанавливается у пациентов, имеющих антитела к ВИЧ, с количеством лимфоцитов CD4 менее 200 в 1 мкл и наличием одного из заболеваний, свидетельствующих о наличии СПИДа:

- кандидоза пищевода, трахеи, бронхов и легких;
- криптококкоза внелегочного;
- криптоспоридиоза кишечника хронического;
- цитомегаловирусной инфекции (с поражением других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов);
- цитомегаловирусного ретинита;
- простого герпеса с изъязвлениями;
- гистоплазмоза диссеминированного или внелегочного;
- изоспороза кишечника хронического;
- ВИЧ-ассоциированной деменции;
- саркомы Капоши;
- пневмоцистной пневмонии;
- сальмонеллезной септицемии;
- токсоплазмоза головного мозга.

### Особенности течения ВИЧ-инфекции на фоне антиретровирусной терапии

Высокоактивная антиретровирусная терапия может остановить естественное прогрессирование инфекции. Благодаря улучшению иммунного статуса предупреждается развитие или излечиваются оппортунистические инфекции, увеличивается продолжительность жизни пациентов.

Однако не все пациенты, получающие антиретровирусную терапию, поддаются лечению, у них возможно прогрессирование болезни с развитием вторичных и оппортунистических заболеваний.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ВИЧ-инфекции включает 2 этапа:

- установление собственно заражения ВИЧ;
- определение стадии, характера течения и прогноза заболевания.

Диагноз устанавливают на основании комплексной оценки эпидемиологических данных, результатов клинического обследования и лабораторных исследований.

**Иммуноферментный анализ (ИФА)** — скрининговый тест выявления в сыворот-

ке крови антител к ВИЧ, проводится при добровольном тестировании, в комплексе при диагностическом обследовании пациентов, а также по клиническим показаниям. В случае положительного результата анализ в лаборатории проводится 2 раза (с той же сывороткой), и при получении хотя бы еще одного положительного результата сыворотку направляют для постановки подтверждающего теста. Наиболее ранний срок обнаружения антител — 2 недели с момента заражения. В 90—95% случаев антитела появляются в течение 3 месяцев, у 5—9% инфицированных — через 6 месяцев и у 0,5—1% — в более поздние сроки. Необходимо помнить, что в стадии СПИДа количество антител может снижаться вплоть до полного исчезновения.

**Иммунный блотинг** — метод проверки специфичности результатов ИФА. Принцип этого метода заключается в выявлении антител к определенным белкам вируса. До получения положительного результата и при отрицательном результате этого теста человек считается здоровым.

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР)** применяется для уточнения прогноза и тяжести ВИЧ-инфекции. Позволяет определить вирусную нагрузку — количество копий РНК ВИЧ в сыворотке крови. Рекомендуется выполнять каждые 6—12 месяцев в отсутствие лечения, каждые 3—6 месяцев на фоне лечения, после перенесенных инфекций или вакцинации, при изменении характера терапии, для определения подтипа вируса в популяции, для сопоставления с клиническим течением болезни и уровнем лимфоцитов CD4. Вирусная нагрузка используется для быстрой оценки эффективности антиретровирусной терапии. Клинически значимым считается изменение содержания РНК ВИЧ не менее чем в 3 раза. При эффективной антиретровирусной терапии уже к 4—8-й неделе отмечается снижение уровня РНК ВИЧ в 3—5 раз. К 12—16-й неделе у большинства пациентов уровень РНК ВИЧ становится неопределяемым. Метод ПЦР успешно применяется для диагностики ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. **Пре-**

**имущество ПЦР** состоит в том, что эта реакция позволяет выявить генетический материал вируса в инкубационном и раннем клиническом периодах, когда антитела могут отсутствовать.

Помимо специфических методов диагностики применяются **иммунологические методы**, позволяющие определить стадию заболевания: определение общего количества лимфоцитов, Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8) и иммунорегуляторного индекса — отношения CD4/CD8.

У здоровых взрослых людей минимальное число лимфоцитов CD4 составляет 1400 в 1 мкл. Уменьшение количества Т-хелперов до 500 клеток в 1 мкл свидетельствует о развивающейся иммуносупрессии, а в стадии СПИДа их менее 200 в 1 мкл.

Содержание Т-хелперов является важным прогностическим признаком: риск развития СПИДа и смерти в ближайшие 24 месяца у больных с количеством лимфоцитов CD4 более 500 в 1 мкл составляет 5%, а у лиц с количеством менее 50 в 1 мкл — 70%.

Уровень Т-хелперов помогает оценить потребность в антиретровирусной терапии, а повышение Т-хелперов через 1 месяц после начала терапии считается критерием ее эффективности.

Отношение CD4/CD8 у здоровых людей составляет 1,8—2,2, снижение его до 1 и ниже отмечается в стадии СПИДа.

При установлении диагноза ВИЧ-инфекции обязательно указывается стадия заболевания и дается подробная расшифровка вторичных заболеваний.

На протяжении последних 10 лет в России проводится около 20—25 млн ИФА ежегодно, в т.ч. 2,5 млн ИФА у беременных. Согласно принятым стандартам оказания медицинской помощи, тестирование беременных осуществляется первый раз при постановке на учет по беременности (при первом обращении), второй раз — на 30—32-й неделе беременности. Во многих родовспомогательных учреждениях при поступлении женщины на роды проводится третье тестирование.

## Дифференциальный диагноз

Двукратное исследование при помощи ИФА с последующим подтверждением результата в иммуноблоте позволяет установить диагноз ВИЧ-инфекции с практически 100%-ной достоверностью.

## Клинические рекомендации

**Основная цель лечения** пациентов с ВИЧ-инфекцией — продление жизни с максимальным сохранением ее качества.

### Основные принципы лечения:

- создание охранительного психологического режима;
- своевременное начало эффективной антиретровирусной терапии и профилактики вторичных заболеваний;
- тщательный подбор необходимого минимума ЛС;
- ранняя диагностика и своевременное лечение вторичных заболеваний.

Для лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа применяют ЛС следующих групп:

- ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ;
- ингибиторы протеазы ВИЧ;
- ЛС из группы индукторов интерферонов, обладающие неспецифической противовирусной активностью.

Выделяют 2 основные группы показаний к антиретровирусной терапии у беременных:

- антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции;
- химиопрофилактика перинатальной передачи ВИЧ.

Это принципиально важно, поскольку антиретровирусную терапию ВИЧ-инфекции следует рассматривать как терапию, проводимую по жизненным показаниям, при решении вопроса о ее назначении необходимо придерживаться принципа о **приоритете сохранения жизни матери** перед сохранением плода.

В то же время **химиопрофилактика перинатальной передачи инфекции проводится в интересах плода**, поскольку состояние матери в это время не тре-

бует применения антиретровирусных средств.

В некоторых случаях терапия ВИЧ-инфекции у матери является также профилактикой заражения плода.

## ВИЧ-инфекции на ранних сроках беременности

**При выявлении ВИЧ-инфекции на ранних сроках беременности** (в I триместре) — если женщина планирует сохранить беременность — вопрос о начале терапии крайне сложен из-за вероятности эмбриотоксического и тератогенного эффекта, но при высокой вирусной нагрузке задержка с назначением антиретровирусной терапии ухудшит прогноз течения заболевания у матери и повысит риск заражения плода.

Показания к антиретровирусной терапии определяются с учетом:

- стадии ВИЧ-инфекции;
- уровня лимфоцитов CD4;
- количества вирусных копий;
- срока беременности.

При сроке беременности до 10 недель лечение следует начинать:

- на стадии 2А, 2Б и 2В при вирусной нагрузке более 100 тыс. копий в 1 мл;
- на стадии 3А и 4А при количестве лимфоцитов CD4 менее 100 в 1 мкл, при вирусной нагрузке более 100 тыс. копий в 1 мл;
- на стадии 4В независимо от количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки.

Если лечение проводится в первые 14 недель беременности, предпочтительнее схемы, включающие диданозин и фосфазид, — наименее опасные для плода в эти сроки.

Из ингибиторов протеазы предпочтение отдается нелфинавиру. Теоретически все ныне известные ингибиторы протеазы могут повышать у беременных риск развития сахарного диабета или по крайней мере гипергликемии. Поэтому беременные, получающие ингибиторы протеазы, должны быть проинструктированы относительно симптомов гипергликемии. Определение уровня глюкозы в крови необходимо осуществлять не реже 1 раза в 2 недели.

## Наступление беременности на фоне проводимого лечения

При наступлении беременности на фоне проводимого лечения его рекомендуется продолжать, если ВИЧ-инфекция находится на стадиях 2В, 2В, 4В и 4В.

При этом необходимо учитывать риск для плода и корректировать схемы лечения. Женщине необходимо объяснить высокую вероятность тератогенного воздействия ЛС, применяемых на ранних стадиях эмбриогенеза. Наилучшим вариантом в данной ситуации следует считать прерывание беременности.

При продолжении ранее назначенной терапии рекомендуется заменить зидовудин или ставудин фосфазидом, а залцитабин или ламивудин — диданозином.

Интенсивность терапии определяется исходя из имеющихся клинических, иммунологических и вирусологических показаний и данных об особенностях действия ЛС на организм беременной и плода.

При более благоприятных стадиях заболевания, если уровень лимфоцитов CD4 составляет не менее 200 клеток в 1 мкл, проводимое лечение следует прервать до завершения 13-й недели беременности. Однако, если в этот период болезнь будет прогрессировать, лечение следует возобновить.

Необходимо иметь в виду, что при планируемой беременности прием антиретровирусных ЛС следует прекратить до наступления у женщины фертильного менструального цикла, чтобы избежать эмбриотоксического воздействия. Отмена ЛС после задержки менструации менее эффективна в связи с тем, что процессы раннего эмбриогенеза уже завершены.

## Профилактическое лечение

В настоящее время в мире применяются несколько схем профилактического лечения с целью снижения риска передачи ВИЧ от матери плоду.

### Протокол 076

Протокол 076 предусматривает предупреждение передачи на всех трех стадиях, когда возможна передача ВИЧ (уровень доказательности А).

## Предупреждение трансплацентарной передачи вируса:

Зидовудин внутрь 100 мг 5 р/сут или 200 мг 3 р/сут, начиная с 14—34-й нед беременности до родов.

## Предупреждение инфицирования ребенка при прохождении через естественные родовые пути матери:

Зидовудин в/в 2 мг/кг/ч в течение 1 ч, затем 1 мг/кг/ч непрерывно до родоразрешения.

В/в инфузия во время родов позволяет быстро достичь необходимой концентрации в крови новорожденного, что очень важно, учитывая контакт ребенка с большим количеством инфицированной крови и других секретов матери.

Назначение зидовудина новорожденному производится с целью дальнейшего снижения риска развития у него ВИЧ-инфекции, связанного с возможным попаданием крови матери в кровеносную систему плода во время родового акта и непосредственно родоразрешения:

Зидовудин, сироп, внутрь 2 мг/кг 4 р/сут, начиная с 8-го часа после рождения, 6 нед.

Критерии отбора ВИЧ-инфицированных беременных для проведения протокола 076:

- беременность 14—34 недели;
- отсутствие ранее проводимого антиретровирусного лечения;
- отсутствие клинических показаний к проведению антиретровирусной терапии в антенатальном периоде;
- количество лимфоцитов CD4 более 200 в 1 мкл крови;
- отсутствие в анамнезе в/в потребления наркотических средств.

Проводится короткий курс терапии зидовудином:

А Зидовудин внутрь 300 мг 2 р/сут, начиная с 36-й нед беременности

+

А Зидовудин внутрь 300 мг каждые 3 ч, во время родов.

Новорожденным рекомендуется искусственное вскармливание.

**Комбинированная химиопрофилактика антенатального ВИЧ-инфицирования матери:**



■ Зидовудин внутрь 300 мг 2 р/сут,  
с 38-й нед беременности до родов

+

■ Ламивудин внутрь 150 мг 2 р/сут,  
с 38-й нед беременности до родов.

**Новорожденным:**

■ Ламивудин внутрь 4 мг/кг 2 р/сут,  
1 нед

±

■ Зидовудин внутрь 2 мг/кг 4 р/сут,  
1 нед.

**Схемы, разработанные для химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребенку в Российской Федерации**

Химиопрофилактику начинают при сроке беременности не менее 14 недель (более раннее назначение не рекомендуется из-за возможного тератогенного эффекта).

**Если ВИЧ-инфекция у беременной была выявлена на более поздних сроках, химиопрофилактику начинают как можно раньше (с момента установления диагноза):**

■ Зидовудин внутрь 200 мг 3 р/сут, на весь срок беременности.

При непереносимости зидовудина:

■ Фосфазид внутрь 200 мг 3 р/сут, на весь срок беременности.

**Для снижения риска передачи ВИЧ от матери ребенку во время родов в РФ разработаны несколько схем химиопрофилактики:**

■ Зидовудин в/в 2 мг/кг/ч в течение 1 ч, затем 1 мг/кг/ч непрерывно до родоразрешения **или**

■ Невирапин внутрь 200 мг, однократно при начале родовой деятельности (прием зидовудина, если пациентка получала его во время беременности, не прекращается до завершения родов).

Схема применения зидовудина рекомендуется преимущественно пациентам, не получавшим его в период беременности, а также пациенткам, ранее получавшим невирапин.

Кроме того, предложены так называемые **резервные схемы**, которые рекомендуются при невозможности по каким-либо причинам применить одну из основных схем:

■ Зидовудин внутрь 300 мг каждые 3 ч, от начала родовой деятельности до родоразрешения **или**

■ Фосфазид внутрь 600 мг при начале родовой деятельности, далее 400 мг каждые 4 ч (если в период беременности больная получала зидовудин, его следует отменить).

**Оценка эффективности лечения**

Критерий эффективности химиопрофилактики — предотвращение инфицирования ребенка.

При проведении химиопрофилактики проводятся контрольные обследования, цель которых:

- оценка соблюдения беременной режима приема ЛС;
- оценка безопасности (выявление побочных эффектов химиопрепаратов);
- оценка течения ВИЧ-инфекции;
- выявление показаний к назначению антиретровирусной терапии.

Первое плановое обследование проводят через 2 недели, второе — через 4 недели после начала химиопрофилактики, затем каждые 4 недели.

Все обследования включают в себя консультирование пациентки и физикальное обследование.

При каждом контрольном обследовании должен проводиться анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы.

По завершении 4-й, 8-й, 12-й и 20-й недели терапии, а также за 4 недели до предполагаемого срока родов проводят определение уровня лимфоцитов CD4.

Через 4 и 12 недель химиопрофилактики и за 4 недели до предполагаемого срока родов рекомендуется провести определение вирусной нагрузки.

При выявлении уровня лимфоцитов CD4 менее 300 клеток в 1 мкл или вирусной нагрузки более 30 тыс. копий в 1 мкл рекомендуется повторить эти исследования через 2 недели и при получении тех же результатов начать высокоинтенсивную антиретровирусную терапию. Эту

терапию необходимо также начинать по клиническим показаниям при развитии у пациентки связанных с ВИЧ-инфекцией вторичных заболеваний.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Для большинства антиретровирусных ЛС не доказана безопасность для плода при применении в первые 13 недель беременности.

Отсутствие токсического влияния на развитие плода в экспериментах на животных доказано для диданозина, **зидовудина**, **ламивудина**, **невирапина**, **нелфинавира** и **саквинавира**, однако клинические испытания не проводились.

Экспериментальные исследования на животных показали, что **залцитабин**, **индинавир** и **ифавиренц** потенциально могут быть опасны для плода в I триместре беременности. Наиболее токсичным для плода является ифавиренц.

Наиболее частым из тяжелых осложнений терапии зидовудином является анемия, гранулоцитопения и (реже) тромбоцитопения.

### Ошибки и необоснованные назначения

Из-за выраженного токсического действия на плод женщинам, которые планируют сохранить беременность, не следует назначать схемы терапии, содержащие ифавиренц, индинавир.

Если лечение уже проводится этими средствами, их необходимо заменить на аналоги.

### Прогноз

Применение химиопрофилактики позволяет снизить вероятность инфицирования ребенка в 3—4 раза. Тем не менее предупредить инфицирование ребенка в 100% случаев в настоящее время невозможно.

До настоящего времени возможности полного излечения пациентов с ВИЧ-инфекцией нет. Средняя продолжительность заболевания от момента заражения ВИЧ-1 до смерти составляет 11—13 лет.

Некоторые пациенты, особенно ведущие асоциальный образ жизни, умирают значительно раньше, в то время как другие живут 15—20 лет и более.

При заражении ВИЧ-2 заболевание прогрессирует несколько медленнее.

### Литература

1. Кулаков В.И., Баранов И.И. *ВИЧ: профилактика передачи от матери ребенку*. М.: Веди, 2003.
2. Покровский В.В. *Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИДа*. М.: Медицина, 1996.
3. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. и др. *Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции: Практическое руководство*. М., 2001.
4. Рахманова А.Г. *ВИЧ-инфекция (клиника и лечение)*. СПб.: ССЗ, 2000.
5. Рахманова А.Г. *Противовирусная терапия ВИЧ-инфекции*. СПб.: ССЗ, 2001.
6. Ricci E., Parazzini F., Pardi G. *Caesarean section and antiretroviral treatment*. *The Lancet* 2000; 355: 5.

## Глава 20. Токсикозы и гестозы

Рвота .....	273
<b>Внутрипеченочный холестазаз</b> .....	278
<b>Гестоз</b> .....	283
<b>Острая жировая дистрофия печени</b> .....	296
<b>HELLP-синдром</b> .....	302

К токсикозам и гестозам беременных относятся патологические состояния, которые проявляются только во время беременности и, как правило, исчезают после ее окончания или в раннем послеродовом периоде.

Нарушения, которые проявляются в ранние сроки беременности (чаще в I триместре), называются **токсикозами**. Если же клинические симптомы наиболее выражены во II и III триместрах, то речь идет о **гестозе**.

Для токсикозов характерны диспепсические расстройства и нарушения всех видов обмена. Наиболее часто в качестве токсикозов выступают рвота беременных и слюнотечение (птиализм). Реже встречаются такие осложнения беременности, как дермопатия, тетания, внутрипеченочный холестазаз, острая жировая дистрофия печени и др.

В основе развития гестозов лежат выраженные нарушения микроциркуляции. К гестозам беременных относятся водянка беременных, нефропатия, преэклампсия и эклампсия. Несмотря на большие успехи в лечении и профилактике гестоза, он до сих пор остается одной из основных причин материнской и перинатальной смертности.

# Рвота

## Указатель описаний ЛС

### Адреномиметики

Фенилэфрин

### Антигистаминные ЛС

Клемастин

Прометазин

Тиэтилперазин

### Витамины

Аскорбиновая кислота

Кокарбоксилаза

Рибофлавин

Фолиевая кислота

### Коллоиды

Декстраны

Повидон

### Кристаллоиды

Калия хлорид

Натрия гидрокарбонат

Натрия хлорид

### ЛС, повышающие тонус и моторику ЖКТ

Метоклопрамид

### Метаболические ЛС

Инозин

ЛС, полученное из селезенки

крупного рогатого скота<sup>1</sup>

### М-холиноблокаторы

Атропин

### Нейролептики

Галоперидол

Дроперидол

### Растворы

#### для парентерального питания

Декстроза

Жировые эмульсии 10—20%

Растворы аминокислот 5—10%

**Рвота беременных** — проявление токсикоза беременных, представляющее собой осложнение нормально протекающей беременности и характеризующееся диспепсическими явлениями и нарушениями всех видов обмена.

## Эпидемиология

Рвота в ранние сроки беременности наблюдается в 40—60% случаев.

## Классификация

Существует несколько классификаций рвоты беременных.

Одним из первых разработал классификацию А.А. Лебедев (1957):

- **I степень** — фаза невроза;
- **II степень** — фаза токсикоза;
- **III степень** — фаза дистрофии.

Эту классификацию модифицировал И.П. Иванов (1977):

- легкая рвота беременных;
- умеренная (средней тяжести) рвота беременных;
- тяжелая (чрезмерная, неукротимая) рвота беременных.

В иностранной литературе встречается следующая классификация:

- *Emesis gravidarum* — состояние, аналогичное тошноте с наличием «утренней рвоты» или без нее, существенно не влияющее на общее состояние беременной;
- *Hyperemesis gravidarum* — состояние, аналогичное токсикозу беременных любой степени тяжести.

## Этиология

Этиология токсикозов до настоящего времени не уточнена. Большинство исследователей отмечают множественность причин этого осложнения беременности.

### Рвоту беременных связывают с:

- отравлением организма токсичными продуктами обмена веществ;

<sup>1</sup>ЛС, зарегистрированное в РФ: Спленин.

- сенсibilизацией материнского организма антигенами плода при гистнесовместимости;
- психогенными факторами (отрицательные эмоции, страх перед родами) или проявлением истерических реакций;
- нарушением взаимоотношений деятельности центральной нервной системы (ЦНС) и внутренних органов (нервно-рефлекторная теория).

**К факторам, предрасполагающим к развитию токсикозов,** относятся:

- хронические заболевания ЖКТ;
- хронические заболевания печени;
- астенический синдром.

Существует несколько теорий возникновения раннего токсикоза, часть из которых имеет историческое значение:

- рефлекторная;
- токсическая или интоксикационная;
- психогенная;
- аллергическая;
- гормональная;
- нейрорефлекторная.

## Патогенез

В патогенезе рвоты беременных определяющим звеном является нарушение нейроэндокринной регуляции всех видов обмена вследствие частичного (или полного) голодания и обезвоживания. При прогрессировании заболевания постепенно нарушаются водно-солевой (гипокалиемия), углеводный, жировой и белковый обмены в организме матери на фоне нарастающего обезвоживания, истощения и уменьшения массы тела.

Изменения в органах беременной первоначально имеют функциональный характер, а затем по мере нарастания обезвоживания, катаболических реакций, интоксикации недоокисленными продуктами переходят в дистрофические процессы в печени, почках и других органах.

Первоначально нарушаются синтез белка, антиоксидантная и другие функции печени, выделительная функция почек, в последующем дистрофические изменения наблюдаются в ЦНС, легких, сердце.

## Клинические признаки и симптомы

### Легкая рвота:

- общее состояние удовлетворительное;
- частота рвоты до 4—5 раз в день;
- периодическая тошнота;
- незначительное уменьшение массы тела (до 5% от исходной);
- гемодинамические показатели (частота сердечных сокращений и АД) в пределах нормы;
- отсутствие изменений в морфологическом составе крови;
- диурез в норме.

### Умеренно выраженная рвота:

- общее состояние средней степени тяжести;
- частота рвоты 10 раз в сутки и более;
- постоянная тошнота;
- слюнотечение;
- уменьшение массы тела на 6—10% от исходной;
- повышение температура тела до 37,5° С;
- тахикардия до 90—100 уд/мин, артериальная гипотония;
- легкая анемия;
- метаболический ацидоз;
- снижение диуреза;
- иногда положительная реакция мочи на ацетон.

### Чрезмерная рвота:

- общее состояние тяжелое;
- частота рвоты до 20 раз в сутки;
- постоянная тошнота;
- обильное слюнотечение;
- потеря массы тела более 10% от исходной;
- повышение температура тела до 38° С;
- тахикардия до 120 уд/мин, артериальная гипотония;
- диурез резко снижен;
- повышение в крови уровня остаточного азота, мочевины, билирубина крови;
- повышение гематокрита;
- лейкоцитоз;
- снижение в крови содержания альбуминов, холестерина, калия, хлоридов;
- протеинурия, цилиндрурия, уробилинурия, эритроцитурия и лейкоцитурия;
- запах ацетона изо рта, резко положительная реакция мочи на ацетон;

- нарушение функций жизненно важных органов и систем, выраженная интоксикация и обезвоживание.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для определения степени тяжести рвоты беременных наряду с клиническим обследованием показано проведение следующих **лабораторных исследований**:

- общего анализа крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит);
- общего анализа мочи (наличие ацетона, уробилина, желчных пигментов, белка);
- биохимического анализа крови (билирубин, общий белок и белковые фракции, остаточный азот, мочевины, электролиты: калий, натрий, хлориды, трансаминазы, глюкоза, показатели кислотно-основного состояния);
- коагулограммы.

### Дифференциальный диагноз

Распознавание рвоты беременных не представляет особых трудностей, т.к. ее возникновение связано с наступлением беременности. Рвота может иметь и другое происхождение: пищевая токсикоинфекция, желудочно-кишечные заболевания, поражения ЦНС. Кроме того, ее возникновению часто способствуют сопутствующие беременности заболевания: хронический холецистит, колит, гельминтоз, при наличии которых рвота беременных принимает особо тяжелое и затяжное течение.

### Клинические рекомендации

Легкая рвота быстро поддается лечению или проходит самостоятельно. Лечение беременных с легкой рвотой можно проводить амбулаторно. При умеренно выраженной и тяжелой рвоте показано лечение в стационарных условиях.

**Основными компонентами лечения являются:**

- диета. В связи со снижением аппетита рекомендуется разнообразная пища, которая должна быть легкоусвояемой, содержать большое количество витаминов. Пищу необходимо принимать небольшими порциями каждые 2—3 ч в охлажденном виде и в положении лежа. Показан также прием минеральной щелочной воды в небольших объемах 5—6 раз в день;
- лечебно-охранительный режим с устранением отрицательных эмоций;
- электроаналгезия, иглоукалывание, психо- и гипнотерапия. Этих средств может быть достаточно для лечения легкой рвоты; при умеренно выраженной и тяжелой рвоте они позволяют ограничить прием ЛС;
- медикаментозная терапия.

Медикаментозное лечение для каждой беременной подбирают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания. Лечение рвоты беременных легкой и средней степени тяжести почти всегда бывает эффективным.

**Чрезмерная рвота беременных в отсутствие эффекта от комплексной терапии в течение 3 суток является показанием к прерыванию беременности.**

Кроме того, существуют **показания к экстренному прерыванию беременности**:

- нарастание слабости;
- адинамия;
- эйфория или бред;
- тахикардия до 110—120 уд/мин;
- артериальная гипотония до 80—90 мм рт. ст.;
- желтушность кожи и склер;
- боли в правом подреберье;
- снижение диуреза до 300—400 мл/сут;
- гипербилирубинемия;
- повышение уровня остаточного азота, мочевины;
- протеинурия;
- цилиндрурия.

**Медикаментозная терапия должна быть комплексной** и включать следующие ЛС:

- ЛС, регулирующие функцию ЦНС и блокирующие рвотный рефлекс;

- инфузионные средства для регидратации, дезинтоксикации и парентерального питания;
- ЛС, предназначенные для нормализации метаболических нарушений.

Наиболее рационально комплексное использование ЛС всех этих групп.

### Терапия ЛС, регулирующими функцию центральной нервной системы и блокирующими рвотный рефлекс

**Первая группа ЛС** включает средства, воздействующие на различные нейромедиаторные системы продолговатого мозга: атропин, галоперидол, дроперидол, метоклопрамид, клемастин, прометазин, тиэтилперазин.

**Наиболее эффективными** в клиническом отношении являются следующие комбинации:

- Дроперидол в/м 1 мл 1—2 р/сут, длительно
- +
- Атропин, 0,1% р-р, в/м 0,5 мл 1—2 р/сут, длительно
- +
- Клемастин в/м 1 мл 1—2 р/сут, длительно
- или
- Метоклопрамид в/м 2 мл 1—2 р/сут, длительно
- +
- Атропин, 0,1% р-р, в/м 0,5 мл 1—2 р/сут, длительно.

Лечение продолжают до исчезновения клинических симптомов и в соответствии с результатами лабораторных исследований.

**При артериальной гипотонии**, возникающей как следствие применения этих ЛС и самого заболевания, целесообразно введение фенилэфрина:

- Фенилэфрин, 0,1% р-р, в/в 1 мл, количество инъекций определяют индивидуально.

### Инфузионная терапия

**Вторая группа ЛС** предназначена для инфузионной терапии и включает:

- кристаллоиды (предназначены для регидратации), представляющие собой

комплексные солевые растворы (натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, калия хлорид). Объем вводимых кристаллоидов должен составлять около 50% от общего объема инфузии;

- коллоиды (для дезинтоксикации): декстраны, повидон. Объем коллоидных растворов должен составлять 10—15% от объема инфузии;
- парентеральное питание: 10—15% раствор декстрозы и 5—10% раствор аминокислот. Объем вводимых средств для парентерального питания должен составлять не менее 35—40% от общего объема инфузии.

Общий объем инфузионной терапии составляет 1—3 л в зависимости от тяжести токсикоза и массы тела пациентки.

Продолжительность лечения определяется клинико-лабораторными показателями.

### Нормализация метаболических нарушений

На фоне инфузионной терапии назначают **ЛС, нормализующие метаболические нарушения:**

- Кокарбоксилаза в/в 100 мг 1 р/сут, 3—4 нед
- +
- Рибофлавин в/м 0,01 г (1 мл 1% р-ра) 1 р/сут, 3—4 нед
- +
- Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в 5 мл 1 р/сут, 3—4 нед
- +
- ЛС, полученное из селезенки крупного рогатого скота, в/м 2 мл 1 р/сут, 10 сут; при упорной рвоте в/м 2 мл 2 р/сут (до улучшения общего состояния), затем снижение дозы до 1 мл 2 р/сут, 3—4 нед
- +
- Инозин внутрь 0,2 г 3 р/сут, 3—4 нед
- +
- Фолиевая кислота внутрь 0,001 г 3 р/сут, 3—4 нед.

Комбинация этих ЛС восстанавливает цикл Кребса, а также нормализует окислительно-восстановительные процессы в клетках.

## Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности инфузионной терапии являются уменьшение выраженности обезвоживания и повышение тургора кожи, нормализация гематокрита, увеличение диуреза. Об эффективности проводимой комплексной терапии судят по прекращению рвоты, нормализации общего состояния, постепенному увеличению массы тела, нормализации анализов крови и мочи.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение нейролептических средств, оказывающих разнообразное влияние на центральную и периферическую нервную систему, вызывает сухость во рту, жажду, общую слабость, часто тахикардию. Отмену ЛС необходимо проводить постепенно, т.к. резкая отмена может вызывать рецидив заболевания.

## Ошибки и необоснованные назначения

Дроперидол противопоказан при экстрапирамидных нарушениях и у лиц, длительно получавших гипотензивные средства. Кроме того, его с осторожностью применяют при декомпенсации сердечной деятельности, нарушениях внутрисердечной проводимости, выраженном атеросклерозе.

## Прогноз

Прогноз при легкой рвоте беременных благоприятный. Это состояние быстро поддается лечению или проходит самостоятельно, но у 10—15% беременных может переходить в следующую стадию.

Прогноз при умеренно выраженной рвоте также благоприятный, но при подобном состоянии беременной требуется комплексное лечение.

Прогноз при чрезмерной рвоте не всегда благоприятный. При появлении угрожающих признаков беременность прерывают.

## Литература

1. Беккер С.М. Патология беременности. Л., 1975; 7—20.
2. Бенедиктов И.И., Колпаков Л.Ф., Цуцор В.Б. Лечение рвоты беременных. Акуш. гин., 1986; 4: 59—61.
3. Бодяжина В.И. Токсикозы беременных. В кн.: Акушерство. Под ред. В.И. Бодяжиной, К.Н. Жмакина, А.П. Киришченкова. М.: Медицина, 1986; 192—200.
4. Воронин Ю.Т. Клинико-физиологическая характеристика и психотерапия больных рвотой беременных: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1982.
5. Говалло В.И. Иммунология репродукции. М.: Медицина, 1987.
6. Говорухина Е.М., Иванов И.П. Принципы патогенетического лечения рвоты беременных. Вopr. oхp. мат., 1989; 5: 47—51.
7. Дьякова Е.П. Клинико-иммунологические аспекты рвоты беременных: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1998.
8. Иванов И.П. Основные принципы комплексного лечения рвоты беременных. Акуш. гин., 1979; 4: 58—60.
9. Каюмова Ш.П. Клинико-иммунологическая характеристика рвоты беременных: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1986.
10. Куликова И.К. Рвота беременных. Акуш. гин., 1989; 5: 7—11.
11. Уткин В.М., Иванов И.П., Милов И.М., Хасин А.З. Комплексное лечение раннего токсикоза беременных: Методические рекомендации. Рязань, 1989.



# Внутрипеченочный холестаз

## Указатель описаний ЛС

### Антациды

Алгедрат/магния гидроксид  
Алюминия фосфат

### Мембраностабилизаторы и гепатопротекторы

Адеметионин  
Артишока листьев экстракт  
Хофитол .....1047  
Тиоктовая кислота  
Фосфолипиды эссенциальные

### Холекинетики

Многоатомный спирт (пентит)  
Сорбитол

### Холелитолитические ЛС

Урсодеоксихолевая кислота

### Холеретики

Бессмертника песчаного цветки  
Осалмид  
Препараты желчи и желчных кислот  
Шиповника плоды

### Энтеросорбенты

Активированный уголь  
Фитосорбенты

**Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ; ранее применялись термины «холестатический гепатоз беременных», «доброкачественный рецидивирующий холестаз беременных», «идиопатическая желтуха беременных», «зуд беременных») — осложнение второй половины беременности, сопровождающееся интенсивным кожным зудом и желтухой, не связанное с вирусной инфекцией и полностью регрессирующее после родоразрешения.**

Это состояние, пограничное между акушерской, гепатологической и инфекционной патологией, представляет практический интерес вследствие того, что вопросы этиологии, патогенеза, факторы риска развития синдрома, принципы его терапии и профилактики носят дискуссионный характер.

## Эпидемиология

ВХБ — вторая по частоте причина желтухи у беременных после вирусного гепатита, встречается у 0,1—2% беременных и развивается в 80—90% случаев во второй половине беременности (чаще всего в III триместре), хотя может возникнуть на любом сроке.

## Классификация

- Первичная форма ВХБ.
- Рецидивирующая форма ВХБ (рецидивирование ВХБ при новой беременности).

## Этиология

Этиологически ВХБ связан только с беременностью. К 1976 г. в мировой литературе накоплены сведения о примерно 130 случаях заболевания, при этом высказываются противоречивые мнения по поводу этиологии и патогенеза ВХБ.

Риск развития этого заболевания достоверно выше у первобеременных и при наличии многоплодной беременности.

Характерными отличительными чертами ВХБ является его семейный характер, а также склонность к рецидивам при последующих беременностях.

Этиология ВХБ пока точно не установлена.

## Патогенез

Патогенез ВХБ также точно не установлен. Однако предполагают, что в основе заболевания лежит генетическая предрасположенность к необычной холестатической реакции на продуцируемые во время беременности эстрогены. Считают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный периоду беременности, стимулирует влияние образования желчи и ингибирует ее выделение. Снижение выделения желчи способствует обратной диффузии билирубина в кровь. Повышение уровня эстрогенов в крови коррелирует с развитием кожного зуда. Немаловажная роль в развитии ВХБ отводится генетическим дефектам метаболизма половых гормонов, проявляющимся только во время беременности.

В основе клинических проявлений ВХБ лежат **3 основных патогенетических фактора:**

- чрезмерное поступление элементов желчи в кровь;
- снижение количества секретируемой желчи в кишечнике;
- токсическое воздействие компонентов желчи на гепатоциты и билиарные каналы.

## Клинические признаки и симптомы

Доминирующим и часто единственным симптомом ВХБ является интенсивный, мучительный кожный зуд. Желтуха относится к непостоянным симптомам и регистрируется у 20—60% женщин через 1—4 недели после начала кожного зуда. В настоящее время зуд беременных считают начальной стадией или стертой формой ВХБ.

Мучительный кожный зуд приводит к появлению экскориаций, бессоннице, повышенной утомляемости. Беременные иногда жалуются на тошноту, рвоту, несильные боли в правом подреберье. Однако болевой синдром для данной патологии не характерен.

Печень и селезенка, как правило, не увеличены.

Общее состояние больной остается удовлетворительным.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

**Рекомендуемое обследование включает:**

- сбор анамнеза и клиническое обследование;
- биохимический анализ крови;
- развернутую коагулограмму;
- измерение суточного диуреза;
- УЗИ органов брюшной полости.

**Лабораторными признаками ВХБ являются:**

- 5-кратное повышение уровня билирубина в сыворотке крови (в основном за счет его прямой фракции);
- значительное повышение уровня желчных кислот в крови, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) (в 7—10 раз) и ряда экскреторных ферментов:  $\alpha$ -глутамилтранспептидазы, 5-нуклеотидазы;
- нормальное содержание или незначительное повышение активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ);
- повышение концентрации холестерина, триглицеридов, фосфолипидов,  $\beta$ -липопротеидов в крови;
- снижение уровня показателей свертываемости крови (II, VII, IX факторов и протромбина);
- осадочные пробы в пределах нормы.

Единственным патологическим признаком при гистологическом исследовании является очаговый холестаз с желчными тромбами в расширенных капиллярах, а также отложение желчного пигмента в соседних печеночных клетках. Следует знать, что биопсия печени при беременности не сопровождается большим риском, чем вне беременности. Однако необходимо помнить, что имеется большой риск развития кровотечения, т.к. при ВХБ происходят выраженные изменения в свертывающей системе крови.

Для оценки степени тяжести ВХБ предлагается специальная балльная шкала, конечная сумма баллов которой позво-

ляет судить об одной из трех степеней тяжести (Осадченко Е.Ю. и соавт., 2000) (табл. 20.1).

Сумма баллов менее 10 свидетельствует о легкой степени ВХБ, от 10 до 25 — о ВХБ средней тяжести, более 25 — о тяжелой ВХБ.

## Дифференциальный диагноз

ВХБ дифференцируют от паренхиматозной желтухи (вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция и инфекционный мононуклеоз), механической желтухи (желчнокаменная болезнь, рак пече-

ни), первичного билиарного цирроза, острой жировой дистрофии печени беременных, гемолитической желтухи.

## Клинические рекомендации

Специфическое лечение печеночного холестаза отсутствует. Поэтому проводят **симптоматическое лечение**, основной задачей которого является подавление кожного зуда.

**Комплексная терапия ВХБ** включает:

- проведение слепых тюбажей с многоатомным спиртом (пентитом) и сорбитом;

**Таблица 20.1. Оценка степени тяжести холестатического гепатоза беременных**

Симптомы	Баллы
<b>Кожный зуд</b>	
Незначительный, локализованного характера (живот, ладони, разгибательные поверхности суставов)	1
Генерализованный, с нарушением сна	2
Интенсивный, нестерпимый, приводящий к депрессии, нарушению общего состояния	4
<b>Состояние кожи и слизистых оболочек</b>	
Нормальное	0
Субиктеричность	2
Желтуха	4
<b>Острая почечная недостаточность</b>	
Нет	0
Есть	8
<b>Усиление эхогенности печени при УЗИ</b>	
Нет	0
Есть	6
<b>Повышение сывороточной активности ЩФ, МЕ/л</b>	
Менее 378	2
378—630	4
630 и более	6
<b>Повышение сывороточной концентрации общего билирубина, мкмоль/л</b>	
Менее 30	2
30—60	4
Более 60	6
<b>Фракции ЛП</b>	
Соответствуют норме	0
Увеличение уровня пре-β-ЛП	4
Увеличение уровня пре-β-ЛП свыше 30%, формирование монофазной кривой β-липопротеиды — α-ЛП	8

- антацидные ЛС;
- энтеросорбенты;
- желчегонные ЛС из группы холеретиков;
- холелитолитические средства;
- мембраностабилизаторы и гепатопротекторы.

С целью элиминации токсичных метаболитов и иммунных комплексов нередко используют плазмаферез. Однако плазмаферез, вызывая некоторое улучшение общего самочувствия больных, не влияет на биохимические признаки синдрома холестаза, за исключением снижения уровня липидов в крови и ухудшения показателей синдрома цитолиза.

### Связывание желчных кислот

С целью связывания желчных кислот назначают **антацидные средства**:

Алюминия гидроксид / магния гидроксид  
внутри 400 мг / 400 мг, или  
525 мг / 600 мг (15 мл), или  
300 мг / 100 мг (5 мл) 3–4 р/сут,  
длительно **или**  
Алюминия фосфат внутри за 30 мин  
до еды 16 г 3–4 р/сут, 2–3 нед.

Терапию дополняют **энтеросорбентами**:

Активированный уголь 0,5 г 3 р/сут,  
длительно **или**  
Фитосорбенты, длительно.

### Терапия желчегонными ЛС

**Желчегонные ЛС** из группы холеретиков включают:

- средства, содержащие желчь и желчные кислоты;
- препараты растительного происхождения, содержащие плоды шиповника, цветки бессмертника песчаного;
- синтетические холеретики.

Из последних часто применяют:

Осалид внутри 0,25 г 3 р/сут,  
длительно.

### Терапия холелитолитическими средствами

Механизм действия **холелитолитических ЛС** связан с вытеснением токсичных желчных кислот (холевой, литохолевой, дезоксихолевой) из энтерогепатической циркуляции путем конкурентного инги-

бирования их всасывания в подвздошной кишке с предупреждением повреждающего действия на мембраны гепатоцитов:

Урсодеооксиголевая кислота 2 г 1 р/сут,  
длительно.

### Терапия мембраностабилизаторами и гепатопротекторами

Комплексную терапию дополняют **мембраностабилизаторами и гепатопротекторами**:

Адеметионин в/в или в/м 400–800 мг  
1 р/сут, 2–3 нед, затем внутри  
800 мг 2 р/сут, 2–4 нед **или**  
Кислота липоевая внутри 0,025 г  
3 р/сут, длительно **или**  
Фосфолипиды эссенциальные в/в  
капельно 5 мл 1 р/сут или внутри  
300 мг 3 р/сут, длительно **или**  
Артишока листьев экстракт внутри  
200 мг 3 р/сут или в/в капельно 5 мл  
1 р/сут,  
длительно.

### Оценка эффективности лечения

- Улучшение клинического состояния беременной: исчезновение зуда кожных покровов, а также желтухи, тошноты, рвоты, болевого синдрома в правом подреберье (при их наличии, т.к. последние непостоянны).
- Оценка лабораторных показателей: снижение в плазме крови уровня ЩФ, общего билирубина, нормализация показателей свертываемости крови (II, VII, IX факторов, протромбина), протеинограммы.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможно развитие острой почечной недостаточности.

Существует высокий риск развития кровотечения в родах и послеродовом периоде, т.к. при ВХБ имеются выраженные изменения в свертывающей системе крови.

## **Ошибки и необоснованные назначения**

---

Назначение блокаторов  $H_1$ -рецепторов обычно неэффективно, поэтому их использование нецелесообразно.

---

## **Прогноз**

---

Признаки холестаза, обусловленные влиянием беременности, исчезают через 1—3 недели после родов. При повторении этого заболевания при последующих беременностях патологические изменения в печени отсутствуют.

---

## **Литература**

---

1. Климова Е.А., Кареткина Г.Н., Кузьмин В.Н. и др. Вирусные гепатиты и ос-

трый жировой гепатоз беременных. РЖГГН, 2003; 1: 64.

2. Николаева Е.И., Бобкова М.В. HELLP-синдром или острый жировой гепатоз беременных? Мед. помощь, 1994; 2: 23—26.
3. Осадченко Е.Ю. Прогнозирование развития, диагностика и принципы патогенетической терапии холестатического гепатоза беременных: Автореф. дис. ... к.м.н. Самара, 2000.
4. Рычнев В.Е. Холестазы и желтухи у беременных. Воронеж: Издательство Воронежского университета, 1981.
5. Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л. Вирусные гепатиты у беременных. М.: Медицина, 1990.
6. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 1999; 271—276.

# Гестоз

## Указатель описаний ЛС

<b>α-блокаторы</b>	
Празозин	
<b>Антиагреганты</b>	
Ацетилсалициловая кислота	
Дипиридамол	
Ксантинола никотинат	
Пентоксифиллин	
<b>Антигипертензивные ЛС центрального действия</b>	
Клонидин	
Метилдопа	
<b>Антикоагулянты</b>	
Надропарин кальций	
<b>Антиоксиданты, витамины и мембраностабилизаторы</b>	
Аскорбиновая кислота	
Витамин Е	
Глутаминовая кислота	
Депротенинизированный гемодериват из крови молочных телят	
Актовегин	936
Поливитаминовые комплексы	
Компливит «Мама»	975
Элевит Пронаталь	1051
<b>β-блокаторы</b>	
Атенолол	
Бетаксолол	
Небиволол	
Небилет	999
Пропранолол	
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>	
Амлодипин	
Верапамил	
<b>β-миметики</b>	
Гексопреналин	
Гинипрал	946
<b>Гепатопротекторы</b>	
Фосфолипиды эссенциальные	
<b>Донаторы оксида азота</b>	
Нитроглицерин	
<b>ЛС, влияющие на метаболизм</b>	
Калия аспарагинат	
Магния аспарагинат	
<b>ЛС для иммунотерапии</b>	
Иммуноглобулин человека нормальный	
<b>ЛС для инфузионно-трансфузионной терапии</b>	
Альбумин	
Гидроксизтилкрахмал	
Инфукол ГЭК	961
Декстраны	
Декстроза	
Калия хлорид	
Натрия гидрокарбонат	
Натрия хлорид	
Повидон	
Свежезамороженная плазма	
<b>Мочегонные ЛС</b>	
Гидрохлоротиазид/триамтерен	
Фуросемид	
<b>Нейролептики</b>	
Дроперидол	
<b>Седативные ЛС</b>	
Валерианы корневища с корнями	
Пиона настойка	
Пустырника трава	
Сборы успокоительные	
<b>Симпатолитики</b>	
Резерпин	
<b>Снотворные ЛС</b>	
Нитразепам	
<b>Спазмолитические ЛС</b>	
Аминофиллин	
Бендазол	
Дротаверин	
Магния сульфат	
Папаверин	

Гестоз — осложнение беременности, характеризующееся генерализованным сосудистым спазмом с нарушением перфузии и расстройством функций жизненно важных органов и систем (ЦНС, почек, печени и фетоплацентарного комплекса), а также возникновением полиорганной недостаточности.

## Эпидемиология

За последние годы частота гестоза увеличилась и варьирует от 7 до 22%. Гестоз остается основной причиной перинатальной заболеваемости (640—780%) и смертности (18—30%).

В структуре причин материнской смертности в РФ гестоз стабильно занимает 3-е место (от 11,8 до 14,8%).

## Классификация

Единая классификация гестоза до настоящего времени отсутствует. Существует много разных рекомендаций относительно терминологии для обозначения гипертензивных состояний, выявленных во время беременности. Наряду с термином «гестоз» за рубежом используют следующие: преэклампсия и эклампсия, артериальная гипертония (АГ), индуцированная беременностью, и ОПГ-гестоз (отек, протеинурия, АГ).

В 1972 г. Комитет по терминологии при Американском обществе акушеров-гинекологов предложил классификацию гестозов, которую до этого относили к разделу «токсемия беременности». В эту классификацию входят:

- отеки беременных;
- протеинурия беременных;
- АГ при беременности;
- преэклампсия;
- эклампсия.

Английская ассоциация акушеров-гинекологов придерживается названия «АГ, индуцированная беременностью».

Термин «ОПГ-гестоз» был рекомендован пленумом Всесоюзного научного общества акушеров-гинекологов в 1985 г. вместо термина «поздний токсикоз» как более принятый в Международной федерации акушеров-гинекологов (ЕРН-гестоз).

В 1996 г. на Всероссийском пленуме акушеров-гинекологов были приняты термин «гестоз» и классификация, включающая **4 клинические формы гестоза**:

- водянка беременных;
- нефропатия беременных легкой, средней и тяжелой степени тяжести;
- преэклампсия;
- эклампсия.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ по международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-Х, 1998 г.) II блок раздела акушерства носит название «Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде».

Гестоз также подразделяют на **чистый и сочетанный**. Сочетанный гестоз развивается на фоне хронических заболеваний, существовавших до беременности.

## Этиология

Причины развития гестоза множественные, сложные и до конца не изучены. Несомненно, что заболевание непосредственно связано с беременностью, т.к. прекращение последней до развития тяжелых осложнений всегда способствует выздоровлению.

Существуют несколько взаимодополняющих **теорий развития гестоза**:

- неврогенная;
- почечная;
- плацентарная;
- иммунная;
- генетическая.

Среди **факторов риска** развития гестоза ведущее место принадлежит экстрагенитальной патологии (64%). При этом основное значение имеют ожирение (17%), заболевание почек (10%), АГ (8%), а также сочетанная экстрагенитальная патология (17%). К другим факторам риска развития гестоза относятся частые инфекции верхних дыхательных путей, профессиональные вредности, неблагоприятные социальные и бытовые условия, наличие гестоза, перинатальных заболеваний и смерти во

время предыдущей беременности, многоплодие, возраст моложе 17 и старше 30 лет.

## Патогенез

В последние годы доказано, что основы заболевания закладываются на ранних сроках гестации.

**За счет иммунных и генетических особенностей у беременных в момент имплантации наблюдаются:**

- торможение миграции трофобласта;
- отсутствие трансформации мышечного слоя в спиральные артерии, сохраняющих морфологию небеременных;
- спазм спиральных артерий;
- снижение межворсинчатого кровотока;
- гипоксия.

**Гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарного комплекса, вызывает:**

- поражение эндотелия с нарушением его тромборезистентных и вазоактивных свойств;
- выделение медиаторов (эндотелин, серотонин, тромбосан), играющих ключевую роль в регуляции гемостаза и сосудистого тонуса;
- нарушение синтеза и дисбаланс простаноидов материнского и плодового происхождения (простагландины класса E и F, простаглицлин, тромбосан).

**Недостаточная продукция простаглицлина и простаглицлинов E или гиперпродукция простаглицлинов F и тромбосана сопровождаются:**

- генерализованным сосудистым спазмом;
- отсутствием снижения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС);
- уменьшением сердечного выброса;
- снижением кровотока и клубочковой фильтрации почек;
- нарушением микроциркуляции в плаценте.

Возникают **тромбофилические нарушения**, обусловленные наличием у женщин генетических изменений в ряде факторов свертывания крови:

- резистентность к белку C;

- врожденный дефицит белка S и анти-тромбина;
- другие генетические нарушения в системе свертываемости крови.

**Главными звеньями патогенеза гестоза** являются:

- генерализованный спазм артерий;
- гиповолемия;
- нарушение реологических и коагуляционных свойств крови;
- эндотоксемия;
- гипоперфузия тканей;
- нарушение структурно-функциональных свойств клеточных мембран с изменением жизнедеятельности клеток;
- ишемические и некротические изменения в тканях жизненно важных органов с нарушением их функции.

## Клинические признаки и симптомы

Несмотря на многообразие клинических проявлений, ни одного патогномичного симптома гестоза не существует.

**Водянка беременных** проявляется стойкими отеками и является самым ранним симптомом гестоза.

Различают:

- **скрытые отеки** (патологическая прибавка массы тела на 226,8 г и более за 1 неделю);
- **явные (видимые) отеки**, различающиеся по степеням:
  - I степень — отеки нижних конечностей;
  - II степень — отеки нижних конечностей и живота;
  - III степень — отеки нижних конечностей, стенки живота и лица;
  - IV степень — анасарка.

В 88—90% случаев водянка беременных переходит в следующую стадию гестоза — нефропатию беременных.

**Нефропатия беременных характеризуется триадой симптомов:**

- отеки — общее и чрезмерное накопление жидкости в тканях после 12-часового отдыха в постели;
- артериальная гипертензия — повышение систолического АД на 30 мм рт. ст.

от исходного, а диастолического АД — на 15 мм рт. ст. от исходного и выше;

- протеинурия.

**Преэклампсия беременных** характеризуется присоединением следующих симптомов:

- головной боли различной локализации;
- ухудшения зрения;
- болей в правом подреберье или эпигастрии;
- тошноты, рвоты;
- снижения слуха, речевых затруднений;
- чувства жара, гиперемии лица, АГ;
- затрудненного носового дыхания, заложенности носа;
- кожного зуда;
- сонливости либо, наоборот, состояния возбуждения;
- покашливания, осиплости голоса, тахипноэ;
- плаксивости, неадекватности поведения, двигательного возбуждения.

Наиболее тяжелой стадией гестоза является **эклампсия**, характеризующаяся судорожными припадками.

Классическими **осложнениями гестоза** являются:

- острая почечная недостаточность;
- дыхательная недостаточность;
- отслойка сетчатки;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- HELLP-синдром;
- острый жировой гепатоз беременных;
- кровоизлияние в мозг;
- мозговая кома.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

**Обязательные методы обследования** включают:

- клинический анализ мочи;
- анализ суточной мочи для выявления белка;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, глюкоза, электролиты, креатинин, остаточный азот, холестерин, билирубин прямой и непрямой, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, триглицериды);



- измерение диуреза;
- измерение динамики массы тела;
- измерение АД на обеих руках;
- клинический анализ крови.

#### **Дополнительные методы обследования:**

- анализ мочи по Нечипоренко;
- анализ мочи по Зимницкому;
- проба Реберга;
- бактериологическое исследование (посев) мочи;
- гемостазиограмма (тромбоэластография, АЧТВ, число и агрегация тромбоцитов, фибриноген, продукты его деградации, концентрация эндогенного гепарина, антитромбин III);
- определение волчаночного антикоагулянта, антител к хорионическому гонадотропину человека;
- суточное мониторирование АД;
- электрокардиография (ЭКГ);
- кардиотокография;
- доплерометрия материнской и плодовой гемодинамики;
- исследование глазного дна;
- УЗИ жизненно важных органов матери и плода;
- измерение центрального венозного давления.

Диагностику гестоза на доклинической стадии в I—II триместрах беременности осуществляют на основании следующих изменений:

- прогрессирующее по мере развития беременности снижение числа тромбоцитов ( $160 \times 10^9/\text{л}$  и менее);
- гиперкоагуляция в клеточном и плазменном звеньях гемостаза:
  - повышение агрегации тромбоцитов до 76%;
  - снижение АЧТВ менее 20 сек;
  - гиперфибриногенемия (до 4,5 г/л);
- снижение уровня антикоагулянтов:
  - эндогенного гепарина до 0,07 ЕД/мл;
  - антитромбина III до 63%;
- лимфопения (18% и менее);
- активация перекисного окисления липидов (выше нормы в зависимости от метода определения);
- снижение уровня антиоксидантной активности крови (выше нормы в зависимости от метода определения);

- нарушение кровотока в сосудах маточно-плацентарного русла.

#### **О доклинической стадии заболевания свидетельствует наличие 2—3 признаков.**

Диагностика водянки беременных основывается на обнаружении следующих симптомов:

- никтурии;
- снижения диуреза менее 1000 мл при водной нагрузке в количестве 1500 мл;
- патологической или неравномерной прибавки массы тела (более 300 г/нед в I триместре и 200—250 г/нед во II триместре);
- положительного симптома «кольца»;
- пробы по Мак-Клюру—Олдричу на гидрофильность (при в/к введении 1 мл изотонического раствора натрия хлорида волдырь рассасывается менее чем за 35 мин).

Для оценки степени тяжести нефропатии используют шкалу, разработанную Г.М. Савельевой и соавт. (1999) (табл. 20.2).

Объем и кратность исследований определяются характером и степенью тяжести клинических проявлений.

Объективными критериями тяжелой нефропатии и преэклампсии являются следующие признаки:

- систолическое АД 160 мм рт. ст. и более, диастолическое — 110 мм рт. ст. и более;
- протеинурия 5 г/сут и более;
- олигурия (объем мочи в сутки менее 400 мл);
- гипокINETический тип центральной материнской гемодинамики с повышенным ОПСС, выраженные нарушения почечного кровотока, двустороннее нарушение кровотока в маточных артериях, повышение пульсационного индекса во внутренней сонной артерии более 2,0, ретроградный ток крови в надлобковых артериях;
- отсутствие нормализации либо ухудшение гемодинамических показателей на фоне интенсивной терапии гестоза;
- тромбоцитопения ( $100 \times 10^9/\text{л}$ ), гипокоагуляция, повышение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемия;
- снижение концентрации общего белка до 50 г/л и выраженная диспротеинемия.

Таблица 20.2. Шкала тяжести нефропатии

Симптомы	Баллы <sup>1</sup>			
	0	1	2	4
Отеки	Нет	На голенях, патологическая прибавка массы тела	На голенях, передней брюшной стенке	Генерализованные
Протеинурия, г/л	Нет	0,033—0,132	0,132—1	1 и более
Систолическое АД, мм рт. ст.	Ниже 130	130—150	150—170	170 и выше
Диастолическое АД, мм рт. ст.	Ниже 85	85—90	90—110	110 и выше
Срок появления гестоза, нед	Нет	36—40	30—35	24—30
Гипотрофия плода	Нет	—	Отставание на 1—2 нед	Отставание на 3 нед и более
Фоновые заболевания	Нет	Проявление заболевания до беременности	Проявление заболевания во время беременности	Проявление заболевания до беременности и во время нее

<sup>1</sup> Менее 7 баллов — легкая степень тяжести, 8—11 баллов — средняя степень тяжести, 12 и более — тяжелая степень.

## Дифференциальный диагноз

Повышение АД во время беременности может быть обусловлено АГ, предшествовавшей беременности (обычно это гипертоническая болезнь), АГ, возникающей во время беременности (АГ беременных) и преэклампсией. Несмотря на общность проявлений, это разные заболевания. Их патогенез, лечение, а также прогноз для матери и плода различаются. Однако важно помнить, что эти заболевания могут сочетаться.

## Клинические рекомендации

При водянке I степени тяжести возможно лечение в условиях женских консультаций. При водянке II—IV степени лечение осуществляют в стационаре. Беременных с нефропатией тяжелой степени, преэклампсией, эклампсией целесообразно госпитализировать в стационары многопрофильных боль-

ниц, имеющих реанимационное отделение и отделение для выхаживания недоношенных детей.

**Принципы терапии гестоза заключаются в следующем:**

- создание лечебно-охранительного режима:
  - дозированный постельный режим — пребывание беременных в положении преимущественно на левом боку с 10.00 до 13.00 и с 14.00 до 17.00, т.е. в часы, соответствующие самым высоким подъемам АД;
  - лечебное питание (достаточное содержание в рационе белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ, ограничение потребления поваренной соли до 6—8 г/сут, ограничение водной нагрузки до 1300—1500 мл);
- медикаментозная терапия, направленная на восстановление функции жизненно важных органов;
- быстрое и бережное родоразрешение.

## Медикаментозная терапия гестоза

Должна быть комплексной и включать следующие ЛС:

- ЛС, регулирующие функции ЦНС;
- гипотензивные ЛС;
- мочегонные ЛС;
- ЛС для нормализации реологических и коагуляционных показателей крови;
- ЛС для инфузионно-трансфузионной и дезинтоксикационной терапии;
- ЛС, улучшающие маточно-плацентарный кровоток;
- антиоксиданты, витамины, мембрано-стабилизаторы, гепатопротекторы;
- ЛС, влияющие на метаболизм;
- иммуномодуляторы (при необходимости).

Курс лечения проводят с индивидуальным подбором ЛС в зависимости от степени тяжести заболевания.

Важное значение имеет не только состав терапии, но и ее продолжительность у беременных. При легкой степени тяжести стационарное лечение целесообразно проводить **до 14 дней**, при средней — **до 21 дня**, при тяжелой — **до родоразрешения**.

## Регуляция функции центральной нервной системы

Первая группа ЛС включает седативные средства, транквилизаторы, нейролептики.

**При водянке и легкой форме нефропатии:**

- Настойка пиона 5 мл 3 р/сут, 14 сут **или**
  - Сборы успокоительные 2,5 мл 3 р/сут, 14 сут **или**
  - Экстракт валерианы внутрь 0,02—0,04 г 3 р/сут **или** настой внутрь 1,5 мл (30 капель) 3 р/сут, 14 сут **или**
  - Экстракт пустырника внутрь 30 мл 3 р/сут, 14 сут
- +
- Диазепам внутрь 0,01 г 2 р/сут, 14 сут **или**
  - Нитразепам внутрь 0,01 г 1 р/сут на ночь, 14 сут.

**При тяжелой нефропатии, преэклампсии и эклампсии:**

- Закисно-кислородный или закисно-фторотановый наркоз с кислородом
- +
- Диазепам, 0,5% р-р, в/в 2—4 мл
- +
- Дроперидол, 0,25% р-р, в/в 2—4 мл
- +
- Магния сульфат, 25% р-р, в/в 10—20 мл.

## Гипотензивная терапия

ЛС для гипотензивной терапии включают средства разных фармакологических групп: спазмолитики, симпатолитики, блокаторы кальциевых каналов, адреноблокаторы, ганглиоблокаторы, донаторы оксида азота.

**При водянке и легкой нефропатии:**

- Аминофиллин внутрь 0,15 г 3 р/сут, 14 сут **или**
  - Амлодипин внутрь 5 мг 1 р/сут, 14 сут **или**
  - Бендазол внутрь 0,02—0,05 г 2—3 р/сут, 14 сут **или**
  - Верапамил внутрь 40 мг 3 р/сут, 14 сут **или**
  - Дротаверин внутрь 0,04 г 3 р/сут, 14 сут **или**
  - Клонидин внутрь 0,15 мг 3 р/сут, 14 сут **или**
  - Метилдопа внутрь 250 мг 3 р/сут, 14 сут **или**
  - Папаверин внутрь 0,4 г 3 р/сут, 14 сут **или**
  - Резерпин внутрь 25 мг 3 р/сут, 14 сут
- +
- Атенолол внутрь 50 мг 1 р/сут, 14 сут **или**
  - Бетаксолол внутрь 20 мг 1 р/сут, 14 сут **или**
  - Небиволол внутрь 2,5 мг 2 р/сут, 14 сут **или**
  - Пропранолол внутрь 10—20 мг 3—4 р/сут, 14 сут
- +
- Нитроглицерин 0,5 мг под язык или в/в капельно 1% р-р 1 р/сут до нормализации состояния.

**Наиболее эффективна следующая комбинация ЛС:**

- Верапамил внутрь 40 мг 3 р/сут, 14 сут
- +

+

Клонидин *внутрь* 0,15 мг 3 р/сут,  
14 сут.

**При тяжелой нефропатии, преэклампсии и эклампсии:**

Аминофиллин, 2,4% р-р, в/в 10 мл  
*или*

Дибазол, 0,5–1% р-р, в/м 2–4 мл *или*

Дротаверин, 2% р-р, в/м 2 мл *или*

Клонидин, 0,01% р-р, в/м 1 мл *или*

Папаверин, 2% р-р, в/м 2 мл *или*

Празозин *внутрь* 1 мг 1–2 р/сут

+

Бензогексоний, 2,5% р-р, в/м *или* в/в  
1 мл *или*

Пентамин, 5% р-р, в/м *или* в/в 1 мл.

Терапию проводят с целью подготовки к родоразрешению.

## Терапия мочегонными ЛС

Мочегонные ЛС применяют при низком диурезе после нормализации объема циркулирующей крови.

**При водянке и легкой нефропатии** применяют фитосборы, обладающие мочегонными свойствами:

Листья брусники *или*

Листья толокнянки (медвежьих ушки)  
*или*

Настойка леспедезы головчатой *или*

Плоды можжевельника *или*

Почки березовые *или*

Трава хвоща полевого *или*

Цветки василька синего *или*

Чай почечный (ортосифон  
тычиночный).

Используют также калийсберегающие диуретики:

Гидрохлоротиазид/триамтерен  
25 мг/100 мг утром 2 р/нед,  
до исчезновения отеков.

**При тяжелой нефропатии, преэклампсии и эклампсии** по показаниям при подготовке к родоразрешению назначают салуретики:

Фуросемид в/м *или* в/в 20–500 мг/сут  
дробно.

**При стойкой олигурии и анурии, развитии почечной недостаточности** показан экстракорпоральный гемодиализ: плазмаферез или ультрафильтрация.

## Терапия ЛС, улучшающими реологические свойства крови

**Дезагреганты и антикоагулянты** включают следующие ЛС:

Ацетилсалициловая кислота *внутрь*  
60 мг 1 р/сут, длительность тера-  
пии определяют индивидуально *или*

Дипиридамол *внутрь* 50 мг 3 р/сут,  
длительность терапии определяют  
индивидуально *или*

Ксантинола никотинат *внутрь* 150 мг  
3 р/сут, длительность терапии  
определяют индивидуально *или*

Надропарин кальций п/к 0,3 мл  
1 р/сут, длительность терапии  
определяют индивидуально *или*

Пентоксифиллин *внутрь* 100 мг  
3 р/сут, длительность терапии  
определяют индивидуально.

Лечение проводят под контролем гемо-  
стазиограммы.

## Инфузионно-трансфузионная терапия

Инфузионно-трансфузионная терапия направлена на восстановление нормальной тканевой перфузии и органного кровотока, устранение гиповолемии, гемоконцентрации, гипопроteinемии и на коррекцию электролитных и метаболических нарушений. Для этих целей используют:

- плазмозамещающие растворы (свежезамороженная плазма, 5% и 10% растворы альбумина);
- кристаллоиды, представляющие собой комплексные солевые растворы (натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, калия хлорид), 10% раствор декстрозы;
- коллоиды (декстраны, повидон, 6% и 10% гидроксипропилированный крахмал).

## Нормализация маточно-плацентарного кровотока

**β-миметики** назначают для нормализации маточно-плацентарного кровотока в индивидуально переносимых дозах вплоть до 38-й недели беременности:

Гекспренилин *внутрь* 500 мкг 6 р/сут  
*или* в/в 10 мкг 1 р/сут, до 38 нед  
беременности.

## Терапия антиоксидантами, витаминами, мембраностабилизаторами, гепатопротекторами и АС, влияющими на метаболизм

В комплексной терапии гестоза применяют также:

- Аскорбиновая кислота 100 мг 1 р/сут, длительно **или**
- Глутаминовая кислота 0,25 г 4–6 р/сут, длительно **или**
- Поливитамины, длительно **или**
- Токоферола ацетат 600 мг 1 р/сут, длительно
- +
- Фосфолипиды эссенциальные внутрь 300 мг 3 р/сут или в/в 5 мл, длительно
- +
- Калия аспарагинат/магния аспарагинат внутрь 158 мг/140 мг 3 р/сут, длительно.

## Иммунотерапия

Иммунотерапию применяют по показаниям и под контролем клинического состояния и лабораторных критериев. Прибегают к введению аллогенных лимфоцитов (в/к 30–50 млн выделенных клеток из 40–50 мл крови мужа каждые 4–6 недель на ладонные поверхности предплечья в 8–10 точках), а также иммуноглобулинов:

- Иммуноглобулин человека нормальный в/в 25–50 мл 1 раз в 4–6 нед, количество инъекций определяют индивидуально.

При наличии эффекта беременность пролонгируют до срока, гарантирующего рождение жизнеспособного плода, или до наступления родов.

## Тактика ведения беременных в отсутствие эффекта от лечения гестоза

Показаниями к досрочному родоразрешению являются не только эклампсия и ее осложнения, но также тяжелая и длительно текущая нефропатия. В отсутствие эффекта от проводимой терапии при нефропатии легкой степени — в течение 2 недель, при нефропатии средней степени тяжести — в течение 5–6 суток, при тя-

желой нефропатии — в течение 3–12 ч показано досрочное бережное родоразрешение путем кесарева сечения. Кесарево сечение при тяжелых формах гестоза проводят только под эндотрахеальным наркозом.

При возможности ведения родов через естественные родовые пути предварительно для улучшения функционального состояния матки и подготовки шейки матки в цервикальный канал или в задний свод влагалища вводят простагландиновый гель вместо эстрогенов. При подготовленной шейке матки производят амниотомию с последующим родовозбуждением.

При родоразрешении через естественные родовые пути в первом периоде родов наряду с применением классических методов (раннее вскрытие плодного пузыря, адекватная гипотензивная терапия, инфузионно-трансфузионная терапия не более 500 мл) проводят поэтапную длительную аналгезию, включая эпидуральную анестезию; во втором периоде родов оптимальным является продолжение эпидуральной анестезии.

**В послеродовом периоде** инфузионно-трансфузионную терапию проводят в полном объеме и продолжают не менее 3–5 суток в зависимости от снижения выраженности симптомов патологического процесса под контролем клинико-лабораторных данных.

После выписки проводят мероприятия, направленные на профилактику рецидива гестоза в условиях женской консультации.

## Профилактика гестоза

Важную роль играет профилактика развития гестоза с учетом имеющихся факторов риска. Профилактика тяжелых форм гестоза должна начинаться с 8–9-й недели беременности. Профилактические мероприятия проводят поэтапно, с учетом фоновой патологии.

**Профилактический комплекс включает:**

- диету;
- режим;
- витамины;
- фитосборы с седативным эффектом и улучшающие функцию почек;
- спазмолитики;

- средства, влияющие на метаболизм;
- дезагреганты и антикоагулянты;
- антиоксиданты, мембраностабилизаторы;
- лечение экстрагенитальной патологии по показаниям.

У беременных группы риска профилактические мероприятия проводят постоянно. Фитосборы и ЛС, влияющие на метаболизм, следует принимать постоянно, чередуя друг с другом. На их фоне дезагреганты, антикоагулянты, мембраностабилизаторы с антиоксидантами применяют курсами по 30 дней с перерывом 7—10 дней.

### Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности терапии гестоза является нормализация клинико-лабораторных и функциональных показателей у беременной и плода.

При наличии эффекта от проводимой терапии гестоза беременность может быть пролонгирована до срока, гарантирующего рождение жизнеспособного плода, или до наступления родов.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Передозировка **сульфата магния** при его в/в или в/м введении может привести к остановке дыхания и сердечной деятельности, особенно при условии неконтролируемого или неадекватного диуреза.

В случае превалирования в составе инфузионно-трансфузионной терапии **коллоидов** возможны такие осложнения, как коллоидный нефроз и усугубление АГ; при передозировке **кристаллоидов** развивается гипергидратация.

Использование **препаратов гамма-оксимасляной кислоты** для нормализации функции ЦНС противопоказано из-за их способности вызывать АГ и психомоторное возбуждение.

Не следует применять **надропарин кальций** с целью нормализации реологических и коагуляционных свойств крови при тромбоцитопении и выраженной АГ (АД

160/100 мм рт. ст. и выше), поскольку при этих условиях существует угроза кровоизлияния.

### Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее частыми ошибками при лечении гестоза являются:

- недооценка тяжести состояния;
- недопустимость резкого и быстрого снижения АД;
- неадекватная терапия и/или ее несвоевременная реализация;
- бесконтрольная инфузионно-трансфузионная терапия, которая способствует гипергидратации;
- неправильная тактика родоразрешения — ведение родов через естественные родовые пути при тяжелых формах гестоза и их осложнениях;
- неполноценная профилактика кровотечения.

### Прогноз

При эффективности проводимой терапии гестоза беременность может быть пролонгирована до срока, гарантирующего рождение жизнеспособного плода, или до наступления родов.

### Литература

1. Абубакирова А.М., Баранов И.И. *Возможности применения экстракорпоральных методов лечения в акушерстве и гинекологии. Вестн. акуш. гин., 1993; 1—2: 27—34.*
2. *Акушерство: Учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 2000.*
3. Валленберг Х.С.С. *Новые достижения в тактике ведения ранней преэклампсии и HELLP-синдрома. Акуш. гин., 1998; 5: 29—31.*
4. Валленберг Х.С.С. *Профилактика преэклампсии: возможно ли это? Акуш. гин., 1998; 5: 52—54.*

5. Гридчик А.Л. Эклампсия — фактор риска в жизни женщины. Проблемы беременности, 2001; 3: 23—26.
6. Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. М.—СПб.: Диля, 2003.
7. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Бурлев В.А. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов. Акуш. гин., 1995; 2: 3—5.
8. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.И. и др. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы). М., 1998.
9. Мурашко Л.Е., Ахмедова Е.А., Бадоева Ф.С. и др. Тромбофилические мутации и гипергомоцистеинемия у женщин с гестозом. Проблемы беременности, 2002; 6: 44—48.
10. Отраслевые стандарты объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Под ред. В.И. Кулакова. М., 1999.
11. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н., Стрижаков А.Н. и др. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Методические указания. М., 2000.
12. Савельева Г.М. Патогенетическое обоснование терапии и профилактики гестозов. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин., 1998; 2: 21—26.
13. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов. Акуш. гин., 1998; 5: 3—6.
14. Садчиков Д.В., Елютин Д.В. Системный подход в оценке течения беременности и гестоза. Проблемы беременности, 2001; 3: 26—29.
15. Серов В.Н., Пасман Н.М., Бородин Ю.И., Бурухина А.Н. Гестоз — болезнь адаптации. Новосибирск, 2001.
16. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство: Руководство. М.: Медицина, 1989; 145—189.
17. Сидорова И.С. Гестоз. М.: Медицина, 2003.
18. Шалина Р.И. Гестоз в современном акушерстве. Современные технологии в профилактике перинатальной и материнской смертности: Тезисы Всероссийского пленума. М., 2000; 273—274.
19. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Трибада-Х, 1999.
20. Юсупова Л.Н. Тактика ведения беременных с железодефицитной анемией и гестозом: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2002.



## Применение небиволола для лечения артериальной гипертонии в период беременности и после родов

Дисфункция эндотелия (ДЭ) является одним из начальных патогенетических звеньев артериальной гипертонии (АГ), в т.ч. АГ беременных [1, 2]. При лечении АГ начинают отдавать предпочтение лекарственным средствам, обладающим не только гипотензивным, но и органопротективным действием вследствие позитивного влияния на эндотелиальную функцию. Таким препаратом является высокоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор небиволол, активирующий синтез оксида азота в эндотелии сосудов [1, 3, 4].

С целью наблюдения за эффективностью небиволола при лечении АГ беременных небиволол (**Небилет**, Берлин-Хеми) был назначен 23 пациенткам с АГ беременных (средний возраст  $30 \pm 4,3$  года) в дозе 5 мг/сут однократно в режиме монотерапии. У женщин мониторировались эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии; внутривисцеральная гемодинамика; экскреция альбумина с мочой; параметры состояния центральной, периферической гемодинамики и миокарда, получаемые при эхокардиографии. Указанное комплексное обследование проводилось до начала терапии (23 человека), через 2 недели (22 женщины) и 1 месяц (18 пациенток) от начала лечения Небилетом.

По данным литературы, в период гестации активность синтеза оксида азота в норме значительно повышается. Одним из основных патогенетических механизмов формирования АГ беременных и развития преэклампсии сегодня считают нарушение продукции вазодилататорных субстанций, являющееся признаком системной ДЭ [2, 5]. В нашем наблюдении до начала лечения у всех беременных выявлялась выраженная ДЭ, среднее значение ЭЗВД составляло всего  $8 \pm 1,9\%$  (при

физиологически протекающей беременности, по нашим данным, среднее значение ЭЗВД —  $20,6 \pm 2,2\%$ ). В ходе терапии Небилетом на фоне ожидаемого стойкого гипотензивного эффекта препарата ярко выраженным оказалось положительное воздействие на функцию эндотелия. Через 2 недели от начала терапии среднее значение ЭЗВД возросло до  $15,4 \pm 2,6\%$ , через 1 месяц — до  $17,2 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,05$ ). Улучшение функции эндотелия при применении небиволола у больных гипертонической болезнью отмечали многие авторы [1, 3], ссылок на возможность коррекции ДЭ Небилетом в период беременности мы не встретили. Важным позитивным эффектом небиволола, непосредственно связанным с влиянием на эндотелиальную функцию, представляется установленное нефропротективное действие. Через 1 месяц фармакотерапии уровень экскреции альбумина с мочой нормализовался у всех 9 беременных с зарегистрированной до начала лечения микроальбуминурии (МАУ). В ходе терапии также отмечена тенденция к снижению и нормализации периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий. Диагностическое значение МАУ оценено кардиологами, нефрологами, эндокринологами. Известно, что МАУ является одним из проявлений нарушения функционального состояния эндотелия [6, 7]. Прогностическое значение нарушений внутривисцеральной гемодинамики у беременных уточняется [8]. Выявления нефропротективного эффекта Небилета следовало ожидать: препарат, корректирующий ДЭ, должен снижать уровень МАУ. На фоне терапии Небилетом отмечены также тенденция к снижению общего периферического сопротивления (до лечения —  $1259 \pm 142$  дин. сек см<sup>-5</sup>,



через 2 недели от начала терапии —  $1226 \pm 135$  дин. сек  $\text{см}^{-5}$ , через 1 месяц —  $1207 \pm 120$  дин. сек  $\text{см}^{-5}$ ) и достоверное повышение ударного индекса (до лечения —  $39,5 \pm 4$   $\text{мл}/\text{м}^2$ , через 2 недели —  $43,8 \pm 4,5$   $\text{мл}/\text{м}^2$ , через 1 месяц —  $46 \pm 4,1$   $\text{мл}/\text{м}^2$  дин. сек  $\text{см}^{-5}$ ),  $p < 0,05$ . На благоприятные гемодинамические эффекты Небилета указывали исследователи, изучавшие влияние препарата на состояние сердечно-сосудистой системы при эссенциальной артериальной гипертензии [1, 9]. Представляется важным, что в нашем наблюдении переносимость лечения была хорошей, побочных неблагоприятных реакций не наблюдалось, у всех женщин произошли срочные роды живым доношенным плодом (средний вес  $3250 \pm 101$  г, средний рост  $50,9 \pm 0,8$  см, оценка по шкале APGAR не ниже 8/8 баллов) без осложнений.

Нашими предыдущими исследованиями установлено, что у ряда пациенток, имевших АГ в период гестации, по завершении послеродового периода сохраняются АГ и ДЭ [10]. Актуальной задачей представляется разработка способов медикаментозного, патогенетически обоснованного, эффективного лечения АГ, сохраняющейся после родов.

Наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы и почек на фоне лечения Небилетом после родов осуществлено у 18 нелактующих женщин 24—38 лет, среднего возраста  $28 \pm 3,9$  года. Все пациентки в период гестации наблюдались по поводу АГ беременных, терапия небивололом на этом этапе не проводилась. Небилет (суточная доза 5 мг) был назначен в связи с сохраняющейся у этих женщин АГ после родов. В ходе терапии мониторировались те же показатели, что и в период беременности. Исследование проводилось до начала терапии (18 человек), через 2 недели (17 женщин) и через 1 месяц (16 пациенток) от начала лечения Небилетом.

После родов у всех наблюдавшихся женщин сохранялись признаки ДЭ, среднее значение ЭЗВД составляло  $8,4 \pm 2\%$ .

У 9 (50%) пациенток в системе почечных артерий регистрировались признаки повышения периферического сосудистого сопротивления, МАУ выявлялась у 11 (83,3%) женщин. Средние значения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и индекса массы миокарда (ИММ) до лечения были значимо выше возрастной нормы ( $1650 \pm 164$  дин. сек  $\text{см}^{-5}$  и  $95,2 \pm 11,9$   $\text{г}/\text{м}^2$ ). В ходе лечения хороший гипотензивный эффект Небилета сопровождался выраженным позитивным влиянием на эндотелиальную функцию. Среднее значение прироста диаметра плечевой артерии увеличилось через две недели до  $13,7 \pm 2,2\%$ , через 1 месяц — до  $17,5 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,05$ ), т.е. на фоне лечения Небилетом ЭЗВД возросла более чем в два раза и достигла нормальных значений (норма ЭЗВД для молодых небеременных женщин, по нашим данным,  $16,9 \pm 1,9\%$ ). Через 1 месяц от начала лечения внутрипочечная гемодинамика нормализовалась у всех 9 женщин, уровень экскреции альбумина с мочой достиг нормальных значений у 11 из 15 пациенток, имевших МАУ. Хорошо изучены и признаны нефропротективные свойства ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, органопротективные эффекты небиволола активно исследуются [1, 4, 7, 9]. Указания на положительное влияние Небилета на динамику МАУ и состояние кровотока в почечных артериях мы встретили лишь в одной работе, посвященной изучению эффектов небиволола у больных АГ [4]. Среднее значение ОПСС на фоне терапии в нашем наблюдении снизилось и через 1 месяц составляло  $1371 \pm 148$  дин. сек  $\text{см}^{-5}$  ( $p < 0,05$ ); средние значения сердечного индекса (СИ) повысились от  $2,95 \pm 0,28$  до  $3,33 \pm 0,34$   $\text{л}/\text{мин}$   $\text{м}^2$ , ударного индекса (УИ) — от  $42,3 \pm 4,4$  до  $54,3 \pm 4,7$   $\text{мл}/\text{м}^2$  ( $p < 0,05$ ). Важно, что за месяц наблюдения в среднем по группе наметилась тенденция к снижению ИММ левого желудочка.

Изучение эффектов небиволола при лечении АГ в период гестации и после родов продемонстрировало, что препарат обладает ярко выраженным положительным

влиянием на функцию эндотелия, оказывает нефропротективное действие и благоприятно влияет на центральную и периферическую гемодинамику. Применение небиволола позволит расширить небольшой в настоящее время спектр используемых в практической медицине средств для патогенетически обоснованного эффективного лечения АГ в период беременности. Небилет также может быть рекомендован как препарат выбора для лечения АГ после родов, т.е. у молодых женщин репродуктивного возраста.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции. *Фарматека*, 2004; 6: 62–72.
2. Зозуля О.В. Гипертензивные нарушения при беременности: Дис. ... д.м.н. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1998; 345 с.
3. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *A Randomized, Double Blind, Crossover Study. Circulation* 2001; 104: 511 с.
4. Громнацкий Н.И., Васильева Д.А. Влияние небиволола на динамику микроальбуминурии, почечный кровоток и суточный профиль АД у больных артериальной гипертензией. *Кардиология*, 2002; 9: 53–56.
5. Yoshida A., Nakao S., Kobayashi H., et al. *Noninvasive assessment of flow-mediated vasodilation with 30-MHz transducer in pregnant women. Hypertension* 1998; 31 (5): 1200–1201.
6. Chobanian A., Bakris G., Black H., et al. and the national High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7 Complete version. Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.
7. Шестакова М.В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и патология почек: непревзойденный нефропротективный эффект. *Consilium medicum* 2002; 4 (3): 134–136.
8. Стрижаков А.Н., Мусаев Э.М. Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика и акушерская практика. *Акушерство и гинекология*, 1998; 5: 13–18.
9. Пшеницин А.И., Чигинева В.В., Золозова Е.А. и соавт. Клинико-гемодинамическая и противоишемическая эффективность небиволола у больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии. *Кардиология*, 2001; 3: 36–40.
10. Барабашкина А.В., Васильева А.В., Лазарев А.В. и соавт. Мониторирование функционального состояния эндотелия и почек в период беременности и в течение 6 месяцев после родов у женщин с артериальной гипертензией беременных. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2004; 3: 51–55.

# Острая жировая дистрофия печени

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС

Имипенем/циластатин	
Меропенем	
Офлоксацин	
Заноцин	.....957
Заноцин ОД	.....957
Пиперациллин/тазобактам	
Цефепим	
Цефотаксим	
Цефтриаксон	

### Витамины, антиоксиданты

Аскорбиновая кислота	
Витамин Е	
Глутаминовая кислота	
Кокарбоксилаза	
Пиридоксин	
Тиамин	
Фолиевая кислота	
Цианокобаламин	

### Гепатопротекторы

Декстроза	
Фосфолипиды эссенциальные	

### ГКС

Преднизолон	
-------------	--

### Дезагреганты и антикоагулянты

Дипиридамол	
Пентоксифиллин	

### Ингибиторы протеолиза

Апротинин	
-----------	--

### Ингибиторы фибринолиза

Транексамовая кислота	
-----------------------	--

### ЛС для инфузионно- трансфузионной терапии

Альбумин	
Гидроксиэтилкрахмал	
Инфукол ГЭК	.....961
Декстраны	
Повидон	
Свежезамороженная плазма	

Острая жировая дистрофия печени беременных (ОЖДПБ; синдром Шихана, острый жировой гепатоз беременных, острая желтая атрофия печени) — редкое осложнение беременности, проявляющееся тяжелой печеночно-клеточной недостаточностью, геморрагическим синдромом, обусловленным диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (ДВС-синдром) и поражением почек.

## Эпидемиология

ОЖДПБ — редкое осложнение беременности, которое встречается с частотой 1 на 13 000 родов. Материнская смертность при этом заболевании составляет 60—85%, плод погибает еще чаще. Острое ожирение печени чаще развивается у молодых первобеременных в III триместре беременности при осложнении ее гестозом.

## Классификация

В Международной классификации болезней десятого пересмотра эта патология отнесена в рубрику К-10 «Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках», в которую она включена как «Желтая атрофия, или дистрофия печени жировая, острый жировой гепатоз, синдром Шихана».

## Этиология и патогенез

Этиология заболевания до сих пор не ясна. Развитие заболевания связывают с тромбозом сосудов печени, побочным действием тетрациклина и левомицетина, немаловажное значение имеют нарушения иммунного гомеостаза в системе мать—плацента—плод, т.к. развитие болезни совпадает с определенным сроком беременности. Однако редкость данного осложнения у беременных при тяжелых гестозах, сопутствующих бактериальных инфекциях и пониженном питании свидетельствует о других причинах ОЖДПБ.

Согласно современным представлениям, ОЖДПБ относят к митохондриальным цитопатиям, при которых жировое перерождение печени — это проявление системной патологии митохондрий, поража-

ющей также почки, мышцы, нервную систему, поджелудочную железу, сердце. Вероятно, недостаточность специфического фермента 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, обусловленная генетически, лежит в основе развития ОЖДПБ и других заболеваний, также относящихся к группе митохондриальных цитопатий (синдром Рейе, реакции на некоторые ЛС и пр.). Развитие этого осложнения может быть связано с наблюдающейся у этой категории женщин гетерозиготности по генному дефекту, который вызван появлением мутантного гена, ответственного за возникновение 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназной недостаточности. Кроме того, не исключена возможность развития ОЖДПБ в III триместре беременности в результате влияния на организм гетерозиготной по дефекту метаболизма жирных кислот матери, плода, имеющего этот дефект.

### Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления ОЖДПБ разнообразны. Встречаются случаи заболевания со скудной клинической симптоматикой, с желтухой и без нее, а также варианты, характеризующиеся чрезвычайно острым началом и быстрым прогрессированием заболевания, приводящие к развитию острой печеночно-почечной недостаточности, ДВС-синдрома и смерти беременной и ее ребенка.

В клиническом течении заболевания выделяют **3 стадии**:

- **первая стадия (дожелтушная)** начинается, как правило, на 30—34-й неделе беременности. Появляются нерезко выраженные признаки гестоза. Типичны жалобы на тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, боли в животе, слабость, вялость, кожный зуд, изжогу, вначале кратковременную, перемежающуюся, а потом мучительную, не поддающуюся лечению и заканчивающуюся рвотой «кофейной гущей». Патоморфологической основой этого симптома является

эрозирование или изъязвление слизистой оболочки пищевода при развитии ДВС-синдрома;

- **вторая стадия (желтушная)** развивается спустя 1—2 недели от начала болезни. Желтуха обычно интенсивная, но может быть умеренно выраженной. К этому времени нарастает слабость, усиливаются изжога, тошнота и рвота (чаще кровавая), тахикардия 120—140 уд/мин, жжение за грудиной, боли в животе, лихорадка, олиго-/анурия, периферические отеки, скопления жидкости в серозных полостях, нарастают симптомы печеночной недостаточности. В результате поражения почек развивается почечная недостаточность той или иной степени выраженности. Клинические признаки сочетаются с быстрым уменьшением печени;
- **третья стадия** развивается спустя 1—2 недели после возникновения желтухи и характеризуется тяжелой фульминантной печеночной недостаточностью и острой почечной недостаточностью. Сознание больных сохраняется долго, вплоть до терминальной стадии болезни. Развивается тяжелый ДВС-синдром с сильнейшим кровотечением из матки, других органов и тканей. Часто ОЖДПБ осложняется изъязвлением слизистых оболочек пищевода, желудка, кишечника. Возникают тяжелые кровоизлияния в головной мозг, поджелудочную железу, что ускоряет летальный исход заболевания. В противоположность обычной печеночной коме при данной патологии развивается не алкалоз, а метаболический ацидоз.

Продолжительность заболевания находится в пределах от нескольких дней до 7—8 недель.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Рекомендуемое обследование включает различные методы исследования.

**Лабораторные методы:**

- клинический анализ крови;

- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочеви́на, глюкоза, электролиты, креатинин, остаточный азот, холестерин, билирубин прямой и непрямой, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, триглицериды);
- гемостазиограмма (тромбоэластография, активированное частичное тромбопластиновое время, число и агрегация тромбоцитов, фибриноген, продукты его деградации, концентрация эндогенного гепарина, антитромбин III);
- определение волчаночного антикоагулянта;
- определение антител к хорионическому гонадотропину человека;
- клинический анализ мочи (в т.ч. по Нечипоренко);
- анализ мочи по Зимницкому;
- проба Реберга;
- анализ суточной мочи для определения белка;
- измерение диуреза;
- бактериологическое исследование (посев) мочи.

#### **Физикальное обследование:**

- измерение АД на обеих руках;
- суточное мониторирование АД;
- определение пульса.

#### **Инструментальные и визуализирующие методы:**

- ЭКГ;
- кардиотокография;
- УЗИ жизненно важных органов матери и плода;
- доплерометрия материнской и плодовой гемодинамики;
- исследование глазного дна;
- измерение центрального венозного давления.

Диагноз может быть поставлен на основании совокупности вышеперечисленных клинических и лабораторных критериев.

#### **Лабораторными признаками ОЖДПБ являются:**

- гипербилирубинемия (за счет прямой фракции);
- гипопротейнемия (менее 60 г/л);
- гипофибриногенемия (менее 2 г/л);
- резкое снижение уровня антитромбина III;
- тромбоцитопения;

- повышение уровня мочево́й кислоты в сыворотке крови;
- незначительное увеличение уровня трансаминаз;
- лейкоцитоз (до 20 000—30 000);
- метаболический ацидоз.

По результатам **визуализирующих методов исследования** выявляют:

- повышение эхогенности печени при УЗИ;
- снижение плотности печени при компьютерной томографии.

**Морфологические признаки** при ОЖДПБ весьма специфичны и характеризуются тем, что в центральной части органа обнаруживается резко выраженная жировая дистрофия гепатоцитов в отсутствие некроза. Печеночные клетки в центральных долях органа выглядят набухшими и имеют пенистый вид вследствие накопления в цитоплазме мельчайших капелек жира. Однако биопсия печени, как правило, невозможна из-за выраженных нарушений свертывания крови.

---

## **Дифференциальный диагноз**

---

ОЖДПБ дифференцируют от острого вирусного гепатита (ОВГ). Течение ОВГ также характеризуется развитием преджелтушного периода со сходными астеновегетативными и диспепсическими явлениями. Однако клинические проявления ОЖДПБ имеют ряд особенностей.

Так, изжога и боль при глотании по ходу пищевода не свойственны ОВГ. При тяжелом течении желтушной стадии ОВГ развивается своеобразная энцефалопатия, которая приводит к развитию комы и утрате сознания. ОВГ редко сочетается с гестозом, для него нетипично развитие острой почечной недостаточности. При ОВГ наблюдается значительное повышение (более чем в 30—100 раз) уровня АлАТ, изменена тимоловая проба, определяются маркеры вирусного гепатита. ОВГ не свойственны лейкоцитоз, тромбоцитопения и гипопротейнемия.

ОЖДПБ дифференцируют также от тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома, внепеченочной обструкции печеночных путей и холестаза беременных.

### Клинические рекомендации

Терапевтическая тактика при ведении беременных с ОЖДПБ заключается в немедленном бережном родоразрешении с последующим проведением комплекса лечебных мероприятий, направленных на коррекцию нарушений функционирования различных органов и систем.

**Лечебные мероприятия при ОЖДПБ включают:**

- интенсивную предоперационную подготовку (инфузионно-трансфузионная терапия);
- срочное абдоминальное родоразрешение до гибели плода и появления признаков ДВС-синдрома;
- заместительную и гепатопротекторную терапию;
- профилактику массивной кровопотери во время операции и в послеродовом периоде;
- антибактериальную терапию (для профилактики гнойно-септических осложнений).

Повторные беременности не противопоказаны, т.к. рецидивы ОЖДПБ не наблюдаются.

### Инфузионно-трансфузионная терапия

Проводимая терапия должна быть комплексной и включает использование ЛС из разных фармакологических групп. В первую очередь необходимо проведение инфузионно-трансфузионной терапии, которая включает:

- свежезамороженную плазму или альбумин (10—20% раствор);
- декстраны;
- повидон;
- гидроксипропилированный крахмал (6% или 10% раствор);
- растворы солей натрия и калия;
- декстрозу.

### Терапия ЛС, улучшающими реологические и коагуляционные свойства крови

Терапию дополняют назначением дезагрегантов и антикоагулянтов:

Дипиридамол внутрь 50 мг 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Пентоксифиллин внутрь 100 мг 3 р/сут или в/в 5 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Торможение фибринолитической активности плазмы осуществляется с помощью **ингибиторов протеолиза в сочетании с ингибиторами фибринолиза:**

Апротинин в/в 40 000—60 000 ЕД 1 р/сут, 2—3 сут, затем 10 000—20 000 ЕД 1 р/сут (в первые 2 сут после операции 100 000 ЕД 4 р/сут)

+

Транексамовая кислота в/в болюсно 750 мг 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

### Терапия ГКС

Указанная комплексная терапия реализуется на фоне введения **ГКС:**

Преднизолон в/в 500 мг 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

### Терапия витаминами, антиоксидантами и гепатопротекторами

Кроме того, назначают **витамины, антиоксиданты и гепатопротекторы:**

Кокарбоксилаза внутрь 100 мг 1 р/сут, длительно **или**

Пиридоксин, 1—5% р-р, в/м 1 мл 1 р/сут, 3—4 нед **или**

Тиамин, 2,5—5% р-р, в/м 1 мл 1 р/сут, 3—4 нед **или**

Фолиевая кислота внутрь 0,3 г 3 р/сут, 3—4 нед **или**

Цианокобаламин в/м 200 мкг 1 р/сут, 3—4 нед **или**

+

Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в 5 мл 1 р/сут, 3—4 нед **или**

Глутаминовая кислота внутрь 0,25 г  
4—6 р/сут, 3—4 нед **или**  
Токоферола ацетат внутрь 600 мг  
1 р/сут, 3—4 нед

+

Фосфолипиды «эссенциальные» внутрь  
175—300 мг **или** в/в 250—750 мг  
1 р/сут, 3—4 нед.

## Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия начинается с начала родоразрешения и включает антибиотики с бактерицидной активностью и широким спектром антибактериального воздействия, такие как **комбинированные уреидопенициллины, цефалоспорины III и IV поколения, карбапенемы и фторхинолоны:**

Импипенем/циластатин в/в 750 мг

2 р/сут, 5—10 сут **или**

Меропенем в/в 0,5—1 г 3 р/сут,

5—10 сут **или**

Офлоксацин внутрь 100—200 мг

2 р/сут, 5—10 сут **или**

Пиперациллин/тазобактам в/в

медленно в течение 30 мин

4 г/0,5 г 3 р/сут, 5—10 сут

**или**

Цефепим внутрь 2 г 2 р/сут,

5—10 сут **или**

Цефотаксим внутрь 1—2 г 1—2 р/сут,

5—10 сут **или**

Цефтриаксон внутрь 0,5—1 г

1—2 р/сут, 5—10 сут.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность интенсивной терапии оценивают на основании клинического состояния женщины и лабораторных показателей, а также визуализирующих исследований (УЗИ и компьютерная томография).

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При недостаточной инфузии раствора декстрозы велик риск развития спонтанной гипогликемии.

## Ошибки и необоснованные назначения

У больных с аллергическими реакциями на пенициллины может быть повышена чувствительность к цефалоспорином, что необходимо учитывать при выборе антибиотика. При лечении не используют антибиотики группы тетрациклинов и левомицетин.

## Прогноз

На прогноз чаще всего влияют характер и степень тяжести нарушений свертываемости крови.

Прогноз для матери и плода зависит от тяжести болезни и уровня того учреждения, в котором оказалась женщина. После родоразрешения у большинства больных улучшение наступает медленно, полное клиническое и лабораторное выздоровление занимает от 1 до 4 недель.

Своевременная диагностика и родоразрешение после установления диагноза позволили снизить материнскую смертность с 85 до 8—18%, а перинатальную — до 18—23%.

## Литература

1. Мартынов К.А., Фарбер Н.А. Акушерская тактика при остром жировом гепатозе беременных. *Акуш. гин.*, 1983; 3: 6—8.
2. Репина М.А., Ходжиева Э.Д., Пригожина В.К. и др. Острый жировой гепатоз беременных. *Акуш. гин.*, 1987; 6: 26—30.
3. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: *Методические указания*. М., 2000.
4. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Белякова Г.И. HELLP-синдром: этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин.*, 1997; 2: 33—37.
5. Ходасевич Л.С., Хорева О.В., Абрамов А.А. Преэклампсия беременных, осложненная HELLP-синдромом. *Архив. патол.*, 1999; 6: 41—43.

6. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 1999; 268—271.

7. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск: ИнтелТек, 2002.



# HELLP-синдром

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС

Имипенем/циластатин  
Меропенем  
Офлоксацин  
Заноцин .....957  
Заноцин ОД .....957

Пиперациллин/тазобактам

Цефотаксим

Цефепим

Цефтриаксон

### Витамины

Аскорбиновая кислота

### Гепатопротекторы

Декстроза

Фосфолипиды эссенциальные

### ГКС

Преднизолон

### Ингибиторы фибринолиза

Транексамовая кислота

### Коллоиды

Альбумин

Гидроксиэтилкрахмал

Инфукол ГЭК .....961

### Кристаллоиды

Калия хлорид

Натрия гидрокарбонат

Натрия хлорид

### Кровозамещающие ЛС

Свежезамороженная плазма

Свежезамороженная плазма,

обогащенная тромбоцитами

Тромбоконтрат

Название синдрома — это английская аббревиатура **HELLP**, обозначающая гемолиз — **H** (Hemolysis), повышение уровня ферментов печени — **EL** (elevated liver enzymes); низкое число тромбоцитов — **LP** (low platelet count).

Вопрос о том, должен ли HELLP-синдром рассматриваться как самостоятельное заболевание или как одно из осложнений беременности, долгое время оставался спорным. Впервые HELLP-синдром был описан J.A. Pritchard в 1954 г. В 1982 г. Weinstein предложил термин «HELLP-синдром» для определения особой группы беременных с преэклампсией, у которых отмечались гемолиз, гиперферментемия и снижение уровня тромбоцитов. Многие клиницисты рассматривают HELLP-синдром как осложнение гестоза.

## Эпидемиология

Частота HELLP-синдрома составляет 2—15% у беременных с артериальной гипертензией и характеризуется высокой материнской смертностью (до 75%) и перинатальной смертностью.

## Этиология

Этиология HELLP-синдрома до настоящего времени изучена недостаточно. Хотя ряд авторов считают HELLP-синдром многофакторной патологией, в основе которой лежит аномальная плацентация.

## Патогенез

Наиболее распространенной является теория нарушенного метаболизма простаноидов. Согласно этой теории, происходит генерализованный спазм сосудов с последующим повреждением эндотелия и активацией тромбоцитов, высвобождением плацентарного тромбопластина и поступлением его в материнский кровоток. Следствием этого являются адгезия и агрегация тромбоцитов, возникает тромбоцитопения. При пассаже эритроцитов через измененные микрососуды происходит гемолиз. Повреждение эндотелия и сосудистый спазм приводят к недостаточной перфузии печени и повреждению гепатоцитов, а также развитию токсического гепатита (некрозам паренхимы и в ряде

случаев к формированию субкапсулярной гематомы), в результате чего происходит повышение уровня печеночных ферментов в крови.

## Классификация

Классификация HELLP-синдрома основана на количестве тромбоцитов и позволяет прогнозировать вероятность развития осложнений, перинатальной смертности и необходимость проведения плазмафереза:

- **класс 1** — менее  $50 \times 10^9$ /л тромбоцитов;
- **класс 2** —  $50 \times 10^9$ /л —  $100 \times 10^9$ /л тромбоцитов;
- **класс 3** —  $100 \times 10^9$ /л —  $150 \times 10^9$ /л тромбоцитов.

## Клинические признаки и симптомы

HELLP-синдром развивается в III триместре беременности с 33-й по 3-ю неделю, чаще при сроке 35 недель беременности. HELLP-синдром в 30% случаев проявляется в послеродовом периоде.

Клиническая картина характеризуется агрессивным течением и стремительным нарастанием симптомов.

**Первоначальные проявления** неспецифичны и включают:

- головную боль, чувство тяжести в голове;
- слабость и утомление;
- мышечные боли в области шеи и плеч;
- нарушение зрения;
- рвоту;
- боли в животе, чаще локализующиеся в правом подреберье или диффузные.

**Затем присоединяются:**

- кровоизлияния в местах инъекций;
- рвота содержимым, окрашенным кровью;
- желтуха и печеночная недостаточность;
- судороги;
- кома.

Нередко наблюдается разрыв печени с кровотечением в брюшную полость.

**HELLP-синдром может проявляться:**

- клинической картиной тотальной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, сопровождающейся массивным коагулопатическим кровотечением и быстрым формированием печеночно-почечной недостаточности;
- ДВС-синдромом;
- отеком легких;
- острой почечной недостаточностью.

В послеродовом периоде из-за нарушения свертывающей системы наблюдаются профузные маточные кровотечения.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Рекомендуемое обследование включает различные методы исследования.

**Лабораторные методы:**

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, глюкоза, электролиты, креатинин, остаточный азот, холестерин, билирубин прямой и непрямой, АЛАТ, АсАТ, ЩФ, триглицериды);
- гемостазиограмма (тромбоэластография, АЧТВ, число и агрегация тромбоцитов, фибриноген, продукты его деградации, концентрация эндогенного гепарина, антитромбин III — АТ III);
- определение волчаночного антикоагулянта;
- определение антител к ХГЧ;
- клинический анализ мочи (в т.ч. по Нечипоренко),
- анализ мочи по Зимницкому;
- проба Реберга;
- анализ суточной мочи на белок;
- измерение диуреза;
- бактериологическое исследование (посев) мочи.

**Физикальное обследование:**

- измерение АД на обеих руках;
- суточное мониторирование АД;
- определение пульса.

**Инструментальные и визуализирующие методы:**

- ЭКГ;
- кардиотокография;

- УЗИ жизненно важных органов матери и плода;
- доплерометрия материнской и плодовой гемодинамики;
- исследование глазного дна;
- измерение центрального венозного давления.

#### Лабораторными признаками HELLP-синдрома являются:

- повышение уровня трансаминаз в крови (АсАТ более 200 ЕД/л, АлАТ более 70 ЕД/л, ЛДГ более 600 ЕД/л);
- тромбоцитопения (менее  $100 \times 10^9$ /л);
- снижение уровня АТ III ниже 70%;
- внутрисосудистый гемолиз;
- повышение уровня билирубина;
- удлинение протромбинового времени и АЧТВ;
- снижение уровня фибриногена (становится ниже необходимого во время беременности);
- повышение содержания азотистых шлаков в крови;
- снижение уровня глюкозы крови вплоть до развития гипогликемии.

Все признаки HELLP-синдрома наблюдаются не всегда. В отсутствие гемолитического синдрома симптомокомплекс обозначают как ELLP-синдром. Если отсутствует или незначительно выражена тромбоцитопения, то заболевание называют HEL-синдром.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при HELLP-синдроме проводят с рядом заболеваний, наиболее значимыми из которых являются острая жировая дистрофия печени беременных (ОЖДПБ), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС).

**ОЖДПБ** — редкое, но крайне тяжелое заболевание, проявляющееся в III триместре беременности. В продромальном периоде жалобы больных неспецифичны (головная боль, тошнота, боли в животе) и сходны с таковыми при HELLP-синдроме. В дальнейшем быстро прогрессируют желтуха, энцефалопатия, почечная недостаточность. Тромбоцитопения и гемолиз

появляются в финале болезни, что и позволяет различить эти заболевания.

При **ТТП** наряду с признаками, характерными для HELLP-синдрома, наблюдаются лихорадка и ранние неврологические нарушения, при этом прямая связь с беременностью отсутствует.

**ГУС** не имеет прямой связи с беременностью, протекает не столь скоротечно, превалирует острая почечная недостаточность, нет лихорадки и симптомов поражения ЦНС.

### Клинические рекомендации

При HELLP-синдроме акушерская тактика должна быть направлена в первую очередь на **прерывание беременности в максимально короткие сроки** и стабилизацию функций пораженных органов и систем. Прерывание беременности — единственный способ предотвратить прогрессирование патологических процессов.

#### Лечение беременных при HELLP-синдроме включает:

- интенсивную предоперационную подготовку (инфузионно-трансфузионную терапию), которая должна продолжаться не более 4 ч;
- срочное абдоминальное родоразрешение;
- заместительную и гепатопротекторную терапию;
- профилактику тяжелой кровопотери во время операции и в послеродовом периоде;
- антибактериальную терапию.

Лечение беременных и родильниц при HELLP-синдроме проводится с дополнительным контролем через каждые 6 ч количества эритроцитов и тромбоцитов, общего белка, билирубина, протромбинового индекса, АЧТВ, времени свертывания крови по Ли—Уайту, печеночных трансаминаз.

### Инфузионно-трансфузионная терапия

Инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) применяется с целью нормализации объема циркулирующей крови, кол-

лоидно-осмотического давления плазмы, реологических и коагуляционных свойств крови, макро- и микрогемодинамики. Она включает **коллоиды**:

Альбумин, 10—20% р-р, в/в, объем инфузии и длительность терапии определяют индивидуально **или**  
Свежезамороженная плазма в/в 20 мл/кг/сут в предоперационный период и интраоперационно, в послеоперационном периоде в/в 12—15 мл/кг/сут

+ Гидроксипрохлорид, 6% или 10% р-р, в/в, объем инфузии и длительность терапии определяют индивидуально.

А также ИТТ включает **кристаллоиды**, представляющие собой комплексные солевые растворы (натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, калия хлорид), **плазму, обогащенную тромбоцитами** (при уровне тромбоцитов менее  $40 \times 10^9/\text{л}$ ), или **тромбоконцентрат** (не менее 2 доз при уровне тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ).

Соотношение коллоидов и кристаллоидов, объем ИТТ определяются значениями:

- гематокрита (не ниже 0,27 и не выше 0,35);
- диуреза (50—100 мл/ч);
- ЦВД (не менее 6—8 см водн. ст.);
- показателей гемостаза (АТ III не менее 70%, эндогенный гепарин не ниже 0,07 ЕД/мл);
- содержания белка в крови (не менее 60 г/л);
- цифр АД.

В начале инфузии скорость введения растворов в 2—3 раза превышает диурез, в последующем на фоне или в конце введения жидкости количество мочи в час должно превышать объем вводимой жидкости в 1,5—2 раза.

При неэффективности терапии проводят **плазмаферез**.

### Терапия гепатопротекторами и витаминами

ИТТ дополняют **гепатопротекторами и витаминами, обладающими гепатопротекторными свойствами**:

Декстроза, 10% р-р, в/в, объем инфузии и длительность терапии определяют индивидуально

+

Аскорбиновая кислота внутрь до 10 г/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**  
Фосфолипиды эссенциальные внутрь 300 мг 3 р/сут или в/в 5 мл 3 р/сут, длительно.

### Гипотензивная терапия

При повышении систолического АД выше 140 мм рт. ст. показано проведение **относительной управляемой гипотензии**.

### Коррекция коагуляционных нарушений

С целью дополнительной коррекции нарушений гемокоагуляции в предоперационном периоде и интраоперационно вводят **ингибиторы фибринолиза**:

Транексамовая кислота в/в болюсно 750 мг 1 р/сут.

### Терапия ГКС

Указанную выше комплексную терапию проводят на фоне введения **ГКС**:

Преднизолон в/в 500—1000 мг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

### Антибактериальная терапия

Антибактериальную терапию начинают с момента операции родоразрешения. Она включает антибиотики с бактерицидной активностью и широким спектром антибактериального действия, такие как комбинированные уреидопенициллины, цефалоспорины III и IV поколения (обладают высокой проникающей способностью в различные ткани и жидкости организма, большей продолжительностью действия, что позволяет вводить средства 1—2 раза в сутки. Эти ЛС можно также применять при не очень тяжелой почечной недостаточности, т.к. при их применении не требуется коррекция режима дозирования), карбапенемы и фторхинолоны (высокоактивные антибиотики, обладающие ультрашироким спектром действия):

Имипенем/циластатин в/в 750 мг  
2 р/сут, 5—10 сут **или**  
Меропенем в/в 500—1000 мг 3 р/сут,  
5—10 сут **или**  
Офлоксацин внутрь 100—200 мг  
2 р/сут, 5—10 сут **или**  
Пиперациллин/тазобактам в/в  
медленно в течение 30 мин 4 г/500 мг  
3 р/сут, 5—10 сут **или**  
Цефепим внутрь 2 г 2 р/сут, 5—10 сут  
**или**  
Цефотаксим внутрь 1—2 г 1—2 р/сут,  
5—10 сут **или**  
Цефтриаксон внутрь 0,5—1 г  
1—2 р/сут, 5—10 сут.

В послеоперационном периоде по показаниям проводят **плазмаферез** и **ультрафильтрацию**.

После родов все признаки HELLP-синдрома исчезают в течение 5—7 дней и обычно не повторяются при последующих беременностях.

## Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности лечения проводится на основании результатов клинико-лабораторных исследований.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

☒ См. раздел I.

## Ошибки и необоснованные назначения

- Неправильный выбор средств и доз ЛС, влияющих на свертывающую и противосвертывающую систему крови.
- Неправильный выбор дозы и скорости введения ЛС для гипотензивной и седативной терапии.
- Неправильный выбор количественного и качественного состава средств для инфузионной терапии.

- Избыточное введение диуретиков с развитием острой дегидратации.

## Прогноз

Своевременная диагностика HELLP-синдрома как до родов, так и в послеродовом периоде, патогенетически обоснованная интенсивная терапия с устранением гемолиза и тромботической микроангиопатии, профилактикой синдрома мультисистемной дисфункции, оптимизацией неврологического статуса и экстреторной функции почек, нормализацией АД, полноценное анестезиологическое пособие при родоразрешении, применение плазмафереза с заменным переливанием свежезамороженной плазмы в комплексной интенсивной терапии позволили снизить материнскую смертность с 75 до 3,4—24,2%.

## Литература

1. Городецкий В., Шамара М., Шулушко Е. HELLP-синдром. *Врач. неотложная терапия*; 30—32.
2. Николаева Е.И., Бобкова М.В. HELLP-синдром или острый жировой гепатоз беременных? *Мед. помощь*, 1994; 2: 23—26.
3. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н., Стрижаков А.Н. и др. *Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Методические указания*. М., 2000.
4. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Белякова Г.И. HELLP-синдром: *этиология, патогенез, диагностика, лечение*. *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин.*, 1997; 2: 33—37.
5. Ходасевич Л.С., Хорева О.В., Абрамов А.А. *Презкламсия беременных, осложненная HELLP-синдромом*. *Архив патологической анатомии*, 1999; 6: 41—43.
6. Шифман Е.М. *Презкламсия, экламсия, HELLP-синдром*. Петрозаводск: ИнтелТек, 2002.

# Глава 21. Плацентарная недостаточность

## Указатель описаний ЛС

### Антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота  
Дипиридамол  
Ксантинола никотинат  
Пентоксифиллин

### Антикоагулянты

Гепарин натрий

### Антиоксиданты, витамины и мембраностабилизаторы

Аскорбиновая кислота  
Витамин Е  
Депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят  
*Актовегин* .....936

Кальция пантотенат

Кокарбоксилаза

Оротовая кислота

Пиридоксаль фосфат

Поливитаминовые комплексы

*Компливит «Мама»* .....975

*Элевит Пронаталь* .....1051

Рибофлавин

Сложный органический препарат фосфора

Тиоктовая кислота

Фолиевая кислота

Цианокобаламин

### Блокаторы кальциевых каналов

Верапамил

### β-миметики

Гексопреналин

*Гинипрал* .....946

Фенотерол

### Гепатопротекторы

Артишока листьев экстракт

*Хофитол* .....1047

Фосфолипиды эссенциальные

### ЛС для иммунотерапии

Имуноглобулин человека нормальный

### ЛС для инфузионной терапии

Декстран, средняя молекулярная масса

30 000—40 000

Декстроза

### Седативные ЛС

Валерианы корневища с корнями

Пиона настойка

Пустырника трава

Сборы успокоительные

### Спазмолитические ЛС

Аминофиллин

Бендазол

Дротаверин

Папаверин

### Ферментные препараты

#### (системные энзимы)

Панкреатин/папаин/бромелаин/

трипсин/химотрипсин/амилаза/липаза/

рутозид

*Вобэнзим* .....942

**Плацентарная недостаточность (ПН) — патофизиологический феномен, состоящий из комплекса нарушений трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, ведущих к неспособности ее поддерживать адекватный и достаточный обмен между организмами матери и плода.**

ПН является одной из главных проблем современного акушерства и перинатологии. Это патологическое состояние приводит к развитию гипотрофии и гипоксии плода и, кроме того, является основной причиной антенатальной гибели плода.

## Эпидемиология

ПН одинаково часто встречается как при акушерской, так и при экстрагенитальной патологии у беременных и составляет 30,6%.

Так, при угрозе прерывания беременности практически у всех беременных наблюдается плацентарная недостаточность, при гестозе — у 30,3%, при миоме матки — у 46%, при артериальной гипертензии — у 45%, при анемии и изосерологической несовместимости крови матери и плода — у 32,2%, а при ожирении — у 24% беременных.

Перинатальная смертность при хронической ПН составляет 60%.

## Классификация

Общепринятой классификации ПН в связи с многофакторной ее природой, возможностью возникновения в ранние сроки, различной степенью клинических проявлений в настоящее время не разработано.

Существует несколько классификаций.

**На основе морфологических изменений,** которые приводят к универсальным реакциям в организме матери и плода и, таким образом, не бывают изолированными, выделяют 3 формы ПН:

- **гемодинамическая,** вызванная нарушениями в маточно-плацентарном и плодно-плацентарном бассейнах;
- **плацентарно-мембранная,** характеризующаяся снижением способности плацентарной мембраны к транспорту метаболитов;

- **клеточно-паренхиматозная**, связанная с нарушениями клеточной активности трофобласта и плаценты.

**По клинико-морфологическим признакам:**

- **первичная (ранняя) недостаточность** (до 16 недель) возникает при формировании плаценты — в период имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации под влиянием генетических, эндокринных, инфекционных и других факторов. Большое значение в развитии первичной недостаточности играет ферментативная недостаточность децидуальной ткани (при дисфункции яичников, анатомических нарушениях строения, расположения и прикрепления плаценты, а также дефектах васкуляризации и нарушениях созревания хориона). Первичная ПН способствует развитию врожденных пороков плода, неразвивающейся беременности. Клинически она проявляется картиной угрожающего прерывания беременности или самопроизвольного аборта в ранние сроки. В отдельных случаях первичная ПН переходит во вторичную;
- **вторичная (поздняя) плацентарная недостаточность** возникает на фоне сформировавшейся плаценты после 16-й недели беременности под влиянием исходящих от матери факторов. Является следствием нарушения маточного кровотока в результате артериальной гипотонии или гипертензии у матери, инфарктов, отслойки части плаценты, изменений реологических свойств крови, а также воспалительных реакций вследствие наличия инфекционного агента в организме матери в более поздние сроки.

**По клиническому течению:**

- **острая** — быстро протекающие нарушения децидуальной перфузии и маточно-плацентарного кровообращения. Проявлением острой ПН являются обширные инфаркты, преждевременная отслойка плаценты. В результате могут быстро наступить гибель плода и прерывание беременности;
- **хроническая** — более частая патология, наблюдающаяся приблизительно у каждой третьей группы беременных высокого риска. Она может возникать рано, уже

во II триместре беременности, и протекать длительно. К хронической ПН (в зависимости от состояния компенсаторно-приспособительных реакций) относятся:

- **относительная ПН** — при сохранности компенсаторных реакций в плаценте поддержание жизнедеятельности плода обусловлено компенсаторными реакциями, действующими на тканевом (увеличение числа резорбционных ворсин, капилляров терминальных ворсин, функционирующих синцитиальных узелков), клеточном и субклеточном уровнях. Определенное значение принадлежит нарушениям созревания плаценты и иммунным расстройствам;
- **абсолютная ПН** — наиболее тяжелая форма хронической ПН. Развивается на фоне нарушения созревания при повреждении плаценты инволюционно-дистрофического, циркуляторного и воспалительного характера в отсутствие компенсаторно-приспособительных реакций хориона на тканевом уровне.

## Этиология и патогенез

ПН зависит от нарушений в самой плаценте, от наличия соматической или акушерской патологии у матери, а также от состояния плода. Реакция системы мать—плацента—плод зависит как от каждого из инициаторов патологического состояния, так и от их сочетания.

**Факторы риска развития ПН** разделены на 5 степеней:

- **социально-биологические факторы:** возраст матери и отца, работа на производстве с неблагоприятными факторами, злоупотребление алкоголем, курение, росто-весовые показатели, эмоциональные нагрузки, семейное положение женщины;
- **акушерский анамнез:** преждевременные роды, осложнения предыдущих родов, бесплодие, патология матки в виде пороков развития, опухолей, истмико-цервикальной недостаточности;

- **экстрагенитальные заболевания:** сердечно-сосудистая патология, заболевания почек, эндокринной системы, крови, острые и хронические инфекции;
- **осложнения данной беременности:** кровотечения во второй половине беременности, много- и маловодие, многоплодная беременность, перенашивание плода и угроза прерывания беременности, тяжелые формы гестоза, изоантитенная несовместимость крови матери и плода;
- **патология плода и фетоплацентарной системы** (гипотрофия плода, снижение уровня эстриола в моче).

**Причинами ПН** могут быть эндогенные и экзогенные факторы.

К **эндогенным факторам** относятся нарушения формирования плаценты. При этом первично может развиваться сосудистая и ферментная недостаточность, обусловленная нарушениями гормональной функции яичников, изменениями в миометрии и эндометрии, влиянием курения и других вредных факторов окружающей среды, а также заболеваниями женщины, особенно в ранние сроки беременности.

**Экзогенные факторы**, как правило, приводят к нарушениям маточно-плацентарного кровообращения. К ним относятся артериальная гипотония беременных и синдром сдавления нижней полой вены (изменение маточного кровотечения в связи с уменьшением притока крови к плаценте), артериальная гипертензия беременных (спазм маточных сосудов), длительные сокращения матки и отечный синдром (затруднение венозного оттока), возникновение инфарктов, отслойки части плаценты, ее отека, нарушение созревания ворсин, внутриутробное инфицирование, действие тератогенных факторов (нарушение капиллярного кровотока в ворсинах хориона), изменение реологических и коагуляционных свойств крови матери и плода.

Несмотря на многофакторную природу ПН, имеются определенные закономерности в развитии этого синдрома. Выделяют **2 основных пути формирования хронической ПН:**

- нарушение питательной функции, или трофическая недостаточность, при ко-

торой нарушается всасывание и усвоение питательных веществ, а также синтез собственных продуктов обмена веществ плода;

- дыхательная недостаточность, заключающаяся в нарушении транспорта кислорода и  $\text{CO}_2$ .

Следует отметить, что возникновение ПН по первому типу происходит в наиболее ранние сроки беременности и гораздо чаще ведет к задержке внутриутробного развития (ЗВУР) плода. Оба названных пути развития нарушения функции плаценты могут существовать самостоятельно или сочетаться друг с другом. Они лежат в основе патогенеза как первичной, так и вторичной ПН.

## Клинические признаки и симптомы

Основными клиническими проявлениями хронической ПН являются задержка развития плода (гипотрофия) и его внутриутробная гипоксия. Различают:

- **симметричную гипотрофию плода (по гармоническому типу)**, при которой наблюдается пропорциональное отставание массы тела и длины плода;
- **асимметричную гипотрофию (по дисгармоническому типу)**, при которой наблюдается отставание массы тела при нормальной длине плода. При этом возможно неравномерное развитие отдельных органов и систем плода. Отмечается отставание в развитии живота и грудной клетки при нормальных размерах головки, замедление роста которой происходит позднее. Это обусловлено гемодинамическими адаптационными реакциями в организме плода, предупреждающими нарушения темпа роста головного мозга. Асимметричная гипотрофия несет в себе угрозу рождения ребенка с неполноценным развитием ЦНС, менее способного к реабилитации.

В условиях ПН при различной патологии беременности могут наблюдаться оба типа гипотрофии, однако более частым является дисгармонический тип.



## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ПН основана на комплексном клиническом обследовании беременных и результатах лабораторных методов исследования. Она включает:

- определение уровня гормонов и специфических белков беременности в динамике (плацентарный лактоген, эстриол, ФП, ХГ и его субъединица, кортизол, ТБГ, ПАМГ);
- оценку состояния метаболизма и гемостаза в организме беременной (КОС, СРО, объемный транспорт кислорода, ферменты: АЛАТ, АсАТ, ЩФ, ЛДГ, КФК, ГОДГ, ГТП, показатели гемостазиограммы);
- оценку роста и развития плода путем измерения высоты дна матки с учетом окружности живота и массы тела беременной;
- ультразвуковую биометрию плода;
- оценку состояния плода (кардиотомография, эхокардиография, биофизический профиль плода, кордоцентез);
- ультразвуковую оценку состояния плаценты (локализация, толщина, площадь, объем материнской поверхности, степень зрелости, наличие кист, кальциноз);
- изучение плацентарного кровообращения, кровотока в сосудах пуповины и крупных сосудах плода (доплерометрия, радиоизотопная плацентометрия);
- амниоскопию.

Диагностика фетоплацентарной недостаточности должна быть произведена в виде скрининга всем женщинам группы повышенного риска перинатальной гибели плода.

## Дифференциальный диагноз

Диагноз ПН при ЗВУР плода установить несложно. Однако трудно выявить ее начальные проявления, когда ПН реализуется на уровне расстройств метаболических реакций в организмах матери и плода. Поэтому диагноз должен устанавливаться на основании комплексного обследования беременных, данных тщательно со-

бранного анамнеза с учетом условий жизни и труда, вредных привычек, экстрагенитальных заболеваний, особенностей течения и исходов предыдущих беременностей, а также результатов лабораторных исследований.

## Клинические рекомендации

Лечение ПН начинают с терапии осложнений беременности и экстрагенитальных заболеваний, оказывающих отрицательное воздействие на функцию плаценты. Кроме того, оно включает:

- соблюдение лечебно-охранительного режима (исключение тяжелых физических и эмоциональных нагрузок);
- медикаментозную терапию.

Медикаментозная терапия направлена на нормализацию функции ЦНС, улучшение маточно-плацентарного кровотока, воздействие на реологические свойства крови, улучшение трофической функции плаценты и нормализацию метаболических процессов.

## Нормализация функции ЦНС

Применяют седативные средства, транквилизаторы, нейролептики:

*Пиона настойка 5 мл 3 р/сут, длительно **или***

*Сборы успокоительные 10 мл 3 р/сут, длительно **или***

*Экстракт валерианы внутрь 0,02–0,04 г 3 р/сут, длительно **или***

*Экстракт пустырника внутрь 30 мл 3 р/сут, длительно*

+

*Диазепам внутрь 0,01 г 2 р/сут или в/м 2 мл 1 р/сут, длительно **или***

*Дроперидол, 0,25% р-р, в/м 2–4 мл 1 р/сут, длительно **или***

*Нитразепам внутрь 0,01 г 1 р/сут на ночь, длительно.*

## Улучшение маточно-плацентарного кровотока

Применяют β-миметики, являющиеся токолитиками:

*Гексопреналин внутрь 500 мкг 6 р/сут или в/в 5 мкг в 500 мл*

5% р-ра глюкозы 1 р/сут,  
6—10 сут **или**  
Фенотерол внутрь 5 мг 6 р/сут или  
0,5 мг в 500 мл 5% р-ра глюкозы  
1 р/сут, 6—10 сут.

**При возникновении тахикардии на фоне применения β-миметиков** к лечению добавляют блокаторы кальциевых каналов:

Верапамил внутрь 20—40 мг 3 р/сут,  
6—10 сут (вместе с токолитиками).

Применяют спазмолитики:

Аминофиллин внутрь 0,15 г 3 р/сут  
или в/в 10 мл 2,4% р-ра 1 р/сут,  
длительно **или**

Бендазол, 0,5—1% р-р, в/м 2—4 мл  
1 р/сут, длительно **или**

Дротаверин внутрь 0,04 г 3 р/сут или  
в/м 2 мл 2% р-ра 1 р/сут,  
длительно **или**

Папаверин внутрь 0,4 г 3 р/сут или  
в/м 2 мл 2% р-ра 1 р/сут,  
длительно.

## Коррекция реологических свойств крови

Лечение проводят под контролем гемостазиограммы и АД:

Декстран, средняя молекулярная масса  
30 000—40 000 в/в капельно 400 мл  
1 р/сут, 3—5 сут

+

Ацетилсалициловая кислота внутрь  
60 мг 1 р/сут, длительно **или**

Гепарин натрий в/в 5000—10 000 ЕД  
1 р/сут, 3—5 сут, с переходом  
на п/к путь введения **или**

Дипиридамол внутрь 25—50 мг  
3 р/сут, 28 сут **или**

Ксантинола никотинат 150 мг  
3 р/сут после еды или в/в 2 мл  
15% р-ра 3 р/сут, 2—3 нед **или**

Пентоксифиллин в/в 100 мг 1 р/сут  
или внутрь 0,1 г 3 р/сут,  
5—7 сут.

## Улучшение трофической функции плаценты

Для улучшения трофической функции плаценты применяют:

Декстроза, 5—10% р-р, в/в 400 мл  
1 р/сут, 10 сут

+

+

Р-ры незаменимых аминокислот в/в  
1 раз в 2—3 сут, 5—7 введений

+

Депротеинизированный гемодериват  
из крови молочных телят внутрь  
200 мг 3 р/сут или в/в 5 мл 1 р/ 2—  
3 сут, 14 сут

+

Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в 5 мл  
1 р/сут, 14 сут.

## Метаболическая терапия

**Нормализацию метаболических процессов** проводят с помощью витаминов и антиоксидантов. Для каждой беременной индивидуально подбирают метаболическую терапию. При невозможности индивидуального подбора можно воспользоваться усредненным типом терапии, наиболее приемлемым для большинства пациенток:

Кальция пантотенат внутрь 0,25 мг  
3 р/сут или в/м 2 мл 20% р-ра,  
10—14 сут

+

Кокарбоксилаза в/в 100 мг 1 р/сут,  
10—14 сут

+

Липовая кислота внутрь 0,025 г  
3 р/сут, 10—14 сут

+

Рибофлавин в/м 0,01 г (1 мл 1% р-ра)  
1 р/сут, 10—14 сут

+

Токоферола ацетат внутрь 50 мг  
3 р/сут, 10—14 сут

**или**

Калия оротат внутрь 0,5 г 3 р/сут,  
10—14 сут

+

Пиридоксаль фосфат внутрь 0,01 г  
3 р/сут, 10—14 сут

+

Сложный органический препарат фо-  
сфора (смесь кальциевых и магниевых  
солей инозитфосфорных кислот)  
внутри 0,25 г 3 р/сут, 10—14 сут

+

Токоферола ацетат внутрь 50 мг  
3 р/сут, 10—14 сут

+

+  
 Фолиевая кислота *внутрь* 0,001 г  
 3 р/сут, 10—14 сут

+  
 Цианокобаламин *в/м* 200 мкг 1 р/сут,  
 10—14 сут.

Комплекс метаболической терапии содержит много витаминов, но заменить его поливитаминами для беременных нельзя, т.к. 1-я схема рассчитана на восстановление цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), а 2-я схема — на нормализацию окислительно-восстановительных процессов. При приеме поливитаминов такой последовательности не наблюдается.

### Иммунная терапия

**Иммунотерапию** применяют у беременных с ПН по показаниям:

Иммуноглобулин человека нормальный *в/в* 50 мл 1 раз в 2 сут на сроке 12—15 нед, 24—27 нед и 36—39 нед беременности (всего 3 курса).

### Профилактика плацентарной недостаточности

Профилактика плацентарной недостаточности у пациенток с привычной потерей плода в анамнезе должна начинаться до беременности путем выявления причин невынашивания, оценки состояния репродуктивной системы супругов и рациональной подготовки с учетом выявленных нарушений.

Профилактика плацентарной недостаточности в **I триместре** помимо лечения основной патологии, обуславливающей невынашивание, включает:

Депротейнизированный гемодериват из крови молочных телят *в/в* капельно 5 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1 р/сут, 5—10 сут, или *внутрь* 200 мг 3 р/сут, 30 сут

+  
 Троксерутин *внутрь* 1 табл. 3 р/сут, 30 сут

+  
 Артишока листьев экстракт 1 табл. 3 р/сут, 30 сут

+  
 Поливитамины *внутрь* 1 табл. 1 р/сут, 30 сут.

Назначают также комплексы метаболической терапии курсами по 5 дней с перерывами в 10 дней.

**I комплекс** (5—6 сут с 8—9-го по 13—14-й день менструального цикла):

Бенфотиамин *внутрь* 0,01 г 3 р/сут, 5—6 сут **или**  
 Кокарбоксилаза *в/м* 100 мг 1 р/сут, 5—6 сут

+  
 Рибофлавин *внутрь* 10 мг 1 р/сут или *в/м* 1 мл 1% р-ра 1 р/сут, 5—6 сут

+  
 Кальция пантотенат *внутрь* 0,1 г 3 р/сут, 5—6 сут

+  
 Липовая кислота *внутрь* 0,025 г 3 р/сут, 5—6 сут

+  
 Витамин Е *внутрь* 0,1 г 3 р/сут, 5—6 сут.

**II комплекс** (с 15-го по 22-й день менструального цикла):

Инозин *внутрь* 200 мг 3 р/сут, 8 сут

+  
 Пиридоксин *внутрь* 0,01 г 3 р/сут, 8 сут

+  
 Фолиевая кислота *внутрь* 0,01 г 3 р/сут, 8 сут

+  
 Смесь кальциевых и магниевых солей инозитфосфорных кислот *внутрь* 0,25 г 3 р/сут, 8 сут

+  
 Оротовая кислота, калиевая соль *внутрь* до еды 0,5 г 3 р/сут, 8 сут

+  
 Витамин Е *внутрь* 0,1 г р/сут, 8 сут.

**При артериальной гипотонии** показано назначение комбинированного средства, содержащего янтарную и лимонную кислоты, которое повышает АД в среднем на 10 мм рт. ст.:

Янтарная кислота/лимонная кислота 1 табл. 2 р/сут (утром и днем), 10 сут с перерывом 10 сут.

Во **II и III триместрах** беременности помимо лечения основных причин невынашивания может быть рекомендована терапия в чередующем режиме:

Депротейнизированный гемодериват из крови молочных телят *в/в* капельно

5 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1 раз в 2 сут, 5 сут

+

Гексобендин/этамиван/этофиллин  
в/в капельно 2 мл в 200 мл 0,9% р-ра  
натрия хлорида 1 раз в 2 сут, 5 сут.

Для лечения гипотрофии плода применяются:

Р-ры аминокислот в/в капельно  
500 мл, 1 р/сут, 5—10 сут.

При недостаточной эффективности терапии плацентарной недостаточности может быть рекомендован **плазмаферез**. При проведении плазмафереза используются коллоидные растворы — гидроксипроксиэтилкрахмал; декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000; альбумин; поливидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат и др.

коагуляции, наличии опухолей, гемангиом, заболеваниях крови.

## Прогноз

Своевременная диагностика плацентарной недостаточности, правильное и грамотное ведение этих беременных позволят пролонгировать беременность до срока рождения жизнеспособного плода с благоприятным перинатальным исходом.

Выбор срока родоразрешения должен основываться на совокупности диагностических тестов. При досрочном родоразрешении необходимо принимать во внимание наличие условий для интенсивной и реанимационной помощи новорожденным.

## Литература

### Оценка эффективности лечения

В связи с большими компенсаторными возможностями плаценты ПН поддается терапевтической коррекции. Оценка эффективности лечения основана на результатах клинико-лабораторных исследований, исследований гормональной, транспортной, белоксинтезирующей функции плаценты, оценки состояния плода по данным функциональных методов.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение **β-миметиков** может привести к нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы беременной в виде тахикардии, артериальной гипотонии, возможен тремор пальцев рук, озноб, тошнота и рвота, головная боль, повышенная возбудимость.

### Ошибки и необоснованные назначения

Применение гепарина натрия не показано при непереносимости ЛС, исходной гипо-

1. *Актуальные проблемы невынашивания беременности: Цикл клинических лекций. Под ред. В.М. Сидельниковой. 2001.*
2. Демидов В.Н., Розенфельд Б.Е. Гипотрофия плода и возможности ее ультразвуковой диагностики. *Пробл. репрод.*, 1998; 4: 11—18.
3. Милованов А.П. Патология системы мать — плацента — плод: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999.
4. Радзинский В.Е., Смалыко П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. М.: Изд-во Рос. университета дружбы народов, 2001.
5. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А. и др. Плацентарная недостаточность. М.: Медицина, 1991.
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002.
7. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Бавев О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение. *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.*, 2003; 2: 53—63.
8. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М., 2003.
9. Федорова М.В., Калашишникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. М.: Медицина, 1986.

## Глава 22. Железодефицитная анемия и беременность

### Указатель описаний ЛС

#### Коллоидные растворы

Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000  
 Дефероксамин  
 Эпозтин альфа  
*Эпокрин* .....1052

#### Противоанемические ЛС

Железа (III) гидроксид полимальтозат  
 Железа глюконат/меди глюконат/марганца глюконат  
*Тотема* .....1031  
 Железа протеин сукциниллат  
 Железа сульфат  
 Железа сульфат/аскорбиновая кислота  
*Тардиферон* .....1029  
*Сорбифер Дурулес*  
 Железа сульфат/фолиевая кислота  
*Гино-Тардиферон* .....947  
 Железа сульфат/фолиевая кислота/цианокобаламин/аскорбиновая кислота  
*Ферро-Фольгамма* .....1041  
 Феррамид  
 Ферроцерон

**Анемия** — патологическое состояние, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина и в подавляющем большинстве случаев числа эритроцитов в единице объема крови.

Железодефицитная анемия (ЖДА) при беременности — состояние, обусловленное снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо в связи с увеличением объема циркулирующей крови и потребности в микроэlemente, снижением его депонирования, высоким темпом роста организма плода. Это одно из наиболее распространенных осложнений при беременности, оказывающих неблагоприятное влияние на течение гестационного процесса, родов, состояние плода и новорожденного.

### Эпидемиология

По данным ВОЗ, частота ЖДА у беременных в разных странах колеблется от 21 до 80%, если судить по уровню гемоглобина, и от 49 до 99% — по уровню сывороточного железа. В экономически слаборазвитых странах частота ЖДА у беременных достигает 80%. В странах с высоким уровнем жизни населения и более низкой рождаемостью ЖДА диагностируют у 8—20% беременных.

В последние годы наблюдается увеличение частоты ЖДА среди беременных без тенденции к снижению. По данным Минздрава РФ, с 1999 г. ЖДА выявляется у более 40% беременных.

### Классификация

Существует несколько классификаций, основанных на этиологических, патогенетических и гематологических признаках.

В абсолютном большинстве (98—99%) случаев анемия у беременных является следствием железодефицитных состояний.

Различают следующие **стадии дефицита железа (ДЖ)**:

- **предлатентный ДЖ**, при котором истощаются запасы железа в депо, но поступление его для гемопоэза не снижается;

- **латентный ДЖ**, характеризующийся полным истощением запасов железа в депо, снижением уровня ферритина в сыворотке крови, повышением общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и уровня трансферрина.

Экспертами ВОЗ принята следующая классификация анемии у беременных:

- анемия легкой степени тяжести — концентрация Hb в крови от 100 до 109 г/л;
- умеренно выраженная анемия — концентрация Hb в крови от 80 до 99 г/л;
- тяжелая анемия — концентрация Hb в крови менее 80 г/л.

**По времени возникновения ЖДА** различают: ЖДА, возникшую во время беременности, и ЖДА, существовавшую до ее наступления.

Чаще всего наблюдаются анемии, возникшие при беременности. У большинства женщин к 28—30-недельному сроку физиологически протекающей беременности развивается анемия, связанная с неравномерным увеличением объема циркулирующей плазмы крови и объема эритроцитов. В результате показатель гематокрита снижается с 0,4 до 0,32, количество эритроцитов уменьшается с 4 до  $3,5 \times 10^{12}$ /л, концентрация гемоглобина — со 140 до 110 г/л (от I до III триместра). Подобные изменения картины красной крови, как правило, не отражаются на состоянии и самочувствии беременной. Истинная анемия беременных сопровождается типичной клинической картиной и влияет на течение беременности и родов. По сравнению с анемией, развившейся до беременности, анемия беременных протекает тяжелее, поскольку представляет собой осложнение, подобное гестозу (гемогестоз, по терминологии Д.Я. Димитрова, 1980). При наличии у женщины анемии, возникшей до наступления беременности, организм, как правило, успевает адаптироваться.

## Этиология

Во время беременности расходование железа резко повышается на потребности плода и плаценты, кровопотерю при

родах и лактацию. Баланс железа в этот период находится на грани дефицита, и различные факторы, уменьшающие поступление или увеличивающие расход железа, могут приводить к развитию ЖДА.

К числу **ведущих причин развития ЖДА у беременных** относят следующие:

- дефицит железа, связанный с утилизацией железа на нужды фетоплацентарного комплекса, и повышенный расход железа, направленный на увеличение массы циркулирующих эритроцитов;
- снижение содержания железа в пище, что связано со способом обработки пищи и с отсутствием в рационе достаточного количества сырых овощей и фруктов, белков животного происхождения (молока, мяса, рыбы);
- недостаток необходимых для усвоения железа витаминов (аскорбиновой кислоты и др.);
- заболевания печени (гепатоз, тяжелый гестоз), при которых нарушаются процессы депонирования ферритина и гемосидерина, а также развивается недостаточность синтеза белков, транспортирующих железо;
- частые роды с короткими интервалами между беременностями;
- ранние гестозы, препятствующие всасыванию в ЖКТ элементов железа, магния, фосфора, необходимых для кроветворения;
- многоплодие;
- лактация;
- хронические инфекционные заболевания;
- загрязнение окружающей среды химическими веществами, пестицидами, высокая минерализация питьевой воды препятствуют усвоению железа из пищевых продуктов.

## Патогенез

Развитие ЖДА при беременности является следствием нарушения равновесия между повышенным расходом железа и его поступлением в организм. Биологическая значимость железа опре-

деляется его участием в тканевом дыхании. В связи с этим для ЖДА беременных характерны тканевая гипоксия и связанные с этим осложнения.

При ЖДА снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, что приводит к нарушению синтеза гемоглобина. Гемоглобин обеспечивает связывание, транспорт и передачу кислорода.

При дефиците железа у беременных возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Поскольку при беременности потребление кислорода увеличивается на 15—33%, это усугубляет развитие гипоксии.

У беременных с тяжелой ЖДА развивается не только тканевая и гемическая гипоксия, но и циркуляторная, обусловленная развитием дистрофических изменений в миокарде, нарушением его сократительной способности, развитием гипокинетического типа кровообращения.

Изменения при ЖДА, приводящие к обменным, волевым, гормональным, иммунным нарушениям у беременных, способствуют развитию акушерских осложнений, частота которых находится в прямой зависимости от степени тяжести анемии.

Потери железа при каждой беременности, при родах и за время лактации составляют 700—900 мг (до 1 г) железа. Организм в состоянии восстановить запасы железа в течение 4—5 лет. Если женщина повторно рождает раньше этого срока, у нее неизбежно развивается анемия.

## Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления железодефицитных состояний зависят от степени дефицита железа, скорости его развития и включают симптомы анемии и тканевого дефицита железа (сидеропении).

В легких случаях анемии общие симптомы могут отсутствовать, т.к. компенса-

торные механизмы (усиление эритропоеза, активация функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем) обеспечивают физиологическую потребность тканей в кислороде.

Клиническая симптоматика появляется обычно при анемии средней тяжести и нарастает при тяжелой анемии. Она обусловлена неполным обеспечением кислородом тканей и проявляется следующими жалобами:

- общая слабость, быстрая утомляемость;
- головокружение, головные боли, шум в ушах;
- сердцебиение, неприятные ощущения в области сердца;
- одышка;
- обмороки;
- бессонница;
- извращение вкусовых ощущений;
- нарушение глотания с ощущением инородного тела в гортани (синдром Пламмера—Винсона).

При объективном обследовании больных обнаруживаются:

- бледность кожных покровов и слизистых оболочек;
- сухость кожи, появление на ней трещин;
- возможна легкая желтизна рук и носогубного треугольника вследствие нарушения обмена каротина при дефиците железа;
- мышечная слабость;
- ангулярный стоматит, хейлит («заеды»), атрофия сосочков языка;
- утолщение и ломкость ногтей;
- сухость, ломкость и выпадение волос;
- жжение и зуд вульвы.

Все эти признаки нарушения трофики эпителиальных тканей связаны с тканевой сидеропенией и гипоксией.

При длительной анемии возможны нарушения функций различных паренхиматозных органов, развивающиеся в результате дистрофических процессов, которые обусловлены хронической гипоксией. Изменения функции различных органов и систем при ЖДА являются следствием не столько малокровия, сколько тканевого дефицита железа. Доказательством этого служит несоот-

ветствие тяжести клинических проявлений болезни и степени анемии и появление их уже в стадии скрытого дефицита железа.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Большое значение в диагностике анемии имеет **лабораторное исследование крови** и определение:

- концентрации гемоглобина;
- количества эритроцитов, величины и насыщенности их гемоглобином;
- цветового показателя;
- гематокрита (снижение гематокрита до 0,3 и меньше);
- концентрации железа в плазме крови (в норме 13—32 мкмоль/л);
- ОЖСС;
- насыщения трансферрина (НТ) железом;
- полное морфологическое исследование крови с определением количества ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитограммы.

По мере развития заболевания концентрация железа в сыворотке крови снижается, ОЖСС увеличивается, в результате НТ железом снижается до менее 16% (в норме 35—50%). Показатель гематокрита снижается до 0,3 и ниже.

#### Критерии ЖДА у беременных:

- концентрация гемоглобина в крови менее 110 г/л;
- цветовой показатель менее 0,85;
- микро- и анизоцитоз;
- средний диаметр эритроцитов менее 6,5 мкм;
- ОЖСС более 64,4 мкмоль/л, сывороточное железо менее 12,6 мкмоль/л, НТ менее 16%.

В настоящее время **наиболее информативным гематологическим параметром ЖДА** принято считать **уровень сывороточного ферритина** (в норме 32—35 мкг/л), который служит индикатором дефицита железа в организме (при ЖДА 12 мкг/л и менее). Ферритин сыворотки определяют с помощью радиоиммунного метода. Однако содержание сывороточного ферритина не всегда отражает запасы же-

леза, т.к. оно зависит также от скорости высвобождения ферритина из тканей и плазмы.

Тяжесть клинического течения анемии принято определять по уровню гемоглобина в периферической крови.

### Клинические рекомендации

При выявлении причины развития ЖДА основное лечение должно быть направлено на ее устранение (лечение энтерита, коррекция алиментарной недостаточности и др.).

Лекарственные препараты железа являются средством выбора для коррекции дефицита железа и уровня гемоглобина у больных ЖДА. Им следует отдавать предпочтение перед пищевыми продуктами, содержащими железо.

В большинстве случаев для коррекции дефицита железа в отсутствие специальных показаний препараты железа следует назначать внутрь. Парентеральный путь введения препаратов железа у большинства беременных без специальных показаний следует считать нецелесообразным.

При лечении ЖДА не рекомендуется производить гемотрансфузии без жизненных показаний вследствие высокого риска инфицирования беременной. Переливание эритроцитов также связано с риском иммунизации организма отсутствующими у него антигенами. Критерием жизненных показаний к гемотрансфузии является не уровень гемоглобина, а состояние гемодинамики больной.

### Антианемическая терапия

Эксперты ВОЗ рекомендуют использовать:

- **пероральные ЛС** (удобство применения, лучшая переносимость);
- препараты  $\text{Fe}^{2+}$ , а не  $\text{Fe}^{3+}$  (лучшая абсорбция);
- **сульфат железа** —  $\text{FeSO}_4$  (лучшая абсорбция, эффективность, дешевизна);
- **препараты с замедленным выделением  $\text{Fe}^{2+}$**  (лучшая абсорбция, лучшая переносимость).

Поступающее в организм лекарственное железо депонируется в виде ферритина



и гемосидерина, лишь затем мобилизуясь для образования Нв. Суточная доза  $\text{Fe}^{2+}$  для профилактики и лечения легкой формы заболевания составляет 50—60 мг. Для лечения выраженной анемии — 100—120 мг  $\text{Fe}^{2+}$ . Ежедневный прием препаратов предпочтительней, чем еженедельный.

С успехом применяются для лечения и профилактики ЖДА у беременных и кормящих матерей комплексные средства, содержащие витамины и микроэлементы:

*Железа глюконат/меди глюконат/марганца глюконат внутрь в виде р-ра взрослым: 100—200 мг железа в сутки, подросткам из расчета 5—7 мг/кг массы тела в сутки в 2—4 приема.*

В последние годы в практику входят неионные соединения  $\text{Fe}^{3+}$  на основе гидроксиполимальтозного комплекса, близкие к естественным соединениям Fe с ферритином. Они обеспечивают активное всасывание  $\text{Fe}^{3+}$  из кишечника в кровь с помощью транспортного белка, предотвращая свободную диффузию по градиенту концентрации, т.е. прооксидантный стресс. Это уменьшает частоту побочных эффектов. Накопление опыта применения с учетом фармакоэкономики позволит более точно определить их место в системе рациональной фармакотерапии.

**Препараты железа для парентерального введения** следует использовать по специальным показаниям:

- неэффективность пероральной терапии тяжелой формы ЖДА;
- нарушение всасывания железа при заболеваниях ЖКТ;
- индивидуальная непереносимость солей железа;
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Это связано с тем, что препараты для парентерального введения могут вызывать аллергические реакции вплоть до анафилактического шока из-за значительного количества быстро ионизируемого железа в отсутствие необходимого содержания трансферрина, способного его связывать.

Для парентерального введения применяют **препараты трехвалентного железа.**

Курсовую дозу препарата железа для парентерального введения вычисляют для конкретного больного по формуле:

**Масса тела больного (кг) × концентрация гемоглобина в крови (г/100 мл) × 2,5.**

Учитывая прооксидантное и лизосомотропное действие препаратов железа, их парентеральное введение необходимо сочетать с применением плазмозамещающих растворов, которые позволяют защитить клетку и избежать перегрузки макрофагов железом:

*Железа полиизомальтозат в/м 100 мг (2 мл) 1 р/сут, до нормализации уровня гемоглобина*

+

*Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000 в/в 400 мл 1 р/нед, до нормализации уровня гемоглобина.*

После нормализации уровня гемоглобина рекомендуется продолжить принимать антианемические препараты внутрь в профилактических дозах в течение 6 месяцев. Кроме того, необходимо назначение сбалансированной **диеты**, в которой в достаточном количестве и в оптимальных сочетаниях содержатся необходимые пищевые ингредиенты, в т.ч. достаточное количество железа и белка. Максимальное количество железа, которое может всосаться из пищи, составляет 2,5 мг/сут. Энергетическая ценность пищи должна быть увеличена на 10% за счет белков, фруктов, овощей. Мясо содержит железа больше, чем печень. Потребление жиров следует ограничить, т.к. они снижают желудочную секрецию и процессы всасывания железа в кишечнике.

### Профилактика железодефицитной анемии

Профилактика анемии прежде всего требуется беременным с высоким риском развития данного заболевания. К ним относятся:

- женщины, ранее болевшие анемией;
- женщины с хроническими инфекционными заболеваниями или хроническими заболеваниями внутренних органов;
- многорожавшие женщины;
- беременные с уровнем гемоглобина в I триместре менее 120 г/л;
- беременные с многоплодием;

- беременные с явлениями гестоза;
- женщины, у которых в течение многих лет менструации продолжались более 5 дней.

Профилактика заключается в назначении небольшой дозы препаратов железа в течение 4—6 месяцев, начиная с 12—14-й недели беременности.

Профилактика ЖДА беременных способствует созданию у новорожденных более высоких запасов железа, предотвращая развитие дефицита железа и анемии у грудных детей.

### Оценка эффективности лечения

Эффект от лечения препаратами железа наступает постепенно, в связи с чем терапия должна быть длительной. Повышение уровня ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз) отмечается на 8—12-й день при адекватном назначении препаратов железа в достаточной дозе, концентрации гемоглобина — к концу 3-й недели. Нормализация показателей красной крови наступает только через 5—8 недель лечения. Однако общее состояние больных улучшается гораздо раньше.

Наилучшим образом эффективность лечения контролируется по уровню трансферрина и ферритина сыворотки крови.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении высоких доз препаратов железа вероятно возникновение различных диспепсических явлений, к которым и без того склонны беременные.

При в/в введении препаратов железа возможны выраженные аллергические реакции, поэтому препараты следует вводить только в условиях стационара.

Избыточное введение препаратов железа может привести к гемосидерозу (почек, печени, сердца), особенно при его парентеральном применении. При перегрузке железом для его выведения используют комплексобразующее соединение дефероксамин в дозе до 500 мг/сут.

### Ошибки и необоснованные назначения

- Проведение диагностики железодефицитной анемии на фоне приема препаратов железа — уровень сывороточного железа будет недостоверным, поэтому требуется отмена препаратов на 7 дней.
- Назначение препаратов железа при отсутствии дефицита железа (возможна «анемия разведения» за счет гиперволемии).
- Недостаточная дозировка и длительность терапии.
- Отмена препарата после нормализации уровня Нб.
- Необоснованное назначение парентеральных препаратов.

### Прогноз

На фоне нелеченой истинной ЖДА беременных у 40% женщин выявляются различные осложнения беременности в 2—3 раза чаще, чем в популяции (угроза прерывания беременности, самопроизвольные выкидыши, фетоплацентарная недостаточность, гестозы и др.). При тяжелых нарушениях возможно развитие преждевременной отслойки плаценты, кровотечений в родах и послеродовом периоде.

### Литература

1. Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И. Новые подходы к терапии анемии гестационного периода (обмен мнениями). *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.*, 1993; 6: 13—16.
2. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Е., Сопоева Ж.А. Коррекция железодефицитных состояний у беременных с гестозом. *Пробл. репрод.*, 2002; 6: 30—34.
3. Вахрамеева С.Н., Денисова С.Н., Хотимченко С.А., Алексеева И.А. Латентная форма железодефицитной анемии беременных женщин и состояние здоровья их детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.*, 1996; 3: 26—30.

4. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М., 2001; 36—94.
5. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. Рус. мед. журн., 1997; 5: 1234—1242.
6. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. М.: Медицина, 1981.
7. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Калашникова Г.В. и др. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии. Клин. фармакол. и тер., 2000; 2: 88—91.
8. Лосева М.И., Сазонова О.В., Зюбина Л.Ю. и др. Методика раннего выявления и лечения пациентов с железодефицитными состояниями. Тер. арх., 1989; 7: 36—40.
9. Beaufriere B., Bresson J.L., Briend A., et al. Iron and pregnancy. Arch Pediatr 1995; 1: 1209—1218.
10. Conrad M.E. Iron Overloading Disorders and Iron Regulation. Seminars in Hematology. W.B. Saunders Company 1998; 1: 1—4.
11. Cook J.D., Skikne B.S., Baynes R.D. Iron deficiency: the global perspective. Adv Exp Med Biol 1994; 356: 219—228.
12. Frewin R., Henson A., Provan D. Iron deficiency anaemia. BMJ 1997; 314: 360—363.



## Гино-Тардиферон® в лечении анемии беременных

По статистическим данным, у 20—30% женщин детородного возраста наблюдается скрытый дефицит железа, почти у 10% диагностируется железодефицитная анемия. За одну менструацию женщина теряет до 25 мг железа, а при обильных и длительных менструациях с кровью выделяется 50—250 мг железа. В конце беременности практически у всех женщин имеется скрытый дефицит железа, причем у трети из них развивается железодефицитная анемия (Дробинский А.). По данным ВОЗ, частота железодефицитной анемии у беременных в разных странах колеблется от 21 до 80%. В России в связи с падением уровня жизни населения частота этой формы анемии за последние 10 лет увеличилась в 6,3 раза. Например, в Москве это заболевание встречалось у 38,9% беременных (Шехтман М.М.).

Роль железа в организме многообразна, что связано с его участием в большом количестве окислительно-восстановительных реакций. Однако его основная функция — связывание и транспорт кислорода в составе гемоглобина эритроцитов к органам и тканям. Организм взрослого человека содержит 3—5 г железа в связанной форме, 70% из которого содержится в гемоглобине. Из желудочно-кишечного тракта железо абсорбируется только в двухвалентном состоянии, перевод в которое обеспечивается органическими кислотами, в частности аскорбиновой. Основная доля абсорбированного железа в составе транспортного белка-трансферрина переносится к костному мозгу, где оно используется для синтеза гемоглобина. В тканях железо депонируется в форме ферритина (Мага М.).

Развитие дефицита железа в организме имеет четкую стадийность. Выделяют следующие последовательно развивающиеся стадии: латентный дефицит же-

леза и собственно железодефицитная анемия. Латентный дефицит железа в организме — скрытая форма дефицита железа, т.к. эта стадия не имеет клинических проявлений. Характеризуется истощением тканевых запасов железа — ферритина. При этом уровень транспортного фонда железа (трансферрин) и гемоглобин остаются в пределах возрастных нормативов (Соколова М.Ю., Петрова С.Б.).

Железодефицитная анемия (ЖДА) — одно из наиболее частых экстрагенитальных заболеваний у беременных, при котором снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо. В результате нарушается образование гемоглобина, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях (Вахрамеева С.Н. и соавт.).

Для железодефицитной анемии беременных характерны тканевая гипоксия и вызываемая ею патология. При дефиците железа у беременных возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Поскольку при беременности потребление кислорода увеличивается на 15—33%, это усугубляет развитие гипоксии. У беременных с тяжелой степенью железодефицитной анемии развивается и циркуляторная гипоксия, обусловленная развитием дистрофических изменений в миокарде, нарушением его сократительной способности, развитием гипокинетического типа кровообращения (Cuervo L.G., Mahomed K.). При анемии в миометрии и плаценте развиваются дистрофические процессы. Анемия осложняет течение беременности и родов, влияет на развитие плода. Даже при латентной форме ЖДА у 59% женщин отмечено неблагоприятное течение беременности в виде угрозы ее прерывания и гестоза.

Лечить железодефицитную анемию следует в основном препаратами для внутреннего применения. При пероральном применении железосодержащих лекарств нередки побочные реакции, в частности, со стороны органов пищеварения, которые наблюдаются у 20% больных. Обычно это диспепсические явления, которые менее выражены, если принимать таблетки во время еды, а не до нее, но в этом случае железо хуже всасывается.

Лечение препаратами железа должно быть длительным. Подъем ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз) отмечается на 8—12-й день, содержание гемоглобина — к концу 3-й недели. Нормализация тканевых запасов железа наступает только через 5—8 недель лечения (Mara M., Eretova V., Zivny J., et al.). Однако общее состояние больных улучшается гораздо раньше.

Не следует прекращать лечение препаратами железа после нормализации содержания гемоглобина и эритроцитов. Путем определения ферритина сыворотки и другими методами установлено, что нормализация гемоглобина еще не означает нормализации запасов железа в организме, поэтому необходимо продолжение лечения для восстановления этих запасов. С этой целью рекомендуют не прекращать лечение, а только уменьшить вдвое дозу того препарата, который принимала больная. Такой курс продолжается 3 месяца. Однако у женщин, которые имеют склонность к анемизации и теряют значительное количество железа вследствие обильных менструаций, целесообразно еще полгода принимать небольшие дозы лекарственных средств в течение 6—7 дней после окончания менструации (Соколова М.Ю., Петрова С.Б.).

Фолиевая кислота (ФК), как и железо, играет важную роль во многих физиологических процессах. ФК — это группа витаминов, главным представителем которых является птероил-глутаминовая кислота. Фолиевая кислота участвует в синтезе ряда аминокислот и компонентов ДНК. Во время беременности, когда происходит

интенсивное новообразование клеток, значение фолиевой кислоты резко возрастает. Участие ФК в пуриновом обмене определяет значение ее для нормального роста, развития и пролиферации тканей, в частности, для процессов кроветворения и эмбриогенеза.

Дефицит ФК неблагоприятно влияет на течение беременности и на развитие плода. Достаточный ее уровень необходим прежде всего для нормального развития плода. У женщин, испытывающих дефицит фолиевой кислоты, вероятность рождения ребенка с гипотрофией и сниженным запасом фолиевой кислоты возрастает. Дефицит ФК может явиться причиной недоношенности, психической неполноценности новорожденного.

Эксперты ВОЗ рекомендуют для проведения эффективной профилактики анемии ежедневно принимать 60 мг элементарного железа и 250 мкг фолиевой кислоты, причем в случае лечения уже имеющейся анемии эту дозу необходимо удвоить. Во всех случаях предпочтительнее использование комбинированных пероральных препаратов железа и фолиевой кислоты с пролонгированным высвобождением железа (Draganski K.).

Этим требованиям оптимально соответствует препарат **Гино-Тардиферон®** («Пьер Фабр Медикамент», Франция). Гино-Тардиферон® был специально создан для профилактики и лечения дефицита железа и фолиевой кислоты во время беременности и лактации (Metzger K.H.). Каждая таблетка содержит 80 мг Fe<sup>++</sup> и 350 мкг фолиевой кислоты, а также аскорбиновую кислоту и мукопротеозу. Мукопротеоза обеспечивает замедленное выделение ионов Fe<sup>++</sup> из таблетки, что позволяет защитить слизистую пищеварительного тракта от воспалительной реакции, которая является основным побочным эффектом пероральных железосодержащих препаратов. Кроме того, при медленном поступлении Fe<sup>++</sup> достигается более высокий уровень его всасывания.

Соколова М.Ю., Петрова С.Б. (2003) применяли Гино-Тардиферон® у 50 беремен-

ных женщин по 2 таблетки в сутки в течение 2 месяцев во II—III триместрах беременности. Все гематологические показатели возросли и достигли нормального уровня. Через 2 месяца гемоглобин увеличился в среднем на 13 г/л, количество эритроцитов — на 500 тысяч, гематокрит — на 5%, железо сыворотки — на 6,8 мкмоль/л, содержание фолиевой кислоты — на 30 ммоль/л. К концу лечения гемоглобин равнялся в среднем 118,6 г/л, количество эритроцитов достигло 3,9 млн, гематокрит увеличился до 37%, сывороточное железо стало равным 24,3 мкмоль/л, а содержание фолиевой кислоты — 63,5 ммоль/л. Побочные явления отмечались только у трех больных в виде изжоги, тошноты или диареи, из-за которых лечение пришлось прекратить и перейти на парентеральное введение препаратов железа.

Баев О.Р. и Муратов И.Р. при лечении Гино-Тардифероном® 56 беременных с железодефицитной анемией наблюдали быстрое клиническое улучшение на фоне ликвидации дефицита железа в организме и восстановления уровня гемоглобина, снижение частоты гестоза, фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов и аномалий родовой деятельности. Улучшались также перинатальные исходы и частота оперативного родоразрешения.

Таким образом, Гино-Тардиферон® является оптимальным препаратом для профилактики и лечения фолиево-железодефицитных состояний у беременных. На фоне использования Гино-Тардиферона® происходит быстрый рост уровня гемоглобина, количества эритроцитов, гематокрита, сывороточного железа и фолиевой кислоты. Гино-Тардиферон® обладает хорошей переносимостью, что позволяет использовать его длительный период времени.

## Литература

1. Баев О.Р., Муратов И.Р. Опыт применения препарата Гино-Тардиферон для лечения железодефицитной анемии беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2004; 3: 92—94.
2. Вахрамеева С.Н., Денисова С.И., Хотимченко С.А. и др. Латентная форма железодефицитной анемии беременных женщин и состояние здоровья их детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 1996; 41 (3): 26—30.
3. Дробинский А. Анализ рынка железосодержащих препаратов. *Экономический вестник фармации*, 2002; 7: 37—43.
4. Соколова М.Ю., Петрова С.Б. Железодефицитная анемия у беременных и ее лечение Гино-Тардифероном. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2003; 2 (4): 71—74.
5. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность. *Гинекология*, 2004; 6 (4): 204—210.
6. Cuervo L.G., Mahomed K. Treatments for iron deficiency anemia in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library. Issue 4. Oxford: Update Software 2002.*
7. Draganski K. Clinical evaluation of Tardiferon, a new depot preparation. *Wien Med. Wochenschr.* 1977; 127: 714—717.
8. Mara M. Changes in markers of anemia and iron metabolism and how they are influenced. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2001; 80: 142—148.
9. Mara M., Eretova V., Zivny J., et al. Anemia and its treatment with peroral anti-anemia agents in women during the postpartum period. *Ctska Gynecol.* 1999; 64: 153—158.
10. Metzger K.H. A new oral iron preparation with a new concept. *Fortschr. Med.* 1978; 96: 779—782.



## Железодефицитная анемия — лечение<sup>1</sup>

Дефицит железа относится к наиболее распространенным в мире патологическим состояниям. Среди всех анемий удельный вес железодефицитной анемии (ЖДА) составляет 70—80%. По данным ВОЗ, ЖДА выявляется у 1,8 млрд обитателей нашей планеты, а дефицит железа определяют у каждого третьего жителя земли (3,6 млрд человек).

Согласно данным литературы, 85% детей раннего возраста и более 30% школьного возраста страдают дефицитом железа. У девочек-подростков наиболее часто дефицит железа определяется в период скачка роста (пубертатный спурт), менархе и при злоупотреблении редуцированными диетами (вегетарианство, преднамеренное голодание, обедненный железосодержащими продуктами рацион питания).

У большинства людей, особенно у детей и женщин, дефицит железа протекает латентно и выявляется только при анализе электролитного состава плазмы крови. Однако у 12—20% людей недостаточность железа приводит к нарушению эритропоэза с уменьшением эритроцитарной массы и вызывает развитие метаболических, иммунных и гистохимических повреждений. Железо является незаменимым микроэлементом, участвующим в транспорте кислорода (миоглобин, гемоглобин) и формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксиллазы, супероксиддисмутазы). От суммарного содержания железа в плазме крови зависит уровень жизненно важных железосодержащих депо-комплексов: трансферрина, ферритина, гемосидерина, сидерохромов и лактоферрина. Дисбаланс или хроническая недостаточность железа в организме способствуют повышен-

ному накоплению токсических металлов в нервной системе.

Согласно данным М.Д. Роуз и Н. Берлинер, ЖДА является не только одним из наиболее важных признаков заболевания, но нередко оказывается причиной возникновения вегетативной лабильности, развития расстройств пищеварения, сна и сердечно-сосудистой системы, повышения восприимчивости к инфекциям, снижения интеллекта.

Железо в организм человека поступает в виде труднорастворимого трехвалентного элемента, связанного с протеином. Количество железа, поступающего в составе смешанной пищи при полноценном рационе питания, составляет 10—15 мг, из которых только 1—1,5 мг усваивается организмом. Этого малого количества, однако, хватает для компенсации среднесуточной потребности в железе у человека. Организм человека содержит от 4 до 5 г железа в форме геминовых (гемоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза) и негеминовых (ферритин, в т.ч. сывороточное железо, и гемосидерин) соединений. При повышенной потребности в железе его дефицит начинает восполняться за счет запасного, затем транспортного фонда и лишь на последнем этапе за счет железа гемоглобина. Нарушение физиологических условий обмена железа, например, во время менструаций или маточных кровотечений, при беременности, родах и последующей лактации приводит к возникновению острого или хронического дефицита железа и развитию железодефицитной анемии.

Всасывание железа зависит от его биодоступности и от активности желудочно-кишечной секреции. Железо в легкоусвояемой форме содержат продукты животного происхождения (мясо, печень, сердце, яичный желток). Кислоты, фруктоза, никотинамид, сорбит, цистеин усиливают всасывание железа, переводя его в легко-

<sup>1</sup> Автор: Серов В.Н., Вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАМН, профессор.

усвояемую двухвалентную форму. Танины, оксалаты, фосфаты, некоторые консерванты, антацидные препараты и антибиотики тетрациклинового ряда, наоборот, тормозят абсорбцию железа.

Согласно современной классификации, в структуре ЖДА выделяют 3 стадии заболевания, соответствующие 3 этапам обеднения организма железом.

При первой — прелатентной стадии дефицита железа имеется снижение запасов железа (уровня ферритина), необходимого для нормального течения процессов эритропоэза, при том что лабораторные показатели свидетельствуют о нормальном содержании гемоглобина, сывороточного железа и тканевого фонда железа (гемосидерина, сидерохрома).

Вторая — латентная стадия дефицита железа характеризуется снижением уровня гемоглобина в пределах 110—120 г/л, гипохромией, пойкилоцитозом, анизоцитозом, уменьшением цветового показателя, снижением уровня сывороточного железа ниже отметки 9 мкмоль/л и уровня ферритина — ниже 12 мкг/л.

Третья стадия дефицита возникает при снижении гемоглобинового фонда железа и обуславливает появление клинических симптомов, поэтому в практике обозначается железodefицитной анемией. Показатели тканевого обмена железа при ЖДА свидетельствуют о выраженном снижении запаса микроэлемента в организме человека. ЖДА имеет 3 степени тяжести, которые дифференцируются с учетом уровня гемоглобина. Содержание эритроцитов при ЖДА менее показательно, т.к. в практике достаточно часто выявляются случаи гипохромной анемии при нормативных значениях эритроцитов. При легкой степени анемии содержание гемоглобина колеблется от 90 до 110 г/л. При средней степени тяжести заболевания уровень гемоглобина снижается до 90—70 г/л, а при тяжелой степени — падает ниже отметки 70 г/л.

Дефицит железа приводит к появлению обычных для всех анемий симптомов: бледности кожных покровов и видимых слизистых оболочек, усиленного сердцеби-

ения, шума в ушах, головной боли, слабости, головокружения. К редким, но более специфическим симптомам относятся извращение аппетита и пристрастие к необычным запахам, к поеданию мела, крахмала, глины, льда, а также выпадение волос, голубое окрашивание склер и др. Недостаток железа может стать причиной глоссита, ангулярного стоматита и эзофагита.

Российский фармацевтический рынок предлагает широкий спектр железосодержащих препаратов с антианемическим эффектом, которые могут применяться как у взрослых больных, так и у детей.

Целью железотерапии является обеспечение тканей, исполняющих роль депо, оптимальным количеством железа, что возможно только при сочетании максимальной абсорбции микроэлемента с минимумом побочных реакций от его попадания в организм. Уровень абсорбции зависит от валентности железа, входящего в состав препарата. Трехвалентное железо трудно всасывается при пероральном приеме, поэтому чаще используется в препаратах для парентерального введения. Большинство препаратов для перорального применения содержит двухвалентное железо в соединении с сульфатом, что позволяет обеспечить наибольшую способность солевого соединения к всасыванию при минимальной его токсичности. Необходимо, чтобы суточная доза двухвалентного железа составляла 100—300 мг, что следует учитывать при выборе препарата. В ряду таких препаратов Сорбифер Дурулес занимает наиболее выгодное положение, т.к. в каждой таблетке препарата содержится 320 мг сульфата железа (соответствует 100 мг двухвалентного железа) в комплексе с аскорбиновой кислотой, усиливающей всасывание железа.

Требованиями к применению препаратов железа являются достаточная биодоступность, высокая безопасность, хорошие органолептические характеристики, удобство применения, выгодное соотношение цены и качества. Этим условиям полностью соответствует Сорбифер Дурулес. Препарат можно применять в количестве 1—2 табле-



ток в сутки. Возможность замедленного высвобождения железа при попадании препарата в верхний отдел кишечника обеспечивает постоянство плазменной концентрации препарата и снижает частоту побочных реакций (тошнота, рвота, дискинезия кишечника). Достоинством препарата является доступная цена при высокой эффективности его применения.

Не менее 10% женщин детородного возраста болеют ЖДА, около 30% женщин имеют скрытый дефицит железа.

Частота анемии у женщин объясняется кровопотерей при нормальной менструации, повышенными кровопотерями при миоме, эндометриозе, функциональных меноррагиях, затратах железа во время беременности, родов, лактации.

При нормальных менструациях теряется 30—50 мл крови (15—25 мг железа), при обильных менструациях кровопотеря достигает 70—120 мл крови (30—50 мг железа). С пищей в сутки поступает 2—2,5 мг железа, усваивается 1—1,5 мг.

Частота железодефицитных состояний у беременных от 21 до 80% (по уровню гемоглобина) и от 49 до 99% (по уровню сывороточного железа), по данным ВОЗ (1998 г.).

У беременных анемия в 80—95% случаев — железодефицитная. К концу беременности у всех женщин имеется скрытый дефицит железа.

ЖДА отрицательно влияет на течение беременности, родов и развитие плода. Частота гестоза увеличивается в 1,5 раза, преждевременное прерывание беременности возрастает в 2 раза. Несвоевременное излитие околоплодных вод наблюдается у каждой 3-й беременной, слабость родовой деятельности — в 15%.

Повышенная кровопотеря во время родов отмечается в 10—28% случаев. После родовые гнойно-септические заболевания регистрируются у 12% родильниц, гипогалактия — у 39%.

Согласно рекомендациям ВОЗ, все беременные во II и III триместрах беременности и первые 6 месяцев лактации должны принимать препараты железа. При уров-

не гемоглобина ниже 115 г/л рекомендовано 100—200 мг железа в сутки.

Таким образом, у девочек с дисфункциональными кровотечениями в процессе становления менструальной функции, у женщин с обильными менструациями вследствие ряда причин — обильных менструаций, эндометриоза, миомы матки, дисфункциональных маточных кровотечений, внутриматочных контрацептивов с обильными менструациями, при беременности, родах, лактации возникает железодефицитная анемия, которая требует лечения. Только препараты железа позволяют ликвидировать ЖДА.

**Сорбифер Дурулес** (фирма «Эгис») — оптимальный препарат для лечения ЖДА. Пероральный прием определяет удобство применения, хорошую переносимость; двухвалентное железо обеспечивает лучшую абсорбцию.

В препарате оптимальное количество железа — 100 мг, обеспечивается высокая эффективность, быстрое клиническое улучшение. Сорбифер Дурулес содержит железо и аскорбиновую кислоту. Подобное сочетание является оптимальным. Дурулес отличается уникальной технологией постепенного высвобождения железа. Действующее вещество содержится в биологически индифферентной пластиковой матрице губчатой структуры. Высвобождение железа происходит сначала из поверхностного слоя системы, а затем постепенно из более глубоких. Опустевший носитель разрушается и удаляется из организма.

Эффективность антианемического препарата Сорбифер Дурулес высока во всех группах женщин — у гинекологических больных с маточными кровотечениями, девочек с дисфункциональными маточными кровотечениями, беременных женщин.

Учитывая высокую эффективность и хорошие фармакоэкономические показатели, Пленум правления общества акушеров-гинекологов и Научный совет в октябре 2004 г. рекомендовал использовать Сорбифер Дурулес для лечения анемии у женщин.



## Ферро-Фольгамма в лечении железодефицитной анемии у женщин

Дефицит железа встречается у женщин в 6 раз чаще, чем у мужчин. В России около 10% женщин детородного возраста страдают железодефицитной анемией, у 30% женщин имеется скрытый дефицит железа. При беременности частота железодефицитной анемии существенно нарастает, составляя до 40% по Москве и до 80% — в некоторых регионах (Городецкий В.В., Годулян О.В., 2004). В том случае, если дефицит железа достоверно диагностирован, показано лечение железосодержащими препаратами. Общепризнано, что для быстрого эффекта терапевтическая доза железа должна составлять 100—300 мг в сутки, а для профилактики и длительного лечения лучше использовать низкодозированные препараты железа (Дробинский А., 2002). Терапия должна проводиться препаратами для применения внутрь, при этом из обилия существующих лекарств следует выбирать оптимальные композиции железа с различными дополнительными ингредиентами.

В абсолютном большинстве случаев ферропрепараты содержат в качестве основного действующего начала ионизированное двухвалентное железо (трехвалентное железо не всасывается в кишечнике) в составе какой-либо неорганической или органической соли (сульфата, хлорида, лактата и др.). При этом наивысшей биодоступностью обладает сульфат железа (Шехтман М.М.). Растворимые соли обеспечивают всасывание двухвалентного железа с использованием физиологических транспортных механизмов, а при их исчерпании абсорбция железа продолжается путем пассивной диффузии пропорционально вводимой дозе. Обычно количество железа в лекарственной форме подбирается так, чтобы суточная доза (100—300 мг) покрывалась в 2—3 приема.

В то же время известно, что монокомпонентные препараты железа при пероральном приеме действуют медленно, часто вызывают гастроинтестинальные побочные эффекты. Для поддержания железа в двухвалентной форме и улучшения его всасывания используются восстановители, обычно органические кислоты (в частности, аскорбиновая кислота), препятствующие дальнейшему окислению двухвалентного железа в его неактивную трехвалентную форму. Доза аскорбиновой кислоты при этом должна быть как минимум равна дозе железа или превышать ее (Дробинский А.).

Кроме того, в препараты железа для лечения анемий часто добавляются вещества, которые усиливают гемопоэз, всасывание и утилизацию ионов железа. Важную роль в гемопоэзе играет фолиевая кислота, усиливающая нуклеиновый обмен, и витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин), активирующий фолиевую кислоту. Дефицит этих веществ приводит к нарушению синтеза ДНК кроветворных клеток, а избыток способен стимулировать утилизацию железа, освобождая дополнительные количества трансферрина и ферритина и обеспечивая активную абсорбцию железа в кишечнике. Таким образом, комбинация железа с фолиевой кислотой, витамином В<sub>12</sub> и аскорбиновой кислотой может способствовать увеличению биодоступности железа и повысить эффективность терапии железодефицитной анемии.

Ряд исследований, проведенных в России в последние годы (Верткин А.Л. и соавт., 2002, 2004; Маев И.В. и соавт., Петрухин В.А. и Капустина М.В., Сопоева Ж.А. и соавт.), продемонстрировали высокую эффективность препарата **Ферро-Фольгамма** компании «Вёрваг Фарма» (Германия). Препарат был разработан и производится в соответствии с реко-

мендациями ВОЗ (WHO, 1998), в нем содержатся цианокобаламин и фолиевая кислота, которые участвуют в формировании эритроцитов и рекомендуются ВОЗ как необходимые компоненты терапии железодефицитной анемии. Витамин В<sub>12</sub> способствует образованию желудочно-кишечного эпителия и превращению фолиевой кислоты в ее активную форму — тетрагидрофолиевую кислоту, которая необходима для синтеза ДНК в эритроблестах. Фолиевая кислота, являясь кофактором фермента циклооксигеназы, улучшает синтез простагландинов и участвует в синтезе различных фосфолипидов, входящих в состав клеточных мембран. Фолиевая кислота при приеме беременными, помимо прямых эффектов на анемию матери, стимулирует рост и защищает центральную нервную систему плода. Аскорбиновая кислота (витамин С) усиливает усвоение железа в желудочно-кишечном тракте, а также ускоряет транспорт и включение железа в гем, участвует в синтезе фолиевой кислоты.

Ферро-Фольгамма имеет оптимальное содержание двухвалентного железа и выпускается в современной форме — в виде капсул, покрытых специальной оболочкой, обеспечивающей преимущественное всасывание в верхних отделах тонкой кишки. Это позволяет снизить количество и тяжесть побочных гастроинтестинальных эффектов препарата. Одна капсула этого препарата содержит 100 мг железа сульфата, 5 мг фолиевой кислоты, 10 мкг цианокобаламина (витамина В<sub>12</sub>) и 100 мг аскорбиновой кислоты. В состав препарата входит также рапсовое масло, которое позволяет снизить раздражающее влияние железа на слизистую оболочку желудка и, одновременно, способствовать всасыванию железа («Ферро-Фольгамма», научный обзор).

Препарат применяется внутрь после еды, с небольшим количеством жидкости. При легкой анемии назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 3—4 недель, при среднетяжелой — по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 8—12 недель, при тяжелых формах рекомендуется принимать по

2 капсулы 3 раза в сутки в течение 16 недель и более. С профилактической целью во время беременности (II и III триместры) и в послеродовом периоде во время кормления грудью рекомендуется назначать по 1 капсуле препарата 1—2 раза в сутки.

Верткин А.Л. и соавт. (2002) продемонстрировали, что при железодефицитной анемии у беременных женщин Ферро-Фольгамма в течение 15 дней обеспечивает регресс клинических симптомов и нарастание уровня гемоглобина (в среднем 2,5 г/л/сут); при этом достигнутый эффект сохраняется на протяжении месяца. Не было отмечено побочных эффектов, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата. Достоверное увеличение уровня гемоглобина, его содержания и концентрации в эритроцитах у беременных с анемией отметили Петрухин В.А. и Капустина М.В. Безусловные преимущества Ферро-Фольгаммы перед некоторыми другими железозаполняющими препаратами зафиксировали Верткин А.Л. и соавт. (2004) при интегральной оценке эффективности, стойкости эффекта и переносимости у беременных с железодефицитной анемией. Дробинский А. при этом указывает на хорошие фармакоэкономические характеристики (цена/доза железа/эффективность) препарата.

Городецкий В.В. и Годулян О.В. в течение трех лет проводили открытое контролируемое исследование эффективности и переносимости Ферро-Фольгаммы в сравнении с некоторыми железосодержащими препаратами. Ферро-Фольгамма вошла в группу препаратов с наименьшей частотой побочных эффектов. На фоне проводимой терапии быстро купировались субъективные и объективные признаки анемии — слабость, головокружение, одышка, бледность слизистых оболочек, тахикардия. Из всех изучавшихся препаратов Ферро-Фольгамма обеспечивала наибольшую среднюю скорость нарастания гемоглобина (2,5 г/л/сут). Была отмечена быстрая нормализация количества эритроцитов, сывороточного железа. Не наблюдалось увеличение насыщения трансферрина железом, что, скорее всего, свидетельствует о высокой скорости

утилизации железа, а не о недостаточном его всасывании. То же справедливо и в отношении отсутствия динамики концентрации ферритина. Эти рассуждения подтверждаются более длительными наблюдениями за пациентами — несмотря на прекращение приема препарата, уровень гемоглобина продолжал нарастать, сочетаясь и с положительной динамикой других показателей ферростатуса.

Таким образом, можно считать, что комбинированный препарат Ферро-Фольгамма по эффективности и переносимости является препаратом выбора при лечении и профилактике сидеропении и железодефицитной анемии в гинекологической и акушерской практике.

## Литература

1. Верткин А.Л., Годулян О.В., Городецкий В.В. Эффективность Ферро-Фольгаммы при железодефицитной анемии. *Международный медицинский журнал*, 2002; 6: 533—535.
2. Верткин А.Л., Городецкий В.В., Годулян О.В. Сравнительная эффективность и переносимость различных железосодержащих препаратов у больных железодефицитной анемией. *Русский медицинский журнал*, 2004; 12 (5): 309—315.
3. Городецкий В.В., Годулян О.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика: Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2004.
4. Дробинский А. Анализ рынка железосодержащих препаратов. *Экономический вестник фармации*, 2002; 7: 37—43.
5. Маев И.В., Самсонов А.А., Вьючнова Е.С. Желудочно-кишечные кровотечения: современные методы лечения. *Фарматека*, 2004; 5: 1—6.
6. Петрухин В.А., Капустина М.В. Применение препарата Ферро-Фольгамма при лечении железодефицитной анемии у беременных. *Фарматека*, 2005; 2: 62—64.
7. Сопоева Ж.А., Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Мурашко Л.Е. Коррекция железодефицитных состояний у беременных с гестозом. *Проблемы репродукции*, 2000; 6: 56—59.
8. Ферро-Фольгамма. *Терапия железом и фолиевой кислотой в комбинации с витамином В12 и аскорбиновой кислотой: Научный обзор*. М.: Медпрактика-М, 2003.
9. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность. *Гинекология*, 2004; 6 (4): 204—210.
10. WHO. *The world health report 1998: Life in the 21<sup>st</sup> century, a vision for all*.



## Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина при анемии беременных

Во время нормально протекающей беременности наблюдаются характерные изменения эритропоэза и продукции эритропоэтина (ЭПО). Начиная с 10-й недели гестации происходит падение уровня гемоглобина и гематокрита с одновременным повышением объема плазмы. При этом концентрация гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцитов и период их жизни не претерпевают каких-либо изменений. Этот эффект описывается в литературе как «физиологическая анемия беременности». Поскольку масса циркулирующих эритроцитов во время нормально протекающей беременности значительно увеличивается, анемия носит лишь относительный характер. Гипоксия предотвращается гипервентиляцией и повышением сердечного выброса, приводя к увеличению тканевой и почечной перфузии. Наибольшее падение уровней гемоглобина и гематокрита наблюдается между 20-й и 30-й неделями гестации, после чего происходит незначительное увеличение вплоть до родов.

За последние 10 лет частота анемии в период беременности и после родов увеличилась более чем в 6 раз. Частота послеродовой анемии зависит от степени тяжести анемии во время беременности и от потери крови во время родов. Анемия беременности является патологическим фоном для возникновения осложнений у беременных, рожениц, родильниц и плода. Возможны невынашивание беременности, гипотония, поздний гестоз, пиелонефрит, плацентарная недостаточность, преждевременные роды и слабость родовой деятельности, гипотрофия плода и рождение незрелых детей с низкой массой тела.

Снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л независимо от срока беременности

говорит о наличии анемии беременных, требующей своевременной и, как правило, длительной коррекции препаратами железа, которая нередко оказывается недостаточно эффективной. Это связано не только с особенностями всасывания и транспорта железа в организме, но и с исключительно важной ролью в эритропоэзе гемопоэтического ростового фактора — эритропоэтина.

Эритропоэз матери и плода происходит отдельно, и главный регулятор эритропоэза — эритропоэтин не преодолевает фетоплацентарный барьер.

В НИИ акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта проводилось исследование по оценке клинической эффективности рч-ЭПО (препарат **Эпокрин®**) у 160 беременных и родильниц с анемией при назначении различных курсовых доз препарата подкожно. Использовались дозировки 360 ЕД/кг, 600 ЕД/кг через день и 450 ЕД/кг ежедневно. Проводились фармакокинетические исследования концентрации ЭПО в сыворотке крови с помощью метода иммуноферментного анализа. Полученные данные сравнивались с таковыми у пациенток, получавших только препараты железа и витамины (контрольная группа). Показанием для назначения рч-ЭПО являлся уровень Hb < 100 г/л и Ht < 30%. Дополнительно назначались препараты железа в дозе 200 мг элементарного железа в сутки, фолиевая кислота, витамины группы В и С.

Изучение фармакокинетики рч-ЭПО показало, что ежедневные инъекции приводят к стабильно высокому уровню рч-ЭПО в сыворотке крови на протяжении всего курса лечения, что обеспечивает постоянную стимуляцию эритрона. При использовании максимальной стартовой дозы в течение первых двух суток в сыво-

ротке крови наблюдалась наивысшая концентрация рч-ЭПО. При этом во всех группах беременных и родильниц был отмечен максимальный прирост уровня гемоглобина, гематокрита, количества ретикулоцитов и эритроцитов. Таким образом, полученные данные показывают, что эффективность терапии рч-ЭПО зависит от стартовой, курсовой дозы препарата и кратности выполнения инъекций.

Достоверное увеличение количества ретикулоцитов через 6 дней от начала курса лечения рч-ЭПО свидетельствует о выраженной стимуляции эритроидного ростка. Число ретикулоцитов через 12 дней от начала терапии увеличилось более чем в 2 раза по сравнению с исходными значениями. Максимальный относительный прирост ретикулоцитов, превысивший 200%, наблюдался в группах беременных и родильниц, получавших рч-ЭПО в наибольших курсовых дозах — 450 и 600 ЕД/кг. При этом в группах беременных установлена положительная корреляционная зависимость между приростом ретикулоцитов и концентрацией рч-ЭПО в сыворотке крови. На фоне терапии рч-ЭПО увеличивался средний объем эритроцитов, максимальный прирост которого также установлен в группах, получавших рч-ЭПО в курсовых дозах 450 и 600 ЕД/кг, независимо от кратности выполнения инъекций.

Основные показатели красной крови оценивались также через 40 дней от начала курса рч-ЭПО. В группе получавших лечение рч-ЭПО уровень гемоглобина, гематокрита, количество ретикулоцитов и эритроцитов были достоверно выше, чем в группе сравнения, лечение которой проводилось только препаратами железа. В группе сравнения, несмотря на длительную терапию препаратами железа, средний уровень гемоглобина не превысил 100 г/л, а гематокрита — 30%, тогда как у женщин, получавших рч-ЭПО, эти показатели находились в пределах нормальных значений.

По окончании исследования были сделаны выводы, касающиеся схемы применения рч-ЭПО. Лечение назначается бере-

менным (III триместр) и родильницам при снижении уровня Hb < 100 г/л и Ht < 30%. При этом курс лечения должен включать ежедневные подкожные инъекции рч-ЭПО в течение 6 дней в курсовой дозе 450 ЕД/кг веса в комплексе с препаратами железа (200 мг/сут Fe<sup>2+</sup>). Стартовая доза рч-ЭПО составляет 150 ЕД/кг, последующие пять — 60 ЕД/кг.

Ранее подобные исследования проводились во многих российских и зарубежных клиниках, в т.ч. в акушерской клинике Цюрихского университета. В этом исследовании использовали комбинированную терапию рч-ЭПО и сахара железа (препарат Венофер®) в том случае, если монотерапия железом не давала результата или анемия была тяжелой степени тяжести (Hb < 90 г/л).

В группе пациентов, получавших монотерапию сахаром железа, в 71% случаев высокие дозы препарата (200 мг в/в 2 раза в неделю) не приводили к желаемым результатам. После введения рч-ЭПО (300 МЕ/кг 2 раза в неделю) в комбинации с сахаром железа все пациентки давали ретикулоцитарную реакцию и устойчивое повышение уровня гемоглобина. Терапия прекращалась, когда достигался целевой уровень гемоглобина  $\geq 110$  г/л.

Проведенные исследования показывают, что применение рч-ЭПО у беременных и родильниц с железodefицитной анемией патогенетически обосновано, т.к. сопровождается повышением содержания ЭПО в сыворотке крови и активизацией красного ростка кроветворения. Динамика гематологических и клинических показателей свидетельствует об эффективности применения рч-ЭПО для лечения железodefицитной и постгеморрагической анемии при беременности и в послеродовом периоде. Результат лечения зависит от курсовой дозы препарата и кратности выполняемых инъекций. Критерием эффективности является быстрое и стойкое улучшение показателей красной крови, а также уменьшение клинических проявлений анемии у беременных и родильниц. Адекватное насыщение организма бере-

менных и родильниц железом повышает эффективность терапии рч-ЭПО. Применение рч-ЭПО с целью лечения постгеморрагической анемии у родильниц мо-

жет привести к сокращению времени их пребывания в стационаре и снижению числа возможных осложнений послеродового периода, связанных с анемией.

# Глава 23. Заболевания желудочно-кишечного тракта и беременность

Изжога .....	334
Запоры .....	340
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ....	346
Хронический гастрит ....	348
Язвенная болезнь .....	350
Заболевания желчевыделительной системы .....	353
Заболевания поджелудочной железы .....	357
Геморрой .....	360

Заболевания ЖКТ у беременных встречаются достаточно часто. Обычно беременность не влияет на их течение и прогноз. Исключение составляют хронические воспалительные заболевания кишечника, риск обострения которых несколько повышается во время беременности. Неблагоприятное влияние заболеваний ЖКТ на плод обычно связано с нарушением всасывания питательных веществ беременной, что повышает риск внутриутробной задержки развития плода. В связи с этим в процессе лечения тщательно следят за прибавкой беременной в весе и фетометрическими показателями. Осложнения кишечных инфекций включают хориоамнионит и преждевременные роды. Внутриутробное заражение наблюдается редко.

Наиболее частыми желудочно-кишечными синдромами у беременных являются изжога и запоры.

Во время беременности происходят различные изменения деятельности ЖКТ.

К **механическим изменениям** относятся: нарастающее краниальное смещение желудка и кишечника под влиянием увеличивающейся матки; вертикальное расположение желудка; повышение внутрижелудочного давления и смещение угла гастроинтестинального соединения кпереди, что увеличивает вероятность рефлюкса; сдавление кишечника маткой.

**Физиологические изменения** функции ЖКТ во время беременности до сих пор остаются предметом дискуссий. Доказано наличие релаксации нижнего эзофагального сфинктера, но имеются различные мнения о влиянии этого феномена на моторную функцию ЖКТ и о сроках, при которых это влияние наиболее выражено. Многие считают, что у беременной имеется торможение моторики ЖКТ и замедление эвакуации содержимого желудка, что сопровождается снижением рН и увеличением желудочного содержимого, начиная со срока гестации 8—10 недель. Однако в настоящее время доказано, что эвакуация содержимого желудка замедляется только во время родов.

Таким образом, при беременности повышена опасность гастроэзофагального рефлюкса, вследствие чего существует повышенный риск аспирации.



# Изжога

## Указатель описаний ЛС

Алгедрат	
Алюминия фосфат	
Кальция карбонат	
Кальция карбонат/ магния карбонат	
Ренни	1018
Магния гидроксид**	
Магния карбонат	
Натрия гидрокарбонат	

**Изжога** — ощущение тепла (жжения) в нижней за-  
грудинной или подложечной области из-за заброса  
желудочного содержимого в нижний отдел пищевода  
и раздражающего действия на его слизистую свобод-  
ной соляной или желчных кислот, содержащихся в ре-  
флюктате.

Ряд авторов выделяют изжогу беременных как от-  
дельный симптом, появляющийся на фоне беременно-  
сти и обусловленный ей.

## Эпидемиология

До 85% женщин во время беременности страдают из-  
жогой.

## Этиология и патогенез

В развитии изжоги имеют значение повышение чувст-  
вительности слизистой, нарушение запирающей  
функции нижнего сфинктера, способности пищевода  
удалять обратно в желудок попавшее в него содержи-  
мое, замедление эвакуации желудка.

## Клинические признаки и симптомы

Изжога наблюдается чаще во II и III триместрах,  
обычно после употребления обильной жирной, жаре-  
ной и острой пищи. Продолжается от нескольких ми-  
нут до часов, по несколько раз в день, усиливаясь в го-  
ризонтальном положении; наклоны туловища прово-  
цируют ее появление. Ощущение изжоги сопровожда-  
ется чувством тоски, подавленным настроением. На  
фоне длительной изжоги возможно появление болей  
за грудиной, отрыжки воздухом.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза достаточно клинических  
данных.

Положительный «щелочной» тест (быстрое купиро-  
вание изжоги в ответ на прием всасывающихся анта-  
цидов) косвенно свидетельствует о наличии рефлюкс-  
эзофагита.

Для уточнения причин изжоги по показаниям проводят эзофагогастродуоденоскопию.

---

## Дифференциальный диагноз

---

При изжоге у беременных необходимо проводить дифференциальную диагностику с наиболее частыми причинами изжоги: функциональной диспепсией, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

---

## Клинические рекомендации

---

Целью лечебных мероприятий при изжоге в рамках рефлюкс-эзофагита должно быть максимальное усиление факторов защиты от рефлюкса и ослабление агрессивного кислотно-пептического фактора.

Обязательное условие успешного лечения — это соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни и питания.

Прежде всего следует избегать положений, способствующих возникновению изжоги. При отсутствии противопоказаний рекомендуется сон с приподнятым головным концом кровати. Необходимо избегать запоров, т.к. любое натуживание приводит к повышению внутриутробного давления, забросу кислого желудочного содержимого в пищевод и появлению изжоги.

Необходимо соблюдение строгой диеты. Питание должно быть дробным, малыми порциями, без переедания.

---

## Терапия антацидными ЛС

Антациды нейтрализуют свободную соляную кислоту желудочного сока, уменьшают давление в желудке и двенадцатиперстной кишке, уменьшают мышечный спазм и дуоденогастральный рефлюкс, сокращают время эвакуации желудочного содержимого из желудка.

Антациды принято подразделять на **всасывающиеся** (системные, растворимые) и **невсасывающиеся** (несистемные, нерастворимые).

К всасывающимся относится натрия гидрокарбонат, часто применяемый в повседневной жизни для избавления от изжоги, однако он не подходит для длительного систематического приема.

Во-первых, несмотря на способность натрия гидрокарбоната быстро купировать изжогу, его действие кратковременное, т.к. при взаимодействии с желудочным соком образуется углекислота, обладающая выраженным сокогонным действием, происходит повторное выделение новых порций соляной кислоты, и изжога вскоре возобновляется с новой силой.

Во-вторых, ионы натрия, всасываясь в кишечнике, способствуют появлению отеков, что крайне нежелательно у беременных.

К невсасывающимся антацидам относятся карбонат кальция (всасывается в небольших количествах), магния гидроксид или магния карбонат основной, а также алюминия фосфат или алгедрат. Невсасывающиеся антациды реализуют свое действие посредством двух основных механизмов: они нейтрализуют и адсорбируют продуцируемую желудком соляную кислоту. Невсасывающиеся антациды обладают высокой эффективностью и слабой выраженностью побочных эффектов, поэтому их допустимо назначать беременным, не опасаясь подвергнуть мать и плод особому риску. Исключения составляют некоторые алюминийсодержащие антациды.

---

## Оценка эффективности лечения

---

Критериями эффективности терапии считают исчезновение симптоматики.

---

## Осложнения и побочные эффекты лечения

---

**Магнийсодержащие антациды** могут оказывать послабляющее действие.

**Натрия гидрокарбонат** также вызывает отрыжку и феномен «отдачи».

---

### **Ошибки и необоснованные назначения**

---

При лечении изжоги у беременных необходимо избегать длительного применения в высоких дозах алюминийсодержащих антацидов.

Гидрокарбонат натрия не рекомендуется для длительного системного использования.

---

### **Прогноз**

---

Прогноз благоприятный.



## Ренни — антацид первичного выбора у беременных

Изжога — распространенная медицинская проблема. 7, 14 и 40% населения испытывают ее соответственно 1 раз в день, неделю и месяц [3]. Ее частота у беременных достигает 85%, чаще во II и III триместрах [1, 5]. 30—50% из них пользуется антацидами [2, 6], а 80% лечатся самостоятельно.

Основной механизм изжоги — заброс желудочного содержимого в пищевод, чему способствует рост концентрации прогестерона, снижающего тонус гладкой мускулатуры, рост матки, повышающий внутрибрюшное давление, а иногда прямо давящей на желудок [9].

Изжога может быть как простым следствием нарушения питания, так и проявлением (появлением) заболевания пищеварительной системы [2]. Изжога часто требует купирования, т.к. может сопровождаться подавленным настроением и другими проявлениями, что при длительном существовании может сказаться на здоровье не только матери, но и плода.

Не всегда достаточны правильный режим и диета, и нередко приходится прибегать к лекарственной терапии [2]. В легких случаях используются антациды, а в более тяжелых — возникает мысль об ингибиторах желудочной секреции. Однако ингибиторы протонной помпы при беременности официально не разрешены, а  $H_2$ -блокаторы могут применяться лишь с большой осторожностью (FDA, 2005). Кроме того, целесообразность постоянного приема ингибиторов желудочной секреции вызывает сомнение у больных функциональной диспепсией, которые нуждаются в средствах быстрого и эффективного купирования изжоги, возникающей даже на фоне приема этих препаратов [4]. Поэтому антациды, имеющие многовековую историю применения, при беременности приобретают особое значение [6, 7].

Хотя сегодня выбор антацидов велик, не все они подходят при беременности. Наиболее часто для самолечения больные используют безрецептурные антациды. Большинство антацидов — комбинация препаратов, вызывающих запор (кальций, чаще карбонат, или алюминий, чаще гидроокись) и послабляющий эффект (магний, чаще гидроокись).

Однако использование алюминия при беременности должно быть если не полностью запрещено, то ограничено малыми дозами, короткими курсами и применяться только с ведома врача или фармацевта. Всасывание алюминия зависит от его химической формы, дозы, состояния ЖКТ, питания, варьируя от 0,001 до 24%. Усилению всасывания способствует лимонная кислота. Она и другие органические кислоты усиливают не только его всасывание [11], но и накопление в тканях [7]. Этому могут способствовать фруктовый и томатный соки, кофе, этанол и вино [4, 10, 11].

С другой стороны, плод и новорожденный могут оказаться более чувствительными к его токсическим эффектам, потере фосфора и остеопороза. Задержка алюминия повышает риск повреждения костей, головного мозга, изменения крови. Все это и отсутствие четких представлений о токсикологии алюминия *in vivo* требует, по возможности, избегать его во время беременности. Во многих европейских странах применение алюминийсодержащих антацидов у беременных и кормящих женщин допускается только с разрешения врача или фармацевта в течение короткого срока. Соли алюминия проникают в грудное молоко [4, 8, 11]. Поэтому внимание международных экспертов привлекли антациды, содержащие кальций.

Карбонат кальция обладает наибольшей кислотной-нейтрализующей активностью [4]. Кальций — жизненно необходимый элемент. Беременность часто при-

водит к его скрытому дефициту, повышая риск остеопороза, остеопороза, ненормальной закладки ядер окостенения у плода.

Магний так же, как и кальций, жизненно необходим. Магний обладает антипептической активностью, способствует усилению образования слизи, повышает резистентность слизистой желудка к повреждающему действию (цитопротективное действие). При правильно подобранной дозе магний устраняет запор, вызываемый чистым карбонатом кальция. Дефицит магния повышает риск невынашивания беременности.

Адекватный прием магния и кальция снижает риск преждевременных родов, эклампсии, сердечно-сосудистых осложнений. Беременным рекомендуют кальций 1,2 г/сут. Таким образом, практически идеальным антацидом для лечения беременных является комбинация кальция с магнием в небольшой дозе.

В этом контексте весьма выигрышным представляется применение у беременных препарата **Ренни**, производимого компанией «Байер» [2]. Одна таблетка содержит 680 мг карбоната кальция и 80 мг карбоната магния, что дает выраженный кислотонейтрализующий эффект. Быстрое достижение положительного результата обусловлено хорошей растворимостью, высокими буферными свойствами компонентов. Назначение большинства антацидов приводит даже вне беременности к развитию запоров (виной тому соли кальция или алюминия). В Ренни два противоположных эффекта его компонентов сбалансированы так (послабляющий эффект ионов магния), что они не приводят к усилению или возникновению запоров.

Одна таблетка Ренни, содержащая небольшое количество кальция, снижает кислотность пищевода (но не желудка). Две таблетки Ренни, содержащие большее количество кальция, снижают и кислотность желудка, полностью купируя изжогу. Ренни начинает действовать быс-

трее, чем алюминия магния гидроксид карбонат гидрат, не уступая по влиянию на секрецию соляной кислоты в желудке [10].

При появлении изжоги Ренни назначают по 1—2 таблетки на прием (разжевать), при необходимости повторно можно принять препарат через 2—3 ч, но не более 16 таблеток в сутки. Проводя лечение, препарат назначают по 1—2 таблетки 3—4 раза в день через 1 ч после еды [2].

Он способствует также устранению не только изжоги, но и чувства переполнения в подложечной области, метеоризма, тошноты, отрыжки.

Таким образом, Ренни можно считать антацидом первичного выбора у беременных.

#### **Фармакоэкономические аспекты лечения:**

- безрецептурные антациды (Ренни) — препараты первичного выбора;
- в легких случаях можно обойтись без рецептурных препаратов;
- антациды менее затратны, чем рецептурные средства;
- эффективны, безопасны и действуют быстро;
- снижаются затраты на визиты к врачу.

#### **Литература**

1. Бурков С.Г. *Заболевания органов пищеварения у беременных*. М.: Крон-Пресс, 1996; 41—61.
2. Бурков С.Г. *Изжога беременных*. *Гинекология*, 2004; 6 (2): 35—36.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. *Болезни пищевода и желудка: краткое практическое руководство*. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
4. *Клиническая фармакология и терапия*, 2004; 13 (1): 5—8.
5. Шехтман М.М., Коротько Г.Ф., Бурков С.Г. *Физиология и патология органов пищеварения у беременных*. Ташкент: Медицина, 1989.
6. Brousard C., Richter J. *Treating gastroesophageal reflux disease during preg-*

- nancy and lactation. *Drug Saf.* 1998; 19 (4): 325—337.
7. Greger J. Aluminum metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 1993; 13: 43—63.
  8. Maton P., Burto M. Antacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs* 1999; 57 (6): 855—870.
  9. Smout A.J., Akkermans L.M. Normal and Disturbed Motility of the Gastrointestinal Tract. Wrigbton Biomedical Publishing LTD, Petersfield 1999; 31—33.
  10. Tytgat G., Heading R., Mueller-Lissner S. et. al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 18 (3): 291—301. Встреча экспертов 20021.
  11. Weberg R., Berstad G.A. Gastrointestinal absorption of aluminum from single doses of aluminum containing antacids in man. *Eur. J. Clin. Invest.* 1986; 16: 428—432.

# Запоры

---

## Указатель описаний ЛС

---

Лактулоза  
Макрогол  
Транзипег .....1032

---

## Эпидемиология

---

Запоры — самая частая патология кишечника при беременности, встречается почти в 60% случаев.

---

## Этиология и патогенез

---

Во время беременности, особенно во второй ее половине, кишечник сдавливается беременной маткой, что частично нарушает кровообращение — происходит венозный застой в сосудах малого таза. Повышается толерантность кишечника к физиологическим стимуляторам. Прогестерон снижает тонус гладкой мускулатуры кишечника. То есть гипотоническое состояние кишечника при беременности — защитная реакция организма, но ее следствием являются запоры, которые можно рассматривать как патологию — нарушение эвакуаторной функции кишечника, его дискинезию. Запоры нередко бывают упорными.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

При запорах снижается частота стула (1 раз в неделю и реже), изменяется консистенция стула (вплоть до овечьего стула), могут возникать боли и дискомфорт в животе, чувство неполного опорожнения кишечника, метеоризм.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Для диагностики проводят исследование кала на дисбактериоз, исследование микрофлоры генитального тракта, также оценивают иммунный статус беременной.

---

## Дифференциальный диагноз

---

Причинами запоров помимо беременности могут быть также: нарушение моторной функции толстой кишки, колит, мегаколон, долихосигма, аномалии и пороки развития толстой кишки, действие ЛС.

## Клинические рекомендации

Лечение запора основывается на устранении вызывающей его причины. При запоре, возникающем вследствие заболеваний кишки и системных заболеваниях, назначают соответствующее лечение.

При гипомоторной дискинезии толстой кишки хороший эффект могут оказать прокинетики — **метоклопрамид**.

При функциональных запорах эффективными могут оказаться ЛС, **дающие желчегонный эффект и содержащие желчные кислоты** (за счет усиления секреторной и двигательной активности ЖКТ).

Запоры при беременности (гестационный запор) — не только ухудшают качество жизни, но и могут создать реальную угрозу здоровью матери и будущего ребенка! Наряду с другими негативными последствиями, хронический толстокишечный стаз приводит не только к негативным сдвигам, способствуя активации условно-патогенной микрофлоры кишечника, но и к изменениям микрофлоры генитального тракта, что как минимум является фактором риска, а в ряде случаев — и причиной серьезных инфекционных осложнений беременности, родов, послеродового периода.

Не всегда достаточен правильный режим и диета, и нередко приходится прибегать к лекарственной терапии.

Эффективное лечение в большинстве случаев возможно только при использовании слабительных средств.

**При выборе слабительного средства основной принцип — безопасность.**

В случае применения слабительных средств должны, конечно же, соблюдаться самые высокие стандарты безопасности, обеспечивающие нормальное развитие плода. Требуется с большой осторожностью подходить к выбору слабительного средства во время беременности. Следует также подчеркнуть, что клинические испытания, посвященные изучению безопасности и переносимости слабительного средства при беременности, могут проводиться с участием лишь очень ограниченного числа пациенток этой категории.

**Возможность применения традиционных слабительных средств при беременности ограничена.** Для лечения беременных женщин необходимо выбирать средства с мягким, послабляющим эффектом, вызывающим стул, близкий к нормальному.

Раздражающие слабительные (касторовое масло, карловарская соль, препараты сены, бисакодил) могут вызывать рефлекторные сокращения матки. Они взаимодействуют с эпителиальными структурами кишечника и вызывают активную секрецию жидкости в его просвет, одновременно уменьшая всасывание. При длительном приеме возникает постоянная секреторная диарея, что приводит к схваткообразным болям в животе, частому жидкому стулу, потере жидкости и электролитным нарушениям, прежде всего к гипокалиемии.

Противопоказаны слабительные, стимулирующие перистальтику кишечника, т.к. они могут спровоцировать прерывание беременности и преждевременные роды.

Усиление перистальтики кишечника приводит к поступлению в кровь избытка ацетилхолина, что стимулирует сократительную деятельность матки. Антрохиноны и дериваты дифенилметана действуют на уровне нейронов подслизистого сплетения, вызывают образование оксида азота, который расслабляет гладкие мышцы и ингибирует перистальтику. При длительном применении развиваются дегенеративные изменения энтеральной нервной системы. Предполагается, что слабительные этих групп оказывают также мутагенное действие и обладают генотоксичностью.

Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого (пищевые волокна, гидрофильные коллоиды), требуют приема большого количества жидкости, что нарушает водный баланс и приводит к развитию отеков. При объеме жидкости менее 1,5 л/сут они выполняют функцию сорбентов, т.е. поглощают жидкость из кишечника и усиливают запор. Недостаток слабительных этой группы — медленно развивающийся эффект (через 10—20 дней). У некоторых больных с выраженной гипотонией кишки эти ЛС неэффективны.



При запорах во время беременности ЛС выбора являются представители группы осмотических слабительных: синтетический дисахарид лактулоза и регулятор стула макрогол, которые оказывают мягкое послабляющее действие и стул, близкий к нормальному:

*Лактулоза 15—30 мл 1 р/сут утром во время еды; дозу увеличивают в том случае, если в течение 2 дней приема ЛС не наблюдается улучшения состояния больного; как правило, доза может быть снижена после 2 дней приема в зависимости от потребности больного; поддерживающая доза — 10—25 мл **или***

*Макрогол 1—2 пакетика в сутки за 1 прием (предпочтительно утром), содержимое пакетика предварительно растворить: для 5,9 г в 100 мл воды (1/2 стакана); максимальная суточная доза — 11,8 г (2 пакетика по 5,9 г).*

### Оценка эффективности лечения

Лечение запоров у беременных считается эффективным при нормализации частоты, консистенции стула и исчезновении сопутствующей клинической симптоматики.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Сеннозиды А + В, бисакодил вызывают схваткообразные боли в животе, частый жидкий стул.

### Ошибки и необоснованные назначения

Слабительные расслабляющего или размягчающего действия (глицерол, касторовое масло) при беременности не показаны. Слабительные ЛС, увеличивающие объем кишечного содержимого, используют с осторожностью при соблюдении водного баланса.

### Прогноз

Запоры у беременных могут привести к появлению анальных трещин, рецидивирующего геморроя, сфинктериту.

Кроме того, возможны осложнения течения беременности, такие как внутриутробное инфицирование, угроза прерывания беременности, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела.



## Транзипег — слабительное первичного выбора у беременных

Хронические запоры, возникающие наиболее часто с 17-й до 36-й недели беременности, — одна из самых распространенных гастроэнтерологических проблем беременных. Их частота варьирует от 11 до 50%. Это связано как с высокой частотой запоров в популяции, так и со специфическими нейрогормональными причинами развития этого состояния при беременности: увеличению концентрации прогестерона, снижающего тонус гладкой мускулатуры, и росту матки, повышающей внутрибрюшное давление и косвенно, а иногда и прямо давящей на кишечник.

Запоры при беременности (гестационный запор) не только ухудшают качество жизни, но и могут создать реальную угрозу здоровью матери и будущего ребенка! Наряду с другими негативными последствиями хронический толстокишечный стаз приводит не только к отрицательным сдвигам, способствуя активации условно-патогенной микрофлоры кишечника, но и к изменениям микрофлоры генитального тракта, что как минимум является фактором риска, а в ряде случаев и причиной серьезных инфекционных осложнений беременности, родов, послеродового периода.

Поскольку изменения диеты и двигательной активности (даже при их тщательном выполнении) не всегда дают необходимый результат, требуется назначение слабительного средства, которое должно соответствовать самым высоким критериям безопасности при достаточной эффективности.

**Основными требованиями к препарату для лечения запоров у беременных являются:**

- отсутствие всасывания;
- отсутствие тератогенных эффектов;
- отсутствие электролитных нарушений;

- отсутствие проникновения через ФПБ;
- отсутствие влияния на тонус миометрия;
- отсутствие метеоризма и абдоминальных болей;
- хорошая переносимость;
- небольшое количество жидкости на прием.

К сожалению, до недавнего времени проблема рациональной терапии толстокишечного стаза была далека от решения. Во многом это было связано с ограничением спектра слабительных средств, разрешенных к применению в акушерстве [2, 3]. Вселяет оптимизм появление нового, современного изосмотического слабительного препарата **Транзипег** («Байер»), относящегося к группе осмотических слабительных, применение которых безопасно у беременных и женщин в период лактации.

В качестве действующего вещества в нем содержится полиэтиленгликоль (макрогол) с молекулярной массой 3350. Полиэтиленгликоль не всасывается в желудочно-кишечном тракте, не метаболизируется и не разрушается бактериями кишечника. Его терапевтический эффект при запоре связан со способностью удерживать воду, которая разжижает каловые массы и облегчает их эвакуацию, оказывая косвенное воздействие на перистальтику кишечника, при этом не вызывая раздражающего эффекта. Кроме полиэтиленгликоля Транзипег содержит смесь электролитов: натрия сульфат — 568 мг, натрия хлорид — 146 мг, натрия бикарбонат — 168 мг, калия хлорид — 75 мг, что обеспечивает поддержание электролитного баланса организма даже при длительном использовании препарата [4].

**Соответствие слабительных требованиям для лечения беременных представлены в таблице 1.**

**Таблица 1. Соответствие слабительных требованиям для лечения беременных**

Требования к слабительным	Раздражающие	Лактулоза	ПЭГ <sup>1</sup>	Транзипег
Отсутствие:				
всасывания	–	+/-	+	+
тератогенных эффектов	?	+	+	+
электролитных нарушений	–	–	–	+
проникновения через ФПБ <sup>2</sup>	?	+	+	+
влияния на тонус миометрия	–+	+	+	+
метеоризма и абдоминальных болей	–	–	+	+
Хорошая переносимость	–	–	+	+
Небольшое количество жидкости на прием	+	+	–	+

«+» — соответствует;

«+/-» — соответствует частично;

«-» — не соответствует;

«?» — данные противоречивы;

<sup>1</sup> ПЭГ — полиэтиленгликоль;<sup>2</sup> ФПБ — фетоплацентарный барьер.

Таким образом, Транзипег полностью соответствует всем требованиям, которые акушеры-гинекологи предъявляют к слабительным, пригодным для терапии запоров у беременных.

Анализ стоимости суточной дозы Транзипега также обнаруживает его явное преимущество при сравнении близких по типу действия препаратов.

Фармакоэкономика некоторых слабительных представлены в **таблице 2**.

Н.М. Подзолкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РМАПО, С.В. Назарова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии РМАПО, изучили клиническую эффективность Транзипега у беременных с функциональными и гестационными запорами и его влияние на биоценоз толстой кишки и генитально-

го тракта у 70 беременных в срок 32—36 недель, с функциональным или гестационным типом запора. Нарушение толстокишечного транзита определялось на основании Римских критериев II.

У 40 (57,1%) беременных комплексное лечение было дополнено слабительным препаратом Транзипег в дозе 5,9 г/сут, курс 10 дней. Группа контроля — 15 здоровых женщин в III триместре беременности.

Применение Транзипега в III триместре беременности позволило в 95% наблюдений устранить клинические симптомы толстокишечного стаза при гестационном и при функциональном типе запора. Препарат действовал мягко, побочных эффектов и непереносимости не было.

Устранение толстокишечного стаза при помощи слабительного препарата Транзипег благоприятно отражается как на микрофлоре толстого кишечника, так и на биоценозе цервикального канала беременной.

Таким образом, высокая безопасность, эффективность и фармакоэкономические показатели позволяют считать слабительное Транзипег препаратом первичного выбора для беременных, страдающих толстокишечным стазом.

**Таблица 2. Фармакоэкономика некоторых слабительных**

Препарат	Цена упаковки (руб.)	Цена суточной дозы (руб.)
Дюфалак (200 мл)	200	45
Транзипег (5,9 x 10)	155	15 (!)
Форлак (10 x 10)	130	26—52

**Литература**

1. Attar, Lütman M., Ferguson A., et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *GUT* 1999; 44: 226–230.
2. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. В кн. *Лактулоза в терапии заболеваний органов пищеварения*. М., 2002; с. 3.
3. Назарова Е.К., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г. Клиническая лабораторная диагностика. 2003; 2: 25–32.
4. Paille F., et al. An open six-month study of the safety of Transipeg for treating constipation in community medicine. *J. Clin. Res.* 1999; 2: 65–76.
5. Chaussade, Minic M., et al. *J. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Jan.* 2003.

# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

## Указатель описаний ЛС

Метоклопрамид

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — заболевание с развитием характерных симптомов и/или воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы — смещение абдоминального отдела пищевода, части или всего желудка через расширенное отверстие из брюшной полости в грудную.

## Эпидемиология

Заболевание занимает 2—3-е место среди других болезней органов пищеварения.

В 99,3% случаев встречаются аксиальные грыжи. У 21% женщин они развиваются во время беременности, причем чаще у многородящих в возрасте старше 30 лет.

## Классификация

Различают **рефлюкс-эзофагит** (повреждение слизистой оболочки пищевода, видимое при эндоскопии) и **гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь без эзофагита** (синоним: эндоскопически неактивная рефлюксная болезнь или неэрозивная рефлюксная болезнь).

**Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы принято подразделять на 3 основные типа:**

- аксиальные (скользящие);
- параэзофагеальные;
- врожденный короткий пищевод с грудным расположением желудка.

## Этиология и патогенез

У беременных в связи с рефлюксом активного желудочного сока в пищевод из-за недостаточности кардии, которая в большинстве случаев встречается при аксиальных грыжах пищеводного отверстия диафрагмы, развивается так называемый рефлюкс-эзофагит. По сути, он представляет собой асептический ожог пищевода кислотой желудочного сока.

## Клинические признаки и симптомы

Клинически гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь проявляется изжогой (при физическом напряжении, наклонах, в положении лежа, после еды) и срыгиванием кислого содержимого. При формировании пептической стриктуры пищевода, как правило, возникает дисфагия (ощущение затруднения или препятствия прохождения пищи по пищеводу).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

☒ См. подглаву «Изжога».

## Дифференциальный диагноз

Рефлюкс-эзофагит необходимо дифференцировать с острыми эзофагитами, возникающими из-за раздражения слизистой оболочки пищевода горячей пищей и питьем, химическими веществами, острыми фарингитами и гастритами, функциональной диспепсией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

## Клинические рекомендации

Проводят консервативное лечение, направленное на уменьшение желудочно-пищеводного рефлюкса, ликвидацию воспалительных изменений слизистой пищевода, устранение сопутствующей дискинезии.

Необходимо соблюдение диеты, правильное положение во время сна, устранение метеоризма и запоров.

При медикаментозной терапии **рефлюкс-эзофагита при грыже пищеводного отверстия диафрагмы** чаще всего ис-

пользуют антациды, вяжущие и обволакивающие ЛС.

Во время беременности допустимо применение невсасывающихся антацидов, обволакивающих и вяжущих ЛС растительного происхождения (отвары зверобоя, ольхи, ромашки, крахмал). Хороший результат достигается при назначении вяжущих ЛС в комбинации с антацидами.

**Для ликвидации сопутствующих дискинезий, нормализации тонуса** назначают метоклопрамид:

Метоклопрамид внутрь 10 мг  
2–3 р/сут, 10–14 сут.

В случае развития гипохромной анемии ЛС необходимо вводить парентерально, чтобы не раздражать слизистую оболочку пищевода и желудка.

## Оценка эффективности лечения

☒ См. подглаву «Изжога».

## Осложнения и побочные эффекты лечения

☒ См. подглаву «Изжога».

## Ошибки и необоснованные назначения

Нежелательно применение спазмолитиков (папаверин, дротаверин) или холинолитиков (платифиллин, метоциния йодид) у беременных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, т.к. они расслабляют нижний пищеводный сфинктер, способствуя его недостаточности.

## Прогноз

Прогноз благоприятный.

# Хронический гастрит

## Указатель описаний ЛС

### Антагонисты дофаминовых рецепторов

Метоклопрамид

### Спазмолитические ЛС

Дротаверин

Папаверин

**Хронический гастрит** — хроническое воспаление слизистой оболочки желудка со структурной перестройкой ее и нарушением секреторной, моторной и частично инкреторной функций желудка.

## Эпидемиология

Хронический гастрит является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний. Хроническим гастритом страдают около 50—80% всего взрослого населения, с возрастом заболеваемость увеличивается.

## Классификация

Выделяют **2 типа гастрита**:

- тип А (неатрофический, гиперсекреторный);
- тип В (атрофический).

Для типа А характерно преимущественное поражение в области дна желудка. Тип В поражает в основном антральный отдел и встречается в 4 раза чаще типа А, чаще у молодых и в 100% случаев обнаруживается при язвенной болезни.

## Этиология и патогенез

В основе развития гастрита типа А лежит аутоиммунный механизм, снижение выработки соляной кислоты.

К факторам, способствующим типу В, относятся заброс содержимого из двенадцатиперстной кишки в желудок, курение, употребление острой пищи, алкоголя, прием некоторых ЛС.

Важное место в развитии хронического гастрита принадлежит инфицированию *Helicobacter pylori*, этиологическая роль которого доказана и общепризнана.

## Клинические признаки и симптомы

Хронический гастрит может сопровождаться диспепсическим и/или болевым синдромом.

Иногда заболевание протекает латентно. Часто оно характеризуется ощущением тяжести в надчревной области после еды, чувством переедания, переполнения желудка.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Эзофагогастродуоденоскопия является золотым стандартом в диагностике хронического гастрита.

Диагноз «гастрит» может считаться правомочным при оценке биоптатов желудка, которые берутся из различных отделов желудка, т.е. морфологическом подтверждении диагноза. Гиперемия слизистой желудка является субъективным признаком и лишь косвенным образом свидетельствует о наличии гастрита.

Также проводят различные диагностические тесты для выявления *Helicobacter pylori*, которые подразделяются на инвазивные (биопсия, уреазный тест, посев биоптата) и неинвазивные (серологические методы, дыхательный тест, ПЦР-диагностика).

---

## Дифференциальный диагноз

---

Хронический гастрит необходимо дифференцировать с функциональной диспепсией, язвенной болезнью, доброкачественными и злокачественными опухолями желудка.

---

## Клинические рекомендации

---

Лечение при хроническом гастрите проводят комплексное, дифференцированное и строго индивидуальное.

Необходимо соблюдение режима, диеты, употребление минеральных вод.

**При хроническом гастрите с секреторной недостаточностью** (атрофическом гастрите) назначают спазмолитические ЛС (папаверин, дротаверин), метоклопрамид, седативные ЛС (отвары корня валерианы, травы пустырника). Показаны настои из лечебных трав (семя укро-

па, мята перечная, цветки ромашки, тысячелистник).

Лечение беременных, страдающих **хроническим гастритом с сохраненной или повышенной секреторной функцией**, проводится так же, как и больных язвенной болезнью.

**При выраженной секреторной недостаточности** проводят восполнение дефицита соляной кислоты и пепсина (бетин/пепсин, сычужные ферменты).

**При эрозии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки** традиционно применяют невсасывающиеся антациды. При применении данных ЛС болевой синдром обычно купируется за 2—6 суток.

Вопрос об эрадикации *Helicobacter pylori* следует по возможности отложить до окончания сроков беременности.

---

## Оценка эффективности лечения

---

Одним из основных критериев эффективности лечения является купирование клинической симптоматики.

---

## Осложнения и побочные эффекты лечения

---

☒ См. подглаву «Изжога».

---

## Ошибки и необоснованные назначения

---

☒ См. подглаву «Изжога».

---

## Прогноз

---

Общее состояние плода при наличии у матери неосложненного хронического гастрита страдает мало. Прогноз благоприятный.



# Язвенная болезнь

## Указатель описаний ЛС

### Антагонисты дофаминовых рецепторов

Метоклопрамид

### Антацидные ЛС

Алгедрат/магния гидроксид

### М-холиноблокаторы

Метопролол

### Ферментные ЛС

Панкреатин

Панкреатин/желчи компоненты/  
гемицеллюлаза

**Язвенная болезнь (ЯБ)** — хроническое, циклически протекающее заболевание с разнообразной клинической картиной и изъязвлением слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки в период обострения.

## Эпидемиология

Предполагается, что 8—10% населения страдают ЯБ. Среди больных ЯБ женщины встречается в 4—10 раз меньше. Обострение ЯБ чаще наблюдается в I либо в III триместре за 2—4 недели до родов или в раннем послеродовом периоде.

## Классификация

Различают **ЯБ желудка** и **ЯБ двенадцатиперстной кишки**.

## Этиология и патогенез

ЯБ возникает в результате нарушения равновесия между агрессивными (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты) и защитными (секреция слизи, выработка простагландинов, адекватное кровоснабжение) механизмами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Важнейшую роль в развитии ЯБ играет *Helicobacter pylori*.

Беременность благоприятно влияет на течение ЯБ: в большинстве случаев наблюдается ремиссия заболевания. Этому способствуют изменения секреторной и моторно-эвакуаторной функции желудка, улучшение кровоснабжения и активизация процессов пролиферации в слизистой оболочке, обусловленные изменением уровня половых (эстрогены, прогестерон) и гастроинтестинальных (гастрин, ВИП, бомбезин, мотилин, соматостатин) гормонов, простагландинов, эндорфинов, других биологически активных веществ. Некоторые исследователи склонны объяснять благоприятное течение ЯБ в гестационном периоде простым соблюдением диеты, регулярным питанием, отказом от вредных привычек.

## Клинические признаки и симптомы

Болевой симптом является ведущим в клинике заболевания. При локализации язвы в проксимальных отделах желудка характерны ранние боли (через 30—60 мин после еды). Поздние боли (через 1—1,5 ч после еды), ночные, «голодные» боли более характерны для ЯБ двенадцатиперстной кишки. На высоте болей может возникнуть рвота кислым содержимым. Боли, как правило, проходят после еды, приема антацидных ЛС, блокаторов  $H_2$ -рецепторов.

Неспецифические проявления ЯБ включают тошноту, изжогу, отрыжку.

Для ЯБ типичны сезонные обострения.

Иногда ЯБ может протекать бессимптомно.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В типичном случае характерная клиническая картина не вызывает затруднений в постановке диагноза.

Показатели общего и биохимического анализа крови остаются в норме, при обострении нередко наблюдается положительная реакция кала на скрытую кровь.

Диагноз ЯБ окончательно устанавливается на основании эзофагогастродуоденоскопии. При обострении обнаруживают язву слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, в фазу ремиссии — рубцово-язвенную деформацию.

Обязательным является взятие биопсии слизистой и проведение исследований на *Helicobacter pylori* (см. подглаву «Хронический гастрит»).

## Дифференциальный диагноз

ЯБ необходимо дифференцировать с функциональной диспепсией, хроническим гастритом и дуоденитом, рефлюкс-эзофагитом, синдромом Золлингера—Эллисона, доброкачественными и злокаче-

ственными опухолями желудка и двенадцатиперстной кишки.

## Клинические рекомендации

Медикаментозную терапию проводят только **во время обострения заболевания**, подтвержденного клинически и лабораторно-инструментальными методами (кроме рентгенологического). Она показана также при отсутствии эффекта от соблюдения режима питания, диеты, включения «пищевых» антацидов, при развитии осложнений. Необходимо учитывать возможное вредное влияние ЛС на состояние плода и тонус миометрия.

Лечение комплексное и строго индивидуальное. Необходимо соблюдение режима, диеты, употребление минеральных вод. Однако следует помнить, что минеральные воды не используют во второй половине беременности при развитии симптомов позднего токсикоза, когда необходимо ограничение потребления жидкости.

**При отсутствии эффекта от соблюдения строгого режима питания, диеты** назначают невсасывающиеся, нерастворимые антациды. Они реализуют свое действие посредством двух основных механизмов — нейтрализации и адсорбции продуцируемой желудком соляной кислоты. Благодаря отсутствию всасывания именно эти ЛС наиболее подходят для беременных:

Алгедрат/магния гидроксид внутрь за 60 мин до еды 15 мл 3 р/сут и 4-й раз на ночь, 14 сут.

Также эффективен прием обволакивающих и вяжущих ЛС (лучше растительного происхождения) — отвары ромашки, зверобоя, тысячелистника.

**При выраженном болевом синдроме** назначают спазмолитики (папаверин, дротаверин), из холинолитиков допустим прием метоциния йодида:

Метоциния йодид, 0,1% р-р, п/к 0,5 мл 1 р/сут, 5 сут.

Пациенткам с обострением ЯБ и рвотой беременных дополнительно назначают метоклопрамид:

Метоклопрамид внутрь 10 мг 2 р/сут,  
10—14 сут.

При метеоризме, явлениях кишечной диспепсии дополнительно рекомендуется прием ферментных ЛС:

Панкреатин внутрь во время еды  
10 000—20 000 ЕД 3 р/сут, до клини-  
ческого улучшения *или*

Панкреатин/желчи компоненты/  
гемипеллюлаза внутрь во время еды  
1 драже 3 р/сут, до клинического  
улучшения.

В гастроэнтерологической практике для лечения ЯБ широкое применение нашли ЛС из группы антагонистов  $H_2$ -рецепторов и ингибиторов протонной помпы, однако следует по возможности избегать назначения их беременным в виду малой изученности их действия на плод. По мнению Х. Кьюмерле и К. Брендел, «в случае необходимости проведения лекарственной терапии следует использовать те ЛС, которые широко применялись во время беременности в течение многих лет, предпочитая их более новым препаратам».

### Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности лечения являются уменьшение жалоб, отрицательная реакция при исследовании кала на скрытую кровь, рубцевание язвы при эндоскопическом контроле.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Редко при лечении антацидными ЛС возможно появление запоров, тошноты, рвоты, изменение вкусовых ощущений.

При приеме ферментных ЛС возможны аллергические реакции (гиперемия кожи, чихание, слезотечение), диарея, тошнота, абдоминальные боли (в т.ч. кишечная колика), гиперурикемия, гиперурикозурия.

### Ошибки и необоснованные назначения

Нельзя проводить антихеликобактерную терапию без подтверждения наличия инфекции *Helicobacter pylori*.

Беременным не следует назначать атропин и висмутсодержащие ЛС.

### Прогноз

В большинстве случаев отмечается доброкачественное течение ЯБ при беременности, хотя в 25% случаев возможно развитие обострения. Общее состояние плода при неосложненной ЯБ у матери страдает мало. Практически во всех случаях через 3—5 суток от начала лечения удается добиться исчезновения болей, а через 2—3 недели стационарного лечения — хорошего результата. Всем беременным, перенесшим обострение ЯБ, за 2—3 недели до родов необходимо проводить профилактический курс лечения. Особое внимание необходимо уделить послеродовому периоду, когда риск обострения ЯБ повышается.

Осложнения ЯБ, такие как перфорация или кровотечение, чрезвычайно опасны для жизни матери и будущего ребенка, если не распознаны вовремя. Частота хирургических осложнений ЯБ у беременных составляет 1—4 на 10 000, при этом материнская смертность достигает 16%, а перинатальная — 10%.

## Заболевания желчевыделительной системы

### Указатель описаний ЛС

#### Антагонисты дофаминовых рецепторов

Метоклопрамид

#### Антибактериальные ЛС

Оксациллин

#### Желчегонные ЛС

Бессмертника песчаного цветки<sup>1</sup>

Сорбитол

Шиповника плодов экстракт<sup>2</sup>

Заболевания желчевыводящих путей, такие как хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, занимают одно из ведущих мест среди болезней органов пищеварения.

**Хронический (бескаменный) холецистит** — хроническое рецидивирующее заболевание, связанное с наличием воспалительных изменений в стенке желчного пузыря.

**Дискинезия желчевыводящих путей (ЖВП)** — заболевание, в основе которого лежат нарушения моторики желчного пузыря и ЖВП без признаков их органического поражения.

**Желчнокаменная болезнь (холелитиаз)** — заболевание, характеризующееся образованием желчных камней в печени, желчных протоках или желчном пузыре, чаще в последнем.

### Эпидемиология

Особенно часто заболевания желчевыделительной системы встречаются в молодом возрасте, у женщин в 4—7 раз чаще, чем у мужчин. Хронические заболевания печени и ЖВП встречаются у 3% беременных.

Холецистит (бескаменный) встречается во время беременности редко (0,3%), т.к. прогестерон расслабляет гладкую мускулатуру желчного пузыря и ЖВП.

Гипомоторная дискинезия примерно у трети женщин встречается в I триместре,  $\frac{2}{3}$  — во II и в III триместрах.

Частота холецистэктомии при беременности составляет около 0,1—0,3%.

### Классификация

В желчнокаменной болезни по клиническому течению различают бессимптомные конкременты желчного пузыря, симптоматически неосложненное и осложненное течение заболевания.

**Дискинезию ЖВП** разделяют на гипермоторную и гипомоторную.

### Этиология и патогенез

Обострению хронического холецистита способствует гиперхолестеринемия, развивающаяся во время бере-

<sup>1</sup> ЛС, зарегистрированные в РФ: Аренарин, Фламин.

<sup>2</sup> ЛС, зарегистрированные в РФ: Холос, Холосас.

менности. Существенную роль играет и инфекция. Возбудители — чаще стафилококк и кишечная палочка.

В основе дискинезии ЖВП лежат нарушения моторики желчного пузыря и ЖВП без признаков их органического поражения. При беременности эти нарушения встречаются особенно часто.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Основным в клинике **хронического холецистита** является болевой синдром. Боль локализуется в правом подреберье, реже в эпигастральной области, иррадирует в правую лопатку, ключицу, плечо, реже — в левое подреберье. Возникновение боли и ее усиление обычно связаны с нарушением диеты (употребление жирных и жареных блюд, яиц), физической нагрузкой, стрессом, переохлаждением, сопутствующей инфекцией. Болевой синдром обычно сопровождается диспепсическим синдромом (отрыжка горечью, тошнота, рвота, чувство распирания в животе, вздутие кишечника, нарушение стула). При затруднении оттока слизи из-за скопления слизи, эпителия или паразитов в общем желчном протоке может наблюдаться желтушная окраска кожных покровов. В фазе обострения возможно повышение температуры. При пальпации определяют болезненность в правом подреберье, положительные болевые симптомы холецистита.

**Гипермоторная дискинезия** также характеризуется периодически возникающими приступообразными болями в правом подреберье и правой половине живота вследствие внезапного повышения давления в желчном пузыре, обычно после погрешностей в диете. Боли возникают через час и более после еды. Иногда приступы сопровождаются тошнотой, рвотой, запорами. Болевые симптомы, характерные для холецистита, выражены не резко или отсутствуют. Температура тела не повышается.

Для **гипомоторной дискинезии** характерны постоянные тупые ноющие боли

в правом подреберье без четкой иррадиации. Больные часто жалуются на снижение аппетита, отрыжку воздухом, тошноту, горечь во рту, вздутие живота.

**Желчнокаменная болезнь** может протекать бессимптомно или же клинически проявляться желчной коликой либо хроническим калькулезным холециститом, симптомы которого идентичны таковым при хроническом бескаменном холецистите.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Основной метод диагностики патологии ЖВП является УЗИ.

Также проводят клинический анализ крови (определяют число лейкоцитов и СОЭ для оценки наличия воспалительного процесса), биохимический анализ крови (определяют уровень общего и свободного билирубина, печеночных ферментов).

Рентгенологические методы исследования при беременности не применяют.

---

## Дифференциальный диагноз

---

Дифференциальную диагностику заболеваний желчного пузыря и ЖВП проводят друг с другом и другими заболеваниями ЖКТ, такими как ЯБ двенадцатиперстной кишки, хроническим дуоденитом, заболеваниями поджелудочной железы, острым аппендицитом.

При беременности дифференциальную диагностику проводят также с пиелонефритом, мочекаменной болезнью, при наличии желтухи — с вирусным гепатитом, гестозами.

---

## Клинические рекомендации

---

Принципы лечения такие же, как и вне беременности.

Необходимо соблюдение диеты. При хроническом холецистите диета должна способствовать предупреждению застоя желчи в желчном пузыре, уменьшению

воспалительных явлений. Питание дробное, 5—6 р/сут. При сопутствующей гипомоторной дискинезии предпочтительны «холецистокинетические» продукты, богатые липотропными веществами. При гипермоторной форме рекомендуют минеральные воды с их уменьшением во второй половине беременности.

Возможен прием **антибактериальных ЛС**, таких как олеандомицин, ампициллин и оксациллин:

*Оксациллин* внутрь 0,25 г 4 р/сут, 5—6 сут.

Всем без исключения беременным назначают желчегонные ЛС. Так как чаще превалирует гипомоторная дискинезия, наиболее показаны **холецистокинетики**. Они обладают и послабляющим эффектом:

*Сорбитол*, 10—15% р-р, внутрь за 30 мин до еды 50—70 мл 2—3 р/сут, длительно.

Беременным лучше назначать **растительные препараты**: цветки бессмертника песчаного, кукурузные рыльца, лист мяты перечной, семена укропа, плоды шиповника, корень барбариса, которые обладают смешанным (холеретическим и холецистокинетическим) действием, отдельно или в смеси 1:1. Отвар готовят из расчета 1 ст. л. измельченного сырья на 1 стакан кипятка. Далее по 1/3 стакана в теплом виде за 30 мин до еды 3—4 р/сут. Особенно во второй половине беременности удобно принимать бессмертника песчаного цветки:

*Бессмертника песчаного цветки* внутрь за 30 мин до еды 50—100 мг 3 р/сут, 3—4 нед.

**В качестве желчегонного ЛС** можно использовать препарата шиповника (сироп из сгущенного водного экстракта плодов шиповника и сахара). Перед употреблением его можно растворить в половине стакана теплой воды:

*Шиповника плодов экстракт* внутрь за 30 мин до еды 1—2 ст. л. 3 р/сут, длительно.

Возможны и лечебные дуоденальные зондирования, особенно при необходимости ограничить жидкость, или слепые тюбажи с растительными маслами 30—40 мл, карловарской солью или солью Барбара — 1 ч.л. на 1 стакан воды. При

проведении тюбажа грелку ставить не следует.

**При выраженном болевом синдроме** показаны спазмолитики и анальгетики (дротаверин, папаверин, метамизол натрия в обычных дозах).

Метоклопрамид **нормализует моторику пузыря у беременных независимо от вида дискинезии**, в т.ч. и при рвоте беременных:

*Метоклопрамид* внутрь 10 мг 2 р/сут, 10—14 сут.

**Гипермоторная форма дискинезии ЖВП** лечится диетой с ограничением холецистокинетических продуктов, приемом спазмолитиков, теплых минеральных вод низкой минерализации с их уменьшением во второй половине беременности.

**При гипомоторной дискинезии** предпочтительны «холецистокинетические» продукты, богатые липотропными веществами. Необходимы желчегонные холецистокинетики, умеренный прием растительных стимуляторов (экстракт элеутерококка, пантокрин, женьшень).

Цель консервативного лечения при **желчнокаменной болезни** — уменьшить воспалительный процесс, улучшить отток желчи и моторную функцию пузыря и протоков. Во многом это сходно с лечением хронического холецистита (лечебное питание, желчегонные, спазмолитики, анальгетики). Прием ЛС из группы холецистокинетиков резко ограничен.

---

## Оценка эффективности лечения

---

Критериями эффективности лечения являются уменьшение болевого синдрома, нивелирование явлений диспепсии, купирование воспаления.

---

## Осложнения и побочные эффекты лечения

---

При приеме **метоклопрамида** возможно возникновение сонливости, утомляемости, тревожности, растерянности, головной боли, шума в ушах. Со стороны пищеварительной системы: запор или диарея, редко — сухость во рту.

Прием **сорбитола** может сопровождаться слабостью, тошнотой, головокружением, метеоризмом, диареей.

---

### **Ошибки и необоснованные назначения**

---

При гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей и спазмолитики, и хо-

леретики не показаны, т.к. их применение может усилить гипотонию у беременных.

---

### **Прогноз**

---

При неосложненном холецистите прогноз для матери и плода в целом удовлетворительный.

## Заболевания поджелудочной железы

**Панкреатит** — полиэтиологичное заболевание с воспалительно-деструктивными изменениями поджелудочной железы.

---

### Эпидемиология

---

**Острый панкреатит** встречается редко, его частота составляет около 1:4000. Во время беременности острый панкреатит может возникнуть на любом сроке, но чаще во второй половине беременности.

Обострение **хронического панкреатита** возникает примерно у  $\frac{1}{3}$  беременных. В I триместре часто совпадает с ранним токсикозом.

---

### Классификация

---

Различают **острый** и **хронический** панкреатит.

---

### Этиология и патогенез

---

Развитию панкреатита способствуют не только механические нарушения, препятствующие оттоку панкреатического сока, но и гормональные изменения, свойственные беременности. Фоном для развития панкреатита являются инфекционные заболевания, интоксикации, стрессовые ситуации, заболевания печени и ЖКТ, холециститы, ОПГ-гестозы.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

При остром панкреатите беременные жалуются на появление болей в эпигастральной и околопупочной областях, в 50% случаев иррадиирующих в спину, ухудшение общего состояния, плохой аппетит, бессонницу. В 75% случаев возникают тошнота и рвота. Со временем рвота может приобретать мучительный, неукротимый характер. Повышается температура тела. Появляется вздутие живота, большей частью по ходу поперечной ободочной кишки.

У 40% больных появляется желтушность кожных покровов и склер. Иногда отмечаются неврологические симптомы, головная боль, спутанность сознания. Язык становится сухим, с налетом. На коже могут по-



явиться высыпания, кровоизлияния, васкулиты. Пульс урежается, АД снижается.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

При остром панкреатите, как и при обострении хронического панкреатита, при пальпации живота отмечается зона болезненности в эпигастральной области в проекции поджелудочной железы и резистентность передней брюшной стенки, наиболее выраженные в верхнем отделе, также возможно появление мышечной защиты.

Помогают в диагностике панкреатита лабораторные исследования. В клиническом анализе крови при остром панкреатите выявляется высокий лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышается гематокрит. При хроническом панкреатите показатели клинического анализа крови могут оставаться нормальными. Данные лабораторных исследований сопоставляют с результатами клинического наблюдения за беременными.

О тяжести заболевания может свидетельствовать развитие гипергликемии и гипокальциемии.

Наибольшее диагностическое значение имеет определение активности амилазы и липазы в крови и моче. Повышение уровней амилазы и липазы сыворотки крови при остром панкреатите происходит в первые сутки и сохраняется в течение 3—7 суток. Исследование липазы технически более сложное, чем определение суммарной амилазы, но обладает более высокой чувствительностью и специфичностью. Однако необходимо учитывать, что при беременности уровень амилазы крови может быть повышен и в отсутствии патологии поджелудочной железы. При хроническом панкреатите повышение уровня ферментов в крови или моче наблюдается редко.

Для оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы проводят копрологическое исследование.

Обязательным является проведение УЗИ поджелудочной железы. При остром панкреатите с помощью УЗИ можно обна-

ружить признаки отека поджелудочной железы, скопление жидкости, а также желчные конкременты, расширение общего печеночного протока вследствие нарушения оттока желчи. УЗИ при хроническом панкреатите позволяет оценить размеры поджелудочной железы, расширение и неровность контура, псевдокисты.

---

## Дифференциальный диагноз

---

Повышение амилазы крови наблюдается не только при панкреатите, но и при нормально протекающей беременности, почечной недостаточности, паротите, заболеваниях ЖВП, перфорации язвы.

Диагностика острого панкреатита у беременных представляется трудной. Необходимо дифференцировать острый панкреатит от преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, мочекаменной болезни, острого холецистита.

---

## Клинические рекомендации

---

Лечение проводят только в условиях хирургического стационара.

Лечение **острого панкреатита** начинают с исключения питья и питания, эвакуации желудочного содержимого (через нос тонким зондом), назначают спазмолитики и анальгетики.

**Для восстановления водно-электролитного баланса** под контролем содержания в плазме крови натрия, калия, кальция, хлора вводят полиионные растворы (0,9% раствор хлорида натрия, натрия хлорид/кальция хлорид/калия хлорид и др.).

**Для борьбы с интоксикацией** используют поливидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрoкарбонат, кокарбоксилазу, аскорбиновую кислоту с 10% или 20% раствором декстрозы (под контролем содержания глюкозы в крови). Под контролем рН крови вводят 4% раствор натрия бикарбоната. Для снятия отека поджелудочной железы используют 1% раствор калия хлорида. Для улучшения микроциркуля-

ции используют декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000.

**Инфузионная терапия** проводится под контролем гематокрита, суточного (почасового) диуреза с учетом потери жидкости с рвотой и дыханием. Через каждые 3 ч измеряется АД и температура; при температуре свыше 38° С вводят жаропонижающие ЛС: метамизол натрий, парацетамол. Назначают введение магния сульфата путем в/в капельного вливания.

**Для борьбы с инфекцией** беременным назначают антибиотики пенициллинового ряда и его синтетические аналоги (ампициллин). При тяжелом панкреонекрозе назначают антибиотики широкого спектра действия: цефазолин, карбенициллин.

Учитывая тяжесть состояния больных, назначают комплекс витаминов, белковые ЛС. Вводят ингибиторы ферментов поджелудочной железы.

**Для снятия отека поджелудочной железы** назначают диуретики (кроме тиазидных).

Лечение **обострения хронического панкреатита** такое же, как и острого панкреатита. Первые 3 суток соблюдают режим голода и жажды. Далее диета. В связи с истощением внешнесекреторной функции поджелудочной железы при нарушении пищеварения показаны ферментные ЛС, принимаемые во время еды в обычных дозах.

---

## Оценка эффективности лечения

---

Показателями эффективности лечения являются уменьшение болей, снижение

температуры, нормализация лабораторных показателей, прежде всего ферментов поджелудочной железы.

---

## Осложнения и побочные эффекты лечения

---

Побочные эффекты при лечении **ингибиторами фибринолиза** наблюдаются сравнительно редко и в основном при в/в введении ЛС. К ним относятся головная боль, сонливость, головокружение, шум в ушах, слабость, диспепсия.

---

## Ошибки и необоснованные назначения

---

Широко распространено использование при хроническом панкреатите ингибиторов протеаз. Тем не менее в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях показана неэффективность этих ЛС.

При панкреатите нельзя назначать тиазидные диуретики.

---

## Прогноз

---

При остром серозном панкреатите возможен благоприятный исход, при остальных формах высок процент перинатальной и материнской смертности (до 40%), что выше, чем у не беременных.

Хронический панкреатит не является противопоказанием для беременности.

# Геморрой

**Геморрой** — варикозное расширение вен в области заднего прохода.

---

## Эпидемиология

---

По данным различных авторов, распространенность геморроя среди взрослого населения колеблется от 11 до 24%. При беременности геморрой беспокоит каждую 3-ю женщину.

---

## Классификация

---

Различают **наружный** и **внутренний** геморрой.

Под наружным геморроем понимают расширение вен наружного прямокишечного сплетения, лежащего под кожей вокруг заднего прохода.

При внутреннем геморрое в процесс вовлекаются вены внутреннего прямокишечного сплетения, лежащего под слизистой оболочкой самого дистального отдела прямой кишки.

---

## Этиология и патогенез

---

Появление геморроя является результатом нарушенной гемодинамики и воспаления в сосудах геморроидальных сплетений, что часто сопровождается тромбозом, варикозным расширением и склерозом вен, кровотечением.

Проявление или обострение геморроя у женщин происходит главным образом во время беременности и при родах, что связано с застоем крови из-за повышенного внутрибрюшного давления. Провоцирующим фактором являются запоры, нередко возникающие в гестационный период вследствие гипотонического состояния прямой кишки.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Типичный симптомокомплекс хронического течения геморроя складывается из болей в области заднего прохода, возникающих во время и после дефекации, небольших интермиттирующих кровотечений (связанных, как правило, с дефекацией), выпадения внутренних геморроидальных узлов. Довольно часто эти

признаки сочетаются с анальным зудом или чувством жжения, мокнутия, саднения в области заднего прохода.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Геморроидальные узлы можно выявить при осмотре анальной зоны и пальцевом исследовании прямой кишки.

---

### Дифференциальный диагноз

---

Геморрой необходимо дифференцировать с опухолями прямой кишки, а также воспалительными заболеваниями или дивертикулезом толстой кишки.

---

### Клинические рекомендации

---

Необходимым условием лечения являются регуляция опорожнения кишечника, ликвидация запоров, осуществление дефекации без усилий. После каждого опорожнения необходимо промывать область заднего прохода прохладной водой.

Консервативное лечение включает мазевые аппликации и свечи, содержащие анестетики. Назначают трибенозид с лидокаином. Трибенозид уменьшает проницаемость капилляров и улучшает сосудистый тонус. Лидокаин оказывает местно-анестезирующее действие. ЛС вызывает быстрое облегчение неприятных симптомов, вызванных геморроем (боль, зуд, натяжение кожи). Оказывает местное противовоспалительное, вазоконстрикторное, анестезирующее действие.

В момент обострения назначают примочки с алюминия ацетатом, нитрофуралом, применяют мази (фенилбутазон, мазь, содержащую гепарин натрия, бензо-

каин и бензоникотиновую кислоту, рутозид, гель троксерутина).

---

### Оценка эффективности лечения

---

Лечение является эффективным при купировании основных симптомов заболевания.

---

### Осложнения и побочные эффекты лечения

---

При применении **трибенозида** возможно возникновение жжения, усиление перистальтики кишечника.

---

### Ошибки и необоснованные назначения

---

Трибенозид в I триместре беременности назначать не рекомендуется.

Оперативное лечение беременным, как правило, не проводится.

---

### Прогноз

---

Наличие геморроя не принимается во внимание при выборе метода родоразрешения, но учитывается в тактике ведения беременности и послеродового периода.

---

### Литература

---

1. *Акушерство. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 2000; 1046 с.*
2. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003; 1046 с.*

## Глава 24. Заболевания щитовидной железы и беременность

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова) .....	365
Гипотиреоз .....	371
Эндемический зоб .....	374
<b>Тиреоидиты</b>	
Аутоиммунный тиреоидит	
Хашимото .....	380
Послеродовой тиреоидит .....	382

Щитовидная железа (ЩЖ) вырабатывает два гормона: биологически более активный трийодтиронин ( $T_3$ , или лиотиронин) и менее активный тироксин ( $T_4$ , или левотироксин). Ежедневно из ЩЖ в кровоток поступает примерно 90 мкг  $T_4$  и 10 мкг  $T_3$ . При дефиците йода  $T_3$  выделяется в повышенном количестве.

Оба гормона находятся в крови в основном в связанном с тироксинсвязывающим глобулином состоянии. В свободном виде в крови содержится всего 0,03—0,05%  $T_4$  и 0,15—0,3%  $T_3$ . Связанная и свободная фракции тиреоидных гормонов вместе составляют общую фракцию  $T_4$  и общую фракцию  $T_3$ .

Роль гормонов ЩЖ в период становления и функционирования репродуктивной системы чрезвычайно велика. Тиреоидные гормоны влияют на синтез белка и рост клеток, стимулируют синтез РНК в ядре, активируют тканевое дыхание. Гормоны имеют большое значение для развития плода, роста и дифференциации тканей, влияя на все виды обмена веществ. Усиливая процессы метаболизма, тиреоидные гормоны повышают потребность в различных ферментах и, соответственно, в необходимых для их синтеза витаминах.

Тиреоидные гормоны влияют на половые железы, тормозя фолликулостимулирующую и повышая лютеинизирующую функцию гипофиза, увеличивают чувствительность яичников к гонадотропным гормонам и эндометрия к эстрогенам. В пубертатный период тиреоидные гормоны активно влияют на организм, стимулируя совместно с половыми стероидами окончательное завершение физической, половой и психической дифференцировки и способствуя установлению в женском организме нормального двухфазного менструального цикла. При избытке (тиреотоксикоз) и недостатке (гипотиреоз) тиреоидных гормонов нарушается менструальный цикл (олигоменорея, аменорея).

Во время беременности происходят следующие физиологические изменения функционирования ЩЖ:

- гиперстимуляция ЩЖ хорионическим гонадотропином вызывает:
  - снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в первой половине беременности;
  - увеличение продукции тиреоидных гормонов ЩЖ;
- увеличение продукции тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в печени вызывает:
  - повышение уровня общих  $T_4$  и  $T_3$ ;
  - уровни свободных  $T_4$  и  $T_3$  не изменяются;

- усиление экскреции йода с мочой, трансплацентарный перенос йода и дейодирование тиреоидных гормонов плацентой вызывает:
  - повышение потребности беременной в йоде;
  - дополнительную косвенную стимуляцию ЩЖ.

В последние годы заболеваниям ЩЖ во время беременности придается все большее значение. Возникающие функциональные изменения ЩЖ (гипо- и гипертиреоз) неблагоприятно влияют на течение беременности. Тиреоидные гормоны матери в большой степени влияют на эмбриогенез, нормальное развитие плода, оказывают непосредственное действие на рост и процессы оссификации, на формирование ЦНС, что коренным образом определяет состояние физического и психического здоровья потомства.

Неадекватное лечение гипотиреоза у матери может привести к различного рода осложнениям: анемии, гестозу, отслойке плаценты, послеродовым кровотечениям и нарушениям функции сердечно-сосудистой системы у матери и тяжелому поражению ЦНС и других систем органов у плода.

При тиреотоксикозе во время беременности имеется риск самопроизвольного выкидыша, рождения плода с низкой массой тела, возникновение пороков развития. Поэтому своевременная диагностика и адекватное лечение нарушений функции ЩЖ являются необходимым условием для физиологии гестационного процесса.

## Классификация

Традиционно используется классификация заболеваний ЩЖ, в основе которой лежит ее функциональное состояние.

### Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся развитием синдрома тиреотоксикоза

#### Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов ЩЖ:

- диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова);
- многоузловой токсический зоб;

- токсическая аденома;
- йодиндуцированный тиреотоксикоз;
- гипертиреодная фаза аутоиммунного тиреоидита;
- тиреотоксикоз, обусловленный гиперсекрецией ТТГ:
  - аденома гипофиза, продуцирующая ТТГ;
  - синдром неадекватной секреции ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам);
- трофобластический тиреотоксикоз (пузырный занос);
- гестационный транзиторный гипертиреоз.

#### Тиреотоксикоз, обусловленный продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ:

- опухоль яичника, продуцирующая гормоны ЩЖ (*struma ovarii*);
- метастазы рака ЩЖ, продуцирующие тиреоидные гормоны.

#### Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов ЩЖ:

- медикаментозный (передозировка препаратов гормонов ЩЖ);
- тиреотоксическая стадия подострого тиреоидита де Кервена, амиодарон-индуцированный тиреоидит.

### Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся развитием синдрома гипотиреоза

#### Первичный гипотиреоз:

- гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани ЩЖ:
  - врожденный гипотиреоз (аплазия или гипоплазия ЩЖ);
  - гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита Хашимото;
  - гипотиреоз в исходе других тиреоидитов (подострого, туберкулезного и т.д.);
  - послеоперационный гипотиреоз;
  - пострадиационный гипотиреоз;
  - гипотиреоз на фоне новообразований в ЩЖ;
- гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов:
  - эндемический зоб с гипотиреозом;
  - спорадический зоб с гипотиреозом (генетические дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов);

- ятрогенный (медикаментозный гипотиреоз из-за приема тиреостатиков и других ЛС).

**Гипотиреоз центрального происхождения:**

- гипотиреоз гипофизарного происхождения (вторичный гипотиреоз):
  - гипопитуитаризм;
  - изолированная недостаточность ТТГ (врожденная или приобретенная);
  - секреция биологически неактивного ТТГ;
- гипотиреоз гипоталамического происхождения (третичный гипотиреоз).

**Заболевания щитовидной железы, протекающие без нарушения ее функции**

**Эутиреоидный зоб:**

- эндемический (диффузный, узловой);
- спорадический (диффузный, узловой);
- ятрогенный (медикаментозный);
- зоб, обусловленный зобогенными веществами, содержащимися в пище.

**Тиреоидные неоплазии:**

- доброкачественные опухоли;
- злокачественные опухоли.

**Тиреоидиты:**

- острый:
  - гнойный;
  - негнойный;
- подострый (вирусный) тиреоидит де Кервена;
- хронический тиреоидит:
  - аутоиммунный:
    - гипертрофический (зоб Хашимото);
    - атрофический;
  - бессимптомный:
    - безболевого;
    - послеродового;
  - специфический:
    - туберкулезный;
    - сифилитический;
    - септико-микозный и т.д.;
- фиброзный тиреоидит Риделя (в настоящее время исключен из заболеваний ЩЖ и рассматривается только как симптом некоторых системных заболеваний).

# Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова)

## Указатель описаний АС

### ГКС

Гидрокортизон

### Тиреостатики

Пропилтиоурацил

Тиамазол

## Эпидемиология

Распространенность тиреотоксикоза во время беременности составляет 0,1—0,2%. Основной причиной тиреотоксикоза у беременных является диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса—Базедова. ДТЗ в экономически развитых странах страдают почти 1—2% населения, соотношение больных женщин к мужчинам составляет 7:1; заболевание может возникнуть в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на 20—40 лет.

## Классификация

☒ *См. классификацию заболеваний ЩЖ.*

## Этиология и патогенез

Часто заболевание развивается после перенесенных инфекционных процессов, наблюдается семейная предрасположенность (в 50% случаев). Болезнь Грейвса—Базедова — это аутоиммунное заболевание, причиной которого является стимуляция рецепторов тиреотропного гормона ЩЖ на поверхности тиреоцитов под действием аутоантител.

В настоящее время расшифрована структура рецептора ТТГ и установлены те антигенные детерминанты этого белка, с которыми взаимодействуют указанные антитела.

## Клинические признаки и симптомы

### Симптомы тиреотоксикоза:

- возбудимость, раздражительность;
- тахикардия, аритмия;
- тремор рук и тела;
- артериальная гипертензия;
- плохая переносимость тепла;
- повышение аппетита;
- частый жидкий стул, диарея;
- повышенная утомляемость, мышечная слабость;
- влажная, теплая кожа, повышенная потливость;
- нарушение концентрации внимания, бессонница;



- глазные симптомы тиреотоксикоза.

### Основные симптомы ДТЗ:

- симптомы тиреотоксикоза;
- зоб (не всегда);
- экстратиреоидная патология:
  - эндокринная офтальмопатия;
  - претибиальная микседема (редко).

**Экзофтальм** (пучеглазие) выражен у 60% женщин, у большинства из них умеренно. Часто наблюдаются и другие глазные симптомы: Грефе (блеск глаз), Мебиуса (слабость конвергенции), Кохера (отставание верхнего века от радужной оболочки при взгляде вниз), Штельвага (редкое мигание), Дальримпла (широкое раскрытие глазных щелей), Еллинека (потемнение кожи на веках).

**Нарушение ритма сердца** проявляется главным образом тахикардией, у 9% больных — фибрилляцией предсердий (ФП) или мерцательной аритмией.

**АД** не меняется при легкой степени болезни; при среднетяжелом и тяжелом течении систолическое АД увеличивается за счет резкого возрастания ударного и минутного объемов крови. Диастолическое АД уменьшается за счет увеличения емкости микроциркуляторного русла под влиянием избытка тиреоидных гормонов.

У многих женщин выслушивается **систолический шум** на верхушке сердца, обусловленный увеличенной скоростью кровотока.

Различают **3 степени тяжести течения ДТЗ**:

- **легкое течение** характеризуется повышенной нервной возбудимостью, потливостью, тахикардией до 100 уд/мин, похуданием с потерей до 15% массы тела (3—5 кг), глазные симптомы отсутствуют, трудоспособность сохранена;
- течению болезни **средней тяжести** свойственны тахикардия до 120 уд/мин, похудание с потерей более 20% массы тела (8—10 кг), слабость, гипергидроз, выраженный тремор, повышение систолического и снижение диастолического АД, снижение трудоспособности;
- при **тяжелой форме** тиреотоксикоза похудание превышает 50% (кахексия), пульс до 140 уд/мин, появляется ФП, возникают изменения печени, сниже-

ние функции коры надпочечников; больные нетрудоспособны.

Обострение болезни может носить форму **тиреотоксического криза**. Криз развивается после психического стресса или перенесенной операции, травмы, инфекции, родов. Симптомами криза служат:

- психомоторное возбуждение;
- дезориентация;
- гипертермия;
- артериальная гипертензия;
- желтуха;
- влажность кожи;
- остро возникший экзофтальм;
- аритмия;
- сердечная недостаточность.

### Течение диффузного токсического зоба во время беременности

При **легкой форме ДТЗ** со второй половины беременности состояние обычно улучшается, а у 28% женщин зоб спонтанно становится эутиреоидным, что можно объяснить усилением во время беременности гормонообразующих свойств крови, в результате чего уровень биологически активного сТ<sub>4</sub> соответствует показателям при физиологической беременности.

При **средней и тяжелой степени тяжести тиреотоксикоза** развитие беременности значительно реже сопровождается улучшением общего состояния. У большинства женщин начиная с 28—30-й недели беременности развиваются явления сердечной недостаточности. Изменения гемодинамики, характерные для этих сроков беременности, увеличение объема циркулирующей крови, сердечного выброса, тахикардия, вызванная усиленно функционирующей ЩЖ, приводят к нарушению сердечной деятельности. У больных часто возникают выраженная тахикардия (частота сердечных сокращений 120—140 уд/мин), учащенное дыхание, высокое пульсовое давление; иногда отмечается нарушение ритма сердца по типу мерцательной аритмии.

### Течение беременности на фоне тиреотоксикоза

У большинства женщин, страдающих ДТЗ, беременность протекает с осложне-

ниями, из которых наиболее частым и характерным является невынашивание. Признаки угрозы выкидыша или преждевременных родов возникают у 46% больных, чаще в ранние сроки, что может быть связано со значительным повышением функции ЩЖ, сопровождающимся усиленной продукцией тиреоидных гормонов. Вероятно, избыточно продуцируемый  $T_4$  отрицательно влияет на процессы имплантации и дальнейшее развитие плодного яйца, что приводит к аборт. Угрожающий выкидыш или преждевременные роды чаще наблюдаются при заболевании средней тяжести.

Довольно часто у больных, страдающих ДТЗ, развивается токсикоз беременных, преимущественно ранний. Развитие токсикоза в первой половине беременности обычно совпадает с периодом обострения основного заболевания, что можно связать с изменениями в ЦНС и обменными нарушениями, свойственными данному заболеванию. Иногда ранний токсикоз протекает очень тяжело и плохо поддается лечению, в связи с чем беременность приходится прерывать.

Гестоз развивается реже, главным образом у больных с выраженными нарушениями функции ЩЖ. В клинической картине гестоза характерным является преобладание гипертензивного синдрома.

Клинические наблюдения показывают, что роды у большинства больных с ДТЗ протекают без осложнений. Характерно быстрое течение родового процесса. У большинства первородящих продолжительность родов составляет 10 ч. Возникшие в процессе родов осложнения (преждевременное излитие вод, слабость родовых сил) следует связать прежде всего не с данной эндокринной патологией, а с наличием в анамнезе больных инструментальных вмешательств при самопроизвольных выкидышах.

Особого внимания заслуживает вопрос о возможности кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах, т.к. при патологии ЩЖ имеются нарушения в системе гемостаза.

У больных токсическим зобом не наблюдается заметного увеличения частоты

послеродовых заболеваний. У 40% родильниц выявляется недостаточная лактация. Заслуживает особого внимания обострение тиреотоксикоза в первые сутки после родов. Эти родильницы жалуются на сердцебиение, слабость, повышенное потоотделение, тремор рук. Резкое обострение заболевания является показанием к подавлению лактации и началу лечения антитиреоидными ЛС. Следует отметить, что в связи с быстрым переходом через барьер молочной железы ряда лекарственных веществ лечение тиреотоксикоза нужно проводить с большой осторожностью и при необходимости терапии большими дозами следует прекратить кормление ребенка.

**Декомпенсированный тиреотоксикоз** может вызвать и усугубить сердечно-сосудистую недостаточность у матери, а также способствовать развитию тиреотоксического криза во время родов. Все эти осложнения наблюдаются при развитии тиреотоксикоза во время беременности чаще, чем в случае наступления беременности у женщин с ранее леченным ДТЗ.

У детей, рожденных матерями с декомпенсированным ДТЗ, повышен риск развития врожденных пороков развития и других фетальных нарушений (6%). В то же время у детей, чьи матери во время беременности находились в состоянии эутиреоза на фоне лечения пропилтиоурацилом, частота фетальных нарушений аналогична таковой среди детей здоровых матерей (менее 1%).

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Для диагностики нарушения функций ЩЖ наряду с данными клинического обследования имеют значение результаты лабораторных исследований.

Наиболее информативным является **определение уровня тиреоидных гормонов в крови** радиоиммунологическим методом. У больных с ДТЗ значительно увеличено содержание  $sT_4$  и  $sT_3$  при сниженном уровне ТТГ.

Для подтверждения аутоиммунного генеза ДТЗ (болезнь Грейвса—Базедова) определяют **наличие в крови антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину** (при ДТЗ они повышены) и производят УЗИ ЩЖ.

**УЗИ ЩЖ** позволяет получить не только точное определение ее объема, но и информацию об изменениях паренхимы ЩЖ. Для ДТЗ характерно увеличение объема ЩЖ в сочетании с диффузным снижением эхогенности ее ткани.

**Определение антител к рецептору ТТГ** в настоящее время мало распространено в нашей стране, хотя это наиболее чувствительный и специфичный метод диагностики ДТЗ.

Радиоизотопные методы исследования и функциональные пробы с тиролиберинном у беременных не применяют.

**Биохимическое исследование крови** позволяет выявить гипохолестеринемию, умеренную гипергликемию. Возможно развитие тиреогенного сахарного диабета и надпочечниковой недостаточности.

## Дифференциальный диагноз

ДТЗ необходимо дифференцировать от других возможных причин тиреотоксикоза.

Физиологическое снижение уровня ТТГ в I триместре беременности в сочетании с повышением уровня  $sT_4$  (гестационный транзиторный гипертиреоз — ГТГ) достаточно часто приходится дифференцировать от манифестации ДТЗ. Причиной ГТГ, который наблюдается у 2% беременных, является повышение уровня хорионического гонадотропина (ХГ), который действует как слабый аналог ТТГ. ГТГ нередко сопровождается неукротимой рвотой беременных (*hyperemesis gravidarum*), что затрудняет его диагностику. Кроме того, иногда отмечаются неспецифические симптомы, сходные с таковыми при тиреотоксикозе (тахикардия, общая слабость, высокое пульсовое давление), которые могут наблюдаться и у здоровых женщин в I триместре беременности. ГТГ обычно разрешается ко II три-

местру беременности. В отличие от ДТЗ при ГТГ, как правило, отсутствуют выраженные симптомы тиреотоксикоза, эндокринная офтальмопатия, характерные изменения, выявляемые при УЗИ, и антитиреоидные антитела. Лечение тиреостатиками при ГТГ не показано; при выраженных клинических симптомах достаточно короткого курса  $\beta$ -блокаторов.

## Клинические рекомендации

В настоящее время используются три варианта лечения ДТЗ: **лечение тиреостатическими ЛС, хирургическое и лечение радиоактивным  $^{131}I$** . Последний вариант для беременных неприемлем.

### Терапия тиреостатическими ЛС

Лечение тиреостатическими ЛС заключается в применении тиамазола или пропилтиоурацила, которые подавляют биосинтез тиреоидных гормонов. При беременности более целесообразно применение пропилтиоурацила, поскольку он хуже проникает через плаценту и в молочную железу.

**Для достижения эутиреоидного состояния:**

- A** Пропилтиоурацил внутрь, независимо от приема пищи 100 мг 3–4 р/сут, 3–4 нед **или**
- A** Тиамазол внутрь, независимо от приема пищи 15–20 мг 1 р/сут, 3–4 нед.

**Для поддержания эутиреоидного состояния:**

- A** Пропилтиоурацил внутрь, независимо от приема пищи 50–100 мг 1 р/сут, 12–18 мес **или**
- A** Тиамазол внутрь, независимо от приема пищи 2,5–5 мг 1 р/сут, 12–18 мес.

После исчезновения признаков тиреотоксикоза дозы тиреостатических средств можно снижать, и, поскольку во II и III триместрах беременности обычно наблюдается ремиссия ДТЗ, эти ЛС можно вообще отменить. Некоторые клиницисты, учитывая стрессовое воздействие родов, считают целесообразным продол-

жать лечение низкими дозами тиреостатических средств до самых родов и даже после них.

После родов за состоянием женщины с тиреотоксикозом необходимо тщательно наблюдать, поскольку в этот период возрастает риск рецидива. В некоторых случаях лучше продолжить лечение низкими дозами тиреостатических ЛС в течение не менее 6 месяцев, даже если к моменту родов отмечалась ремиссия заболевания.

Лечение тиреостатическими ЛС во время беременности нельзя назвать абсолютно безопасным, но оно необходимо, поскольку заболевание беременных тиреотоксикозом повышает риск рождения мертвого ребенка, наступления преждевременных родов или развития гестоза. Повышаются также частота неонатальной смертности, вероятность рождения ребенка с дефицитом массы тела.

**При тиреотоксическом кризе** назначают высокие дозы тиреостатических ЛС, причем предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу, который дополнительно препятствует превращению  $T_4$  в  $T_3$  на периферии:

**С** *Пропилтиоурацил внутрь, независимо от приема пищи 600 мг, однократно, затем 300 мг каждые 6–8 ч, до ликвидации клинических проявлений криза или*

**С** *Тиамазол внутрь 60–80 мг, однократно, затем 30 мг каждые 6–8 ч, до ликвидации клинических проявлений.*

Кроме того, в/в назначают ГКС, которые подавляют секрецию гормонов ЩЖ и уменьшают превращение  $T_4$  в  $T_3$ , компенсируют относительную надпочечниковую недостаточность, оказывают иммуносупрессивное действие:

**С** *Гидрокортизон в/в 50–100 мг каждые 6–8 ч, до ликвидации клинических проявлений криза.*

Непрерывно проводят дезинтоксикационную терапию, при этом общее количество переливаемой жидкости составляет 3 л. При гипертермии рекомендуются влажные обертывания тела. При необходимости назначают транквилизаторы.

## Оперативное лечение

Оперативное лечение во время беременности (субтотальная резекция ЩЖ) показано в отсутствие эффекта от консервативного лечения ДТЗ средней тяжести и при узловом зобе, при необходимости использования высоких доз тиреостатических ЛС для поддержания эутиреоидного состояния, при подозрении на малигнизацию и при зобе больших размеров. Наиболее целесообразно осуществить операцию в начале II триместра беременности. Хирургическое лечение на более ранних сроках чаще приводит к спонтанному аборт. Подготовка к операции заключается в назначении тиамазола до достижения эутиреоидного состояния, преднизолона, витаминов. С целью предупреждения возможного прерывания беременности после операции необходимо назначать ЛС, снижающие возбудимость матки, и гестагены.

## Планирование семьи при диффузном токсическом зобе

Оптимальный период для планирования семьи — полное устранение тиреотоксикоза, при этом обязательным условием является исчезновение из крови антител к рецептору ТТГ (тиреостимулирующих иммуноглобулинов) до наступления беременности. В противном случае они поступят в кровь плода и будут стимулировать его ЩЖ, что приведет к развитию врожденного тиреотоксикоза.

**При легкой форме ДТЗ** беременность может быть сохранена, но требуется обязательное наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога и лечение в первой половине беременности.

**Заболевание средней и тяжелой степени тяжести** при неэффективности комплексной консервативной терапии служит показанием к хирургическому лечению в конце I — начале II триместра беременности или прерыванию беременности и обязательному последующему лечению тиреотоксикоза.

Женщину, страдающую ДТЗ, необходимо госпитализировать в ранние сроки беременности, т.к. именно в это время чаще наблюдается обострение заболевания

и довольно часто возникает угроза прерывания беременности. Госпитализация может понадобиться для коррекции гормональных нарушений, при присоединении гестоза и других осложнений беременности.

**Родоразрешение** должно производиться на фоне эутиреоза, чтобы не спровоцировать развитие тиреотоксического криза. Ведение родов предусматривает выжидательную тактику; необходим контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы, по показаниям применяют сердечно-сосудистые ЛС в связи с опасностью развития декомпенсации кровообращения. В последовом и раннем послеродовом периодах должна проводиться профилактика кровотечения.

---

### Оценка эффективности лечения

---

Эффективность терапии оценивают по клиническому состоянию (нормализации пульса, исчезновению глазных симптомов, улучшению общего состояния), нормализации уровня гормонов в крови: сТ<sub>4</sub> (10—25 пмоль/л), сТ<sub>3</sub> (4,4—9,3 пмоль/л), ТТГ (1—3,5 МЕ/л).

---

### Осложнения и побочные эффекты лечения

---

**Тиреостатические ЛС** дают ряд побочных эффектов: могут вызывать агранулоцитоз, лейкопению, тошноту, нарушение функции печени, гипотиреоз, зоб, сыпь. Побочные эффекты проявляются преимущественно в первую неделю лечения. Тиреостатические ЛС беспрепятственно преодолевают плацентарный барьер, способны проникать и в материнское молоко. При использовании высоких доз у новорожденных могут наблюдаться врожденный зоб, гипотиреоз и кретинизм.

---

### Ошибки и необоснованные назначения

---

Преждевременная отмена тиреостатиков может привести к рецидиву болезни и необходимости вернуться к высоким дозам.

---

### Прогноз

---

При своевременном выявлении и адекватной терапии прогноз благоприятный.

# Гипотиреоз

## Указатель описаний ЛС

Левотироксин натрий

**Гипотиреоз — симптомокомплекс, который возникает при значительном недостатке в организме тиреоидных гормонов.**

Выраженные формы гипотиреоза называются **микседемой**; при атиреозе развиваются явления **кретинизма**.

## Эпидемиология

Гипотиреоз у женщин репродуктивного возраста, в т.ч. у беременных, выявляется в 2—3% случаев. В 90—95% случаев это первичный гипотиреоз.

## Классификация

▣ *См. классификацию заболеваний ЩЖ.*

## Этиология и патогенез

Снижение уровня тиреоидных гормонов, влияющих на физиологические функции и метаболические процессы в организме, приводит к угнетению всех видов обмена веществ, утилизации кислорода тканями, снижению активности различных ферментных систем, газообмена и основного обмена. Замедление синтеза и катаболизма белка, а также его выделения из организма ведет к значительному увеличению количества продуктов белкового распада в органах и тканях, в коже и мускулатуре.

У женщин с гипотиреозом (врожденным, приобретенным после оперативного вмешательства на ЩЖ и вторичным — церебрально-гипофизарного происхождения) беременность возникает довольно редко.

Репродуктивная функция у женщин, страдающих гипотиреозом, резко угнетена. Значительное замедление обменно-трофических процессов влияет на функцию яичников: наблюдается задержка созревания премордиальных фолликулов, нарушаются овуляция и развитие желтого тела.

Нелеченый или некомпенсированный гипотиреоз влияет на зачатие и увеличивает частоту спонтанных аборт и мертворождений. Нарушение зачатия может быть следствием вторичной гиперпролактинемии, вызывающей ановуляторное состояние.

Некомпенсированный гипотиреоз приводит к бесплодию, преждевременному прерыванию беременно-

сти, а в случае донашивания беременности рождаются неполноценные дети.

## Клинические признаки и симптомы

Поскольку рецепторы тиреоидных гормонов присутствуют практически во всех тканях, симптомы гипотиреоза многочисленны и разнообразны. Их тяжесть зависит от степени и длительности дефицита тиреоидных гормонов.

Клиническая картина гипотиреоза обусловлена уменьшением влияния тиреоидных гормонов на обмен веществ, снижением активности всех обменных процессов.

При осмотре обращают на себя внимание бледность и отечность кожных покровов и подкожной клетчатки. Кожа сухая, шелушащаяся, холодная. Характерны одутловатость лица, пастозность конечностей. Речь замедленная, голос хриплый, движения медлительные. Определяется брадикардия (52—60 уд/мин), артериальная гипотония, объем циркулирующей крови уменьшен, скорость кровотока замедлена. При врожденном гипотиреозе происходит задержка роста и психического развития вплоть до слабоумия (кретинизм). Психические расстройства той или иной степени наблюдаются у всех больных.

Между выраженными формами первичного, вторичного и третичного гипотиреоза существенные клинические различия отсутствуют.

Употребление алкоголя, охлаждение, стресс могут вызвать развитие гипотиреоидного (микседематозного) криза: быстрое ухудшение состояния, особенно у больной с микседемой. Криз проявляется гипотермией, нарастающим торможением ЦНС, альвеолярной гиповентиляцией с гиперкапнией, брадикардией, артериальной гипотонией и заканчивается смертью больной.

Особенностью течения гипотиреоза у беременных является снижение выраженности симптомов гипотиреоза с развитием беременности. Обращает на себя внимание, что у больных, постоянно при-

нимавших определенные дозы тиреоидных гормонов, во второй половине беременности возникают клинические симптомы гиперфункции ЩЖ, что прежде всего выражается в появлении тахикардии. Эти изменения обусловлены компенсаторным увеличением активности ЩЖ плода и поступлением тиреоидных гормонов от плода к матери. На более поздних сроках беременности возможна ремиссия имеющегося гипотиреоза.

Беременность при гипотиреозе нередко осложняется развитием артериальной гипертонии, гестоза, эклампсии и внутриутробной смертью плода. Дети рождаются с глубокими аномалиями развития. Даже субклинические формы гипотиреоза сопровождаются невынашиванием беременности. Довольно частым осложнением беременности является развитие железофолиеводефицитной (тиреопривной) анемии. Наиболее характерное осложнение родового процесса — упорная слабость сократительной деятельности матки. Мертворождаемость у женщин, больных гипотиреозом, в 2 раза выше, чем у здоровых.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

**Уровень ТТГ в крови** при первичном гипотиреозе повышен, при вторичном — снижен или нормальный. Уровни тиреоидных гормонов  $T_4$  и  $T_3$  снижены.

На **ЭКГ** отмечается синусовая брадикардия, снижение вольтажа, замедление атриовентрикулярной проводимости, удлинение интервала P—Q, снижение интервала S—T.

В **анализах крови** патологические изменения находят у 60—70% больных: лимфоцитоз, увеличение СОЭ; угнетение обменных процессов в костном мозге лежит в основе тиреогенных анемий, которые могут быть гипохромными, нормохромными и гиперхромными. Как правило, повышен уровень холестерина — до 9,36 ммоль/л (360 мг%).

У больных отмечается склонность к развитию гиперкоагуляции; дети у матерей с гипотиреозом сразу после рождения

должны быть взяты под особый контроль из-за повышения толерантности плазмы к гепарину и увеличения уровня свободного фибриногена.

**УЗИ**, благодаря определению размеров ЩЖ и оценке ее экоструктуры, выявляет возможные причины гипотиреоза. С помощью этого метода удается установить один из характерных симптомов, имеющийся у 30—80% больных гипотиреозом, — жидкость в полости перикарда. Гидроперикард может сочетаться с другими проявлениями гипотиреоидного полисерозита — гидротораксом, асцитом.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят между всеми возможными причинами гипотиреоза. В отсутствие в анамнезе указаний на резекцию ЩЖ или лечение радиоактивным йодом наиболее вероятной причиной является аутоиммунный тиреоидит Хашимото.

### Клинические рекомендации

Основной принцип лечения гипотиреоза — проведение **заместительной терапии тиреоидными гормонами**.

Врачебная тактика при беременности на фоне гипотиреоза основывается на положении, что беременные с этим заболеванием относятся к группе высокого риска развития перинатальной патологии.

Проведение адекватной заместительной терапии тиреоидными гормонами под контролем уровня ТТГ и  $T_4$  в крови — залог успешного исхода беременности.

Заместительную терапию левотироксином у беременных проводят из расчета 2,3 мкг/кг массы тела, причем при впервые выявленном во время беременности гипотиреозе необходимо сразу назначать полную заместительную дозу:

**А** *Левотироксин натрий внутрь 150—200 мкг утром натощак за 30 мин до завтрака 1 р/сут до окончания беременности, затем коррекция дозы.*

### Оценка эффективности лечения

Основными критериями компенсации гипотиреоза являются обратное развитие клинических проявлений гипотиреоза, нормальное содержание ТТГ и свободного  $T_4$  в сыворотке крови.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

При передозировке возможно развитие симптомов тиреотоксикоза.

### Ошибки и необоснованные назначения

Постепенное увеличение дозы левотироксина при гипотиреозе у беременных целесообразно, т.к. риск поражения ЦНС у плода из-за недостатка тиреоидных гормонов превышает риск возможных преходящих побочных действий на сердечно-сосудистую систему у матери.

### Прогноз

При своевременном и адекватном лечении прогноз благоприятный. Однако необходимо учитывать, что в случае недостаточной компенсации гипотиреоза беременность часто осложняется преждевременным прерыванием и развитием анемии. Операции (кесарево сечение) у больных со сниженной функцией ЩЖ не обязательно сопровождаются тяжелыми осложнениями. Однако плановые операции следует отложить до полной компенсации гипотиреоза.

При врожденных формах гипотиреоза требуется особый подход к решению вопроса о продолжении беременности. В этих случаях необходимо проведение медико-генетической консультации, т.к. риск рождения неполноценного потомства у таких женщин достаточно высок; имеются данные о взаимосвязи патологии ЩЖ и хромосомных aberrаций.



# Эндемический эутиреоидный зоб

## Указатель описаний ЛС

### Препараты йода

Калия йодид

### Тиреоидные гормоны

Левотироксин натрий

<i>Клинические рекомендации</i> .....	376
<i>Диффузный эутиреоидный зоб</i> .....	376
<i>Узловой/многоузловой эутиреоидный зоб</i> .....	377
<i>Узлы щитовидной железы размером менее 1 см</i> .....	378
<i>Узловой зоб на фоне аутоиммунных заболеваний щитовидной железы</i> .....	378
<i>Профилактика эндемического зоба</i> .....	378

## Эпидемиология

Эндемический эутиреоидный зоб — наиболее часто встречающееся заболевание ЩЖ в Европе. Примерно у 800 млн людей имеется риск развития йододефицитных заболеваний, 190 млн страдают эндемическим зобом, и у 3 млн имеются клинические проявления кретинизма. Около 25% беременных женщин в России имеют диффузный эутиреоидный зоб, примерно 4% — узловой эутиреоидный зоб.

Эндемический зоб возникает обычно в периоды жизни, связанные с гормональной перестройкой и обусловленной при этом повышенной потребностью в йоде: в период полового созревания, во время беременности и кормления грудью.

Повышение потребности в йоде во время беременности связано с двумя факторами. Во-первых, при беременности наблюдается увеличенная потеря йода с мочой, во-вторых, часть материнского йода переходит в организм плода и используется для синтеза тиреоидных гормонов его ЩЖ.

Суточная пищевая потребность в йоде взрослого человека составляет 150 мкг, у беременных и кормящих женщин — 200 мкг.

Фактически среднее потребление йода жителем России (по данным скринингового обследования, проведенного в 1997 г.) составляет 40—60 мкг в день, т.е. является недостаточным. Учитывая эпидемиологические данные, можно констатировать, что у населения большинства регионов России имеется легкий или умеренный дефицит йода.

Практически вся территория России эндемична по зобу. По своему геохимическому составу почва и вода на подавляющей части территории России обеднены йодом, что приводит к развитию эндемического зоба у жителей этих районов. Наиболее широко из-за дефицита йода эндемический зоб распространен на Северном Кавказе, Урале, Алтае, Сибирском плоскогорье.

рье, Дальнем Востоке, Верхнем и Среднем Поволжье и в Центральном регионе Европейской части страны. Неблагоприятную роль в развитии йододефицитного зоба сыграли значительные изменения в характере питания: снижение почти в 10 раз потребления морской рыбы и морепродуктов, богатых йодом, а также мяса и молочных продуктов, содержание йода в которых относительно высоко. Овощи с приусадебных участков, преобладающие в рационе многих жителей страны, содержат мало йода. Важно и то, что одно время производство йодированной соли в России было практически свернуто.

В регионах с умеренной и тяжелой степенью йодного дефицита в биосфере, к которым относится подавляющая часть территории России, пониженное потребление йода (менее 100 мкг/сут) является мощным фактором стимуляции ЩЖ во время беременности. Развитие гипотиреоза у плода и в раннем детском возрасте приводит к нарушению умственного развития, вплоть до кретинизма; менее выраженные умственные расстройства плохо диагностируются, и их распространенность значительно выше. В йододефицитных регионах у женщин страдает репродуктивная функция, увеличивается количество выкидышей и мертворожденных. В этих районах повышена перинатальная и детская смертность.

## Классификация

Различают **диффузную, узловую и смешанную формы** эндемического зоба.

**По консистенции** зоб может быть:

- мягким;
- плотным;
- кистозным.

## Этиология и патогенез

Эндемический зоб — заболевание, встречающееся в географических районах с недостаточным содержанием йода в окружающей среде и характеризующееся увели-

чением ЩЖ. Зоб развивается в качестве ответной реакции на длительную йодную недостаточность; при этом включается ряд механизмов адаптации, главные из которых повышение тиреоидного клиренса неорганического йода, снижение синтеза тиреоглобулина, увеличение синтеза ЩЖ трийодтиронина, повышение превращения  $T_4$  в  $T_3$  и продукции ТТГ, гиперплазия ЩЖ (это способствует дополнительному синтезу гормонов, за счет чего поддерживается эутиреоидное состояние).

Наличие эутиреоидного зоба у беременной чревато развитием зоба у ребенка, поскольку обеспечение йодом ЩЖ плода происходит исключительно за счет организма матери.

Беременность ограничивает резервы йода и приводит к состоянию относительной йодной недостаточности. Эта ситуация чревата последствиями как для матери, так и для плода. У матерей зоб формируется в результате повышения уровня ТТГ (в пределах нормального диапазона). Увеличение содержания ТТГ происходит главным образом после окончания I триместра и сочетается с относительной гипотироксинемией.

Возникающий на фоне беременности зоб после родов подвергается обратному развитию не всегда, и это обуславливает высокую распространенность тиреоидной патологии среди женщин.

У плода также наблюдается избыточная стимуляция ЩЖ: железистая гиперплазия после рождения встречается у 10% новорожденных, а уровни ТТГ в пуповинной крови у младенцев умеренно повышены.

## Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина определяется величиной, формой и функциональным состоянием зоба. Больных беспокоят общая слабость, повышенная утомляемость, головные боли, неприятные ощущения в области сердца.

При большом зобе возникает чувство сдавливания близлежащих органов.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

**Пальпация** является основным методом оценки структуры ЩЖ, и ее необходимо проводить всем пациенткам. Остальные исследования структуры и функции ЩЖ должны проводиться по показаниям.

Вместе с тем пальпация не является вполне надежным методом определения размеров ЩЖ. Число ошибок этого метода может достигать 40% и более. На результаты пальпации влияют возраст пациентки, строение шеи, толщина мышц и подкожно-жирового слоя, расположение ЩЖ. Кроме того, сложности могут возникнуть при сравнении размеров долей щитовидной железы с размерами дистальной фаланги большого пальца обследуемого.

Таким образом, если при клиническом осмотре пациентки врач делает вывод о увеличении ЩЖ или пальпирует в ней узловые образования, то показано более чувствительное исследование — **УЗИ ЩЖ**. УЗИ ЩЖ позволяет определить ее объем, структуру, наличие или отсутствие узловых образований и их размеры.

Объем ЩЖ определяют по формуле, в которой учитываются ширина, длина и толщина каждой доли и коэффициент поправки на эллипсоидность:

$$\text{Объем ЩЖ} = [(Ш_{\text{правой доли}} \times Д_{\text{правой доли}} \times Т_{\text{правой доли}}) + (Ш_{\text{левой доли}} \times Д_{\text{левой доли}} \times Т_{\text{левой доли}})] \times 0,479.$$

У взрослых женщин зоб диагностируется в том случае, если объем ЩЖ, по данным УЗИ, превышает 18 мл.

При узловом эутиреоидном зобе, помимо пальпации и УЗИ, требуются **определение уровня гормонов ЩЖ в крови и тонкоигольная аспирационная биопсия**. Последний метод позволяет исключить злокачественную опухоль ЩЖ.

## Дифференциальный диагноз

Эндемический зоб дифференцируют от хронического аутоиммунного тиреоидита и спорадического зоба, узловые формы коллоидного зоба — от опухолей ЩЖ.

Злокачественные опухоли ЩЖ являются противопоказанием к беременности. После перенесенной операции по поводу рака ЩЖ беременность нежелательна, однако консилиум в составе эндокринолога, онколога, акушера может высказаться в пользу наступления беременности в отсутствие метастазов.

## Клинические рекомендации

Основной задачей консервативного лечения эутиреоидного зоба является стабилизация размеров узловых образований и отсутствие формирования новых узлов в ткани ЩЖ, а также уменьшение размеров ЩЖ.

## Диффузный эутиреоидный зоб

Медикаментозную терапию эутиреоидного йододефицитного зоба проводят с помощью препаратов йода, тиреоидных гормонов или комбинации этих ЛС. Как правило, для большинства больных достаточно назначения калия йодида в физиологической дозе:

**В** | Калия йодид внутрь 200 мкг 1 р/сут, 1,5–2 года.

В том случае, если через 6 месяцев отмечается значительное уменьшение или нормализация размеров ЩЖ, рекомендуется продолжить прием препаратов йода в профилактической дозе.

**Если на фоне приема препаратов йода в течение 6 месяцев не произошло нормализации размеров ЩЖ**, то показано применение левотироксина:

**В** | Левотироксин натрий внутрь 100–150 мкг утром за 30 мин до завтрака 1 р/сут, длительно

±

**В** | Калия йодид внутрь 200 мкг /сут, длительно.

Адекватную дозу подбирают в соответствии с уровнем ТТГ, который должен быть на нижней границе нормы. После нормализации размеров ЩЖ по данным УЗИ, проводимого каждые 6 месяцев, рекомендуется переход на длительный прием профилактических доз йода.

## Узловой/многоузловой эутиреоидный зоб

Узловой эутиреоидный зоб в виде одиночного или множественных узлов нередко диагностируют у молодых женщин. Вероятность развития тиреотоксикоза при этом во время беременности невелика, поскольку возрастает потребность в тиреоидных гормонах и ускоряется клиренс йода. После родов в отличие от ДТЗ риск развития тиреотоксикоза у женщин с узлами ЩЖ не увеличивается. Если возникают показания к удалению узла, операцию лучше производить во II триместре беременности либо через некоторое время после родов. После операции при необходимости проводят заместительную терапию тиреоидными гормонами. **Узловой эутиреоидный зоб не является показанием к прерыванию беременности.**

Консервативное лечение (левотироксином в дозе, позволяющей поддерживать уровень ТТГ на нижней границе физиологической нормы — 0,5—1 МЕ/л) оправдано при наличии у больной одиночного узлового коллоидного эутиреоидного зоба (УКЗ) небольших размеров, преимущественно паренхиматозного типа строения (узел не более 3 см) или многоузлового зоба на ранних стадиях (при небольшом числе узловых образований и умеренной пролиферации фолликулярных клеток, а также при условии, что исходный уровень ТТГ не ниже 1 МЕ/мл). Основная цель лечения — **предотвратить или замедлить дальнейший рост узла:**

**В** | Левотироксин натрий внутрь 100—150 мкг утром за 30 мин до завтрака 1 р/сут, 12 мес.

Использование комбинированных препаратов (левотироксин/йодид калия) при лечении УКЗ вполне оправдано, особенно у пациенток, проживающих в регионах с умеренной или тяжелой степенью йодной недостаточности. Однако эффект от такой терапии будет несколько более отсроченным, чем при монотерапии левотироксином. Кроме того, более предпочтительно начинать лечение узлового эутиреоидного зоба именно с левотироксина, т.к. в патогенезе зоба, помимо йодной недостаточ-

ности, могут принимать участие и другие зобогенные факторы или врожденный дефект синтеза тиреоидных гормонов.

На фоне лечения проводят контрольные определения уровня ТТГ в крови и УЗИ ЩЖ каждые 3—4 месяца.

После отмены левотироксина пациентки с положительными результатами терапии должны получать физиологическое количество йода с пищей либо дополнительно в виде ЛС **во избежание рецидива заболевания:**

**В** | Калия йодид внутрь 150—200 мкг 1 р/сут, длительно.

## Противопоказания к применению левотироксина у больных узловым зобом

**Назначение препаратов тиреоидных гормонов при узловом зобе не показано:**

- при длительно существующих узловых/многоузловых зобах;
- при наличии выраженного кистозного компонента в узловом образовании;
- если размер одного из образований 3 см и более.

**Абсолютные противопоказания к назначению левотироксина больным с узловым зобом:**

- ИБС с тяжелыми нарушениями ритма сердца, политопная или частая экстрасистолия;
- стенокардия напряжения III—IV функционального класса;
- нестабильная стенокардия;
- выраженная недостаточность кровообращения (начная со стадии IIb);
- базальный уровень ТТГ менее 1 МЕ/л;
- признаки повышенной функциональной активности тиреоцитов при цитологическом исследовании пунктата;
- «горячие» узлы при сканировании.

## Узлы щитовидной железы размером менее 1 см

Данные узлы в ЩЖ являются чаще всего случайными находками при УЗИ. В зависимости от расположения их в ткани ЩЖ они могут быть как пальпируемыми, так и непальпируемыми. Узловые образования

малых размеров (или так называемые фокальные изменения ткани ЩЖ) — очень распространенное явление у людей, испытывающих дефицит йода. С учетом йодной недостаточности на территории России и принимая во внимание роль дефицита йода в патогенезе узлового зоба, следует назначить пациенту йодид калия в профилактической дозе и повторить УЗИ через 12 месяцев его приема.

### Узловой зоб на фоне аутоиммунных заболеваний щитовидной железы

На фоне хронического аутоиммунного тиреоидита может возникнуть любое узловое образование, морфологическую характеристику которого следует уточнять при проведении пункционной биопсии узла. В том случае, если у больной с подтвержденным хроническим аутоиммунным тиреоидитом в ЩЖ методом УЗИ выявляется узловое образование, а при цитологическом исследовании из этого образования получен материал, характерный для пролиферирующего УКЗ, лечение такой пациентки необходимо осуществлять в соответствии с вышеуказанными принципами. Если же у больной с хроническим аутоиммунным тиреоидитом при УЗИ выявляются очаги повышенной неоднородности в ЩЖ, отличающиеся структурно от окружающей ткани, и при цитологическом исследовании пунктат из них характерен для усиленной лимфоидной инфильтрации, обнаруживаемой при гипертрофической форме хронического аутоиммунного тиреоидита, то лечение проводят в соответствии с алгоритмом терапии тиреоидита.

### Профилактика эндемического зоба

Задачей профилактических мероприятий является достижение оптимального уровня потребления йода населением.

Для удовлетворения потребности организма в йоде рекомендуются следующие **нормы** его ежедневного потребления (ВОЗ, 1996):

- 50 мкг — для детей грудного возраста;
- 90 мкг — для детей от 2 до 6 лет;
- 120 мкг — для детей от 7 до 12 лет;
- 150 мкг — для подростков старше 12 лет и взрослых;
- 200 мкг — для беременных и кормящих женщин.

В связи с этим каждый житель йододефицитного региона должен получать ежедневно дополнительное количество йода:

- дети в препубертатном периоде — 100 мкг;
- подростки — 200 мкг;
- взрослые — 150 мкг;
- беременные и кормящие женщины — 200 мкг.

Дети грудного возраста получают йод с молоком матери.

**Для преодоления дефицита йода используют следующие методы профилактики:**

- **массовая йодная профилактика** — профилактика в масштабе популяции, осуществляемая путем внесения йода в наиболее распространенные продукты питания (хлеб, соль);
- **групповая йодная профилактика** — профилактика в масштабе определенных групп повышенного риска развития йододефицитных заболеваний: дети, подростки, беременные и кормящие женщины. Осуществляется путем регулярного длительного приема препаратов, содержащих физиологические дозы йода;
- **индивидуальная йодная профилактика** — профилактика у отдельных лиц путем длительного приема препаратов, содержащих физиологические дозы йода.

**Предотвратить формирование зоба во время беременности** можно систематическим приемом калия йодида:

**А** | *Калия йодид внутрь 200 мкг 1 р/сут, длительно.*

Можно также применять комплексные витаминно-минеральные препараты, содержащие йод.

### Оценка эффективности лечения

Лечение расценивается как эффективное, если на его фоне происходит умень-

шение объема ЩЖ вплоть до его нормализации.

Основным клиническим эффектом консервативного лечения многоузлового коллоидного зоба являются стабилизация размеров узловых образований и отсутствие формирования новых узлов в ткани ЩЖ.

---

### **Осложнения и побочные эффекты лечения**

---

Осложнений и побочных эффектов от лечения диффузного эутиреоидного зоба препаратами йода в адекватных дозах, как правило, нет.

При использовании левотироксина побочные эффекты (чаще всего в виде отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему) возникают, в первую очередь, из-за передозировки ЛС.

---

### **Ошибки и необоснованные назначения**

---

Основными ошибками являются назначение препарата йода на короткий вре-

менный период, а также отсутствие рекомендаций по применению йодированной поваренной соли после отмены препарата йода. Кроме того, недопустимым является использование биологически активных добавок с йодом в качестве лечебных средств при йододефицитных заболеваниях.

Терапия левотироксином (особенно монотерапия) не имеет смысла и будет неэффективной, если назначать препарат в неадекватно малых дозах (12,5 мкг/сут). Назначение же необоснованно больших доз левотироксина может вызывать симптомы передозировки. Заместительная доза левотироксина зависит от возраста, массы тела, функционального состояния ЩЖ.

---

### **Прогноз**

---

Нормализация объема ЩЖ достигается через 1,5—2 года лечения. Для исключения рецидива заболевания рекомендуется постоянное употребление в пищу йодированной поваренной соли и йодосодержащих продуктов.

# Аутоиммунный тиреоидит Хашимото

## Указатель описаний ЛС

Левотироксин натрий

## Эпидемиология

Среди всех тиреоидитов наиболее часто, особенно у женщин среднего возраста, встречается хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото (зоб Хашимото).

Аутоиммунный тиреоидит встречается у 1—5% населения разных стран, являясь основной причиной развития спонтанного гипотиреоза. Соотношение числа болеющих мужчин и женщин составляет 1:4—1:10.

## Классификация

☒ *См. классификацию заболеваний ЩЖ.*

## Этиология и патогенез

Аутоиммунный тиреоидит — воспаление ЩЖ иммунной природы, обусловленное количественным и/или качественным дефицитом Т-супрессоров, вследствие которого Т-хелперы получают возможность взаимодействовать с антигенами клеток ЩЖ. В подавляющем большинстве случаев это приводит к развитию стойкого гипотиреоза.

Иммунная природа заболевания подтверждается массивной лимфоцитарной и плазматической инфильтрацией ткани ЩЖ, повышенным содержанием иммуноглобулинов в крови, повышением титра антител к различным компонентам тиреоидной ткани, прежде всего к тиреоглобулину и микросомам, у 90% больных.

## Клинические признаки и симптомы

При аутоиммунном тиреоидите ЩЖ увеличена в размерах, безболезненна, умеренной плотности. Признаки сдавления органов, расположенных рядом, встречаются редко. Через некоторое время от начала болезни появляются симптомы гипотиреоза.

☒ *См. подглаву «Гипотиреоз».*

Вследствие иммунодепрессивного действия беременности ранее диагностированный аутоиммунный тиреоидит может иметь тенденцию к ремиссии во время беременности с рецидивом в послеродовом периоде.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика аутоиммунного тиреоидита основывается на клинических, лабораторных и инструментальных исследованиях:

- клинический осмотр и пальпация ЩЖ;
- определение уровня тиреоидных гормонов в крови (нередко выявляется повышение уровня ТТГ и снижение уровня  $T_4$  и  $T_3$ );
- определение уровня антител к тиреоглобулину и ТПО (обычно они повышены; наличие в крови антител обоих типов в диагностических титрах является серьезным указанием либо на наличие, либо на высокий риск развития аутоиммунной патологии);
- УЗИ ЩЖ (характерно диффузное снижение эхогенности ткани);
- тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ (применяется в основном при необходимости дифференциальной диагностики с узловым зобом).

## Дифференциальный диагноз

Дифференциально-диагностический поиск при аутоиммунном тиреоидите необходимо проводить в зависимости от функционального состояния ЩЖ и характеристики зоба (табл. 24.1).

**Таблица 24.1. Дифференциально-диагностический поиск при аутоиммунном тиреоидите**

Различные формы (фазы) тиреоидита	Заболевания, с которыми проводят дифференциальную диагностику
Гипертиреоидная фаза аутоиммунного тиреоидита	Диффузный токсический зоб
Эутиреоидная фаза аутоиммунного тиреоидита	Диффузный эутиреоидный (эндемический) зоб
Псевдоузловые формы аутоиммунного тиреоидита	Узловой зоб, рак щитовидной железы

## Клинические рекомендации

При развитии гипотиреоза проводится заместительная терапия тиреоидными гормонами:

- А** | Левотироксин натрия внутрь 150–200 мкг утром натощак за 30 мин до завтрака 1 р/сут до окончания беременности, затем коррекция дозы.

## Оценка эффективности лечения

- ☒ См. подглаву «Гипотиреоз».

## Осложнения и побочные эффекты лечения

- ☒ См. подглаву «Гипотиреоз».

## Ошибки и необоснованные назначения

- ☒ См. подглаву «Гипотиреоз».

## Прогноз

При адекватном лечении прогноз благоприятный.



# Послеродовой тиреоидит

## Указатель описаний АС

### **β-блокаторы**

Пропранолол

### **Тиреоидные гормоны**

Левотироксин натрий

## Эпидемиология

Послеродовой тиреоидит (ПТ) встречается после родов в 5—9% случаев.

## Классификация

▣ *См. классификацию заболеваний ЩЖ.*

## Этиология и патогенез

ПТ — это разновидность аутоиммунного тиреоидита. При беременности транзиторно снижается активность иммунных процессов. После родов иммунная активность резко возрастает, и такой феномен «отдачи» может лежать в основе тиреоидных нарушений у женщин с предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям ЩЖ.

## Клинические признаки и симптомы

Начальные проявления ПТ возникают через 3 месяца после родов (гипертиреоидная фаза), затем спустя 5—7 месяцев наступает фаза транзиторного гипотиреоза.

Тиреотоксикоз развивается не у всех больных ПТ. Примерно у  $1/3$  больных тиреотоксическая фаза либо совсем отсутствует, либо столь коротка, что ее не успевают заметить. Тем не менее ПТ является наиболее частой причиной развития тиреотоксикоза в ближайшем послеродовом периоде.

Симптомы послеродового тиреотоксикоза отличаются от любого другого тиреотоксикоза только сроком появления. Поэтому у таких больных реже наблюдаются клинические проявления, характерные для длительно существующего тиреотоксикоза, такие как резкая слабость проксимальных мышц, неспецифические боли в животе, потеря массы тела (кроме обычной послеродовой) и фибрилляция предсердий (ФП).

Несмотря на то что через несколько недель или месяцев после начала ПТ функция ЩЖ в большинстве случаев восстанавливается, не менее чем у 25% таких больных через 2—4 года развивается гипотиреоз.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При проявлении указанных симптомов в послеродовом периоде необходимо провести:

- клинический осмотр и пальпацию ЩЖ;
- гормональное исследование (ТТГ, свободный  $T_4$ );
- определение антител к тиреоглобулину и ТПО;
- УЗИ ЩЖ;
- скintiграфию ЩЖ (при необходимости).

## Дифференциальный диагноз

При подтверждении гиперфункции ЩЖ необходимо провести дифференциальную диагностику с ДТЗ. В отличие от ДТЗ при ПТ снижено поглощение радиоактивного йода или технеция ЩЖ, отсутствуют антитела, стимулирующие рецепторы ТТГ. Кроме того, ПТ не сопровождается развитием эндокринной офтальмопатии.

## Клинические рекомендации

Лечение ПТ направлено на коррекцию нарушения функции ЩЖ. Лечение проводится только при выраженных клинических проявлениях.

Многие женщины не нуждаются в заместительной терапии, поскольку гипотиреоз у них непродолжителен. **В случае появления отчетливых симптомов или при сохранении лабораторных признаков гипотиреоза** необходимо начать лечение левотироксином:

**А** Левотироксин натрий внутрь 100—150 мкг утром за 30 мин до завтрака 1 р./сут, 6 мес.

Через 6 месяцев после назначения левотироксина следует сделать попытку его отмены и определить функцию ЩЖ (не менее чем через 4—6 недель после прекращения лечения). Если функция ЩЖ восстановилась, в дальнейшей терапии нет необходимости.

При гипотиреозе лечение левотироксином следует продолжить, а через 3—6 месяцев сделать еще одну попытку его отменить. Сохранение гипотиреоза более 6 месяцев с высокой степенью вероятности указывает на формирование стойкого манифестного гипотиреоза, что обуславливает необходимость в пожизненной терапии левотироксином:

**А** Левотироксин натрий внутрь 25—50 мкг/сут утром за 30 мин до завтрака, с последующим повышением дозы на 25—50 мкг/сут до 100—150 мкг/сут, пожизненно.

Как правило, транзиторный тиреотоксикоз при ПТ проходит самостоятельно в течение 3—5 недель, при необходимости могут быть назначены  $\beta$ -блокаторы:

**В** Пропранолол внутрь 20—40 мг 3—4 р./сут, до ликвидации клинических проявлений.

## Оценка эффективности лечения

Купирование нарушений функционального состояния ЩЖ оценивают по уровню ТТГ,  $sT_4$ .

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При неадекватно подобранной дозе **тиреоидных гормонов** появляются симптомы передозировки или остаются признаки некомпенсированного гипотиреоза.

## Ошибки и необоснованные назначения

Поскольку тиреотоксикоз при ПТ связан с деструкцией ткани ЩЖ и пассивным выходом коллоида в кровь, назначение тиреостатиков нецелесообразно.

## Прогноз

В подавляющем большинстве случаев исходом заболевания является эутиреоз.

У 20—35% пациенток через 5 лет возможно развитие стойкого гипотиреоза после перенесенного ПТ. Риск повторного развития ПТ при последующей беременности составляет 40%. В целом пациентов необходимо наблюдать как минимум в течение 3 лет, поскольку в 10% случаев отмечаются рецидивы бессимптомного тиреоидита.

## Литература

- Алиева Д.А., Садькова М.Ш. Гормональная контрацепция в программе предгравидарной подготовки женщин с нарушением репродуктивной функции, обусловленной заболеваниями щитовидной железы. *Пробл. репрод.*, 2002; 5: 65—68.
- Баилмакова Н.В., Дерябина Е.Г. Сочетание узлового эутиреоидного зоба и фибромиомы матки у женщин с климактерическим синдромом. *Рос. вестн. акуш.-гин.*, 2002; 5: 56—57.
- Бойчук Е.Б., Ровда Ю.И. Темпы полового созревания и особенности функционального состояния нервной системы подростков с диффузным увеличением щитовидной железы. *Педиатрия*, 2000; 6: 59—61.
- Бурумкулова Ф.Ф., Герасимов Г.А. Заболевания щитовидной железы и беременность. *Пробл. эндокринолог.*, 1998; 2: 27—32.
- Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: Издано при содействии «Берлин-Хели АГ».
- Дедов И.И., Трошина Е.А., Александрова Г.Ф. Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы. М.: Издано при содействии фирмы «Берлин-Хели АГ», 1999.
- Заводова А.С. О функциональной взаимосвязи между щитовидной железой и половыми железами у девочек в период полового созревания. *Вопр. охр. мат. дет.*, 1970; 5: 50—52.
- Зайдиева Я.З., Ушкалова С.Г., Варламова Т.М. Состояние щитовидной железы у женщин в климактерии. *Человек и лекарство: Тезисы IX конгресса*. М., 2001; с. 196.
- Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии. *Пробл. эндокринолог.*, 2001; 5: 3—10.
- Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика: Пособие для врачей. М.: МедЭкспертПресс, 2003.
- Мурашко Л.Е., Мельниченко Г.А., Клименченко Н.И. Щитовидная железа и беременность. *Пробл. беременности*, 2000; 1: 1—6.
- Петров В.Г., Махнев А.В. Тактика диагностики и лечения узловых образований щитовидной железы. *Пробл. эндокринолог.*, 2002; 5: 3—6.
- Руководство по климактерию. Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. М., 2001; 36—74.
- Руководство по клинической эндокринологии. Под ред. Н.Т. Старковой. СПб., 1996; 115—170.
- Старкова Н.Т. Структурные изменения щитовидной железы. *Пробл. эндокринолог.*, 2002; 1: 3—6.
- Стрижова Н.В., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В. Функциональное состояние щитовидной железы у больных с патологией эндометрия в пременопаузе. *Акуш. и гинекол.*, 2002; 5: 24—28.
- Таракулов Я.Х. Биосинтез и механизм действия гормонов щитовидной железы. *Вестник АМН СССР*, 1969; 8: 28.
- Шехтман М.М., Варламова Т.М. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных. М., 2001.
- Щеплягина Л.А. Медико-социальные последствия роста зубной эндемии для детей и подростков. *Тиреоид. Россия*, 1997; 41—42.
- Algune F., Kosem M., Tora L. 5<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology: Abstract Book. Turin 2001.
- Amino N., Tada H., Hidaka Y. Autoimmune thyroid disease and pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.*, 1996; 19: 59—70.

22. Glinoe D. *The thyroid gland and pregnancy: iodine, restriction and goitrogenesis revealed.* *Thyroid. Int.* 1994; 5: 1—16.
23. Glinoe D., De Nayer P. *Regulation of maternal thyroid during pregnancy.* *J. Endocrinol. Metabol.* 1990; 71: 276—287.
24. Kimura M., Amino N., Tamaki H. *Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity.* *Clin. Endocrinol.* 1993; 38: 345—350.
25. Klein R., Haddiw J. *Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women.* *Clin. Endocrinol.* 1996, 35: 41—46.
26. Lientand H. *Pregnancy and the thyroid gland.* *Ann. Med. Interne. (Paris)* 1999; 150 (5): 397—407.
27. Monotani N., Noh J., Oyanaga H. *Anti-thyroid drug therapy for Graves disease during pregnancy.* *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 1349—1353.
28. Papi G., Carapezzi C. *The management of thyrotoxicosis: a schematic Approach.* *Minerva Endocrinol.* 2002; 27(2): 119—126.
29. Rezig K., Diar N., Benabidallah D. *Goiter and pregnancy: a case of Predictable difficult intubation.* *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2001; 20 (7): 639—642.

# Глава 25. Бронхиальная астма и беременность

## Указатель описаний АС

### $\beta_2$ -агонисты короткого действия

Сальбутамол  
Тербуталин\*\*  
Фенотерол

### $\beta_2$ -агонисты длительного действия

Салметерол  
Формотерол

### ГКС

Беклометазон  
Будесонид  
Метилпреднизолон  
Преднизолон  
Флунизолид\*\*  
Флутиказон

### Диметилксантины

Теофиллин

### M-холинолитики

Ипратропия бромид

### Стабилизаторы

#### мембран тучных клеток

Кромоглициевая кислота  
Недокромил натрия

Клинические рекомендации .....	389
Интермиттирующая бронхиальная астма (ступень 1) ...	390
Легкая персистирующая бронхиальная астма (ступень 2) .....	390
Персистирующая бронхиальная астма средней степени тяжести (ступень 3) .....	391
Тяжелая персистирующая бронхиальная астма (ступень 4) .....	391

**Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов, кашлем, одышкой и приступами удушья, вызванными нарушением бронхиальной проходимости разной степени и длительности.**

## Эпидемиология

БА является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний. По данным эпидемиологических исследований, распространенность БА достигает 5% от общей популяции населения, при этом имеется повсеместная тенденция к дальнейшему росту численности больных. Начиная с переходного возраста, женская часть населения страдает БА чаще, чем мужская. Аспиририндуцированная БА также чаще встречается у женщин. Среди беременных БА диагностируют у 4% женщин.

## Классификация

**Классификация БА по степени тяжести с учетом клинических проявлений до начала лечения:**

■ **ступень 1 — интермиттирующая БА:**

- симптомы возникают реже 1 раза в неделю;
- короткие обострения;
- ночные приступы не чаще 2 раз в неделю;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) или пиковая скорость выдоха (ПСВ) 80% и более от должных величин;
- вариабельность показателей ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> менее 20%;

■ **ступень 2 — легкая персистирующая БА:**

- симптомы возникают чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день;

- обострения могут влиять на физическую активность и сон;
- ночные приступы развиваются чаще 2 раз в месяц;
- ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ 80% и более от должных величин;
- вариабельность показателей ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> составляет 20—30%;
- **ступень 3 — персистирующая БА средней тяжести:**
  - симптомы появляются ежедневно;
  - обострения могут влиять на физическую активность и сон;
  - ночные приступы развиваются чаще 1 раза в неделю;
  - ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ от 60 до 80% от должных величин;
  - вариабельность показателей ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> более 30%;
- **ступень 4 — тяжелая персистирующая БА:**
  - симптомы появляются ежедневно;
  - частые обострения;
  - частые ночные приступы;
  - ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ менее 60% от должных значений;
  - вариабельность показателей ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> более 30%.

## Этиология

В этиологии БА играют роль как внутренние факторы (или врожденные характеристики организма), которые обуславливают предрасположенность человека к развитию БА или защищают от нее, так и внешние факторы, вызывающие начало или развитие БА у предрасположенных к этому людей, приводящие к обострению БА и/или длительному сохранению симптомов болезни.

### Внутренние факторы включают:

- генетическую предрасположенность к развитию либо БА, либо атопии;
- гиперреактивность дыхательных путей;
- пол;
- расовую принадлежность.

### К внешним факторам относятся:

- домашние аллергены (домашняя пыль, лакокрасочные изделия, строительные материалы, копать и др.);

- внешние аллергены (пыльца, табачный дым при пассивном и активном курении, загрязнители воздуха);
- возбудители респираторных вирусных инфекций, паразитарных инфекций, хламидии, микобактерии;
- ЛС, пищевые добавки, пищевая аллергия в младенческом возрасте.

**К факторам, которые вызывают обострение БА** и/или способствуют персистенции симптомов (триггерам), относят:

- аллергены;
- загрязнители воздуха;
- неадекватную терапию;
- периоды гормональных перестроек (беременность, менструация, аборт и т.д.);
- респираторные инфекции;
- физические нагрузки и гипервентиляцию легких;
- погодные изменения;
- двуокись серы;
- продукты питания, пищевые добавки и ЛС;
- эмоциональные нагрузки.

## Патогенез

В основе патогенеза БА лежит специфический воспалительный процесс в стенке бронхов, приводящий к обструкции дыхательных путей в ответ на воздействие различных триггеров. Основной причиной обструкции является **спазм гладкой мускулатуры бронхов** под действием медиаторов, высвободившихся из тучных клеток, локальных афферентных (центростремительных) нервных волокон и из постганглионарных эфферентных (центробежных) волокон. В дальнейшем сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей усиливаются вследствие утолщения стенки бронхов из-за острого отека, клеточной инфильтрации и ремоделирования дыхательных путей — хронической гипертрофии гладкой мускулатуры, сосудов и секреторных клеток, отложения матрикса в стенке бронхов, гибели эпителиальной выстилки бронхов. Обструкцию усугубляет плотный вязкий секрет, вырабатываемый бокаловидными клетками и подслизистыми железами.

Фактически все функциональные нарушения при БА вызваны обструкцией, вовлекающей все участки бронхиального дерева, но выраженной максимально в мелких бронхах диаметром от 2 до 5 мм.

БА, как правило, связана с таким состоянием дыхательных путей, когда они сужаются слишком легко и/или «гиперреактивно» в ответ на воздействие провоцирующих факторов.

У больных с БА существует не просто хроническая гиперсекреция слизи. Вырабатываемый секрет отличается также по вязкости, эластичности и реологическим свойствам. Патологическое повышение вязкости и «ригидность» такого секрета происходят из-за повышенной выработки муцина и скопления эпителиальных клеток, альбумина, основных белков и ДНК из разложившихся клеток воспаления. В мокроте больных БА эти изменения проявляются в виде слизистых сгустков (спирали Куршмана).

Признаки воспаления бронхов сохраняются даже в бессимптомный период заболевания, а их выраженность коррелирует с симптомами, определяющими тяжесть заболевания.

## Клинические признаки и симптомы

### Симптомы, характерные для приступа БА:

- одышка;
- раздутие крыльев носа на вдохе;
- поднятые плечи;
- наклон туловища вперед;
- участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры;
- ортопноэ;
- затруднения при разговоре из-за прерывистой речи;
- постоянный или прерывающийся кашель;
- нарушение сна;
- тахикардия;
- цианоз.

Аускультативно определяются сухие хрипы, усиливающиеся на выдохе. Однако у некоторых больных в период обострения БА хрипы могут не выслушиваться вслед-

ствие обструкции мелких бронхов. Важным является указание на то, что появление симптомов провоцируется аллергенами или неспецифическими раздражителями, а исчезновение симптомов происходит спонтанно или после применения бронходилататоров.

Оценка функции внешнего дыхания, особенно обратимости его нарушений, позволяет наиболее точно определить степень обструкции дыхательных путей.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз БА часто ставят на основании клинической картины. В то же время оценка функции дыхания значительно повышает его достоверность.

Существует множество различных методов для оценки степени бронхиальной обструкции, но 2 показателя получили широкое признание во всем мире:  $ОФВ_1$  и связанная с ним форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), а также ПСВ.

$ОФВ_1$  и ФЖЕЛ измеряют с использованием спирометра при выполнении форсированного выдоха. В расчет принимается самое высокое значение из 2—3 предпринятых попыток. Тест теряет свою информативность при  $ОФВ_1$  менее 1 л. Ввиду того что некоторые заболевания могут вызывать снижение  $ОФВ_1$ , необходимо использовать отношение  $ОФВ_1$  к ФЖЕЛ, которое при нормальной функции легких составляет более 80%, при снижении этого отношения можно предполагать наличие бронхиальной обструкции.

Диагноз БА можно подтвердить при проведении спирометрии, когда после ингаляции бронхолитика или в ответ на пробную терапию глюкокортикостероидным средством (ГКС) отмечается увеличение  $ОФВ_1$  хотя бы на 12%. Регулярное проведение спирометрии позволяет следить за прогрессированием заболевания и контролировать эффективность лечения.

Помощь в диагностике и контроле за эффективностью лечения БА оказывают пикфлоуметры, применяемые как в ста-

ционарных, так и амбулаторных условиях. О наличии БА свидетельствует увеличение ПСВ на 15% и более после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ГКС. ПСВ следует измерять первый раз утром, когда показатель находится на наименее низком уровне, и вечером перед сном, когда ПСВ обычно наиболее высокая. Дневной разброс ПСВ более чем на 20% рассматривается как диагностический признак БА, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания. Следует отметить, что вариабельность ПСВ может отсутствовать при легкой персистирующей форме БА или при тяжелой, не поддающейся лечению БА. Иногда требуется несколько недель лечения, чтобы появилась обратимость бронхиальной обструкции.

Степень тяжести БА оценивают по клинической картине и показателям функции внешнего дыхания (см. «Классификация»).

Выраженность воспаления дыхательных путей, связанного с БА, оценивают с помощью анализа мокроты для выявления эозинофилов, кристаллов Шарко—Лейдена, метакромаических клеток. Кроме того, уровни выделяемого оксида азота (NO) или окиси углерода (CO) возрастают при нарастании тяжести симптомов БА, однако пока эти данные не могут считаться специфичными для БА.

Измерение специфического иммуноглобулина (Ig) E в сыворотке малоинформативно для диагностики БА. Кожные тесты с аллергенами проводить во время беременности нельзя.

## Дифференциальный диагноз

Несмотря на имеющиеся четкие диагностические признаки БА, возникает ряд сложностей при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких, сопровождающимися бронхиальной обструкцией: хронической обструктивной болезнью легких, муковисцидозом, опухолями органов дыхания, легочными васкулитами, поражениями верхних дыхательных путей, трахеобронхиальной

дискинезией, синдромом гипервентиляции, острой и хронической левожелудочковой недостаточностью, синдромом апноэ-гипопноэ во сне, грибковыми поражениями легких, констриктивным бронхолитом. Кроме того, БА может встречаться у пациенток, страдающих перечисленными заболеваниями.

## Клинические рекомендации

Во время беременности тяжесть течения БА нередко меняется, и большим могут потребоваться более тщательное врачебное наблюдение и изменение схемы лечения. Ретроспективные исследования показали, что во время беременности примерно у  $1/3$  женщин течение БА не меняется, у  $1/3$  становится менее тяжелым, у оставшейся  $1/3$  ухудшается. Увеличение перинатальной смертности при плохом контролируемой БА приводит к тому, что применение ЛС для достижения оптимального контроля БА оправдано даже в тех случаях, когда их безопасность при беременности не бесспорна. Лечение ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами, теофиллином, кромогликатом натрия, ингаляционными ГКС не сопровождается увеличением частоты врожденных пороков развития плода.

Следует еще раз напомнить, что одно из центральных мест в лечении БА занимают **обучающие программы и диспансерное наблюдение.**

В настоящее время принят **ступенчатый подход к терапии БА** в связи с тем, что наблюдается значительное разнообразие тяжести течения БА не только у разных людей, но и у одного и того же человека в различное время. Цель данного подхода — достижение ремиссии и профилактика обострений БА с применением наименьшего количества ЛС. Количество и частоту приема ЛС увеличивают (ступень вверх), если течение БА ухудшается, и уменьшают (ступень вниз), если обострения БА отсутствуют.

При БА ЛС назначают для устранения и предотвращения симптомов обструкции



дыхательных путей. К таким ЛС относятся **базисные**, контролируемые течение заболевания, и **симптоматические средства**.

**Базисные ЛС**, принимаемые ежедневно, длительно, помогают достичь и сохранить контроль над течением персистирующей БА. Они включают:

- ГКС (ингаляционные, системные);
  - ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия;
  - стабилизаторы мембран тучных клеток;
  - теofilлин пролонгированного действия.
- В настоящее время **наиболее эффективными ЛС для достижения ремиссии и профилактики обострений БА являются ингаляционные ГКС**.

К **симптоматическим ЛС** (средства скорой или неотложной помощи, средства для быстрого облегчения состояния), устраняющим бронхоспазм и облегчающим сопутствующие симптомы (свистящие хрипы, чувство стеснения в грудной клетке, кашель), относятся ингаляционные и пероральные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, М-холинолитики, теofilлин короткого действия.

ЛС для лечения БА вводят различными путями, включая ингаляционный, пероральный и парентеральный. Основное преимущество при поступлении ЛС непосредственно в дыхательные пути при ингаляции — более эффективное создание высоких концентраций ЛС в дыхательных путях и сведение к минимуму системных побочных эффектов. При назначении беременным следует отдавать предпочтение ингаляционным формам введения ЛС. Аэрозольные ЛС для лечения представлены в виде ингаляторов-дозаторов аэрозольных, активируемых дыханием ингаляторов-дозаторов аэрозольных, ингаляторов-дозаторов сухих порошков и «влажных» аэрозольных, которые подаются через распылитель ингаляционных растворов (небулайзер). Использование буферной насадки (спейсера) улучшает поступление ЛС из ингалятора, дозирующего аэрозоль под давлением.

Ниже приведены схемы лечения БА в зависимости от степени тяжести.

## Интермиттирующая бронхиальная астма (ступень 1)

Назначение базисных ЛС не показано. Применяют симптоматические ЛС не чаще 1 раза в неделю:

Сальбутамол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут **или**

Тербуталин ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут **или**

Фенотерол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут.

Фенотерол необходимо с осторожностью применять в I триместре беременности.

**Перед предполагаемой физической нагрузкой или при контакте с аллергеном:**

Кромоглициевая кислота ингаляционно 5—10 мг (1—2 дозы) **или**

Сальбутамол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы).

При этом необходимо учитывать, что кромоглициевая кислота противопоказана в I триместре беременности.

## Легкая персистирующая бронхиальная астма (ступень 2)

**ЛС выбора:**

Беклометазона дипропионат ингаляционно 250 мкг (1 доза) 2 р/сут, длительно **или**

Будесонид ингаляционно 200 мкг (1 доза) 2 р/сут, длительно **или**

Флунизолид ингаляционно 250 мкг (1 доза) 2 р/сут, длительно **или**

Флутиказон ингаляционно 50—125 мкг 2 р/сут, длительно

±

Ипратропия бромид ингаляционно 40 мкг (2 дозы) 4 р/сут, длительно

+

Сальбутамол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут.

**Альтернативные ЛС:**

Кромоглициевая кислота ингаляционно 5—10 мг (1—2 дозы) 4 р/сут, длительно **или**

Недокромил натрия ингаляционно  
2—4 мг (1—2 дозы) 2—4 р/сут,  
длительно **или**  
Теофиллин пролонгированного действия  
внутри 200—350 мг 2 р/сут,  
длительно.

Флутиказон ингаляционно 250 мкг  
(1 доза<sup>1</sup>) 2—3 р/сут, длительно

+

Салметерол ингаляционно 25—50 мкг  
(1—2 дозы) 2 р/сут, длительно **или**  
Формотерол ингаляционно 12—24 мкг  
(1—2 дозы) 2 р/сут, длительно

+

Сальбутамол ингаляционно 100—200 мкг  
(1—2 дозы) по потребности, но  
не более 4 р/сут

±

Теофиллин пролонгированного действия  
внутри 200—350 мг 2 р/сут,  
длительно

±

Метилпреднизолон внутри 20—40 мг  
(в зависимости от тяжести  
процесса) 1 р/сут, длительно **или**  
Преднизолон внутри 5—30 мг  
(в зависимости от тяжести  
процесса) 1 р/сут, длительно.

### Персистирующая бронхиальная астма средней степени тяжести (ступень 3)

#### ЛС выбора:

Беклометазона дипропионат ингаляционно 250 мкг (1—2 дозы) 2—4 р/сут,  
длительно **или**  
Будесонид ингаляционно 200 мкг (1 доза)  
2—4 р/сут, длительно **или**  
Флунизолид ингаляционно 500 мкг  
(2 дозы) 2—4 р/сут, длительно **или**  
Флутиказон ингаляционно 125 мкг  
(1 доза<sup>1</sup>) 2—4 р/сут, длительно

+

Салметерол ингаляционно 25—50 мкг  
(1—2 дозы) 2 р/сут, длительно **или**  
Формотерол ингаляционно 12—24 мкг  
(1—2 дозы) 2 р/сут, длительно

+

Сальбутамол ингаляционно 100—200 мкг  
(1—2 дозы) по потребности, но  
не более 4 р/сут

±

Теофиллин пролонгированного действия  
внутри 200—350 мг 2 р/сут.

### Оценка эффективности лечения

Если в течение 3 месяцев на фоне проводимой терапии симптомы БА практически отсутствуют, а функциональные показатели внешнего дыхания находятся в пределах ожидаемых величин, то активность терапии можно снизить (сделать «шаг назад»). При неэффективности лечения переходят на более активные вмешательства (т.е. делают «шаг вперед»).

### Тяжелая персистирующая бронхиальная астма (ступень 4)

#### ЛС выбора:

Беклометазона дипропионат ингаляционно 250 мкг (1 доза) 4 р/сут,  
длительно **или**  
Будесонид ингаляционно 200 мкг (1 доза)  
4 р/сут, длительно **или**  
Флунизолид ингаляционно 500 мкг  
(2 дозы) 4 р/сут, длительно  
**или**

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Зависят от применяемых ЛС.

### Ошибки и необоснованные назначения

Во время беременности нерационально назначение гипоаллергенной диеты, т.к.

<sup>1</sup> Следует принимать во внимание, что дозировка в данном ингаляторе может быть различной (25, 50, 100, 125, 250, 500 мкг).

<sup>1</sup> Следует принимать во внимание, что в ингаляторе может быть различная дозировка (25, 50, 100, 125, 250, 500 мкг).

она не снижает риска рождения ребенка с атопией, а также проведение специфической аллерговакцинации. При обострении БА назначение теофиллина парентерально неоправданно, если больная уже принимает его внутрь. При аспирииндуцированной БА необоснованно применение каких-либо системных ГКС, кроме дексаметазона.

К ЛС, назначение которых во время беременности противопоказано в связи с эмбриотоксичностью и тератогенностью, относятся адреналин, эфедрин, бромфенирамин, триамцинолон, бетаметазон.

## Прогноз

Общий перинатальный прогноз для детей, рожденных матерями с компенсированной БА, сопоставим с прогнозом для детей, рожденных матерями, не болеющими БА. Плохо контролируемая БА приводит к повышению перинатальной смертности, увеличению числа преждевременных родов и рождению недоношенных детей.

## Литература

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Симптоматики при тяжелом обострении бронхиальной астмы. *Рус. мед. журн.*, 2000; 4: 166—173.
2. Бронхиальная астма и беременность: Пособие для врачей. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Под

ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2002.

4. Ефанов А.А., Федорова М.В., Малиновская В.В. и др. Нарушение функции системы интерферона у беременных с бронхиальной астмой: Материалы III Российского форума «Мать и дитя». М., 2001; 57—58.
5. Княжеская Н.П. Длительная терапия бронхиальной астмы. *Рус. мед. журн.*, 1999; 17: 830—835.
6. Княжеская Н.П. Тяжелая бронхиальная астма. *Consilium medicum* 2002; 4: 189—195.
7. Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты и бронхиальная астма. *Клин. фармакол. и тер.*, 2000; 5: 57—59.
8. Мазурская М.Н., Шугинин И.О., Маркосян А.А. и др. Функция внешнего дыхания у матери и состояние внутриутробного плода и новорожденного при хронических неспецифических заболеваниях легких. *Вестник Рос. ассоц. акуш.-гин.*, 1996; 1: 22—25.
9. Молчанова Л.Г., Кириллов М.М., Сумовская А.Е. Хронические неспецифические заболевания легких, беременность и роды. *Тер. арх.*, 1996; 10: 60—63.
10. Цой А.Н., Архипов В.В. Клиническая фармакология современных стимуляторов  $\beta_2$ -адренергических рецепторов. *Клин. фармакол. и тер.*, 2000; 5: 40—47.
11. Шехтман М.М. Неотложная помощь при экстрагенитальной патологии у беременных. М.: МЕДпресс, 2001.
12. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 1999.

# Глава 26. Внебольничная пневмония и беременность

## Указатель описаний АС

Азитромицин	
Азивок . . . . .	935
Зитролид . . . . .	958
Хемомицин . . . . .	1046
Амоксициллин	
Флемоксин Солютаб . . . . .	1042
Амоксициллин/клавуланат	
Панклав . . . . .	1008
Ранклав . . . . .	1015
Ампициллин	
Ампициллин/сульбактам	
Бензилпенициллин	
Ванкомицин	
Гентамицин	
Имипенем/циластатин	
Меропенем	
Оксациллин	
Пиперациллин/тазобактам	
Рокситромицин	
Роксид . . . . .	1021
Спирамицин	
Ровамицин . . . . .	1019
Цефазолин	
Цефегим	
Цефотаксим	
Цефтазидим	
Цефтриаксон	
Цефуроксим	

Клинические рекомендации . . . . .	396
Внебольничная пневмония, вызванная <i>S. pneumoniae</i> . . . . .	398
Внебольничная пневмония, вызванная <i>H. influenzae</i> . . . . .	398
Внебольничная пневмония, вызванная <i>M. catarrhalis</i> . . . . .	398
Внебольничная пневмония, вызванная <i>C. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>M. pneumoniae</i> . . . . .	398
Внебольничная пневмония, вызванная <i>P. aeruginosa</i> . . . . .	398
Внебольничная пневмония, вызванная <i>S. aureus</i> . . . . .	399
Внебольничная пневмония, вызванная бактериями семейства <i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> ) . . . . .	399

**Пневмония — острое инфекционное заболевание, преимущественно бактериальной этиологии, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких, наличием внутриальвеолярной экссудации и выраженными в различной степени лихорадкой и интоксикацией.**

## Эпидемиология

Ежегодно в РФ пневмонией заболевают 1,5 млн человек, диагноз устанавливается только у 500 000.

Женщины болеют пневмонией несколько реже, чем мужчины. Однако пневмония — самая частая неакушерская инфекционная причина материнской смертности. Точная частота пневмоний, осложняющих беременность, неизвестна, примерные цифры варьируют в широких пределах (от 1 на 367—1287 родов).

## Классификация

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация пневмоний, учитывающая условия, в которых развилось заболевание, особенности инфицирования легочной ткани, а также состояние иммунной реактивности организма пациента. В соответствии с этой классификацией выделяют следующие **виды пневмонии**:

- внебольничная пневмония (ВП);
- больничная (госпитальная, нозокомиальная) пневмония;
- аспирационная пневмония;
- пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета.

В акушерской практике чаще всего приходится иметь дело с ВП.

## Этиология и патогенез

Вызывать ВП могут практически все известные в настоящее время инфекционные агенты.

**Типичными возбудителями ВП являются:**

- *Streptococcus pneumoniae* (30—50% случаев заболевания);
- *Haemophilus influenzae* (1—3% случаев).

Немаловажное значение в развитии этого заболевания имеют атипичные микроорганизмы (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), на долю которых приходится от 8 до 25% случаев ВП. Однако точно установить этиологическую значимость этих микроорганизмов в настоящее время сложно, т.к. ни один из микробиологических методов исследования, включая ПЦР, не позволяет идентифицировать всех потенциальных возбудителей ВП.

К **редким (3—5%) возбудителям** относятся:

- *Streptococcus pyogenes*;
- *Moraxella catarrhalis*;
- *Staphylococcus aureus*;
- *Klebsiella pneumoniae*.

В очень редких случаях ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa*.

Даже в специализированных пульмонологических стационарах этиологию ВП можно установить лишь у 50% пациентов. Это связано с тем, что классическими микробиологическими методами невозможно определить атипичных возбудителей. Кроме того, следует учитывать, что в 10—40% случаев ВП вызывает смешанная инфекция, а именно сочетание типичных бактериальных и «атипичных» возбудителей.

Противоречивым остается клиническое толкование ассоциированных инфекций: имеются свидетельства как более тяжелого течения ВП смешанной этиологии (типичный бактериальный и «атипичный» возбудители) по сравнению с моно-

бактериальной ВП, так и отсутствие таковых.

По-прежнему не решен вопрос о роли энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Enterobacter*) в этиологии ВП, т.к. обычное микробиологическое исследование (посев) мокроты не позволяет отличить «микроба-свидетеля» (колонизацию) от «микроба-возбудителя» (истинная инфекция).

В норме у здоровых лиц кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, факторы неспецифического и специфического иммунитета препятствуют инфицированию нижних дыхательных путей патогенными и условно-патогенными микроорганизмами.

Причиной развития воспалительной реакции в респираторных отделах легких могут быть как снижение эффективности защитных сил макроорганизма, так и большое количество поступивших микроорганизмов и их повышенная вирулентность.

Выделяют следующие **патогенетические механизмы, с различной частотой ответственные за развитие пневмонии:**

- аспирация секрета ротоглотки;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- гематогенное распространение инфекции из внелегочного очага инфекции (эндокардит трехстворчатого клапана, септический тромбофлебит вен таза и др.);
- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных тканей (например, абсцесса печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях легких.

## Клинические признаки и симптомы

Клинические признаки ВП:

- острое начало;
- кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты;
- одышка в покое и при незначительной физической нагрузке;
- ремиттирующая лихорадка с ознобом;

- потливость;
- головная боль;
- слабость.

Течение ВП у беременных нередко бывает более тяжелым в связи со снижением дыхательной поверхности легких, высоким стоянием диафрагмы, ограничивающим экскурсию легких, дополнительной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ВП устанавливают на основании:

- характерных жалоб пациентки;
- данных физикального обследования;
- результатов лабораторных и клинических методов исследования.

При **физикальном обследовании** выявляют следующие признаки:

- учащенное дыхание;
- укорочение перкуторного звука над пораженным участком;
- бронхиальное дыхание, локальные мелкопузырчатые влажные хрипы при аускультации;
- усиление голосового дрожания.

**Необходимые лабораторные методы исследования:**

- клинический анализ крови — для ВП характерен лейкоцитоз;
- биохимический анализ крови обязательно проводят при тяжелом течении пневмонии, почечной и/или печеночной недостаточности, сахарном диабете, а также для своевременного выявления возможных побочных эффектов антибактериальной терапии;
- микроскопическое исследование мокроты может служить ориентиром в определении возбудителя и выборе противомикробных ЛС (выявление большого количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией);
- посев мокроты показан в случае, если при микроскопическом исследовании в поле зрения при малом увеличении выявлены более 25 полиморфноядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток. Диагностически значимо выяв-

ление потенциального возбудителя в концентрации более  $10^5$  КОЕ/мл. Результаты бактериологического исследования могут быть получены через 3—4 суток;

- посев венозной крови (взятие крови производится из разных вен с интервалом 10 мин) показан при тяжелом течении пневмонии;
- определение чувствительности к противомикробным ЛС микрофлоры, выделенной из мокроты и крови, позволяет скорректировать лечение, особенно при неэффективности эмпирической терапии;
- некультуральные методы идентификации атипичных возбудителей ВП (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.):
  - реакция непрямой иммунофлуоресценции;
  - определение легионеллезного антигена в моче;
  - серологические реакции (определение антител к возбудителям в сыворотке крови);
  - ПЦР.

**Бронхоскопия** показана при пневмонии у пациенток с иммунодефицитом, подозрении на туберкулез легких в отсутствие продуктивного кашля, раке легкого, аспирации и инородном теле бронха и др.

**УЗИ сердца и органов брюшной полости** осуществляют при дифференциальной диагностике сепсиса и эндокардита.

**Рентгенографию легких в 2 проекциях** применяют при беременности только по особым показаниям (тяжелое течение ВП и неэффективность проводимой терапии).

## Дифференциальный диагноз

На основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования ВП дифференцируют от:

- застойной сердечной недостаточности;
- тромбоэмболии ветвей легочной артерии;
- рака легкого;
- саркоидоза;
- лекарственных поражений легких и др.

## Клинические рекомендации

Основным методом лечения пневмонии является антибактериальная терапия, которую следует начинать без промедления сразу после установления диагноза. В большинстве случаев применяют эмпирическую терапию, а при выборе ЛС ориентируются на следующие критерии:

- наиболее вероятный возбудитель заболевания с учетом его предполагаемой лекарственной устойчивости (на основании локальных эпидемиологических данных);
- особенности клинического течения и степень тяжести заболевания;
- срок беременности;
- аллергологический анамнез;
- сопутствующие заболевания;
- стоимость ЛС.

Продолжительность лечения зависит от нескольких факторов:

- возбудителя ВП;
- ответа на терапию;
- наличия сопутствующих заболеваний и осложнений.

Доза и частота введения ЛС должны быть соизмеримы с интенсивностью патологического процесса.

Лечение ВП может проводиться как в амбулаторных, так и стационарных условиях.

### Фармакотерапия внебольничной пневмонии легкой и средней степени тяжести в амбулаторных условиях

#### ЛС выбора:

Азитромицин внутрь 0,5 г 1 р/сут, 3 сут **или**

Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 р/сут, 7–10 сут **или**

Рокситромицин внутрь 150 мг 2 р/сут, 10–14 сут **или**

Спирамицин внутрь 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10–14 сут.

#### Альтернативные ЛС:

Цефуроксим внутрь 0,5 г 2 р/сут, 10–14 сут.

При подозрении на макроаспирацию рекомендуется комбинированное лечение:

Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 р/сут, 2–3 нед

+

Спирамицин внутрь 3000 000 МЕ 3 р/сут, 2–3 нед.

### Фармакотерапия внебольничной пневмонии в стационарных условиях в отделениях общего профиля

Показания к госпитализации беременных с ВП можно разделить на 3 группы:

- непосредственно связанные с тяжелым течением ВП:

- нарушение сознания;
- частота дыхания более 30 в минуту;
- частота сердечных сокращений более 125 уд/мин;
- артериальная гипотония (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 60 мм рт. ст.);
- нестабильная гемодинамика;
- температура тела ниже 35° С или выше 40° С;
- количество лейкоцитов периферической крови менее  $4 \times 10^9$ /л или более  $20 \times 10^9$ /л;
- уровень гемоглобина менее 90 г/л, гематокрит менее 30%;
- гипоксемия или гиперкапния;
- уровень креатинина сыворотки крови более 176,7 мкмоль/л или мочевины крови более 7 ммоль/л;
- возможная аспирация;
- плевральный выпот;
- многодолевое поражение легкого;
- септикопиемия;
- септический шок;
- неэффективность амбулаторного лечения в течение 3 суток;

- связанные с наличием сопутствующих соматических заболеваний:

- хроническая обструктивная болезнь легких;
- гипертоническая болезнь и сердечно-сосудистые заболевания, особенно осложненные сердечной недостаточностью;
- цереброваскулярные заболевания;
- хронические гепатиты;

- хронические нефриты, острая или хроническая почечная недостаточность;
- сахарный диабет;
- системные заболевания соединительной ткани;
- наркомания, алкоголизм;
- дефицит массы тела;

■ **связанные с осложненным течением беременности:**

- токсикоз средней и тяжелой степени;
- угроза прерывания беременности;
- фетоплацентарная недостаточность;
- острая и хроническая внутриутробная гипоксия плода;
- задержка внутриутробного развития плода.

При принятии решения следует также учитывать социальные и бытовые условия пациентки, ее пожелания относительно места лечения. Однако необходимо учитывать, что в первые 3 дня амбулаторного лечения беременная нуждается в ежедневном осмотре терапевтом или патронаже высококвалифицированной медицинской сестрой. Очевидно, что госпитализации подлежат большинство беременных с ВП.

**При лечении ВП в отделениях общего профиля** возможно проведение «ступенчатой терапии», предусматривающей двухэтапное применение противомикробных ЛС: переход с парентерального на пероральный путь введения с учетом клинического состояния беременной. Этот переход допустим при клиническом улучшении состояния, стабилизации гемодинамики, возможности самостоятельного приема пищи и отсутствии нарушения всасывания.

**ЛС выбора:**

- Ампициллин в/м 1 г 4 р/сут, 2—4 сут  
**или**
- Ампициллин/сульбактам в/м 1,5 г 4 р/сут, 2—4 сут

+

(после окончания курса)

- Ампициллин внутрь 0,25—0,5 г 4 р/сут, 7—10 сут

**или**

- Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 2—4 сут, затем внутрь 625 мг 3 р/сут 7—10 сут

**или**

- Спирамицин в/в 3000 000 МЕ 3 р/сут, 2—4 сут, затем внутрь 3000 000 МЕ 3 р/сут, 7—10 сут

**или**

- Цефуроксим в/в 0,5—1 г 2 р/сут, 2—4 сут, затем внутрь 0,5 г 2 р/сут, 7—10 сут.

**Альтернативные ЛС:**

- Цефепим в/в 1 г 2 р/сут, 10—14 сут

**или**

- Цефотаксим в/в 1 г 3 р/сут, 10—14 сут

**или**

- Цефтриаксон в/в 1 г 1 р/сут, 10—14 сут

±

- Спирамицин в/в 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10—14 сут

**или**

- Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 10—14 сут.

**Фармакотерапия внебольничной пневмонии в отделении интенсивной терапии**

**Показаниями к лечению ВП в условиях отделения интенсивной терапии** являются следующие состояния:

- частота дыхания более 30 в минуту;
- систолическое АД менее 90 мм рт. ст.;
- двусторонняя или многодолевая пневмония;
- быстрое прогрессирование очагово-инfiltrативных изменений в легких;
- септический шок или необходимость введения вазопрессорных ЛС более 4 ч;
- острая почечная недостаточность.

**ЛС выбора:**

- Цефепим в/в 1 г 2 р/сут, 10—14 сут

**или**

- Цефотаксим в/в 1 г 3 р/сут, 10—14 сут

**или**

- Цефтриаксон в/в 1 г 1 р/сут, 10—14 сут

+

- Спирамицин в/в 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10—14 сут.

При наличии клинических и эпидемиологических данных, позволяющих с большой долей вероятности предположить ВП определенной этиологии, или при неэффективности стартовой эмпирической АТ (после получения результатов бактериологического исследования мокроты)



возможно проведение терапии, направленной на эрадикацию определенного возбудителя.

### Внебольничная пневмония, вызванная *S. pneumoniae*

#### ЛС выбора:

Амоксициллин *внутрь* 0,5 г 3 р/сут, 7–10 сут **или**  
 Бензилпенициллин *в/в* 2000 000 ЕД 4 р/сут, 5–10 сут **или**  
 Рокситромицин *внутрь* 150 мг 2 р/сут, 7–10 сут **или**  
 Спирамицин *внутрь* 3000 000 МЕ 3 р/сут, 7–10 сут **или**  
 Цефуроксим *внутрь* 0,5 г 2 р/сут, 7–10 сут **или**  
 Цефтриаксон *в/в* 1 г 1 р/сут, 5–10 сут **или**  
 Цефотаксим *в/в* 1 г 3 р/сут, 5–10 сут.

#### Альтернативные ЛС:

Амоксициллин/клавуланат *в/в* 1,2 г 3 р/сут, 5–10 сут **или**  
 Ванкомицин *в/в* 1 г 2 р/сут, 5–10 сут **или**  
 Имипенем/циластатин *в/в* 0,5 г 3–4 р/сут, 5–10 сут **или**  
 Меропенем *в/в* 0,5 г 3–4 р/сут, 5–10 сут **или**  
 Пиперациллин/тазобактам *в/в* 2,5 г 3 р/сут, 5–10 сут **или**  
 Спирамицин *в/в* 3000 000 МЕ 3 р/сут, 5–10 сут **или**  
 Цефазолин *в/в* 1 г 3 р/сут, 5–10 сут.

АТ пневмококковой пневмонии должна продолжаться не менее 3 дней после стойкой нормализации температуры тела.

### Внебольничная пневмония, вызванная *H. influenzae*

#### ЛС выбора:

Ампициллин/сульбактам *в/в* 1,5 г 4 р/сут, 10–14 сут **или**  
 Пиперациллин/тазобактам *в/в* 2,5 г 3 р/сут, 10–14 сут **или**  
 Цефепим *в/в* 1 г 2 р/сут, 10–14 сут **или**  
 Цефотаксим *в/в* 1 г 3 р/сут, 10–14 сут **или**

Цефтриаксон *в/в* 1 г 1 р/сут, 10–14 сут **или**  
 Цефуроксим *в/в* 0,5 г 2 р/сут, 10–14 сут.

#### Альтернативные ЛС:

Спирамицин *в/в* 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10–14 сут.

### Внебольничная пневмония, вызванная *M. catarrhalis*

Ампициллин/сульбактам *в/в* 1,5 г 4 р/сут, 10–14 сут **или**  
 Пиперациллин/тазобактам *в/в* 2,5 г 3 р/сут, 10–14 сут **или**  
 Спирамицин *в/в* 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10–14 сут **или**  
 Цефепим *в/в* 1 г 2 р/сут, 10–14 сут **или**  
 Цефотаксим *в/в* 1 г 3 р/сут, 10–14 сут **или**  
 Цефтриаксон *в/в* 1 г 1 р/сут, 10–14 сут.

### Внебольничная пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *M. pneumoniae*

Азитромицин *внутрь* 0,5 г 1 р/сут, 3 сут **или**  
 Рокситромицин *внутрь* 150 мг 2 р/сут, 2–3 нед **или**  
 Спирамицин *в/в* или *внутрь* 3000 000 МЕ 3 р/сут, 2–3 нед.

### Внебольничная пневмония, вызванная *P. aeruginosa*

#### ЛС выбора:

Имипенем/циластатин *в/в* 0,5 г 3–4 р/сут, 10–14 сут **или**  
 Меропенем *в/в* 0,5 г 3–4 р/сут, 10–14 сут **или**  
 Пиперациллин/тазобактам *в/в* 2,5 г 3 р/сут, 10–14 сут **или**  
 Цефтазидим *в/в* 1 г 3 р/сут, 10–14 сут

±

Гентамицин *в/м* 80 мг 2 р/сут, 10–14 сут.

**Альтернативные ЛС:**

- Гентамицин в/м 80 мг 2 р/сут, 10—14 сут
- + ■ Цефтазидим в/в 1 г 3 р/сут 10—14 сут
- + ■ Спирамицин в/в или внутрь 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10—14 сут.

**Внебольничная пневмония, вызванная *S. aureus*****ЛС выбора:**

- Оксациллин в/в или в/м 2 г 4 р/сут, 10—14 сут.

**Альтернативные ЛС:**

- Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут, 10—14 сут **или**
- Спирамицин в/в 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10—14 сут **или**
- Цефазолин в/в 1 г 3 р/сут, 10—14 сут **или**
- Цефуроксим в/в 0,5 г 2 р/сут, 10—14 сут.

**Внебольничная пневмония, вызванная бактериями семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*)****ЛС выбора:**

- Имипенем/циластатин в/в 0,5 г 3—4 р/сут, 10—14 сут **или**
- Меропенем в/в 0,5 г 3—4 р/сут, 10—14 сут

**или**

- Гентамицин в/м 80 мг 2 р/сут, 10—14 сут
- + ■ Цефепим в/в 1 г 2 р/сут, 10—14 сут **или**
- Цефотаксим в/в 1 г 3 р/сут, 10—14 сут **или**
- Цефтриаксон в/в 1 г 1 р/сут, 10—14 сут.

**Альтернативные ЛС:**

- Ампициллин/сульбактам в/в 1,5 г 4 р/сут, 10—14 сут **или**
- Пиперациллин/тазобактам в/в 2,5 г 3 р/сут, 10—14 сут.

**Оценка эффективности лечения**

Эффективность лечения оценивают по динамике клинико-лабораторных показателей (кашель, одышка, температура тела, количество лейкоцитов периферической крови).

Наиболее четким критерием эффективности терапии являются **сроки нормализации температуры тела**:

- у молодых беременных с пневмококковой пневмонией — в среднем через 2,5 суток после начала лечения (через 6—7 суток при осложненном течении);
- в большинстве случаев микоплазменной пневмонии — на 1—2-е сутки терапии.

Роль рентгенологических методов исследования при оценке эффективности терапии низка как из-за резких ограничений применения этого метода при беременности, так и из-за медленной динамики инфильтративных изменений (при пневмококковой пневмонии сохраняются в течение 4 недель, при легионеллезной — 7—12 недель).

**Неэффективность терапии может быть связана с:**

- ошибочным диагнозом пневмонии;
- устойчивостью возбудителя к используемому противомикробному ЛС;
- небактериальной этиологией пневмонии (грибы, вирусы);
- суперинфекцией;
- развитием гнойных осложнений (эмпиема плевры);
- неверным выбором антибиотика, дозы и пути его введения;
- нарушением режима приема антибиотиков и др.

**Осложнения и побочные эффекты лечения**

Побочные эффекты **противомикробных ЛС** включают:

- желудочно-кишечные осложнения (тошнота, рвота, диарея, ощущение переполнения желудка, стоматит, глоссит, псевдомембранозный колит, транзиторное повышение уровня билируби-

на и печеночных ферментов в сыворотке крови, гепатит, желтуха, дисбактериоз);

- сердечно-сосудистые осложнения и нарушения кроветворения и гемостаза (кардиоваскулярный коллапс, гемолитическая анемия, лейко-, тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия, положительный прямой тест Кумбса);
- аллергические реакции (крапивница, ангионевротический отек, мультиформная эритема, анафилактический шок, коллапс и другие анафилактоидные реакции, бронхоспазм);
- прочие побочные реакции (повышение температуры тела, тендинит, миалгия, артралгия, головная боль, бессонница).

### Ошибки и необоснованные назначения

Антибактериальные ЛС, применение которых во время беременности противопоказано:

- доксициклин;
- ко-тримоксазол;
- сульфаниламиды;
- фторхинолоны.

Нерационально использовать комбинации бактерицидных (пенициллин) и бактериостатических (эритромицин) антибиотиков, а также использование фиксированной комбинации ампиокса, в которой доза оксациллина недостаточная.

Нистатин или флуконазол (применяют с осторожностью лишь в конце беременности) назначают только при микотическом воспалении в полости рта, влагалище и пр.

Отсутствуют соответствующие доказательства целесообразности длительного применения нестероидных противовоспалительных средств и ненаркотических

анальгетиков, а также биогенных стимуляторов и антигистаминных ЛС.

Применение аминогликозидов, карбапенемов, гликопептидов, цефалоспоринов, азитромицина в первой половине беременности допустимо лишь в том случае, когда ожидаемый эффект от терапии превышает потенциальный риск для плода.

### Прогноз

Статистические данные отсутствуют.

Прогноз благоприятный при своевременной начатой и адекватной терапии ВП.

Прогноз неблагоприятный при тяжелом осложненном течении ВП на фоне сопутствующих хронических заболеваний внутренних органов и осложненного течения беременности.

### Литература

1. Ноников В.Е. Дифференциальная диагностика и антибактериальная терапия пневмоний. *Consilium medicum* 2001; 12: 569—572.
2. Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*, 2001; 1: 54—67.
3. Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. *Consilium medicum* 2002; 4: 180—185.
4. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 1999.
5. Яковлев С.В. Формуляр антибактериальной терапии и профилактики инфекций в акушерстве и гинекологии. *Инфекция и антимикроб. тер.*, 2001; 3: 1—4.

# Глава 27. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и беременность

## Указатель описаний ЛС

### Ангиопротекторы

Аскорбиновая кислота/рутозид  
Этамзилат натрия

### ГКС

Гидрокортизон  
Локоид .....982

Метилпреднизолон  
Преднизолон

### Иммуноглобулины

Иммуноглобулин человека  
нормальный

### Ингибиторы фибринолиза

Аминокапроновая кислота  
Аминотимолбензойная кислота  
Апротинин

**Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТПП, болезнь Верльгофа)** — заболевание аутоиммунной природы, вызываемое одним или более анти-тромбоцитарными антителами (АТ-АТ) и/или циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК), обычно воздействующими на мембранные гликопротеиновые структуры тромбоцитов и вызывающими разрушение их клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Симптомы ИТПП описал еще Гиппократ, но только в 1735 г. П.Г. Верльгоф выделил ИТПП как самостоятельную нозологическую единицу и описал ее как «болезнь пятнистых геморрагий» у молодых женщин. Он также описал случаи спонтанного и полного выздоровления. А почти через 150 лет было доказано, что причиной геморрагий при болезни Верльгофа является уменьшение количества тромбоцитов в циркулирующей крови.

## Эпидемиология

По опубликованным данным, распространенность ИТПП среди взрослых колеблется от 1 до 13 на 100 000 человек. Среди больных преобладают женщины в соотношении 4:1, а в репродуктивном возрасте это соотношение возрастает до 9:1.

ИТПП наиболее часто (в 40% случаев) является причиной геморрагического синдрома как в гематологической, так и акушерской практике.

## Классификация

По течению выделяют **острые** (продолжающиеся менее 6 месяцев) и **хронические** формы ИТПП. Последние подразделяют на варианты:

- с редкими рецидивами;
- с частыми рецидивами;
- с непрерывно рецидивирующим течением.

У большинства (80—90%) беременных наблюдается хроническая форма ИТПП, у 10% острая форма.

По периоду болезни выделяют **обострение (криз), клиническую компенсацию** (отсутствие проявлений геморрагического синдрома при сохраняющейся тромбоцитопении) и **клинико-гематологическую ремиссию**.

## Этиология

Выявить явные причины возникновения заболевания, как правило, не представляется возможным. Предполагается сочетанное воздействие факторов окружающей среды, таких как стресс, фотосенсибилизация, радиация, нерациональное питание и др., а также генетических и гормональных. По данным некоторых авторов, в развитии ИППТ немаловажную роль играет наследственная предрасположенность — передаваемая по аутосомно-доминантному типу качественная неполноценность тромбоцитов. Пусковым механизмом ИППТ, возможно, является активация вирусов.

## Патогенез

Для ИППТ характерна повышенная деструкция тромбоцитов вследствие образования антител к их мембранным антигенам. Результаты некоторых исследований доказывают связь с HLA-системой, дефицитом IgG-2, аномальными компонентами комплемента, особенно C4. Среди конкретных механизмов болезни доказано влияние иммунных нарушений Т-клеточной системы и продукции цитокинов, которые принимают участие в активации и дифференциации В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки. Последнее ведет к гиперпродукции различных антител, аутоантител и образованию ЦИК, которые, откладываясь на базальных мембранах тромбоцитов, вызывают их повреждение; это приводит к высвобождению новых антигенов, к которым формируются новые антитела и иммунные комплексы, создавая, таким образом, порочный круг.

## Клинические признаки и симптомы

Заболевание обычно характеризуется внезапным появлением **геморрагического синдрома** по микроциркуляторному типу у больной, которая в других отношениях

абсолютно здорова. Геморрагический синдром обычно представлен:

- кожными геморрагиями (петехии, пурпура, экхимозы);
- кровоизлияниями в слизистые оболочки;
- кровотечениями из слизистых оболочек (носовые, десневые, из лунки удаленного зуба, маточные, реже — мелена, гематурия).

При физикальном обследовании, кроме геморрагического синдрома, другие синдромы поражения (интоксикация, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) не выявляются.

ИППТ протекает, как правило, хронически, характеризуется постепенным началом, длительным рецидивирующим течением, относительной устойчивостью к большинству методов лечения.

Обострение ИППТ возникает чаще во время беременности, причем в первой ее половине, реже — после окончания беременности (как после родов, так и после аборт и, как правило, не в первые дни, а через 1—2 месяца после окончания беременности). Снижение частоты обострений ИППТ во II и III триместрах беременности, вероятно, объясняется повышением уровня глюкокортикоидов в крови и продолжительности их циркуляции в материнском организме в эти периоды гестации из-за замедления метаболизма, а также физиологической повышенной готовностью организма к тромбообразованию и повышением активности плазменных факторов свертывания крови.

**Основными факторами, определяющими риск возникновения обострения** во время беременности, являются:

- наличие к моменту зачатия признаков активности (клинической и гематологической) тромбоцитопенического процесса;
- предшествующая неадекватная терапия ИППТ;
- активация вирусной инфекции;
- наличие очагов хронической инфекции в организме беременной.

При клинических и гематологических признаках активности болезни в момент зачатия риск обострения возрастает до 45%, тогда как при наступлении беремен-

ности на фоне полной ремиссии обострение ИПТП возникает в 12% случаев. Спленэктомия, произведенная до беременности, значительно улучшает прогноз заболевания у матери, и, как правило, у 60% таких больных обострения болезни не происходит.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ИПТП основывается на клинической картине и установленных лабораторных критериях, отражающих повышенную продукцию и усиленный распад тромбоцитов, включая:

- клинические проявления остро возникающей кровоточивости кожи и слизистых оболочек;
- снижение количества тромбоцитов в периферической крови;
- отсутствие изменений костного мозга с нормальным или увеличенным количеством мегакариоцитов (при анализе миеелограммы);
- наличие свободных или связанных АТ-АТ и ЦИК.

Между числом тромбоцитов и клинической симптоматикой заболевания существует взаимосвязь:

- при числе тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  заболевание протекает бессимптомно;
- при числе тромбоцитов от  $30 \times 10^9/\text{л}$  до  $50 \times 10^9/\text{л}$  у больных наблюдается склонность к образованию кровоподтеков при малейшей травме;
- при числе тромбоцитов от  $10 \times 10^9/\text{л}$  до  $30 \times 10^9/\text{л}$  отмечаются спонтанные кровоизлияния и меноррагии, удлиняется время кровотечения после повреждения;
- при числе тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  появляются кровотечения из слизистых оболочек (носовые, десневые, желудочно-кишечные, мочеполовые), высок риск развития внутричерепных кровоизлияний.

Научно обоснованных данных о точности и достоверности диагностических тестов, применяемых при ИПТП, мало. Как правило, для постановки окончательного ди-

агноза необходимо **подтвердить наличие изолированной тромбоцитопении** и исключить другие возможные ее причины, анализируя данные анамнеза, объективного обследования, результаты клинического анализа крови и мазка периферической крови. Данных о прогностической значимости или эффективности дополнительных методов исследования (например, выявление анти-ДНК, антикардиолипидных антител и АТ-АТ, проба Кумбса, уровни иммуноглобулинов) в типичных случаях ИПТП нет.

**В миеелограмме** при ИПТП изменений не отмечается, выявляется нормальное или повышенное количество мегакариоцитов, что доказывает тромболитический характер тромбоцитопении. В связи с этим исследование костного мозга необходимо проводить лишь при наличии симптомов, указывающих на возможность другого диагноза: снижение массы тела, боли в костях, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, хроническое течение болезни в сочетании с анемией, лейкопенией или лейкоцитозом. Аспирация костного мозга является обязательной для тех больных, которым показана терапия ГКС. Поскольку вирусы ветряной оспы, кори, краснухи, ЦМВ, вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ), парвовирус типа В19 могут вызвать ИПТП, должно проводиться тестирование на эти инфекции, особенно в случае хронической ИПТП.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика проводится со следующими заболеваниями:

- лейкозом;
- апластической анемией;
- гемолитико-уремическим синдромом;
- синдромом Вискотта—Олдрича;
- анемией Фанкони;
- ТАВ-синдромом (тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости);
- тромботической тромбоцитопенической пурпурой;
- системной красной волчанкой;
- синдромом Казабаха—Меррита;

- аномалиями Мея—Хеглина, Бернара—Сулье;
- синдромом Фишера;
- миелодиспластическим синдромом;
- ВИЧ-инфекцией;
- вирусными инфекциями (ЦМВ, ВЭБ, парвовирус типа В19).

Необходимо также исключить факторы, способные вызывать вторичную тромбоцитопению или увеличение селезенки (антифосфолипидный синдром, лимфолейкоз, миелодисплазия, аутоиммунный тиреоидит, вирусный гепатит С, гаммаглобулинемия, лечение некоторыми ЛС, посттрансузиционная тромбоцитопения, врожденная и наследственная тромбоцитопения). В отличие от тромбоцитопатии при тромбоцитопении функция тромбоцитов не нарушена.

## Клинические рекомендации

Все беременные, страдающие ИПТП с любыми проявлениями геморрагического синдрома, должны быть госпитализированы.

В силу того что ИПТП является результатом сложного иммунологического конфликта по типу аутоиммунной агрессии, все имеющиеся методы лечения направлены на различные звенья патологического процесса и действуют по пути либо более глубокого и полного подавления выработки аутоантител и ЦИК, либо их механического удаления, а также возможного воздействия на процессы центральной регуляции иммунитета.

При лечении беременной, страдающей ИПТП, необходимо стремиться поддерживать **число тромбоцитов на «безопасном» уровне —  $30 \times 10^9$ /л**. Однако, если во время родов планируется использование некоторых видов анестезии (например, эпидуральной), желательно, чтобы количество тромбоцитов было более высоким (от  $50 \times 10^9$ /л до  $100 \times 10^9$ /л).

**Целью** терапии и/или наблюдения является профилактика тяжелых кровотечений (внутричерепного кровоизлияния или кровотечения из слизистых оболочек с развитием тяжелой постгеморрагичес-

кой анемии), угрожающих жизни больной, в течение периода тромбоцитопении. При наличии любого из этих осложнений терапия должна быть начата немедленно, вне зависимости от количества тромбоцитов. При тромбоцитопении в отсутствие геморрагического синдрома лечение, как правило, не требуется.

**К основным методам лечения относятся:**

- проведение комплексной медикаментозной терапии (ГКС, иммуноглобулины, ангиопротекторы);
- выполнение спленэктомии в отсутствие устойчивого и продолжительного эффекта от проведения комплексной консервативной терапии в течение 3—4 недель при непрерывно рецидивирующем течении хронической ИПТП или частых обострениях с кровотечениями из слизистых оболочек.

Во время беременности **спленэктомия** показана и проводится по жизненным показаниям со стороны матери, причем предпочтительнее во II триместре беременности, т.к. спленэктомия, выполняемая в I триместре, повышает риск самопроизвольных выкидышей, а в III триместре становится технически очень сложной и повышает риск преждевременных родов и мертворождений. В случаях, если выраженный геморрагический синдром развивается в III триместре беременности, то после энергичной медикаментозной подготовки производят спленэктомию, сочетая ее с кесаревым сечением.

**Показаниями к спленэктомии являются:**

- частые обострения с кровотечениями из слизистых оболочек при количестве тромбоцитов менее  $30 \times 10^9$ /л;
- некупирующееся профузное кровотечение любой локализации или угрозе кровоизлияния в ЦНС и жизни больной;
- маточное кровотечение, некупирующееся консервативными методами, в послеродовом периоде.

В настоящее время спленэктомию проводят трансторакальным доступом со вскрытием грудной полости и диафрагмы и гораздо реже — верхнесрединной лапаротомией. Во время операции должны быть удалены все добавочные селезенки,

в противном случае тромбоцитопения будет сохраняться.

**Плазмаферез** показан больным, полностью резистентным к медикаментозной терапии или зависимым от больших доз ГКС, а также тем лицам, у которых определяются высокие титры АТ-АТ.

#### **Основные рекомендации по лечению ИТПП у беременных:**

- больным с числом тромбоцитов больше  $50 \times 10^9/\text{л}$  лечение обычно не требуется, им не следует назначать ГКС или иммуноглобулины в качестве начальной терапии;
- если число тромбоцитов составляет  $30 \times 10^9/\text{л}$  —  $50 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении I и II триместров беременности, то вышеуказанные ЛС также не показаны (за исключением больных с высоким риском кровотечения, включая лиц с сопутствующей АГ, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и лиц, ведущих активный образ жизни);
- лечение показано всем беременным с числом тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  на любом сроке беременности, а также тем, у кого оно равно  $10 \times 10^9/\text{л}$  —  $30 \times 10^9/\text{л}$  во II и III триместрах беременности или имеется кровотечение;
- в/в введение иммуноглобулина целесообразно в качестве начальной терапии в том случае, когда число тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении III триместра или когда оно равно  $10 \times 10^9/\text{л}$  —  $30 \times 10^9/\text{л}$  и имеется кровотечение;
- если у беременной, несмотря на лечение ГКС и высокими дозами иммуноглобулина в течение 4—5 недель, число тромбоцитов остается менее  $30 \times 10^9/\text{л}$  и продолжается кровотечение, следует выполнить спленэктомию;
- если у беременной накануне спленэктомии продолжается кровотечение, а уровень тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ , то до операции целесообразно назначить парентерально высокие дозы иммуноглобулина и ГКС в пульсовом режиме в дозе 1 г/сут в течение 3 дней;
- если симптомы ИТПП сохраняются после проведения комплексной консервативной терапии и спленэктомии, то беременность следует прервать и присту-

пать к лечению больных цитостатиками, иммуносупрессантами и др.

**Для лечения кровотечений, угрожающих жизни больной**, в качестве начальной терапии используются:

- ГКС в высоких дозах или пульс-терапия;
- иммуноглобулин человека нормальный в/в;
- сочетание ГКС и иммуноглобулина человека нормального в/в;
- экстренная спленэктомия (по жизненным показаниям, прежде всего при внутричерепном кровоизлиянии и его угрозе, а также при профузном кровотечении любой локализации).

Трансфузии тромбоцитной массы не показаны из-за сенсibilизации и резкого повышения образования АТ-АТ за исключением эпизодов развившегося профузного кровотечения с целью создания гемостатической пробки.

#### **Симптоматическая терапия**

На протяжении всей беременности необходимо проводить симптоматическую терапию, особенно у больных с непрерывно рецидивирующим течением заболевания, включающую чередование курсов фитотерапии (крапива, тысячелистник, шиповник, пастушья сумка, арника и др.), а также использование препаратов железа (для коррекции железодефицитных состояний), местных способов остановки кровотечений, ангиопротекторов и ингибиторов фибринолиза:

Аскорбиновая кислота/рутозид  
внутри 0,05 г 4 р/сут, длительно

*или*

Этамзилат натрия внутри 250 мг  
3 р/сут, длительно

±

Аминокaproновая кислота внутри  
0,2—0,5 г/кг 1 р/сут, длительно.

#### **Иммуносупрессивная терапия ГКС**

При усугублении кожного геморрагического синдрома в процессе наблюдения за больной и/или в случае присоединения кровотечения показана иммуносупрессивная терапия ГКС, которые нарушают



взаимосвязь между поверхностью тромбоцита и АТ-АТ, уменьшают продукцию АТ-АТ селезенкой, печенью, костным мозгом, уменьшают проницаемость и степень повреждения эндотелия, снижают селезеночную секвестрацию тромбоцитов и деструкцию тромбоцитов фагоцитами.

**ЛС выбора** при назначении ГКС являются преднизолон и метилпреднизолон ввиду их относительно малой способности проникать через фетоплацентарный барьер и меньшего количества побочных эффектов:

*Преднизолон внутрь 0,5—*

*1 мг/кг/сут (с учетом суточного биоритма —  $\frac{2}{3}$  суточной дозы в утренние часы), 4 нед, затем снизить дозу по 5 мг/нед до достижения дозы 10—15 мг/сут, 3—4 мес.*

Четырехнедельный срок терапии ГКС в полной дозе определяется периодом полураспада АТ-АТ, который составляет 3—4 недели.

Лечение проводят под контролем уровня тромбоцитов, показателей гемостаза и титра АТ-АТ и ЦИК.

Снижение количества тромбоцитов на фоне уменьшения дозы ГКС не является показанием к возврату прежней дозы. В случае достижения только клинической ремиссии продолжение терапии ГКС в прежней дозе до нормализации количества тромбоцитов нецелесообразно, т.к. пролонгированное лечение ГКС подавляет продукцию тромбоцитов и способствует развитию осложнений.

При наличии у больной тяжелых кровотечений начальная доза ГКС может составлять 3—5 мг/кг/сут в течение 3—5 дней до купирования геморрагического синдрома; в дальнейшем ЛС применяют в дозе 2 мг/кг/сут.

**Альтернативным методом** лечения в тяжелых ситуациях может быть пульс-терапия:

*Метилпреднизолон в/в капельно в течение 20 мин 30 мг/кг/сут, 3 сут, до купирования геморрагического синдрома и повышения количества тромбоцитов до безопасного уровня (более  $30 \times 10^9/л$ ).*

Пульс-терапия и применение ГКС в дозе 3—5 мг/кг/сут могут быть использованы при рецидиве тромбоцитопении и геморрагического синдрома после завершения начального курса ГКС.

Особого рассмотрения требует **тактика ведения больных в день родоразрешения**.

Всем больным в день родоразрешения и последующие 2 дня (т.е. всего в течение 3 дней) дополнительно необходимо парентеральное введение ГКС по следующей схеме.

**В день родоразрешения:**

*Гидрокортизон в/в 250 мг, однократно или*

*Преднизолон в/в 60 мг, однократно (при сохранении основной дозы преднизолона, принимаемой внутрь до родоразрешения).*

**В 1-й и 2-й дни после родов:**

*Гидрокортизон в/в 125 мг 1 р/сут, 2 сут или*

*Преднизолон в/в 30 мг 1 р/сут, 2 сут (при сохранении основной дозы преднизолона, принимаемой внутрь до родоразрешения).*

Всем больным, принимавшим ГКС во время беременности, после родоразрешения, учитывая вероятность обострения заболевания, рекомендуется продолжать прием преднизолона в прежней дозе в течение не менее 2 месяцев; затем дозу ЛС медленно снижают под контролем уровня тромбоцитов в крови и показателей гемостазиограммы.

**Терапия иммуноглобулинами**

**В случае резистентности к терапии ГКС** возможно использование лечебных доз иммуноглобулинов:

*Имуноглобулин человека нормальный в/в капельно (10—20 капель/мин) 0,4—0,6 г/кг 1 р/сут, 3—5 сут.*

**В экстренных ситуациях** дозу иммуноглобулинов увеличивают:

*Имуноглобулин человека нормальный в/в капельно (10—20 капель/мин) 1 г/кг 1 р/сут, 2 сут.*

Имуноглобулин не вводят при количестве тромбоцитов более  $30 \times 10^9/л$ .

В настоящее время существуют **3 основные гипотезы, объясняющие механизм патогенетического действия иммуноглобулина при ИТПП**. К ним относятся:

- неспецифическая блокада иммуноглобулинами рецепторов клеток, фагоцитирующих тромбоциты;
- модулирующее воздействие на активность Т-хелперов и Т-супрессоров, вследствие чего угнетается синтез аутоантител; подавляется аутоиммунный процесс;
- нейтрализация АТ-АТ.

### Оценка эффективности лечения

Эффект от введения иммуноглобулинов человека достаточно быстрый, буквально на 2—3-е сутки после начала терапии, эффективность его составляет 80—90%, но повышение количества тромбоцитов носит временный характер (продолжительность 45—60 дней).

При выполнении **спленэктомии** клинико-лабораторная ремиссия достигается у 70—90% больных. Эффект спленэктомии связывают в основном с выпадением двух ее основных функций: источника АТ-АТ и органа деструкции тромбоцитов.

После **плазмафереза** у всех больных быстро исчезают геморрагические проявления. Затем отмечается значительное снижение уровня АТ-АТ, причем сначала снижается уровень или исчезают фиксированные, а затем циркулирующие антитела. Это происходит, по-видимому, в результате того, что путем плазмафереза не только механически удаляются антитела, но и нарушается взаимосвязь фиксированных антител в плазме с последующим их удалением. Одновременно снижается уровень ЦИК, прослеживается тенденция к нормализации исходно измененных уровней Т- и В-лимфоцитов, снижается уровень компонентов системы комплемента и повышается уровень тромбоцитов. Уровень тромбоцитов обычно повышается в периоде от 2 недель до 2 месяцев после проведенного лечения. Дополнительное применение ГКС удлиняет эффект от лечения.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Больные обычно хорошо переносят лечение высокими дозами иммуноглобулина. Однако в литературе имеются сведения о развитии острой почечной недостаточности на фоне терапии высокими дозами ЛС у больных ИТПП, ранее не страдавших заболеваниями почек, для лечения которой приходится прибегать к гемодиализу. Поэтому при назначении высоких доз иммуноглобулина следует контролировать функцию почек и печени. Имеются также сообщения о развитии индуцированного гемолиза на фоне применения иммуноглобулинов.

### Ошибки и необоснованные назначения

Частой ошибкой в лечении ИТПП является применение ГКС в неадекватных дозах и неправильной продолжительности.

Необоснованно частое использование компонентов крови в профилактических целях.

Большим с ИТПП противопоказаны прививки живыми вирусными вакцинами. Не рекомендуются смена климата, повышенная инсоляция. У всех больных должны быть исключены аспирин и другие антиагреганты, антикоагулянты и ЛС нитрофуранового ряда. Следует проводить санацию хронических очагов инфекции, профилактику ОРВИ. Не следует выполнять в/м инъекции.

### Прогноз

Беременность и ее исходы в большинстве (70%) случаев не вызывают ухудшения состояния больных с ИТПП. Опасных кровотечений не возникает, наблюдается стойкая клиническая и гематологическая ремиссия. Обострение и ухудшение течения ИТПП в связи с беременностью возникает в 30% случаев.

Выделяют **факторы, способствующие переходу заболевания в хроническую форму**:

- неадекватная терапия ГКС — начальная доза менее 2 мг/кг/сут, длительность курса ГКС в полной дозе менее 3 недель;
- переливание тромбоцитной массы;
- персистенция вирусов;
- хронические очаги инфекции;
- социально-бытовые факторы, определяющие эмоциональный статус больной.

В случае значительного снижения числа тромбоцитов возрастает риск развития профузных кровотечений с развитием тяжелой постгеморрагической анемии, представляющей угрозу для жизни больной. Основная причина смерти, хотя и достаточно редкая (менее 1% при ИПТП), — внутричерепные кровоизлияния. Факторы риска развития данного осложнения включают крайнюю степень выраженности кожного геморрагического синдрома с локализацией петехий на ушах, слизистой оболочке полости рта, кровоизлияния в склеру, кровотечения из слизистых оболочек при количестве тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ .

## Литература

1. Арайя Л.С. Внутричерепные кровоизлияния при иммунной тромбоцитопенической пурпуре. *Гематол. и трансфузиол.*, 1998; 3: 40.
2. Ващенко Т.Ф., Плахута Т.Г., Цымбал И.Н. и др. Значение иммунокорригирующей терапии препаратами интерферона в лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей. *Гематол. и трансфузиол.*, 1999; 1: 9—14.
3. Донюш Е.К. Современное состояние вопроса об идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у детей. *Педиатрия*, 1999; 2: 56—77.
4. Имбах П. Диагноз и лечение хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры. *Гематол. и трансфузиол.*, 1998; 3: 27—31.
5. Мазурин А.В. Тромбоцитопеническая пурпура у детей. М., 1971.
6. Решетникова М.Н., Ковалева Л.Г. Современные методы лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. *Тер. архив*, 1990; 6: 57—60.
7. Шабалов Н.П. Патогенез, клиника, дифференциальный диагноз и лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей: Автореф дис. ... к.м.н. 1977.
8. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., 1999; 427—460.
9. Miller D.R. *Blood Diseases of Infancy and Childhood*. 1995; 877—893.
10. Nathan D.Y., Oski F.A. *Hematology of Infancy and Childhood*. 1992; 1564—1593.

# Глава 28. Сахарный диабет и беременность

---

## Указатель описаний ЛС

---

### **Инсулин короткого действия**

Инсулин растворимый  
(человеческий  
генно-инженерный)

### **Инсулин средней продолжительности действия**

Инсулин-изофан (человеческий  
генно-инженерный)

### **Инсулин комбинированного действия**

Инсулин двухфазный  
(человеческий  
полусинтетический)

**Сахарный диабет (СД)** — группа обменных (метаболических) заболеваний, характеризующихся развитием стойкой гипергликемии вследствие дефекта секреции инсулина, дефекта действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ, 1999).

**Гестационный сахарный диабет (ГСД)** — нарушение углеводного обмена, впервые возникшее во время беременности.

СД всегда представлял и до сих пор представляет серьезную угрозу беременным женщинам. До «инсулиновой эры» роды у больных СД были редкостью, беременность наступала только у 5% из них и напрямую угрожала жизни матери. Лечение инсулином позволило подавляющему большинству больных СД иметь детей, при этом смертность женщин стала редкостью.

Вероятность перинатальной смерти и по сей день остается достаточно высокой, однако при рациональной тактике лечения и ведения СД во время беременности она может быть значительно сокращена. В качестве причины смерти плода и новорожденного остаются только несовместимые с жизнью пороки развития. Подобные аномалии развития органов и систем зависят от степени декомпенсации СД в период зачатия и на ранних стадиях беременности.

---

## Эпидемиология

---

Распространенность всех форм СД среди беременных достигает 3,5%; СД типа 1 и 2 составляет 0,5%, ГСД — 1—3%. Перинатальная смертность при беременностях, осложненных СД любой формы, составляет 3—5%. Через 3 месяца после родов у 4 из 100 женщин с ГСД развивается типичная клиническая картина СД типа 2, через 1 год СД типа 2 выявляется у 18% из них, через 8 лет — у 46%.

---

## Классификация

---

В классификации СД, предложенной ВОЗ (1999), выделяют:

- СД типа 1;
- СД типа 2;

- ГСД;
  - другие специфические типы СД.
- Классификация СД этиологическая:**
- **СД типа 1** (аутоиммунный, идиопатический) — с деструкцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и абсолютной инсулиновой недостаточностью;
  - **СД типа 2** — с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее;
  - **ГСД** — возникает во время беременности;

- **другие типы СД:**
  - генетические дефекты  $\beta$ -клеток;
  - генетические дефекты в действии инсулина;
  - болезни экзокринной части поджелудочной железы;
  - эндокринопатии;
  - диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами;
  - инфекции (краснуха, цитомегаловирус);
  - необычные формы иммуно-опосредованного диабета (антитела к рецепторам инсулина, антитела к инсулину);
  - другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД.

**Классификация СД клиническая:**

- **по степени тяжести клинического течения:**
  - легкая;
  - средней тяжести;
  - тяжелая;
- **по степени компенсации заболевания:**
  - компенсированное;
  - декомпенсированное;
- **по стадиям нарушения гликемии:**
  - нарушенная гликемия натошак (НГН) (венозная плазма —  $> 6,1 < 7$  ммоль/л);
  - нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) (венозная плазма натошак  $< 7$ , через 2 ч —  $> 7,8 < 11,1$  ммоль/л);
  - сахарный диабет —  $> 7$  натошак, через 2 ч —  $> 11,1$  ммоль/л.

**Этиология**

СД является полиэтиологическим заболеванием. Имеют значение: наследственная предрасположенность, аутоиммунные заболевания, ожирение, атеросклеротические изменения сосудов поджелудочной железы, заболевания, вызывающие повреждение островков Лангерганса поджелудочной железы (острый и хронический панкреатит, опухоли и кисты поджелудочной железы), психическая и физическая травмы, инфекции.

**Патогенез**

Нормальная беременность характеризуется как инсулинорезистентностью, так и компенсаторной гиперактивностью  $\beta$ -клеток. Во время беременности, осложненной нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность возрастает, ухудшается транспорт инсулина, увеличиваются инсулинорецепторные и пострецепторные дефекты, возникает гиперинсулинемия у матери и у плода. Результатом гиперинсулинемии и гипергликемии является отложение жира у матери и макросомия плода.

При нормальной беременности повышение инсулинорезистентности выражается в снижении действия инсулина на 50% в конце III триместра. Для компенсации этого состояния усиливается функция  $\beta$ -клеток в 3 раза по сравнению с реакцией  $\beta$ -клеток на то же количество глюкозы до беременности. Баланс между сниженной чувствительностью к инсулину и повышенной продукцией инсулина обеспечивает гомеостаз глюкозы.

**Снижение действия инсулина во время беременности** объясняется 3 факторами:

- снижением кровотока;
- уменьшением трансэндотелиального транспорта инсулина между капиллярами и клетками-мишенями;
- пострецепторным дефектом.

Несмотря на то что еще нет точного объяснения механизма, было сделано предположение, что подавляется нормальное

фосфорилирование белков, которое происходит в глюкозотранспортных молекулах. Этот пострецепторный дефект может быть связан с ожирением, возникшим до беременности. Постепенное увеличение как инсулинорезистентности, так и секреции инсулина проявляется гиперинсулинемией.

При СД во время беременности повышается риск развития многоводия. Патогенез многоводия напрямую зависит от полиурии плода, степени реакции его водной оболочки на повышенное содержание глюкозы в околоплодных водах, поскольку глюкоза проникает через плацентарный барьер. Снижается гормонопродуцирующая функция плаценты, ухудшается маточно-плацентарное кровообращение.

Внутриутробную гибель плода при многоводии связывают с нарастанием асфиксии, вызванной ишемией плаценты в результате механического давления околоплодных вод. При крупном плоде, кетоацидозе, сосудистых заболеваниях и гестозе риск перинатальной смерти возрастает.

Важнейшей причиной гибели новорожденных является синдром дыхательной недостаточности. Гиперинсулинемия ингибирует синтез легкими плода легочного сурфактанта, из-за чего легкие новорожденного не могут расправиться и выполнять дыхательную функцию.

## Клинические признаки и симптомы

В развитии СД выделяют 3 стадии:

- **потенциальный СД**, при котором имеется лишь предрасположенность к развитию заболевания (неблагоприятная наследственность или масса тела при рождении 4,5 кг и более);
- **латентный СД**, который выявляется с помощью теста на толерантность к глюкозе;
- **явный СД**, при котором имеются характерные клинические и биохимические симптомы заболевания.

Характерные клинические признаки появляются при выраженных нарушениях толерантности к глюкозе.

### Больных беспокоит:

- сухость во рту;
- полиурия;
- слабость, снижение трудоспособности;
- повышенный аппетит;
- кожный зуд, зуд в промежности;
- пиодермии, грибковые поражения кожи;
- головные боли, нарушения сна, раздражительность;
- боли в области сердца, в икроножных мышцах.

У беременных могут выявляться нарушения толерантности к глюкозе с клиническими признаками, присущими СД типа 1 (с быстрым, бурным развитием и возникновением кетоацидоза при декомпенсации) или СД типа 2 (с медленным развитием и отсутствием яркой симптоматики, преимущественно у тучных больных с наследственной предрасположенностью). Клиническая картина при ГСД схожа с таковой при СД типа 2.

У тучных молодых женщин в период беременности нарушение толерантности к углеводам клинически протекает очень легко. Они не предъявляют характерных для СД жалоб, или эти симптомы проявляются слабо и не вызывают тревоги у беременной.

Независимо от выраженности нарушений углеводного обмена даже при незначительной гипергликемии у матери риск развития диабетической фетопатии у плода велик.

### Опасность СД для матери:

- беременность утяжеляет течение СД и способствует раннему развитию осложнений — ретинопатии, нефропатии и нейропатии;
- при любой форме СД повышен риск развития гипогликемии и кетоацидоза;
- часто развиваются осложнения беременности: многоводие (20—60%), гестоз (30—70%);
- частота послеродовых осложнений (урогенитальные, респираторные, раневые и эндометрические) в 5 раз выше;
- часто встречается недостаточность лактации, связанная со сниженной секрецией лактогенного гормона, а также

с недоразвитием молочных желез, вызванным пониженной секрецией эстрогенов и прогестерона во время беременности.

#### **Опасность СД для плода:**

- пороки развития (повышение риска в 2—4 раза);
- самопроизвольный аборт (у 15—30% беременных) вследствие гипергликемии на ранних сроках (до 20—27 недель) беременности;
- макросомия плода;
- внутриутробная задержка развития плода;
- гипоксия или внутриутробная гибель плода;
- неонатальные осложнения (респираторный дистресс-синдром, гипогликемия).

Частота развития осложнений зависит от типа СД. При СД типа 1 более чем у 40% больных наблюдается многоводие. Вероятность появления крупного плода составляет около 25%. Гестоз наблюдается у 30% пациенток. СД типа 2 приводит к многоводию у 15% беременных, гестоз возникает в 13 случаях из 100. У женщин с ГСД многоводие встречается в 22 случаях из 100, 25% беременностей сопровождаются гестозом, формирование крупного плода наблюдается у 25% пациенток.

### **Диагноз и рекомендуемые клинические исследования**

Для выявления ранних нарушений углеводного обмена необходимо проведение скринингового обследования, особенно лиц, имеющих следующие **факторы риска развития ГСД**:

- возраст матери старше 30 лет;
- СД (прежде всего СД типа 2) у близких родственников;
- ожирение и гиперлипидемия;
- нарушенная толерантность к глюкозе;
- крупный плод и многоводие в анамнезе;
- глюкозурия в анамнезе или во время данной беременности;
- неблагоприятный акушерский анамнез: самопроизвольные аборты, особенно на

поздних сроках, врожденные аномалии, мертворождение.

**Основным методом диагностики СД служит определение уровня глюкозы в плазме крови.** Все беременные должны быть обследованы (определение уровня глюкозы натощак) при первичном обращении и особенно между 24-й и 28-й неделями беременности. При уровне глюкозы в плазме натощак более 5,3 ммоль/л необходимо проводить скрининговые тесты: с 50 г глюкозы или с пищевой нагрузкой, 3-часовой тест с нагрузкой 100 г глюкозы.

Если результаты часового перорального теста на толерантность к глюкозе в пределах нормы, его повторяют на сроке беременности 24—28 недель. Если обнаружены отклонения от нормы, назначают 3-часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе со 100 г глюкозы.

**Часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе с 50 г глюкозы.** Тест заключается в определении уровня глюкозы плазмы через 1 ч после приема 50 г глюкозы внутрь. Тест можно проводить не натощак. При наличии противопоказаний к приему глюкозы можно использовать тест на толерантность к глюкозе с пищевой нагрузкой (всего 400 ккал) или со смесью моно- и полисахаридов (*Polycose*).

Кровь для определения уровня глюкозы плазмы берут из вены. Можно определять содержание глюкозы в капиллярной крови с помощью тест-полосок (визуальных или используя глюкометр), однако чувствительность этих методов ниже.

**Нормальные показатели теста:** натощак — < 5,3 ммоль/л, через 1 ч — < 7,8 ммоль/л.

При отклонении от нормы результатов одночасового перорального теста на толерантность к глюкозе с 50 г глюкозы или с пищевой нагрузкой диагноз диабета беременных подтверждают с помощью **3-часового перорального теста на толерантность к глюкозе со 100 г глюкозы.** Метод проведения теста: исходный уровень глюкозы в крови определяют натощак, через 12 ч после приема пищи. Затем беременная принимает 100 г глюкозы, растворен-

ной в 500 мл воды. Через 1, 2 и 3 ч уровень глюкозы в крови определяют повторно.

**Критерии выявления ГСД** на основании 3-часового перорального теста на толерантность к глюкозе со 100 г глюкозы: натощак —  $> 5,3$  ммоль/л, через 1 ч —  $> 10$ , через 2 ч —  $> 8,6$ , через 3 ч —  $> 7,8$  ммоль/л.

При превышении уровня глюкозы в любых двух пробах ставят диагноз ГСД. Если уровень глюкозы превышает нормальный лишь в одной из проб, тест повторяют через 2 недели. Отклонение от нормы одного из показателей трехчасового перорального теста на толерантность к глюкозе расценивают как нарушение толерантности к глюкозе. При этом высок риск макросомии плода и связанных с ней осложнений. Терапия — диета. Если результаты 3-часового перорального теста на толерантность к глюкозе в норме, повторное исследование показано на сроке 32—34 недели при наличии хотя бы одного из факторов риска (*см. ранее*). При отсутствии факторов риска — гликемия натощак.

Следует помнить, что при беременности повышается секреция инсулина, поэтому уровень глюкозы натощак может быть снижен на 0,5—1 ммоль/л. После приема пищи выраженность гипергликемии обычно выше, чем у небеременных. Часто беременность сопровождается изменениями фильтрационной функции почек, приводящими к глюкозурии.

Для оценки состояния углеводного обмена после родов (через 3—6 месяцев) используют стандартный тест на толерантность к глюкозе с 75 г глюкозы.

## Дифференциальный диагноз

Клинико-анамнестический и лабораторный методы обследования позволяют проводить дифференциальную диагностику всех форм СД.

## Клинические рекомендации

Тактика наблюдения женщин, страдающих СД, заключается в достижении полной его компенсации в период, предшествующий

беременности, и на всем ее протяжении. Имеет значение нормализация не только углеводного, но и липидного обмена путем адекватной инсулинотерапии в сочетании с рациональным питанием.

Придерживаются следующих правил лечения СД у беременных:

- при **СД типа 1** продолжают лечение инсулином;
- при **СД типа 2** отменяют пероральные сахароснижающие препараты. Способ лечения — диетотерапия;
- при **ГСД** лечение начинают с диетотерапии. Если уровень глюкозы натощак превышает 5,3 ммоль/л, а через 1 ч после еды —  $> 7,8$  ммоль/л на фоне соблюдения диеты, то начинают лечение инсулином.

## Диетотерапия

Правильно составленный режим питания помогает поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови, является источником энергии, минеральных солей и витаминов. Беременной рекомендуют соблюдать диету из расчета, чтобы энергетическая ценность суточного рациона составляла не более 30—35 ккал/кг, т.е. в среднем около 2000 ккал/сут. Наиболее рациональным и физиологическим является 6-разовый прием пищи. Обязательным условием служит исключение легкоусвояемых углеводов (сахар, сладкие соки, кондитерские изделия, варенье, мед).

## Инсулинотерапия

Основным медикаментозным методом лечения СД во время беременности является инсулинотерапия.

Для оценки эффективности лечения ежедневно в домашних условиях определяют уровень глюкозы в крови натощак и через 1 ч после каждого приема пищи. При гипергликемии натощак или повышении уровня глюкозы в крови через 1 ч после приема пищи более 7,8 ммоль/л назначают инсулин.

Использование многократных введений инсулина позволяет быстро нормализовать обменные процессы и длительно поддерживать стойкую компенсацию. Приблизительно 25% женщин с ГСД нуж-



даются в инсулинотерапии для достижения нормогликемии, причем используется не менее двух инъекций инсулина в сутки (применяют либо инсулин короткого действия 4—5 р/сут, либо сочетания инсулина короткой и средней продолжительности действия — 2 инъекции). Возможно использование комбинированных препаратов инсулина.

Во время беременности рекомендуется использовать **только генно-инженерные инсулины человека** (инсулин растворимый, инсулин-изофан, инсулин двухфазный).

Возможность применения при беременности некоторых препаратов инсулина и их аналогов представлена в **таблице 28.1**.

**Расчет суточной потребности в инсулине:** СД типа 1 до зачатия и в I триместре — 0,5 ЕД/кг массы тела, во II и III триместрах — 0,7 ЕД/кг массы тела.

**Распределение суточной дозы:**

- $\frac{2}{3}$  суточной дозы вводят перед завтраком (соотношение инсулина короткого

действия к инсулину средней продолжительности действия 1:2);

- $\frac{1}{3}$  суточной дозы вводят перед ужином (соотношение инсулина короткого действия к инсулину средней продолжительности действия 1:1).

Во время беременности нужно поддерживать разные уровни глюкозы в крови натощак — в пределах 3,3—5,6 ммоль/л, а после еды — в пределах 5,6—7,2 ммоль/л. Эти уровни глюкозы обеспечивают нормальное развитие плода. Обязательное условие успешного ведения беременности — ежедневный самостоятельный контроль уровня глюкозы в капиллярной крови с помощью тест-полосок или глюкометра. Чтобы оценить эффективность лечения за 1—2 месяца, определяют гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>). Поскольку обмен веществ во время беременности неустойчив, требуется частая коррекция режима инсулинотерапии. Поэтому уровень глюкозы в крови нужно определять несколько раз

**Таблица 28.1. Возможность использования в период беременности и лактации некоторых инсулинов человека и их аналогов**

Препарат	Характеристика	Использование в период беременности и лактации
Инсулин растворимый биосинтетический человеческий	Инсулин короткой продолжительности действия	Без ограничений
Суспензия инсулина изофана человеческого	Инсулин средней продолжительности действия	Без ограничений
Инсулин аспарт	Аналог инсулина человека ультракороткого действия	Опыт применения во время беременности ограничен. В эксперименте не выявлено различий между эмбриотоксичностью и тератогенностью инсулина аспарт и человеческого инсулина. В период лактации — без ограничений
Инсулин лизпро	Аналог инсулина человека ультракороткого действия	Опыт применения во время беременности и при лактации ограничен
Инсулин гларгин	Аналог инсулина человека длительного действия	Опыт применения во время беременности ограничен. Течение и исход беременности у пациенток не отличались от таковых у беременных с СД, получавших другие препараты инсулина

в сутки. При коррекции доз инсулина ориентируются на уровни глюкозы в крови натощак. Кроме того, необходимо следить за уровнем глюкозы в крови после приема пищи: это позволяет предупредить макросомию плода. Чтобы предотвратить ночную гипогликемию и рассветную гипергликемию, вечернюю дозу инсулина средней длительности действия лучше вводить не перед ужином, а перед сном.

Некоторые беременные с СД типа 1 нуждаются в более интенсивном лечении. В таких случаях используют режимы многократных инъекций (3—5 инъекций в сутки) либо носимые дозаторы инсулина.

Необходимо отметить некоторые **особенности течения СД в разные сроки беременности**, что требует коррекции инсулинотерапии:

- **в I триместре беременности** происходит улучшение течения болезни, уменьшается уровень глюкозы в крови, повышается чувствительность тканей к инсулину. Это приводит к гипогликемии, поэтому **доза инсулина должна быть уменьшена на 1/3**. Уменьшение потребности в инсулине связано с усиленным потреблением глюкозы плодом. В этом периоде требуется строгий контроль состояния углеводного обмена. Следует принимать меры для предупреждения развития гипогликемии и кетоацидоза;
- **с 15-й недели беременности** наблюдается ухудшение течения болезни и рост гипергликемии, что может привести к кетоацидозу и прекоме. Результатом контринсулярного влияния плацентарных гормонов является рост потребности в инсулине, поэтому **дозы инсулина необходимо увеличивать**;
- **начиная с 32-й недели беременности и до самых родов** вновь возможно некоторое улучшение в состоянии здоровья больной и появление гипогликемии. В этот период **доза инсулина может быть уменьшена на 20—30%**. Улучшение течения диабета на этой стадии связано с влиянием инсулина на плод в организме матери, а также с повышенным потреблением плодом глюкозы, ко-

торая поступает через плаценту из материнской крови.

**Дальнейшее ведение.** При родах происходят значительные колебания уровня глюкозы в крови. На фоне глубоких эмоциональных потрясений, под воздействием боли и страха возможно развитие гипергликемии и ацидоза. Утомление женщины, вызванное большими физическими нагрузками при родах, может привести к гипогликемии.

**Сразу после родов** уровень глюкозы в крови быстро снижается, затем ее количество постепенно растет. Максимально низкий уровень глюкозы в крови приходится на 2—3-й дни после родов, в этот период **доза инсулина должна быть минимальной**. Затем необходимо постепенно увеличивать количество инсулина таким образом, чтобы к 7—10-му дням послеродового периода вернуться к дозе, обычной для пациентки.

Динамика патологического процесса у женщин, больных СД, требует периодического наблюдения в стационаре для коррекции доз инсулина. **Целесообразной считается госпитализация беременных в следующие сроки:**

- в первые недели беременности, когда нужно оценить степень заболевания и компенсировать СД;
- в 20—24-ю недели, когда риск развития обострения наиболее велик;
- в 32-ю неделю, когда решается вопрос о методе родоразрешения.

## Родоразрешение

При недостаточно компенсированном СД или при развитии осложнений в течение беременности рекомендуется досрочное родоразрешение на 37—38-й неделе гестации. Показаниями к **досрочному консервативному родоразрешению** являются:

- гестоз;
- нарастающее многоводие;
- повторные гипогликемические состояния;
- явные нарушения жизнедеятельности плода.

До 37-й недели необходимость в родоразрешении возникает только при угрозе жизни и здоровью матери или плода.

Нередко возникает необходимость применения **кесарева сечения**. Почти в 62% беременностей у больных СД требуется оперативное родоразрешение.

**Показания к выполнению кесарева сечения:**

- прогрессирующая ретинопатия — появление свежих множественных кровоизлияний;
- лабильное течение СД со склонностью к кетоацидозу;
- нарастание признаков нефропатии с развитием почечной недостаточности;
- прогрессирующая гипоксия плода при невозможности естественных родов или при сроке беременности менее 36 недель;
- тяжелый гестоз;
- тазовое предлежание крупного плода;
- гигантский плод;
- кровотечение, вызванное предлежанием или отслойкой плаценты;
- поперечное или косое положение плода;
- узкий таз роженицы;
- рубцы на матке.

**При ведении родов у больных СД следует помнить:**

- энергоресурсы женщины ограничены. Затянувшиеся роды вызывают слабость родовых сил, поэтому продолжительность родов не должна превышать 10 ч, в противном случае переходят к оперативному родоразрешению путем кесарева сечения;
- роды сопровождаются повышенным риском для ребенка, поэтому требуются постоянное наблюдение за плодом и профилактика асфиксии;
- при родах возможно нарастание гестоза;
- отрицательные эмоции, боль и утомление могут вызвать декомпенсацию СД: кетоацидоз и гипогликемию;
- роды могут быть осложнены несвоевременным отхождением вод, первичной и вторичной слабостью родовых сил, нарастающей гипоксией плода. К концу родов часто развивается асфиксия, затруднено выведение плечевого пояса в связи с крупными размерами плода, поэтому второму периоду родов следует уделять повышенное внимание.

## Оценка эффективности лечения

Критериями компенсации углеводного обмена являются:

- уровень глюкозы в крови натощак 3,5—5,3 ммоль/л;
- уровень глюкозы в крови после еды 5—7,8 ммоль/л;
- уровень HbA<sub>1c</sub> менее 6,5%.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Передозировка **препаратов инсулина** проявляется гипогликемией различной степени выраженности.

## Ошибки и необоснованные назначения

Пероральные сахароснижающие препараты (сульфаниламиды, биагуаниды) беременным противопоказаны, т.к. они проникают через фетоплацентарный барьер и могут вызывать уродства плода. Кроме того, у беременных с СД имеются более широкие показания к инсулинотерапии.

При подборе адекватной инсулинотерапии следует ориентироваться на уровень глюкозы в крови, а не на выраженность глюкозурии (принимается во внимание снижение почечного порога во время беременности). СД требует строгого контроля, т.к. потребность в инсулине у беременных меняется в зависимости от гестационного срока.

## Прогноз

После родов у 98% беременных ГСД исчезает и уровень глюкозы в крови нормализуется. Если же этого не происходит, ставят диагноз не ГСД, а СД (чаще всего типа 2).

Если после родов женщина нуждается в продолжении инсулинотерапии, следует думать о СД типа 1, возникшем во время беременности.

**Литература**

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.
2. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию: Руководство для врачей. М.: Берг, 1998.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 2003.
4. Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. М.: Медицина, 2001.
5. Шехтман М.М., Варламова Т.М., Бурдули Г.М. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных. М.: Триада-Х, 2001.
6. Эндокринология. Под ред. Н.М. Лавина: Практика, 1999.
7. Garducci A.A., Corrado F. Glucose tolerance and insulin secretion in pregnancy. *Diabet. Nutr. Metabol.* 1999; 4: 264—270.
8. Garner P. Revue article. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet.* 1995; 346: 157—161.
9. Girling J., Dornhorst A. Гестационный диабет. *Рус. мед. журн.*, 1996; 9: 551—553.
10. Lepereq I., Timsit J. Diabetes and pregnancy. *Ann. Med. Interne. (Paris).* 1999; 5: 419—424.
11. Siebers J.V., Qnaas L., Rasenack R. Prognose der Schwangerschaft bei Diabetes mellitus. *Geburtsch. rauenheilk.* 1986; 9: 625—630.
12. Zuniga-Gonzales S.A. Diabetes and pregnancy. *Ginec. Obstet. Med.* 1998; 66: 221—226.

## Глава 29. Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц

Цистит .....	419
Пиелонефрит .....	422

Среди экстрагенитальных заболеваний у беременных и родильниц наиболее часто встречаются инфекционно-воспалительные заболевания мочевых путей.

### По локализации выделяют:

- инфекции верхних мочевых путей (пиелонефрит);
  - инфекции нижних мочевых путей (цистит, уретрит).
- Высокая частота инфицирования мочевых путей у женщин в период гестации объясняется различными факторами:
- особенностями анатомического строения и топографии мочевых путей у женщин: короткий мочеиспускательный канал (уретра), близкое расположение его к влагалищу и прямой кишке, которые в высокой степени колонизированы микроорганизмами;
  - нарушением уродинамики мочевых путей вследствие:
    - функциональных причин, обусловленных гормональными изменениями на фоне беременности;
    - механических факторов (например, сдавление мочеточников беременной маткой);
  - инфекционными поражениями половых органов;
  - снижением иммунитета, обусловленным гестационным процессом и наличием очагов хронической инфекции в организме.

Инфекция мочевых путей у женщин чаще всего имеет восходящий характер, микроорганизмы из перианальной области и влагалища проникают в уретру и мочевой пузырь, а далее вследствие пузырно-мочеточниковых, пиелотубулярных и пиеловенозных рефлюксов — в почку.

Своевременная диагностика и эффективная терапия цистита и бессимптомной бактериурии — один из наиболее эффективных способов профилактики развития гестационного пиелонефрита.

# Цистит

## Указатель описаний ЛС

Амоксициллин	
Флемоксин Солютаб . . . . .	1042
Амоксициллин/клавуланат	
Панклав . . . . .	1008
Ранклав . . . . .	1015
Ампициллин	
Ампициллин/сульбактам	
Растительные уросептики	
Фосфомицин	
Монурал . . . . .	997
Фуразолидон	
Цефуроксим	

**Цистит** — воспалительные изменения слизистой оболочки мочевого пузыря, сопровождающиеся нарушением его функции.

## Эпидемиология

Цистит — наиболее распространенная форма мочевой инфекции как в период беременности, так и вне ее. Около 20—25% женщин переносят цистит в той или иной форме, 10% страдают хроническим рецидивирующим циститом.

## Классификация

По клиническому течению выделяют **острый** и **хронический** цистит. У беременных наиболее часто встречается острый цистит.

## Этиология и патогенез

Острый неосложненный цистит, как правило, вызывается микроорганизмами одного вида. Наиболее частыми возбудителями являются следующие микроорганизмы:

- *Esherichia coli* (70—90% случаев);
- *Staphylococcus saprophyticus* (10—12%);
- редко другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus faecalis* и др.), *Candida* spp., *Chlamydia trachomatis*, микоплазмы.

Мочевой пузырь чаще всего инфицируется через уретру микроорганизмами из кишечника и нижних отделов полового тракта (восходящая инфекция).

Инфекция может быть занесена при катеризации мочевого пузыря в процессе родов, после них и в послеоперационном периоде.

Кроме того, возможен лимфогенный путь инфицирования мочевого пузыря при воспалительных процессах тазовых органов (эндометрит, сальпингоофорит, параметрит и др.).

В развитии цистита немаловажную роль играют нарушения функции мочевого пузыря, обусловленные беременностью:

- снижение тонуса;
- увеличение емкости;

■ повышенная смещаемость. Стаз мочи увеличивает восприимчивость мочевых путей к инфекции.

Неосложненный цистит не оказывает существенного влияния на течение беременности, однако он часто является первым клиническим проявлением пиелонефрита, мочекаменной болезни, инфекционных поражений половых органов, которые приводят к осложненному течению беременности.

## Клинические признаки и симптомы

Основные симптомы **острого цистита** следующие:

- частое, малыми порциями, болезненное, с ощущениями рези и жжения мочеиспускание;
- императивные позывы к мочеиспусканию;
- боль в надлобковой области, усиливающаяся при пальпации и наполнении мочевого пузыря;
- у ряда пациенток отмечается повышение температуры тела до субфебрильных цифр;
- слабость;
- снижение трудоспособности.

Длительность клинических проявлений при остром цистите обычно составляет 5—7 суток.

Для **хронического цистита** характерны те же симптомы, что и для острого, однако они гораздо менее выражены.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз цистита может быть установлен на основании характерной клинической картины заболевания и данных анализа мочи.

**Рекомендуемые методы обследования при остром цистите:**

- клинический анализ крови (выявляется незначительный лейкоцитоз, непостоянно);
- общий анализ мочи (характерны лейкоцитурия, эритроцитурия, бактериурия,

умеренная протеинурия, повышение числа эпителиальных клеток);

- микробиологическое исследование (посев мочи с идентификацией возбудителей и определением их чувствительности к основным противомикробным ЛС);
- УЗИ мочевого пузыря (определяется утолщение стенок мочевого пузыря и неомогенность его содержимого).

При хроническом цистите как с диагностической, так и с лечебной целью может проводиться цистоскопия, при которой выявляются отек, гиперемия, кровоточивость, неровность слизистой оболочки за счет участков утолщения, участки, покрытые фибринозно-гнойными налетами, изъязвления.

**При рецидивирующем цистите** необходимо дополнительное исследование для исключения сопутствующей патологии:

- УЗИ почек и органов малого таза;
- определение уровня глюкозы в сыворотке крови.

## Дифференциальный диагноз

Дизурию при остром цистите следует дифференцировать от уретрита и вульвовагинита.

Для **уретрита** характерны болезненное мочеиспускание и выделения из уретры. Уретрит может сочетаться с цервицитом или бартолинитом. Наиболее частыми причинами уретрита являются уrogenитальный хламидиоз, уrogenитальный микоплазмоз или гонорея.

При **вульвовагините** наблюдаются зуд и жжение в области наружных половых органов, усиливающиеся при мочеиспускании, выделения из влагалища. Наиболее частой причиной вульвовагинита являются генитальный герпес, уrogenитальный кандидоз, уrogenитальный микоплазмоз, уrogenитальный хламидиоз.

## Клинические рекомендации

Основное место в лечении цистита принадлежит противомикробным ЛС.

Выбор ЛС в большинстве случаев осуществляют эмпирически на основании данных о преобладающих возбудителях, их чувствительности к антибиотикам.

У беременных при выборе ЛС необходимо учитывать срок беременности и возможное отрицательное влияние на плод, у рожениц — поступление ЛС в молоко.

Как правило, предпочтение отдают следующим ЛС:

Амоксициллин внутрь 0,25–0,5 г  
3 р/сут, 7 сут **или**

Амоксициллин/клавуланат внутрь  
0,375 г 2–3 р/сут, 7 сут **или**

Ампициллин внутрь 0,5 г 4 р/сут,  
7 сут **или**

Ампициллин/сульбактам внутрь  
0,375 г 2 р/сут, 7 сут **или**

Цефуроксим внутрь 0,25 г 3 р/сут, 7 сут

±

Растительные уросептики внутрь  
3 р/сут, 7 сут.

**Во II–III триместрах беременности и после родов** в качестве альтернативы перечисленным ЛС могут назначаться следующие ЛС:

Фосфомицин внутрь 3 г, однократно **или**  
Фуразолидон внутрь 0,1 г 4 р/сут, 7 сут.

В отсутствие эффекта от проведенного лечения в течение 5–7 суток возможны повторные курсы антибактериальной терапии длительностью до 14 суток.

## Оценка эффективности лечения

Критерии излечения:

- исчезновение клинических проявлений;
- нормализация анализов мочи.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Наиболее частым побочным эффектом применения **противомикробных ЛС** являются аллергические реакции.

## Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованно назначение противомикробных ЛС без учета их возможного отрицательного влияния на плод (ко-тримоксазол, фторхинолоны, аминогликозиды и др.).

## Прогноз

Прогноз благоприятный. Однако в отсутствие лечения цистита и бессимптомной бактериурии возможна восходящая инфекция и развитие пиелонефрита.



# Пиелонефрит

## Указатель описаний ЛС

### Антигистаминные ЛС

Дифенгидрамин  
Кетотифен  
Мегбидролин  
Прометазин  
Хифенадин  
Хлоропирамин

### Детоксирующие ЛС

Декстран, средняя молекулярная  
масса 30 000—40 000  
Декстроза  
Натрия хлорид  
Повидон/натрия хлорид/калия  
хлорид/кальция хлорид/магния  
хлорид/натрия гидрокарбонат

### Противомикробные ЛС

Азтреонам  
Амоксициллин  
Флемоксин Солютаб .....1042  
Амоксициллин/клавуланат  
Панклав .....1008  
Ранклав .....1015  
Ампициллин  
Ампициллин/сульбактам  
Бензилпенициллин  
Гентамицин  
Джозамицин  
Вильпрафен .....940  
Имипенем/циластатин  
Карбенициллин  
Левифлоксацин  
Таваник .....1026  
Элефлокс .....1051  
Меропенем  
Налидиксовая кислота  
Нетилмицин  
Нитрофурантоин  
Оксолиновая кислота  
Офлоксацин  
Заноцин .....957  
Заноцин ОД .....957  
Пефлоксацин  
Пелокс-400 .....1011  
Пипемидовая кислота  
Растительные уросептики  
Фуразолидон  
Цефоперазон  
Цефотаксим  
Цефтазидим  
Цефтриаксон  
Цефуоксим  
Ципрофлоксацин  
Ципролет .....1048  
Цифран ОД .....1049  
Ципрофлоксацин/тинидазол  
Цифран СТ .....1050

**Пиелонефрит — неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением интерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системы.**

## Эпидемиология

Пиелонефрит является наиболее частой клинической формой (до 10—12%) среди патологических процессов в почках, наблюдаемых у беременных и родильниц. У каждой третьей из них пиелонефрит возникает впервые во время беременности или в послеродовом периоде.

## Классификация

**В зависимости от длительности течения воспалительного процесса и клинических проявлений выделяют следующие формы пиелонефрита:**

- острый:
  - серозный;
  - гнойный:
    - диффузный гнойный;
    - очаговый гнойный (деструктивный);
- апостематозный;
- абсцесс почки;
- карбункул почки;
- хронический.

## Этиология и патогенез

Воспалительный процесс в почке может развиваться во время беременности, родов или в послеродовом периоде.

При пиелонефрите преимущественно (примерно у 70—80% пациенток) высеваются следующие микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*:

- *Esherichia coli*;
- *Klebsiella* spp.;
- *Proteus* spp.

Реже выявляют *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Наряду с перечисленными возбудителями пиелонефрит могут вызывать *Candida* spp., *Chlamydia trachomatis*, вирусы и микоплазмы.

При остром пиелонефрите из мочи пациенток чаще всего выделяют монокультуру возбудителя, при хроническом процессе обнаруживаются ассоциации микроорганизмов, формирующиеся в результате суперинфекции, возникшей при катетеризации или применении инвазивных методов исследования.

Инфицирование почки чаще всего происходит восходящим путем из нижних мочевых путей или гематогенным — при существовании в организме внепочечного очага.

К возникновению пиелонефрита в гестационном периоде предрасполагает нарушение уродинамики мочевых путей и кровообращения в почках.

Начиная с ранних сроков беременности у 80% здоровых женщин возникают функциональные изменения мочевых путей, проявляющиеся снижением тонуса и гипокинезией мочеточников. На этом фоне развиваются пузырно-мочеточниковые рефлюксы, повышается внутрилоханочное давление, возникают пиеловенозные и пиелотубулярные рефлюксы, приводящее к проникновению мочи, микробов, токсинов в ткань почки, что предрасполагает к развитию острого пиелонефрита.

Пиелонефрит оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и состояние плода, отмечается значительная частота гестозов, угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, внутриутробного инфицирования плода и осложненного течения периода адаптации у новорожденного.

В свою очередь прогрессирующая беременность провоцирует обострение пиелонефрита, учащение приступов почечной колики.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Чаще всего пиелонефрит возникает на 22—28-й неделе беременности.

**Острый пиелонефрит** характеризуется внезапным началом, высокой температу-

рой тела, ознобами, выраженной интоксикацией с наличием характерных локальных симптомов: болей в поясничной области, соответствующих стороне поражения, иррадиирующих в верхнюю часть живота, паховую область, половые губы, бедро.

Для **серозного пиелонефрита** характерны менее выраженные клинические проявления, однако на практике зачастую разграничить серозный и диффузный гнойный пиелонефрит не представляется возможным.

Наиболее тяжело пиелонефрит протекает при сочетании с другими заболеваниями мочевой системы: мочекаменной болезнью, аномалиями развития верхних мочевых путей, нефроптозом и др.

При сочетанной патологии отмечаются частые рецидивы, тяжелые формы гестоза и ухудшение функционального состояния почек. В современных условиях преобладают латентно протекающие формы хронического пиелонефрита, сопровождающиеся неоднократными рецидивами в период беременности.

Единственными признаками **хронического пиелонефрита** могут быть бессимптомная бактериурия и пиурия.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

У женщин с заболеванием почек на протяжении всей беременности, начиная с ранних сроков, необходимо тщательное наблюдение за функциональным состоянием почек и течением беременности.

**Диагностика пиелонефрита** во время беременности основывается на данных:

- анамнеза;
- клинического обследования;
- лабораторных исследований;
- УЗИ почек;
- хромоцистоскопии;
- рентгенологических исследований (производят перед операцией на мочевых путях для более точной диагностики локализации процесса и степени поражения почек).

**Рекомендуемые лабораторные методы исследования:**

- общий и биохимический анализ крови (для острого пиелонефрита характерны лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом нейтрофилов, анемия, гипопротейнемия, диспротеинемия, возможно незначительное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови);
- общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко:
  - острый пиелонефрит — пиурия, бактериурия, протеинурия менее 1 г/л (при протеинурии более 1 г/л необходимо исключить присоединившийся гестоз), микрогематурия;
  - хронический пиелонефрит — непостоянная бактериурия, лейкоцитурия более 10—15 в поле зрения;
- бактериологическое исследование мочи с последующей идентификацией возбудителя, определением степени микробной обсемененности (для большинства бактерий диагностически значим титр  $10^5$  КОЕ/мл и более) и чувствительности выделенной микрофлоры к основным противомикробным ЛС;
- проба Зимницкого и проба Реберга (для оценки функции почек).

**УЗИ почек** позволяет определить размеры почек, толщину коркового слоя, выявить дилатацию чашечно-лоханочной системы и сопутствующие заболевания почек (аномалии развития, опухоли, камни, гидронефроз и др.).

## Дифференциальный диагноз

Нередко клиническая картина острого пиелонефрита может имитировать картину острого аппендицита, холецистита, гриппа и других заболеваний, что часто приводит к диагностическим и тактическим ошибкам.

Пиелонефрит у родильниц может быть расценен как послеродовая инфекция.

## Клинические рекомендации

**Основные принципы терапии острого гестационного пиелонефрита:**

- восстановление нарушенного пассажа мочи (катетеризация, стентирование мочеточника, чрескожная пункционная нефростомия);
- антибактериальная терапия (эмпирическая или с учетом выявленных возбудителей);
- симптоматическая терапия (дезинтоксикационная, спазмолитическая, по показаниям — введение анальгетиков);
- при необходимости применяют эффективные методы детоксикации;
- применение антигистаминных ЛС.

Проводят тщательное наблюдение за течением беременности, состоянием матери и плода, профилактику гипоксии и гипотрофии плода.

При появлении признаков, свидетельствующих о снижении функции почек, дозу вводимого ЛС необходимо уменьшить в 2—4 раза. При проведении терапии необходимо учитывать, что в 40% случаев пиелонефрит сочетается с другими заболеваниями мочевой системы: мочекаменной болезнью, аномалиями развития почек, мочеточников или сосудов, нефроптозом, хронической почечной недостаточностью (ХПН).

## Антибактериальная терапия

**Антибактериальную терапию** (после восстановления адекватного пассажа мочи по верхним мочевым путям) проводят с учетом вида возбудителя, срока беременности, функционального состояния почек и аллергологического анамнеза.

Длительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

При лечении пациенток в **I триместре беременности** (в период органогенеза) для предотвращения повреждающего влияния на эмбрион применяют только малотоксичные природные и полусинтетические пенициллины, которые подавляют рост многих грамотрицательных и грамположительных бактерий, и растительные уросептики:

*Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г  
3 р/сут, 5 сут **или**  
Ампициллин в/в или в/м 0,5—1 г  
4 р/сут, 5 сут **или***

Ампициллин/сульбактам в/в или в/м  
1,5–3 г 3 р/сут, 5 сут **или**  
Бензилпенициллин в/м  
2000 000–3000 000 ЕД 4 р/сут, 5 сут  
**или**  
Карбенициллин в/м 1 г 4 р/сут, 5 сут

+

(после окончания курса)

Амоксициллин *внутри* 0,25–0,5 г  
3 р/сут, 5–10 сут **или**  
Амоксициллин/клавуланат *внутри*  
0,375 г 2–3 р/сут, 5–10 сут **или**  
Ампициллин *внутри* 0,5 г 4 р/сут,  
5–10 сут **или**  
Ампициллин/сульбактам *внутри*  
0,375 г 2 р/сут, 5–10 сут

+

Растительные уросептики *внутри*  
3 р/сут, 14 сут.

Во II и III триместрах беременности (после завершения органогенеза плода и начала функционирования плаценты, выполняющей барьерную функцию по отношению к некоторым антибиотикам) спектр антибактериальных ЛС может быть расширен.

**ЛС выбора:**

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г  
3 р/сут, 5 сут **или**  
Ампициллин в/в или в/м 0,5–1 г  
4 р/сут, 5 сут **или**  
Ампициллин/сульбактам в/в или в/м  
1,5–3 г 3 р/сут, 5 сут **или**  
Бензилпенициллин в/м  
2000 000–3000 000 ЕД 4 р/сут, 5 сут  
**или**  
Карбенициллин в/м 1 г 4 р/сут, 5 сут

+

(после окончания курса)

Амоксициллин *внутри* 0,25–0,5 г  
3 р/сут, 5–10 сут **или**  
Амоксициллин/клавуланат *внутри*  
0,375 г 2–3 р/сут, 5–10 сут **или**  
Ампициллин *внутри* 0,5 г 4 р/сут,  
5–10 сут **или**  
Ампициллин/сульбактам *внутри*  
0,375 г 2 р/сут, 5–10 сут

**или**

Цефоперазон в/в или в/м 1–2 г  
3 р/сут, 5 сут **или**  
Цефотаксим в/в или в/м 1–2 г  
3 р/сут, 5 сут **или**

Цефтазидим в/в или в/м 1–2 г  
3 р/сут, 5 сут **или**  
Цефтриаксон в/в или в/м 0,5–1 г  
2 р/сут, 5 сут **или**  
Цефуроксим в/в или в/м 0,75–1,5 г  
3 р/сут, 5 сут

+

(после окончания курса)

Цефуроксим *внутри* 0,5–1 г 2 р/сут,  
5–10 сут

**или**

Гентамицин в/м 3–5 мг/кг/сут  
в 1–2 введения, 5–7 сут **или**  
Нетилмицин в/м 4–5 мг/кг/сут  
в 1–2 введения, 5–7 сут

+

(после окончания курса)

Фуразолидон *внутри* 0,1 г 4 р/сут,  
5–10 сут.

**Альтернативные ЛС:**

Азтреонам в/в или в/м 1–2 г  
3–4 р/сут, 10 сут

+

(после окончания курса)

Фуразолидон *внутри* 0,1 г 4 р/сут,  
5–10 сут.

В сочетании с антибиотиками показано назначение растительных уросептиков:

Растительные уросептики 3 р/сут,  
14 сут.

В послеродовом периоде помимо указанной терапии можно применять фторхинолоны и карбапенемы.

**ЛС выбора:**

Имипенем/циластатин в/в 0,5–1 г  
2–4 р/сут, 5–7 сут **или**  
Меропенем в/в 0,5–1 г 2–4 р/сут,  
5–7 сут **или**  
Офлоксацин в/в 0,2–0,4 г/сут  
в 1–2 введения, 5–7 сут **или**  
Пефлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут, 5–7 сут  
**или**  
Ципрофлоксацин в/в 0,4–0,6 г 2 р/сут,  
5–7 сут

+

(после окончания курса)

Левифлоксацин *внутри* 0,25–0,5 г  
1–2 р/сут, 5–7 сут **или**  
Офлоксацин *внутри* 0,2–0,4 г 2 р/сут,  
5–7 сут **или**  
Пефлоксацин *внутри* 0,4 г 2 р/сут,  
5–7 сут **или**

*Ципрофлоксацин* внутрь 0,25—0,75 г  
2 р/сут, 5—7 сут.

**Альтернативные ЛС** (могут применяться или в качестве монотерапии, или в сочетании с антибиотиками):

*Налидиксовая кислота* внутрь 0,5—1 г  
4 р/сут, 10—12 сут **или**

*Нитрофурантоин* внутрь 0,05—0,1 г  
4 р/сут, 10—12 сут **или**

*Оксалиновая кислота* внутрь 0,5 г  
3 р/сут, 10—12 сут **или**

*Пипемидовая кислота* внутрь 0,4 г  
2 р/сут, 10—12 сут.

На период активной антибактериальной терапии необходимо временно прекратить грудное вскармливание.

### Детоксикационная и десенсибилизирующая терапия

При остром пиелонефрите наряду с антибактериальной проводят **детоксикационную и десенсибилизирующую терапию**:

*Декстран*, средняя молекулярная масса 30 000—40 000, в/в капельно 400 мл  
1 р/сут, 2—3 сут **или**

*Декстроза*, 5% р-р, в/в капельно 400 мл  
1 р/сут, 2—3 сут **или**

*Натрия хлорид*, 0,9% р-р, в/в капельно 400 мл 1 р/сут, 2—3 сут **или**

*Поливидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат* в/в капельно 400 мл 1 р/сут, 2—3 сут

+

*Дифенгидрамин* внутрь 50 мг 2 р/сут или в/м, 1% р-р, 1 мл 2 р/сут, 10—14 сут **или**

*Кетотифен* внутрь 1 мг 2 р/сут, 10—14 сут **или**

*Мебгидролин* внутрь 100 мг 2 р/сут, 10—14 сут **или**

*Прометазин* внутрь 25 мг 2 р/сут или в/м, 2,5% р-р, 1 мл 2 р/сут, 10—14 сут **или**

*Хифенадин* внутрь 25—50 мг 2 р/сут, 10—14 сут **или**

*Хлоропирамин* внутрь 25 мг 2 р/сут или в/м, 2% р-р, 1 мл 2 р/сут, 10—14 сут.

Лечение пиелонефрита беременных и родильниц осуществляют под контролем

лабораторных данных. В отсутствие эффекта от проводимой комплексной терапии острого пиелонефрита в течение 2—3 суток (продолжающиеся ознобы, гектическая лихорадка, выраженная интоксикация, воспалительные изменения показателей крови и мочи) производят операцию — декапсуляцию почки, нефростомию, вскрытие гнойных очагов и, при необходимости, дренирование околопочечного пространства.

В крайних случаях производят нефрэктомию. После успешной операции беременность можно сохранить.

### Оценка эффективности лечения

Критерии излеченности пиелонефрита:

- исчезновение клинических проявлений заболевания;
- положительная динамика при УЗИ почек;
- отсутствие патологических изменений в моче при 3 последовательных ее анализах в течение 8—10 суток.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

**Нитрофурантоин** увеличивает риск развития гемолиза и дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у новорожденных.

**Аминогликозиды** могут привести к повреждению VIII черепного нерва у плода.

**Фторхинолоны** могут вызвать повреждение хрящевой ткани суставов новорожденных.

### Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:

- применение при остром пиелонефрите антибактериальных ЛС без предварительного УЗИ почек;
- применение противомикробных ЛС без учета срока беременности и возможного отрицательного воздействия на плод;

- антибактериальная терапия без учета аллергологического анамнеза и функционального состояния почек.

**Аминогликозиды** противопоказаны при почечной недостаточности и заболеваниях органов слуха. Как правило, их назначают в тех исключительных случаях, когда имеется непереносимость ЛС пенициллинового и цефалоспоринового ряда.

Некоторые ЛС представляют большой риск при применении у беременных в связи с возможной токсичностью. Так, **сульфаниламиды** повышают риск развития ядерной желтухи у новорожденных, **тетрациклины** вызывают дисплазию зубов и костей и окрашивание зубов. **Триметоприм** является антагонистом фолиевой кислоты и может отрицательно повлиять на развитие нервной трубки.

## Прогноз

В зависимости от длительности заболевания почек и сопутствующих болезней существует **3 степени риска развития осложнений во время беременности**:

- I степень — острый пиелонефрит, возникший во время беременности;
- II степень — хронический неосложненный пиелонефрит, существовавший до беременности;
- III степень — пиелонефрит в сочетании с артериальной гипертензией, ХПН, пиелонефрит единственной почки.

При **I степени риска** беременность и роды протекают, как правило, благополучно. Такие осложнения, как гестоз, анемия, угроза прерывания, встречаются приблизительно с такой же частотой, что у здоровых беременных. Однако нередко наблюдается внутриутробное инфицирование плода.

При **II степени риска** отмечается значительная частота осложнений — 20—50% (гестоз, самопроизвольный аборт, преж-

девременные роды, гипотрофия плода, повышается перинатальная смертность), ухудшается течение пиелонефрита. Тактика индивидуальная.

Если функция почек сохранена, отсутствуют артериальная гипертензия и токсикозы, то беременность может быть сохранена, даже если во время беременности были многократные обострения заболевания, катетеризации мочеточников или операция на почках.

При **III степени риска** беременность противопоказана, т.к. при ней развиваются тяжелые формы гестоза, прогрессирует почечная недостаточность.

▣ Особенности ведения пациенток с единственной почкой подробно описаны в главе «Ведение беременных с единственной почкой».

## Литература

1. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина, 1986.
2. Картов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарств при беременности и лактации: Справочное руководство. СПб.: БХВ-Санкт-Петербург, 1998.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002.
4. Пытель Ю.А., Лоран О.Б. Острый гестационный пиелонефрит. Пленум правления Всероссийского общества урологов. М., 1996.
5. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.
6. Шехтман М.М., Павлов В.В., Линева О.И. Почки и беременность. Самара: ГП Перспектива, 2000.



## Терапия инфекций мочевыводящих путей и заболеваний, передающихся половым путем, у беременных

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) занимают первое место по распространенности среди всех бактериальных инфекций и являются основной причиной обращения за медицинской помощью в амбулаторных условиях [1]. В России распространенность ИМП составляет около 1000 случаев на 100 000 населения [2]. У женщин ИМП встречаются примерно в 50 раз чаще, чем у мужчин.

Одним из факторов риска развития ИМП является беременность.

Бессимптомная бактериурия встречается примерно с равной частотой (5—9%) у беременных и небеременных женщин [3]. У небеременных она отличается, как правило, доброкачественным течением и в большинстве случаев не требует лечения. Напротив, у беременных при отсутствии лечения бактериурия в 15—45% случаев прогрессирует до острого цистита или пиелонефрита [3]. Это объясняют снижением в период гестации уровня интерлейкина-6 и уменьшением ответа сывороточных антител на антигены *E. coli*. Увеличенный размер мочевого пузыря и снижение его тонуса способствуют задержке в его просвете мочи и уретровезикальному рефлюксу [4]. У 70% беременных развивается глюкозурия, способствующая росту бактерий в моче. Повышение в моче уровня прогестина и эстрогена может приводить к снижению устойчивости уроэпителия к инвазии возбудителями ИМП [5].

Острый пиелонефрит развивается у 13—27% женщин, которым в начале беременности был поставлен диагноз бессимптомной бактериурии [6]. В то же время частота развития пиелонефрита у небеременных с бессимптомной бактериурией не превышает 0,4% [6]. Наиболее часто пи-

елонефрит возникает в конце II триместра беременности, когда происходят максимальные гормональные изменения, вызывающие атонию мускулатуры мочеполового тракта [7]. Как и любое другое фебрильное состояние в конце беременности, острый пиелонефрит может спровоцировать преждевременные роды [6, 8]. Кроме того, результаты некоторых исследований позволяют предположить, что ИМП во время беременности способствуют замедлению роста и снижению веса плода [6]. Наличие бактериурии у матери также повышает риск преэклампсии, гипертензии, анемии и послеродового эндометрита. ИМП во время беременности могут осложняться задержкой внутриутробного развития плода, недоношенностью, развитием врожденных аномалий и, как следствие, увеличением риска перинатальной смертности [8]. У детей, рожденных матерями с ИМП, повышен риск задержки физического и психического развития [9].

В то же время выявление и адекватное лечение бессимптомной бактериурии и других проявлений ИМП на ранних сроках беременности позволяют предотвратить 50—80% случаев пиелонефрита и риск перинатальной смертности [6, 10].

Другой важной группой инфекций, поражающих урогенитальный тракт, являются заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), рост которых во второй половине 90-х гг. XX столетия отмечен практически во всем мире. У беременных женщин ЗППП могут приводить к спонтанным абортam и преждевременным родам, раннему или позднему разрыву околоплодных оболочек, внутриутробным и неонатальным инфекциям, мертворождениям, снижению веса новорожденных, за-

держке физического и психического развития детей и послеродовому эндометри-ту у матерей [11]. К числу ЗППП, наиболее часто сопряженных с неблагоприятными исходами беременности, относятся гонорея и урогенитальный хламидиоз, который в настоящее время вышел на лидирующую позицию среди всех ЗППП.

Таким образом, выявление и лечение во время беременности гонореи, урогенитального хламидиоза и ИМП, включая бессимптомную бактериурию, позволяют предотвратить развитие тяжелых осложнений у матери и ребенка. Однако выбор антибактериальных препаратов для лечения беременных является довольно трудной задачей. Наряду с эффективностью основным требованием, предъявляемым к антибиотикам, назначаемому во время гестации, является его доказанная безопасность для матери и ребенка. Решение этой задачи осложняется тем, что в силу этических причин рандомизированные контролируемые исследования у беременных проводятся крайне редко. Поскольку истинная безопасность лекарственного средства может быть оценена только примерно через 10 лет его широкого медицинского применения, беременным следует назначать лишь хорошо зарекомендовавшие себя антибактериальные препараты. С другой стороны, длительное применение в медицинской практике антибактериальных средств сопряжено с риском развития к ним устойчивости возбудителей наиболее распространенных инфекций, поэтому при выборе антибиотика необходимо учитывать уровень локальной резистентности и желателно проводить тест на чувствительность к антибиотикам.

Наиболее хорошо изученными антибиотиками при беременности являются пенициллины. Все они проникают через плаценту, однако в связи с низкой растворимостью в жирах и высокой ионизацией терапевтические концентрации в тканях плода достигаются только при их применении в высоких дозах [12]. Безопасность пенициллинов для матери и

плода была определена как при использовании в медицинской практике, так и в специальных исследованиях. В исследовании, включавшем более 3000 беременных женщин, показано отсутствие тератогенности при применении пенициллинов в I триместре беременности [12]. Препараты пенициллинов, не содержащие ингибиторов бета-лактамаз (сульбактам и клавулановая кислота), относятся по классификации FDA к категории безопасности «В» (best — лучшие), т.е. группе препаратов, которые не были изучены в адекватных исследованиях у беременных, но для которых не существует доказательств риска применения при беременности. В аналогичной классификации Австралийского комитета по оценке лекарственных средств (ADEC) бензилпенициллин, прокаинбензилпенициллин, бензатинбензилпенициллин, ампициллин и амоксициллин отнесены к самой безопасной категории «А», т.е. препаратам, при применении которых большим количеством беременных женщин и женщин детородного возраста не наблюдалось увеличение частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод.

Среди вышеперечисленных пенициллинов для лечения ИМП могут быть использованы только аминопенициллины (ампициллин и амоксициллин), отличающиеся от бензилпенициллинов значительно более широким спектром действия, включающим грамотрицательных возбудителей ИМП (*E. coli*, *P. mirabilis*), и большей активностью в отношении энтерококков (*E. faecalis*). Их эффективность и безопасность при лечении неосложненного цистита и для профилактики рецидивирующих ИМП была показана в адекватных клинических исследованиях [13, 14].

Амоксициллин отличается от ампициллина более благоприятными фармакокинетическими свойствами, в т.ч. значительно лучшей биодоступностью при приеме внутрь (до 93%) и лучшей переносимостью, поэтому при пероральной те-



рапии предпочтение рекомендуется отдавать именно этому препарату.

Растворимая лекарственная форма амоксициллина (**Флемоксин Соллютаб®**) имеет особое преимущество перед другими лекарственными формами, например капсулами. Эта форма лучше переносится (реже развивается дисбактериоз кишечника) и более удобна в применении (разнообразие способов приема, уменьшение кратности). Кроме того, суспензия, получаемая после растворения таблетки Флемоксин Соллютаб®, имеет приятный вкус и запах, что способствует более аккуратному соблюдению пациентом назначенного режима лечения.

Благоприятное соотношение эффективности и безопасности амоксициллина привело к тому, что в настоящее время во всем мире он стал наиболее широко применяемым антибиотиком для лечения инфекций различной локализации, в т.ч. при беременности. Для определения безопасности амоксициллина во время беременности в Дании было проведено контролируемое популяционное исследование [15]. В него были включены все женщины, которые за период с 1991 по 2000 г. родили первого живого или мертвого ребенка с гестационным возрастом более 28 недель. Сведения по назначению амоксициллина и исходам беременности получали из медицинских записей. Среди включенных в исследование оказалась 401 женщина, которая в период гестации получала амоксициллин. Контрольная группа включала 10 237 женщин, которые в течение 3 месяцев, предшествовавших беременности, и на всем ее протяжении не принимали никаких лекарственных средств. Средняя масса тела новорожденных, родившихся у матерей, получавших амоксициллин, оказалась на 57 г больше, чем у новорожденных в контрольной группе. Соотношение рисков между группой амоксициллина и контрольной группой составило 0,63 для рождения детей с низкой массой тела, 0,77 — для преждевременных родов, 1,16 — для рождения детей с врожден-

ными пороками и аномалиями развития и 0,89 — для самопроизвольного выкидыша. В перинатальном периоде не было зарегистрировано ни одного случая смерти. Результаты данного исследования свидетельствуют, что амоксициллин не повышает риск неблагоприятного исхода беременности. Таким образом, амоксициллин является препаратом первого выбора для лечения острых циститов и пиелонефритов у беременных [16]. В другом мета-исследовании показана эффективность и безопасность амоксициллина для лечения подтвержденной гонококковой инфекции у беременных женщин [17]. Согласно его результатам, амоксициллин в сочетании с пробеницидом проявлял равную эффективность со спектиномицином и цефтриаксоном.

Еще одним препаратом для лечения ИППП у беременных является джозамицин (**Вильпрафен®**), представитель группы макролидов. Еще в 1983 г. он был внесен в арсенал акушерских терапевтических средств на XIII Международном конгрессе по химиотерапии в Вене, а с 2001 г. Европейское руководство по лечению инфекций, передаваемых половым путем, рекомендует джозамицин как средство выбора для лечения хламидиоза у беременных [18]. Применение джозамицина при беременности одобрено также фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения РФ [19]. По сравнению с эритромицином джозамицин обладает лучшей переносимостью и фармакокинетикой. Он быстро создает высокие концентрации в очаге воспаления и накапливается в фагоцитирующих клетках. Джозамицин действует на все виды хламидий и обладает одними из наилучших показателей активности в отношении *S. trachomatis* по сравнению с другими макролидными антибиотиками. Об успешном применении джозамицина в лечении хламидийной инфекции неоднократно сообщал эксперт в данной области G. Ridgway [20], опыт использования препарата в российских клиниках также очень успешен — эффективность лече-

ния хламидиоза, а также смешанной хламидийно-микоплазменной инфекции достигает 95% [21, 22, 23]. Важным положительным свойством джозамицина является малое количество побочных эффектов. По данным исследования в Японии с участием 27 000 больных, при применении джозамицина лишь у 4,3% пациентов отмечались желудочно-кишечные побочные эффекты (снижение аппетита, тошнота), аллергические реакции — у 0,37% и неврологические осложнения (головная боль, головокружение) — у 0,04% больных [24]. Следует отметить, что при исследованиях различных режимов приема джозамицина — по 500 мг (1 табл.) 2 раза в сутки в течение 12 дней и по 500 мг 3 раза в сутки в течение 8 дней — было доказано, что более эффективным является прием высокой дозы за короткое время [25].

Таким образом, тщательно проведенные клинические исследования и их мета-анализ позволяют считать амоксициллин и джозамицин эффективными и безопасными средствами для лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных.

## Литература

- Bacheller C.D., Bernstein J.M. Urinary tract infections. *Med. Clin. North. Am.* 1997; 81 (3): 719—730.
- Лоран О.Б. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей. *Международный симпозиум «Инфекции мочевыводящих путей в амбулаторной практике»: Тез. докл. М., 1999; 5—9.*
- Fitzgerald M., et al. Urinary Tract Infection: Providing the Best Care. Updated June 24, 2003. [http://www.medscape.com/viewprogram/1920\\_pnt](http://www.medscape.com/viewprogram/1920_pnt).
- Patterson T.F., Andriole V.T. Bacteriuria in pregnancy. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1987; 1: 807—822.
- Delzell J.E. Jr., Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy. *Am. Fam. Physician.* 2000; 61: 713—721.
- Nicolle L.E. Epidemiology of Urinary Tract Infection. *Infect. Med.* 2001; 18 (3): 153—162.
- Patterson T.F., Andriole V.T. Detection significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1977; 11: 593—608.
- Christensen B. Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Which antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy? *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2001; 17: 283—285.
- McDermott S., Callaghan W., Szejebka L., Mann H., Daguise V. Urinary tract infections during pregnancy and mental retardation and developmental delay. *Obstet. Gynecol.* 2000; 96: 113—119.
- Stamm W.E., Stapleton A.E. Approach to the Patient with Urinary Tract Infections. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blawlock N.R., editors. *Infectious Diseases.* W.B. Saunders Co. 1998; 943—954.
- Cates W.Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. *Sex. Transm. Dis.* 1999; 26 (4): S2—S7.
- Meyer J.M., Rodvold K.A. Safety and Toxicity of Antimicrobials During Pregnancy. *Infect. Med.* 1995; 12 (11): 600—602, 606, 618.
- Wemeau L., Mazeman E., Stankowiak C. Clinical trials of ampicillin in urology. *Gaz. Med. Fr.* 1966; 73: 132—137.
- Lenti G., Pellegrini A., Pagano P.G. Clinical use of the new penicillins in general medicine with particular regard to urinary infections. *Minerva Med.* 1965; 56: 3085—3090.
- Jepsen P., Skriver M., Floyd A., et al. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 55: 216—221.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. *Практическое руководство — антибактериальная терапия.* М., 2000.
- Brocklehurst P. Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2002; 2: CD000098.

18. *European Guideline for the management of chlamydial infection, International Journal of STD & AIDS 2001; 3: 30–33.*
19. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (утверждена Министерством здравоохранения РФ 29 июля 2003 г.).
20. Ridgway G.L. *Treatment of Chlamydial trachomatis infections. Abstracts of proceeding of the 4th meeting of European society for Chlamydia Research. August 2000. Helsinki, Finland; 28–32.*
21. Галимова Э.Р. Опыт лечения хламидийной урогенитальной инфекции Вильпрафеном. *Мир медицины, 1999; 3–4.*
22. Малова И.О., Мисайлова Т.Г. *Заболевания мочеполового тракта, ассоциированные с урогенитальными микоплазмами: Учебное пособие. Иркутск, 2005.*
23. Guo X., et al. *Male urogenital tract mycoplasma infection and drug-resistance evolution. Zhonghua Nan Ke Xue. 2004 Feb; 10 (2): 122–124.*
24. Osono, et al. *Results of phase VI Study 1984. Ext. Paed., 8: 114–118.*
25. Soltz-Szots J., Schneider S., Niebauer B., et al. *Significance of the dose of josamycin in the treatment of chlamydia infected pregnant patients. Z. Hautkr. 1989 Feb 15; 4 (2): 129–131.*

# Глава 30. Ведение беременных с единственной почкой

## Указатель описаний ЛС

### Противомикробные ЛС

Азтреонам	
Амоксициллин	
Флемоксин Солютаб . . . . .	1042
Амоксициллин/клавуланат	
Панклав . . . . .	1008
Ранклав . . . . .	1015
Ампициллин	
Ампициллин/сульбактам	
Бензилпенициллин	
Гентамицин	
Имипенем/циластатин	
Карбенициллин	
Левифлоксацин	
Таваник . . . . .	1026
Элефлокс . . . . .	1051
Меропенем	
Налидиксовая кислота	
Нетилмицин	
Нитрофурантоин	
Оксолиновая кислота	
Офлоксацин	
Заноцин . . . . .	957
Заноцин ОД . . . . .	957
Пефлоксацин	
Пелокс-400 . . . . .	1011
Пипемидовая кислота	
Растительные уросептики	
Фуразолидон	
Цефоперазон	
Цефотаксим	
Цефтазидим	
Цефтриаксон	
Цефуроксим	
Ципрофлоксацин	
Ципролет . . . . .	1048
Цифран ОД . . . . .	1049
<b>Спазмолитические ЛС</b>	
Дротаверин	
Ципрофлоксацин/тинидазол	
Цифран СТ . . . . .	1050

В понятие «единственная функционирующая почка» входит не только врожденное отсутствие почки, но и потеря одной из почек или ее функции в результате какого-либо заболевания.

## Эпидемиология

Частота родов у женщин с единственной почкой, по данным разных авторов, составляет 150—270 случаев на 30 000 родов. По данным Научного центра акушерства и гинекологии, за 10 лет наблюдения частота родов обследованных женщин с одной почкой составила 100 случаев на 22 500 родов.

## Этиология и патогенез

Врожденное отсутствие одной почки (агенезия, аплазия) встречается у 1 из 1800—2000 урологических больных. В отсутствие патологических изменений в единственной почке эта аномалия нередко остается нераспознанной и впервые может быть выявлена во время беременности.

Часто аплазия почки сочетается с пороками развития половой системы, что объясняется общностью эмбриогенеза. Неправильное развитие протоков первичной почки (вольфовых протоков) обуславливает ненормальное формирование мочеточника и всей почечной системы. Поскольку проток первичной почки развивается несколько раньше, дефект или его отсутствие задерживает рост вниз парамезонефрического (мюллерова) протока. В результате маточные трубы, матка и влагалище развиваются неправильно. Это объясняет тот факт, что при недоразвитии почки на той же стороне часто наблюдаются аномалии матки и влагалища. Аплазии влагалища при функционирующей недоразвитой матке у 50% пациенток сопутствует аплазия почки, добавочное замкнутое влагалище всегда сочетается с аплазией почки на одноименной стороне поражения.

Чаще встречаются лица с единственной оставшейся после нефрэктомии почкой. В большинстве случаев почки удаляют по поводу пиелонефрита, мочекаменной болезни, гидронефроза. Нефрэктомия по поводу злокачественных заболеваний составляет только 10—12% от общего количества операций.

Резервные возможности почки велики. В норме одновременно функционируют лишь  $\frac{1}{4}$  почечной паренхимы. Оставшаяся после нефрэктомии единственная почка, компенсаторно увеличиваясь на 75% за счет гипертрофии и на 25% за счет гиперплазии ткани, берет на себя двойную нагрузку, в целом на  $\frac{3}{4}$  восстанавливая функцию утраченного органа. Этот процесс протекает в 2 стадии. Первая характеризуется задействованием всех резервных нефронов, острой гиперемией почки и начинающейся гипертрофией, однако функция почки при этом не увеличивается. Во второй стадии происходит увеличение функции почки в 2 раза, восстановление функционального резерва (часть нефронов не функционирует).

Поскольку гиперфункция единственной сохранившейся почки не полностью компенсирует функцию двух здоровых почек, несмотря на викарное увеличение органа, возможно постепенное развитие латентной стадии хронической почечной недостаточности с изменением почечной гемодинамики, нарушением канальцевой секреции и реабсорбции.

Лица с аплазией почки вследствие достаточной приспособляемости ее к повышенной нагрузке с самого рождения реже страдают заболеваниями почки, чем пациенты с единственной почкой, оставшейся в организме после нефрэктомии.

Функциональное состояние единственной почки играет значительную роль в течение беременности, которая у таких пациенток часто сопровождается гестозом, нередко тяжело протекающим и плохо поддающимся терапии, увеличиваются число преждевременных родов, частота рождения недоношенных и гипотрофичных детей, перинатальная смертность.

В свою очередь, беременность вследствие гормонального и механического факторов неблагоприятно влияет на функцию почки, способствуя обострению хронического пиелонефрита, развитию почечной недостаточности.

Какова бы ни была причина отсутствия почки, возможность сохранения беременности зависит прежде всего от состояния единственной оставшейся почки.

## Клинические признаки и симптомы

Самым частым заболеванием единственной почки является **пиелонефрит**. По данным Научного центра акушерства и гинекологии, это заболевание выявляется у 78% беременных с единственной почкой, что значительно чаще, чем у беременных в популяции, у которых по различным данным пиелонефрит встречается в 2—20% случаев.

Почти у каждой второй женщины с единственной почкой во время беременности отмечается обострение пиелонефрита. Более тяжело пиелонефрит протекает у женщин с единственной почкой, оставшейся после нефрэктомии, что объясняется большей предрасположенностью к инфекции, особенно если после операции прошло более 4—5 лет.

Течение гестационного процесса у женщин с единственной почкой сопровождается и другими осложнениями, частота которых также выше, чем в общей популяции (**табл. 30.1**).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Всем беременным с единственной почкой помимо осмотра для уточнения функционального состояния почки показано проведение следующего обследования:

- клинический анализ крови и мочи;
- анализ мочи по Нечипоренко;
- проба по Зимницкому;
- бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к основным противомикробным ЛС;
- биохимический анализ крови (определение содержания в сыворотке крови общего белка, сывороточного железа, креатинина, мочевины, глюкозы, калия, натрия, хлора);
- проба Реберга;
- УЗИ почек;
- доплерографическое исследование почек.

**Таблица 30.1. Частота акушерских осложнений у беременных с единственной почкой**

Осложнения, %	Популяция в целом <sup>1</sup>	Беременные с единственной почкой
Гестоз	15,1—17,8	28,3
Отслойка нормально расположенной плаценты	1,02—1,07	2
Преждевременные роды	10,3	25,3
ЗВУР	8—11	23,4
Совокупные потери плода и новорожденного	2,3—2,5	6,1
Кесарево сечение	9,6—12,2	39,4

<sup>1</sup> Данные Министерства здравоохранения РФ за 1994—1997 гг.

## Дифференциальный диагноз

Не требуется.

## Клинические рекомендации

### Антибактериальная терапия

Лечение пиелонефрита у пациенток с единственной почкой проводится по общепринятым принципам.

Основным компонентом лечения является антибактериальная терапия, подбираемая с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов и срока беременности.

При лечении пиелонефрита у беременных с единственной почкой необходимо учитывать данные о суммарной функциональной способности почки. При гипостенурии и снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 50—60 мл/мин во избежание кумуляции и побочных эффектов дозы ЛС должны быть снижены в 2—4 раза.

При лечении пациенток в **I триместре** беременности (в период органогенеза) для предотвращения повреждающего влияния на эмбрион применяют только малотоксичные природные и полусинтетические пенициллины, которые подавляют рост многих грамотрицательных и грамположительных бактерий, и растительные уросептики:

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г  
3 р/сут, 5 сут **или**

Ампициллин в/в или в/м 0,5—1 г  
4 р/сут, 5 сут **или**

Ампициллин/сульбактам в/в или в/м  
1,5—3 г 3 р/сут, 5 сут **или**

Бензилпенициллин в/м  
2000 000—3000 000 ЕД 4 р/сут, 5 сут  
**или**

Карбенициллин в/м 1 г 4 р/сут, 5 сут

+

(после окончания курса)

Амоксициллин внутрь 0,25—0,5 г  
3 р/сут, 5—10 сут **или**

Амоксициллин/клавуланат внутрь  
0,375 г 2—3 р/сут, 5—10 сут **или**

Ампициллин внутрь 0,5 г 4 р/сут,  
5—10 сут **или**

Ампициллин/сульбактам внутрь  
0,375 г 2 р/сут, 5—10 сут

+

Растительные уросептики внутрь  
3 р/сут, 14 сут.

Во **II и III триместрах** беременности (после завершения органогенеза плода и начала функционирования плаценты, выполняющей барьерную функцию по отношению к некоторым антибиотикам) спектр антибактериальных ЛС может быть расширен.

### ЛС выбора:

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г  
3 р/сут, 5 сут **или**

Ампициллин в/в или в/м 0,5—1 г  
4 р/сут, 5 сут **или**

Ампициллин/сульбактам в/в или в/м  
1,5–3 г 3 р/сут, 5 сут **или**  
Бензилпенициллин в/м  
2000 000–3000 000 ЕД 4 р/сут, 5 сут  
**или**  
Карбенициллин в/м 1 г 4 р/сут, 5 сут

+  
(после окончания курса)

Амоксициллин внутрь 0,25–0,5 г  
3 р/сут, 5–10 сут **или**  
Амоксициллин/клавуланат внутрь  
0,375 г 2–3 р/сут, 5–10 сут  
**или**  
Ампициллин внутрь 0,5 г 4 р/сут,  
5–10 сут **или**  
Ампициллин/сульбактам внутрь  
0,375 г 2 р/сут, 5–10 сут

**или**

Цефоперазон в/в или в/м 1–2 г  
3 р/сут, 5 сут **или**  
Цефотаксим в/в или в/м 1–2 г  
3 р/сут, 5 сут **или**  
Цефтазидим в/в или в/м 1–2 г  
3 р/сут, 5 сут **или**  
Цефтриаксон в/в или в/м 0,5–1 г  
2 р/сут, 5 сут **или**  
Цефуроксим в/в или в/м 0,75–1,5 г  
3 р/сут, 5 сут

+  
(после окончания курса)

Цефуроксим внутрь 0,5–1 г 2 р/сут,  
5–10 сут

**или**

Гентамицин в/м 3–5 мг/кг/сут  
в 1–2 введения, 5–7 сут **или**  
Нетилмицин в/м 4–5 мг/кг/сут  
в 1–2 введения, 5–7 сут

+  
(после окончания курса)

Фуразолидон внутрь 0,1 г 4 р/сут,  
5–10 сут.

#### Альтернативные ЛС:

Азтреонам в/в или в/м 1–2 г  
3–4 р/сут, 10 сут

+  
(после окончания курса)

Фуразолидон внутрь 0,1 г 4 р/сут,  
5–10 сут.

В сочетании с антибиотиками показано назначение **растительных уросептиков**:

Растительные уросептики 3 р/сут,  
14 сут.

**Для профилактики развития пиелонефрита** всем беременным с единственной почкой на протяжении всего гестационного периода показаны растительные уросептики.

**В послеродовом периоде** помимо указанной терапии можно применять фторхинолоны и карбапенемы.

#### ЛС выбора:

Имипенем/циластатин в/в 0,5–1 г  
2–4 р/сут, 5–7 сут **или**  
Меропенем в/в 0,5–1 г 2–4 р/сут,  
5–7 сут **или**  
Офлоксацин в/в 0,2–0,4 г/сут  
в 1–2 введения, 5–7 сут **или**  
Пефлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут, 5–7 сут  
**или**  
Ципрофлоксацин в/в 0,4–0,6 г 2 р/сут,  
5–7 сут

+  
(после окончания курса)

Левифлоксацин внутрь 0,25–0,5 г  
1–2 р/сут, 5–7 сут **или**  
Офлоксацин внутрь 0,2–0,4 г 2 р/сут,  
5–7 сут **или**  
Пефлоксацин внутрь 0,4 г 2 р/сут,  
5–7 сут **или**  
Ципрофлоксацин внутрь 0,25–0,75 г  
2 р/сут, 5–7 сут.

**Альтернативные ЛС** (могут применяться или в качестве монотерапии, или в сочетании с антибиотиками):

Налидиксовая кислота внутрь 0,5–1 г  
4 р/сут, 10–12 сут **или**  
Нитрофурантоин внутрь 0,05–0,1 г  
4 р/сут, 10–12 сут **или**  
Оксалиновая кислота внутрь 0,5 г  
3 р/сут, 10–12 сут **или**  
Питемидовая кислота внутрь 0,4 г  
2 р/сут, 10–12 сут.

На период активной антибактериальной терапии необходимо временно прекратить грудное вскармливание.

#### Спазмолитическая терапия

**Для улучшения оттока мочи** могут быть назначены спазмолитические ЛС, в т.ч. растительного происхождения:

Дротаверин внутрь 40–80 мг 3 р/сут  
или в/в, в/м или п/к 40–80 мг  
1–3 р/сут, длительность лечения  
определяют индивидуально.

## Оценка эффективности лечения

Критериями излеченности пиелонефрита являются исчезновение характерных клинических симптомов и отсутствие патологических изменений в трех последовательных анализах мочи.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении **противомикробных ЛС** возможно развитие побочных эффектов, характерных для определенных средств, наиболее частыми из которых являются аллергические реакции.

## Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее часто встречаются следующие ошибки в тактике ведения беременных с единственной почкой:

- при выборе доз противомикробных ЛС не учитывается функциональная способность почки;
- не придается должного значения бессимптомной бактериурии, при которой требуется обязательная терапия. В данном случае могут использоваться пероральные противомикробные ЛС.

## Прогноз

В большинстве случаев наличие единственной почки у женщины не является противопоказанием к беременности, поскольку при условии динамического контроля за состоянием мочевыделительной системы и правильно подобранной терапии осложнений благоприятные исходы возможны в 95% случаев.

Наличие почечной недостаточности резко ухудшает течение и исход беременности: в 2 раза чаще наблюдается угроза

прерывания беременности, в 3 раза чаще присоединяется гестоз, в 70% случаев возникают внутриутробная гипотрофия и инфицирование плода.

## Литература

1. Братчиков О.И., Охотников А.И. Тактика при гестационном пиелонефрите. Пленум правления Всерос. общества урологов. М., 1996; 234—235.
2. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина, 1986.
3. Кремлинг Х., Лутцайер В., Хайнц Р. Гинекологическая урология и нефрология. Под ред. А.Л. Шабада. Пер. с нем. М.: Медицина, 1985.
4. Курбанов Д.Д. Комплексная клинико-эхографическая и функциональная оценка состояния почек при пиелонефрите беременных: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1987.
5. Петрова С.Б. Врачебная тактика у беременных с единственной почкой: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1999.
6. Храмова Л.С. Функциональное состояние почек у женщин при неосложненной беременности. Акуш. и гин., 1991; 1: 3—5.
7. Шехтман М.М., Петрова С.Б. Беременность у женщин, перенесших нефрэктомия. Вестн. Росс. ассоц. акуш.-гин., 1996; 3: 94—97.
8. Becker G., Packham D., Kincaid-Smith P. Pregnancy and the kidney. Asian nephrology. Fifth Asian Pasific Congress of nephrology. New Deli, India 1992; 463—469.
9. Cunningham F.G. Urinary tract infections complicating pregnancy. Baillier's Clin. Obstet. Gynaec. 1997; 4: 891—908.
10. Katz A.I., Davison J.M., Hayslett J.P., et al. Pregnancy in women with kidney disease. Kidney International 1980; 18: 192—206.
11. Shehtman M.M. Renal diseases and pregnancy. Obstet. and perinat.: current topics. Boston 1990; 169—170.



# Глава 31. Беременность при трансплантированной почке

## Указатель описаний ЛС

<b>α-адреномиметики</b>	
Клонидин	
Метилдопа	
<b>β-блокаторы</b>	
Атенолол	
Бетаксолол	
Небиволол	
Небилет	..... 991
Пропранолол	
<b>Витамины</b>	
Фолиевая кислота	
Цианкобаламин	
<b>Гипотензивные ЛС</b>	
Амлодипин	
Верапамил	
Нифедипин	
<b>Дофаминиметики</b>	
Бромокриптин	
<b>Иммунодепрессанты</b>	
Метилпреднизолон	
Преднизолон	
Циклоспорин	
<b>Препараты железа</b>	
Железа глюконат/марганца глюконат/меди глюконат	
Тотема	..... 1031
Железа сульфат/аскорбиновая кислота	
Сорбифер Дурулес	
Тардиферон	..... 1029
Железа сульфат/фолиевая кислота	
Гино-Тардиферон	..... 947
Железа сульфат/фолиевая кислота/цианкобаламин	
Ферро-Фольгамма	..... 1041
Железа фумарат/фолиевая кислота	
Железа (III) гидроксид полимальтозат/фолиевая кислота	
Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	
<b>Препараты эритропоэтина</b>	
Эпоэтин альфа	
Эпокрин	..... 1052
<b>Противомикробные ЛС</b>	
Азлоциллин	
Ампициллин/оксациллин	
Метронидазол	
Оксациллин	
Растительные уросептики	
Цефазолин	
Цефепим	
Цефотаксим	
Цефтриаксон	
<b>Спазмолитические ЛС</b>	
Аминофиллин	
Бендазол	
Бендазол/папаверин	
Дротаверин	
Магния сульфат	
Папаверин	

## Эпидемиология

Наибольшую часть реципиентов почечного трансплантата составляют женщины репродуктивного возраста. Восстановление фертильности у них является важным этапом медицинской и социальной реабилитации.

Первые сообщения об успешном завершении беременности у женщины через 5 лет после аллотрансплантации почки относятся к концу 50-х гг. XX в. В настоящее время одна из 50 женщин детородного возраста после пересадки органа становится беременной, и уже известны тысячи случаев рождения детей у этих пациенток.

## Этиология и патогенез

К терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) наиболее часто приводят следующие заболевания:

- хронический гломерулонефрит (60% случаев);
- поликистоз почек (9%);
- диабетическая нефропатия (6%);
- пиелонефрит (4,5%);
- нефроангиосклероз (1,35%);
- амилоидоз почек (1,05%).

На фоне ХПН у большинства женщин развивается дисфункция половых желез, характеризующаяся гипогонадизмом и нечувствительностью яичников к действию тропных гормонов гипофиза. В результате нарушается менструальная функция (хроническая ановуляция, олиго-, опсоменорея, аменорея). Аменорея у этих женщин может быть также связана с гиперпролактинемией.

Наиболее эффективным методом лечения пациенток с терминальной стадией ХПН является аллотрансплантация почки. Почечный трансплантат при этом помещается экстраперитонеально в левой или правой подвздошной области. Общеизвестно, что успешно проведенная операция наилучшим образом восстанавливает качество жизни пациенток.

После успешной трансплантации почки восстановление менструальной функции происходит в среднем через 6,9 месяца (от 2 до 18 месяцев) у 60% женщин.

Интервал между операцией и наступлением беременности должен быть не менее 12—18 месяцев. К этому моменту, как правило, достигается стабильная функция трансплантата. На фоне достаточно низких доз иммунодепрессантов существенно снижается риск развития реакции отторжения и неблагоприятного влияния на плод.

**Оптимальным для беременности следует считать период от 2 до 7 лет после трансплантации почки.**

В более поздние сроки беременность нежелательна, т.к. увеличивается риск развития хронической трансплантационной нефропатии.

Во время беременности при удовлетворительной и стабильной функции трансплантированной почки увеличивается скорость клубочковой фильтрации, прогрессивно уменьшается индекс резистентности в результате повышения диастолического компонента кровотока, некоторое снижение уровня мочевины и креатинина плазмы крови.

Описанные изменения показателей функции почечного трансплантата наблюдаются вплоть до середины III триместра беременности, когда снижается почечный кровоток и возрастает индекс резистентности, уменьшается скорость клубочковой фильтрации и, как следствие, повышается уровень креатинина и мочевины.

Изменение функции трансплантата на протяжении беременности можно объяснить гормональными особенностями процесса гестации. Соматотропный гормон и прогестерон, содержание которых в сыворотке крови во время беременности возрастает, могут приводить к увеличению почечного кровотока. Повышение клубочковой фильтрации связано с выработкой хорионического гонадотропина. Снижение кровотока в почках, увеличение индекса резистентности и уменьшение клубочковой фильтрации перед родами объясняется активацией симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, результатом которой является повышение уровня адреналина, активного ренина и ангиотензина в крови, что при-

водит к возрастанию периферического сопротивления.

Подобные изменения, направленные на поддержание высокого уровня объема циркулирующей крови для обеспечения адекватного маточно-плацентарного кровотока, свидетельствуют о транзитном характере нарушений функции почечного трансплантата и не требуют специальной медикаментозной коррекции.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Во время беременности у женщин с трансплантированной почкой может развиваться ряд осложнений, характеризующихся специфическими особенностями.

Наиболее частым среди них является **анемия**. Практически у всех пациенток с ХПН, находящихся на программном гемодиализе, развивается полиэтиологическая анемия. Однако даже после удачной трансплантации почки у отдельных больных сохраняется анемия. К этому может привести прием иммунодепрессантов,  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), которые оказывают подавляющее действие на костный мозг. У некоторых пациенток железodefицитная анемия развивается в результате истощения резервов ферритина.

У 20% пациентов после трансплантации почки развивается **эритроцитоз**. Однако во время беременности дефицит эритропоэтина при условии удовлетворительной функции и отсутствия хронического отторжения почки может быть связан с повышенной потребностью в нем в процессе гестации.

Следующим по распространенности (40%) среди осложнений является **пиелонефрит трансплантированной почки**. Причина этого осложнения заключается в нарушении уродинамики, ведущем к расширению верхних мочевых путей. Наиболее выражены эти изменения в середине II и III триместров беременности. После родоразрешения регресс наблюдается в течение 4—8 недель.

Чаще всего инфекция мочевыводящих путей во время беременности встречается у женщин, причиной почечной недостаточности у которых был пиелонефрит собственных почек или перенесенный пиелонефрит трансплантата. Диагностическими критериями пиелонефрита являются лейкоцитурия в сочетании с бактериурией, а также бессимптомная изолированная бактериурия.

**Протеинурия** является важным показателем состояния пересаженной почки, которую рассматривают в качестве фактора риска развития хронической трансплантационной нефропатии. В течение беременности протеинурия незначительно увеличивается и к концу срока гестации может превышать 0,5 г/л/сут. Даже при неосложненной беременности у большинства женщин отмечается протеинурия, что обусловлено увеличением индекса плазменного кровотока, объем которого возрастает более чем на 50%. Другие причины протеинурии — сдавление почечной вены, расширение мочеточника. Умеренную протеинурию в период беременности не следует считать признаком прогрессирования почечной патологии при условии, что она не сочетается с артериальной гипертензией (АГ).

**АГ** часто встречается у реципиентов почечного аллотрансплантата; по данным разных авторов, она выявляется в 60—75%. Одной из причин АГ является прием иммунодепрессанта циклоспорина. Чаще всего на протяжении беременности у женщин с трансплантированной почкой наблюдается умеренная АГ (АД в пределах 130/90—140/90 мм рт. ст.). Уровень АД имеет некоторую тенденцию к повышению в III триместре.

АГ, усугубленная нарастающей протеинурией, опасна развитием преэклампсии и эклампсии как крайней степени выраженности гестоза, угрожающих жизни женщины и плода.

**Гестоз** у беременных, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, наблюдается реже, чем в общей популяции, что косвенно может подтверждать иммунный механизм развития гестоза.

**Вирусные инфекции** у реципиентов после трансплантации могут возникать как в ближайшие месяцы, так и в отдаленные сроки. Иммуносупрессивная терапия у женщин на фоне естественной иммуносупрессии во время беременности объясняет высокий процент инфицирования пациенток вирусами, бактериями, простейшими. Это влечет за собой возможность их трансплацентарной передачи, может способствовать увеличению частоты инфекционных осложнений беременности, а также инфекционных осложнений в послеродовой и неонатальный периоды.

Многие возбудители легко преодолевают маточно-плацентарный барьер, представляя тем самым реальную угрозу жизни и здоровью не только матери, но и плода.

**Цитомегаловирусная и герпетическая инфекции** остаются наиболее частыми вирусными инфекциями в посттрансплантационном периоде. Основным источником является донорская почка. Наиболее частый путь инфицирования плода — трансплацентарный и вертикальный, особенно при генитальном герпесе.

**Вирус папилломы человека** встречается более чем у 50% реципиентов после пересадки почки. Генитальная форма инфекции вызвана подтипом 6 и встречается у женщин после трансплантации почки в 4% случаев.

Доля инфицированных **вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС)** среди реципиентов почек крайне велика по сравнению с общей популяцией (преобладает гепатит С). Программный гемодиализ, гемотрансфузии, неоднократные оперативные вмешательства являются дополнительными факторами риска заражения вирусом гепатита. Инфицированный донорский трансплантат также может быть источником гепатита.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Значения ряда клинико-лабораторных показателей у беременных реципиенток почечного трансплантата могут существенно отличаться от аналогичных значе-

ний у здоровых беременных и, следовательно, быть неправильно интерпретированы врачами, незнакомыми с данной патологией.

**Протокол динамического обследования реципиентов почечного аллотрансплантата** в течение беременности включает:

- клинический анализ крови с подсчетом эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови с определением уровней в сыворотке крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз. При выраженной анемии, плохо поддающейся патогенетической терапии, проводят исследование обмена железа, включающее определение уровней в сыворотке крови железа, трансферрина, ферритина, цианокобаламина, фолата и эндогенного эритропоэтина;
- пробу Реберга;
- суточную экскрецию белка с мочой;
- бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к основным противомикробным ЛС;
- расширенную коагулограмму;
- исследование крови для выявления антител к ряду вирусов (ВГС, цитомегаловируса, вируса простого герпеса), простейших (токсоплазма), HBsAg;
- мониторинг АД;
- УЗИ пересаженной почки с доплерографической оценкой ее кровотока;
- УЗИ матки, плаценты, плода;
- доплерографическое исследование маточного и фетоплацентарного кровотоков;
- анализ показателей кардиотокограммы плода;
- определение содержания циклоспорина в сыворотке крови.

**Абсолютными противопоказаниями к беременности являются:**

- нестабильная функция трансплантата;
- тяжелая форма АГ или АД выше 160/100 мм рт. ст.;
- сахарный диабет;
- обструктивный пиелонефрит трансплантата;

■ нарушение психосоциального статуса. Об удовлетворительной и стабильной функции почечного трансплантата и возможности пролонгирования беременности свидетельствуют следующие значения **основных показателей функции почечного аллотрансплантата:**

- уровень креатинина в сыворотке крови менее 0,15 ммоль/л, мочевины — 6—12 ммоль/л;
- протеинурия менее 0,5 г/л/сут;
- скорость клубочковой фильтрации не ниже 70 мл/мин;
- АД на протяжении всей беременности менее 140/90 мм рт. ст.;
- индекс резистентности менее 0,8;
- концентрация циклоспорина в сыворотке крови 80—130 нг/мл.

Индекс резистентности более 0,8 — прогностически неблагоприятный фактор, который может свидетельствовать о риске реакции отторжения трансплантата, ренальной обструкции, пиелонефрите, циклоспориновой токсичности или нефропатии, вызванной беременностью.

Клинико-лабораторный контроль указанных параметров производят не реже 1 раза в 2 недели в I и II триместрах беременности и еженедельно в III триместре беременности.

## Дифференциальный диагноз

Выраженная отрицательная динамика основных показателей функции почечного аллотрансплантата по мере прогрессирования беременности может свидетельствовать как о реакции отторжения, так и о развитии гестоза.

Проявления гестоза у женщин после трансплантации почки с предшествующей АГ практически идентичны картине острого или хронического отторжения трансплантата.

В таких случаях показана чрескожная биопсия почечного трансплантата для уточнения диагноза. Беременность не является противопоказанием к проведению этого исследования. Важно отметить, что изменения в клубочках, связанные с гес-

тозом, могут сохраняться в почках от 9 дней до 2 лет после родов.

## Клинические рекомендации

Тактика ведения беременности у женщин с пересаженной почкой определяется, прежде всего, оценкой степени риска ее наступления и пролонгирования для пациентки, а также влиянием на развитие плода и здоровье будущего ребенка.

Ведение беременности у женщин с трансплантированной почкой осуществляют совместно нефролог и акушер-гинеколог.

Тщательный контроль за функцией трансплантированного органа, состоянием женщины и плода на протяжении всего периода гестации является непременным условием благоприятного исхода беременности.

### Иммуносупрессивная терапия

Все женщины, перенесшие трансплантацию почки, получают иммуносупрессивную терапию. До беременности в большинстве случаев в настоящее время предпочтение отдается азатиоприну. С момента установления факта беременности это ЛС необходимо отменить вследствие возможного его тератогенного эффекта.

Стабильность функционирования трансплантированной почки во многом зависит от адекватной иммуносупрессии в период гестации. Несмотря на снижение иммунной резистентности во время беременности, с целью предупреждения реакции отторжения всем реципиенткам почечного трансплантата в период гестации также назначают иммуносупрессивную терапию:

Преднизолон внутрь 5—12,5 мг/сут, на время беременности **или**

Циклоспорин внутрь 2,5—4 мг/кг/сут, на время беременности.

Из-за отсутствия эмбриотоксического и тератогенного эффектов наиболее часто у беременных применяют циклоспорин.

Необходимо учитывать, что во время беременности при приеме одной и той же

дозы циклоспорина его содержание в сыворотке крови снижается в I триместре на 20%, во II триместре — на 30%, в III — на 41%. Поэтому необходим регулярный контроль за концентрацией этого ЛС в сыворотке крови (не реже 1—2 р/мес в I и II триместрах и еженедельно в III триместре) и при необходимости повышение точной дозы.

Адекватный уровень иммуносупрессии во время беременности достигается при содержании циклоспорина в сыворотке крови в диапазоне 80—130 нг/мл. При этом дозу циклоспорина за период гестации в среднем увеличивают на 32%.

Подобная тактика позволяет избежать развития дисфункции трансплантата и острого и/или хронического его отторжения во время беременности.

При коррекции дозы циклоспорина необходимо учитывать также, что концентрация этого ЛС в сыворотке крови существенно варьирует и в послеродовом периоде. В связи с этим всем родильницам с почечным аллотрансплантатом в послеродовом периоде необходимо обязательно назначать дофаминиметики (для подавления лактации).

### Противоанемическая терапия

Анемия — наиболее частое осложнение беременности у женщин с трансплантированной почкой. Обязательным компонентом ее лечения является назначение **препаратов железа**:

Железа лактат внутрь 1 г 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Железа сульфат внутрь 100—200 мг/сут (исходя из расчета на  $Fe^{2+}$ ), длительность терапии определяют индивидуально **или**

Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 320 мг/60 мг (1 табл.) 1 р/сут, или 100 мг/60 мг (2 драже) 3 р/сут, или 256,3 мг/30 мг — 512,6 мг/60 мг/сут (1—2 табл.), длительность терапии определяют индивидуально **или**

Железа сульфат/фолиевая кислота внутрь 256,3 мг/0,35 мг (1 табл.) 1—2 р/сут, длительность

терапии определяют индивидуально **или**

**Железа сульфат/фолиевая кислота/цианокобаламин** внутрь 100 мг/5 мг/10 мкг (1 капс.) 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

**Железа фумат** внутрь 350 — 700 мг/сут (1—2 капс.), длительность терапии определяют индивидуально **или**

**Железа фумат/фолиевая кислота** внутрь 154 мг/0,5 мг (1 капс.) 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

**Железа (III) гидроксид полимальтозат** внутрь 100 мг (1 табл.) 3 р/сут **или** в/в 5 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

**Железа (III) гидроксид полимальтозат/фолиевая кислота** внутрь 100 мг/0,35 мг (1 табл.) 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

**Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс** в/в 2—5 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

В тех случаях, когда лечение препаратами железа не приводит к ожидаемому результату, следует думать о возможном дефиците витаминов, участвующих в метаболизме этого микроэлемента.

В этой ситуации дополнительно назначают:

**Фолиевая кислота** внутрь 5 мг 1 р/сут, 1—2 нед

+

**Цианокобаламин** в/м 1—2 мг/сут, 1—2 нед.

Применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина показано при анемии, связанной с недостаточной продукцией эритропоэтина, которая наблюдается при хронической трансплантационной нефропатии, либо при гипопротейнемии, связанной с потерей белка (нефротический синдром):

**Эпоэтин альфа** п/к 3000 ЕД 2 р/нед, 2—4 нед при достижении уровня гемоглобина 120 г/л.

Эпоэтин альфа оказывает хороший клинико-лабораторный эффект и является практически безопасным для плода, поскольку не проникает через плацентарный барьер.

### Антибактериальная терапия

Всем беременным с трансплантированной почкой на протяжении всего периода гестации показано профилактическое применение **растительных уросептиков**.

При выявлении бактериурии пациентки должны быть госпитализированы в стационар. Показано проведение антибактериальной терапии с учетом активности процесса и чувствительности выделенных микроорганизмов. Необходимо учитывать также особенности фармакокинетики и возможность эмбриотоксического, тератогенного действия ЛС, их способность проникать через плаценту.

Предпочтение следует отдавать **полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином**:

**Азлоциллин** в/в 15—20 г/сут

в 3—4 введения, 5—10 сут **или**

**Ампициллин/оксациллин** в/в **или** в/м 2—4 г/сут в 3—4 введения, от 5—7 сут до 2—3 нед **или**

**Оксациллин** внутрь 0,25—0,5 г 3 р/сут **или** в/в **или** в/м 2—4 г/сут, 5—10 сут **или**

**Цефазолин** в/в **или** в/м 1 г 4—6 р/сут, 5—10 сут.

Указанные противомикробные ЛС в различной степени проникают через плаценту и накапливаются в амниотической жидкости, не оказывают эмбриотоксическое и тератогенное действие.

### Терапия гипотензивными ЛС

Артериальная гипертензия, при которой требуется медикаментозная коррекция, встречается у 50% женщин до наступления беременности.

После наступления беременности дозу гипотензивных ЛС в большинстве случаев необходимо увеличить в соответствии с уровнем АД по данным суточного мониторинга.

Возможно применение ЛС следующих групп.

**Антагонисты кальция:**

Амлодипин *внутри* 5 мг 1 р/сут, постоянно **или**  
 Верапамил *внутри* 40 мг 3 р/сут, постоянно **или**  
 Нифедипин *внутри* 10 мг 3 р/сут, постоянно.

**α-адреномиметики:**

Клонидин *внутри* 0,075 мг 3 р/сут **или** в/м, 0,01% р-р, 1 мл (в отсутствие таблетированной формы), длительно **или**  
 Метилдопа *внутри* 0,25 г 2–3 р/сут, длительно.

**β-блокаторы:**

Атенолол *внутри* 50 мг 1 р/сут, постоянно **или**  
 Бетаксолол *внутри* 20 мг 1 р/сут, постоянно **или**  
 Небиволол *внутри* 2,5 мг 2 р/сут, постоянно **или**  
 Пропранолол 10–20 мг 3–4 р/сут, постоянно.

**Спазмолитики:**

Аминофиллин *внутри* 150 мг (1 табл.) 3 р/сут **или** в/в, 2,4% р-р, 10 мл 1 р/сут, 5–10 сут с последующим переходом на пероральную форму, длительно **или**  
 Бендазол в/в **или** в/м, 0,5–1% р-р, 2–4 мл (для купирования криза) **или**  
 Бендазол/папаверин 2 табл. 3 р/сут, длительно **или**  
 Дротаверин *внутри* 40 мг (1 табл.) 3 р/сут **или** в/м 2 мл 2 р/сут, 5–7 сут, затем *внутри* 40 мг 3 р/сут, длительно **или**  
 Папаверин *внутри* 80 мг (2 табл.) 3 р/сут **или** в/м 2 мл 2 р/сут, 5–7 сут, затем *внутри* 80 мг 3 р/сут, длительно.

Наиболее часто применяют комбинации ЛС различных групп. В каждом конкретном случае схема лечения определяется индивидуально.

Наибольшей эффективностью обладают следующие сочетания: **антагонисты кальция + клонидин (85%)**, **спазмолитические ЛС + клонидин (82%)**.

В дополнение к перечисленным ЛС может быть назначен:

Магния сульфат в/в до 12 мг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Это ЛС оказывает мочегонное, гипотензивное, прогивосудорожное, спазмолитическое действие, а также снижает внутрисердечное давление.

**Профилактика интра- и неонатального инфицирования плода вирусами**

Вероятность внутриутробного инфицирования плода вирусами особенно высока в том случае, если заражение произошло в III триместре беременности. Это обуславливает необходимость проведения ряда профилактических мероприятий:

- детей, рожденных матерями с положительным HbsAg, необходимо сразу после рождения вакцинировать с одновременным введением специфического иммуноглобулина;
- профилактики вирусного гепатита С в настоящее время не существует. Однако новорожденным, чьи матери больны гепатитом С, может быть рекомендована вакцинация против гепатита А и В.

**Ведение родов и послеродового периода**

У беременных с трансплантированной почкой родоразрешение наиболее целесообразно путем кесарева сечения.

**В качестве профилактики криза отторжения пересаженной почки** по показаниям интраоперационно и в течение 1-х суток после родоразрешения показано дробное введение метилпреднизолона:

Метилпреднизолон в/в суммарно 500–750 мг.

**В послеродовом периоде** в связи с высоким риском развития инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессии необходимо проведение антибактериальной терапии:

Цефепим в/в **или** в/м 1 г 2 р/сут, 10 сут **или**  
 Цефотаксим в/в **или** в/м 1–2 г 1–2 р/сут, 10 сут **или**  
 Цефтриаксон в/в **или** в/в 0,5–1 г 1–2 р/сут, 10 сут

+

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут, 10 сут.

Всем пациенткам, перенесшим инфекцию мочевыводящих путей во время беременности, в послеродовом периоде даже в отсутствие лейкоцитурии и клинических проявлений пиелонефрита в последующем на 3 месяца назначают растительные уросептики.

Сразу после операции в комплекс иммуносупрессивной терапии добавляют азатиоприн (в дозе, рекомендованной нефрологом).

Грудное вскармливание противопоказано в связи со способностью иммунодепрессантов проникать в молоко.

С целью подавления лактации назначают дофаминомиметики:

Бромокриптин внутрь 2,5 мг 2 р/сут, 10—17 сут.

## Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — возможность пролонгирования беременности.

■ См. «Диагноз и рекомендуемые клинические исследования».

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Во время беременности в ряде случаев наблюдается токсическое действие **циклоsporина**, которое может быть обусловлено неправомочным увеличением его дозы и, как следствие, проявлением неблагоприятных побочных эффектов: повышением АД, рождением детей с низкой массой тела.

В то же время неадекватная **иммуносупрессия** в период беременности может привести к дисфункции почечного трансплантата и кризу отторжения.

## Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованное прерывание беременности у женщин с трансплантированной поч-

кой может оказать отрицательное влияние на функцию пересаженного органа (развитие хронической трансплантационной нефропатии, гнойно-воспалительных осложнений).

Нередко женщинам, перенесшим трансплантацию почки, назначают ингибиторы АПФ. В связи с тератогенным действием прием этих ЛС необходимо прекратить сразу же после наступления беременности.

В послеродовом периоде пациенткам с трансплантированной почкой не следует назначать нефротоксичные противомикробные ЛС (аминогликозиды).

## Прогноз

Течение и исход беременности у женщин с трансплантированной почкой зависит от исходной функции пересаженного органа и адекватной иммуносупрессии в период гестации и родов.

Прерывание беременности может ухудшить функцию трансплантата. Поэтому в отсутствие медицинских и социальных противопоказаний следует рекомендовать сохранение беременности.

## Литература

1. Ватазин А.В., Пасов С.А., Щербакова Е.О. и др. Применение циклоsporина А у больных после пересадки трупной почки. *Трансплантология и искусственные органы*, 1998; 1: 3—8.
2. Кулаков В.И., Шумаков В.И., Серов В.Н. и др. Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин с трансплантированной почкой: *Методические указания № 2003/92. М., 2004.*
3. Мойсюк Я.Г., Герасимов А.А., Цветков Д.В., Арутюнян С.М. Профилактика цитомегаловирусной инфекции после трансплантации органов. *Трансплантология и искусственные органы*, 1996; 3: 107—109.
4. Мурашко Л.Е., Ильинский И.М., Мойсюк Я.Г. и др. Морфология почек после перенесенной эклампсии. *Пробл. беременности*, 2001; 4: 39—42.



5. Мурашко Л.Е., Мойсюк Я.Г. Новое в лечении гестоза: гипотеза. Пробл. беременности, 2001; 4: 42—45.
6. Helderman J.H., Goral S. Cyclosporin withdrawal: to be or not to be! *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 31—33.
7. Opelz G. Influence of treatment with cyclosporine, azathioprine and steroids on chronic allograft failure. *Kidney Int.* 1995; 48 (52): 89—92.

# Глава 32. Лимфогранулематоз и беременность

## Указатель описаний ЛС

**Алкилирующие ЛС**  
Дакарбазин

**ЛС растительного происхождения, включая алкалоиды**  
Винбластин

**Противоопухолевые антибиотики**  
Блеомицин  
Доксорубицин

**Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина, лимфома Ходжкина) — злокачественная опухоль, первично возникающая в лимфатических узлах (ЛУ).**

## Эпидемиология

Основной пик заболеваемости приходится на возраст 15—40 лет (в этой возрастной группе среди заболевших преобладают женщины), второй пик — на возраст старше 50 лет. В последние годы наличие второго пика стало подвергаться сомнению, т.к. при ретроспективном пересмотре гистологических ЛС и дополнительном иммуноферментном исследовании больных лимфогранулематозом старшей возрастной группы было выявлено большое число крупноклеточных неходжкинских лимфом.

## Классификация

Выделяют **4 гистологических варианта** лимфогранулематоза:

- с преобладанием лимфоцитов — встречается в 5—6% случаев;
- нодулярный склероз — 30—45% случаев:
  - со смешанно-клеточным составом;
  - с лимфоидным истощением (отмечается более тяжелое течение заболевания, чаще встречаются генерализованные формы);
- смешанно-клеточный вариант — 35—50% случаев;
- лимфоидное истощение — до 10% случаев.

Согласно международной клинической классификации выделяют следующие **стадии распространения лимфогранулематоза**:

- **стадия I** — поражение одной лимфатической зоны или структуры (I) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа/ткани (IE). К лимфатическим структурам относят ЛУ, селезенку, вилочковую железу, лимфатическое глоточное кольцо, червеобразный отросток, пейеровы бляшки;
- **стадия II** — поражение ЛУ двух областей и более по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа/ткани и регионарных ЛУ в сочетании или в отсутствие поражения других ЛУ по ту же сторону ди-

афрагмы (IIE). Для II стадии рекомендуется указывать число пораженных лимфатических областей, например II4;

- **стадия III** — поражение ЛУ или структур по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа/ткани (IIE), поражением селезенки (IIIS) или поражением того и другого (IIIES);
- **стадия IV** — диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с поражением ЛУ или без него или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (нерегинарных) ЛУ. Поражение печени и костного мозга — всегда IV стадия.

Символом «X» при всех стадиях обозначается массивное поражение ЛУ:

- для ЛУ узлов средостения — медиастинально-торакальный индекс (МТИ) (соотношение ширины средостения к ширине грудной клетки на уровне Th<sub>v-vi</sub> на стандартных прямых рентгенограммах) более 0,33;
- любые опухолевые массы диаметром более 10 см.

Наличие хотя бы одного из симптомов интоксикации (профузная потливость по ночам, повышение температуры тела выше 38° С не менее 3 дней подряд без признаков воспалительного процесса, снижение массы тела на 10% за последние 6 месяцев) обозначается символом «Б», а их отсутствие — символом «А». Зуд до расчесов не является симптомом интоксикации.

Для выбора тактики лечения дополнительно используют группу прогностических факторов — так называемые **факторы риска**, которые в большей или меньшей степени определяют прогноз заболевания:

- массивное поражение ЛУ средостения (МТИ > 0,33);
- поражение 3 областей ЛУ или более;
- ускорение СОЭ > 30 мм/ч при стадии Б и СОЭ > 50 мм/ч при стадии А;
- экстралимфатическое поражение в пределах, обозначаемых символом Е.

**Рецидивы** лимфогранулематоза разделяют на:

- ранние — возникшие в течение первых 12 месяцев после окончания лечения;
- поздние — возникшие более чем через 12 месяцев после окончания лечения.

## Этиология и патогенез

Этиология лимфогранулематоза до настоящего времени точно неизвестна.

Одним из предполагаемых этиологических факторов возникновения этого заболевания является вирус Эпштейна—Барр, однако сероположительная реакция на этот вирус отмечается всего у 50—70% пациентов со смешанно-клеточным вариантом заболевания и лишь в 10—42% — у пациентов с нодулярным склерозом.

Опухолевым субстратом лимфогранулематоза являются гигантские клетки Штернберга (Березовского—Штернберга или Штернберга—Рид), которые представляют собой малигнизированный клон клеток лимфоидного ряда, происходящих из зародышевого центра фолликулов ЛУ, и в 80% случаев являются В-лимфоцитами.

## Клинические признаки и симптомы

Клиническую картину лимфогранулематоза определяет преимущественное поражение того или иного органа или системы.

Основным и наиболее ранним симптомом является увеличение ЛУ.

Заболевание начинается чаще всего с поражения шейно-надключичных ЛУ. При пальпации увеличенные ЛУ безболезненны, не спаяны с кожей, плотнoэластической консистенции, могут образовывать крупные конгломераты.

Метастазирование происходит сначала лимфогенно в сопредельные ЛУ и лишь значительно позже — гематогенно в другие органы.

Селезенка вовлекается в патологический процесс в 25% случаев.

**Наиболее часто поражаются следующие органы:**

- легкие — 20—30% случаев;
- селезенка — 25% случаев;

- кости — 14—20% случаев.

Остальные органы: почки, молочные железы, яичники, щитовидная железа, центральная нервная система и др. — поражаются крайне редко (1—3% случаев).

Желудок всегда поражается вторично при прорастании из ретрогастральных ЛУ.

Поражение оболочек спинного мозга происходит при прорастании из близлежащих ЛУ по миелиновым оболочкам с образованием опухолевого инфильтрата, сдавливающего спинной мозг.

Приблизительно у 1/3 пациентов заболевание сопровождается **симптомами интоксикации**:

- повышением температуры тела;
- профузным потоотделением;
- снижением массы тела.

У 10—15% пациентов отмечается кожный зуд до расчесов, у очень небольшого числа больных — боли в пораженных ЛУ после приема алкоголя.

Синдром сдавления верхней полой вены отмечается только при очень резком увеличении ЛУ средостения.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз лимфогранулематоза устанавливают исключительно в том случае, если при гистологическом исследовании биоптата ЛУ найдены специфические многоядерные клетки Штернберга.

Для выбора адекватного объема терапии в объем **обязательного обследования** входят:

- пункция и последующая биопсия ЛУ (узел должен быть взят целиком), в сложных случаях с иммунофенотипированием;
- клинический анализ крови (изменения неспецифичны);
- биохимический анализ крови (определение уровня в сыворотке общего белка и щелочной фосфатазы);
- рентгенография легких в прямой и боковой проекциях (во время беременности используют специальный свинцовый фартук для защиты плода);

- в отсутствие изменений на стандартных рентгенограммах, а также при очень больших размерах ЛУ средостения у небеременных обязательно компьютерная томография средостения для исключения невидимых при обычной рентгенографии увеличенных ЛУ средостения в первом случае и поражения легочной ткани и перикарда во втором случае; у беременных в этих случаях выполняют УЗИ на аппаратах последнего поколения;
- УЗИ всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных ЛУ, печени и селезенки, щитовидной железы (при выраженном увеличении ЛУ шеи);
- трепанобиопсия подвздошной кости для исключения поражения костного мозга.

## Дифференциальный диагноз

Лимфогранулематоз необходимо дифференцировать от других лимфом и различных лимаденитов. Дифференциальную диагностику проводят на основании клинико-лабораторных данных.

Во всех сомнительных случаях или при первичном подозрении на опухолевый процесс обязательно гистологическое исследование биоптата ЛУ.

## Клинические рекомендации

В настоящее время существуют **3 метода лечения лимфогранулематоза**: химиотерапия, лучевая терапия и комбинированное лечение.

До недавнего времени выявление лимфогранулематоза во время беременности считалось абсолютным показанием к ее прерыванию вне зависимости от срока.

Однако в последнее десятилетие были опубликованы результаты нескольких исследований, показавших возможность лечения этого заболевания во время беременности с использованием химиопрепаратов, не проникающих через плацентарный барьер и не оказывающих выраженное мутагенное воздействие.

Тактика ведения беременных с впервые диагностированным лимфогранулематозом или его рецидивом зависит от срока беременности и особенностей клинического течения заболевания:

- при выявлении лимфогранулематоза в **I триместре** целесообразно прерывание беременности;
- во **II триместре** (если женщина настаивает на сохранении беременности) необходимо проведение химиотерапии. Прервать лечение следует за 3 недели до планируемых родов, чтобы избежать миелосупрессивного влияния лечения на кроветворную систему ребенка;
- в **III триместре** при хорошем самочувствии беременной и в отсутствие симптомов интоксикации, быстрого прогрессирования болезни и синдрома сдавления верхней полой вены предпочтительна и возможна выжидательная тактика и донашивание беременности до сроков, близким к срокам родов. Однако сразу после родов необходимо прерывать лактацию и начать лечение. В настоящее время большинство авторов считают возможным проводить химиотерапию и в последнем триместре беременности.

Отдельные клиники при I или II стадиях заболевания и при поражении только шейно-надключичных ЛУ применяют лучевую терапию.

Для лечения лимфогранулематоза во время беременности наиболее целесообразно применять следующую схему **полихимиотерапии**:

- Блеомицин в/в капельно 10 мг/м<sup>2</sup>  
в 1-й и 14-й день
- +
- Доксорубицин в/в капельно 25 мг/м<sup>2</sup>  
в 1-й и 14-й день
- +
- Винбластин в/в капельно 6 мг/м<sup>2</sup>  
в 1-й и 14-й день
- +
- Дакарбазин в/в струйно 375 мг/м<sup>2</sup>  
в 1-й и 14-й день.

Повторный курс проводят через 2 недели.

При I и II стадиях с благоприятным прогнозом необходимо использование не

менее 4 курсов химиотерапии, при остальных стадиях — не менее 6 курсов.

## Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — исчезновение опухоли.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможно мутагенное действие, миелосупрессивное влияние лечения на кроветворную систему ребенка.

## Прогноз

Как показал опыт ряда отечественных и зарубежных клиник, беременность и роды в период стойкой ремиссии лимфогранулематоза не отягощают прогноз заболевания.

Число рецидивов достоверно ниже (9%) в группе женщин, находившихся в полной ремиссии более 3 лет, но достигает 44% в группе женщин, рожавших в течение первых 3 лет после окончания лечения, что соответствует большей частоте рецидивов в эти сроки во всей популяции пациентов с лимфогранулематозом.

Таким образом, следует предупреждать женщин о нежелательности беременности в течение первых 3—5 лет после окончания лечения.

После родов женщинам, перенесшим лимфогранулематоз, показано более тщательное наблюдение в течение первых 3 лет.

Физическое развитие новорожденных, рожденных женщинами, находящихся как в стадии ремиссии, так и получающих лечение по поводу лимфогранулематоза во время беременности, их адаптация в первые дни неонатального периода не отличаются от таковых у детей, рожденных здоровыми матерями.

Реальная возможность выздоровления большого контингента пациенток молодого возраста и нормальное протекание у них в последующем беременности и родов

поставила перед врачами совершенно новую проблему — сохранение репродуктивной функции у больных этой категории, а следовательно — задачу защиты яичников от повреждающего действия химиопрепаратов, в первую очередь алкилирующих ЛС, и лучевой терапии.

Известно, что при облучении пахово-подвздошных областей у женщин аменорея наступает почти в 100%. Облучение парааортальных и паховых ЛУ также вызывает нарушение менструального цикла, но существенно реже. При применении полихимиотерапии, содержащей алкилирующие ЛС, аменорея наступает реже — в 76—83%, причем у 60% — транзиторная. Восстановление нормального цикла после полихимиотерапии происходит у 70% женщин моложе 20 лет, а в группе старше 30 лет — лишь у 20%. Применение схемы химиотерапии, описанной в «Клинических рекомендациях», редко вызывает аменорею у молодых больных.

С целью защиты яичников на весь курс химио- и лучевой терапии назначают гормональные ЛС, подавляющие овуляцию (низкодозированные КПК). В последние годы появились данные о том, что более эффективно в подобных ситуациях назначение агонистов ГнРГ.

## Литература

1. *Bailliere's. Clinical haematology. In: International practice and research Hodgkin's disease. V. Diehl, editor. Guest 1996.*
2. *Cancer: Principles & practice of oncology. 6<sup>th</sup> edition. V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001.*
3. *Hodgkin's disease. P.V. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl, editors. Philadelphia 1999.*
4. *The Lymphoma. Camellos G.P. Lister T.A., Sclar J.L., editors. Philadelphia 1998.*

## Глава 33. Невынашивание беременности

Угроза прерывания беременности .....	453
Привычное невынашивание беременности различного генеза .....	456

**Невынашивание беременности — самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель.**

Самопроизвольное прерывание беременности от зачатия до 22 недель называют **самопроизвольным абортom (выкидышем)**. Самопроизвольное прерывание беременности с 22-й по 37-ю неделю называют **преждевременными родами**. Дети при преждевременных родах считаются недоношенными.

Невынашивание беременности представляет собой одну из важнейших проблем практического акушерства. В настоящее время частота невынашивания беременности колеблется от 10 до 25%; в I триместре она может достигать 50%, во II триместре — 20%, в III триместре — 30%.

**Факторы риска невынашивания беременности:**

- **социально-биологические факторы:** низкое социально-экономическое положение (низкий доход, низкий уровень образования, недостаточное питание), работа, связанная с физическим напряжением, стрессы;
- **данные акушерско-гинекологического анамнеза:** возраст первородящей матери менее 16 и более 30 лет, преждевременные роды в анамнезе, отягощенный акушерский анамнез;
- **наличие экстрагенитальной патологии:** сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, бронхиальная астма, пиелонефрит, привычные интоксикации (прием алкоголя, курение), наркомания;
- **осложнения беременности:** многоплодие, многоводие, тазовое предлежание плода (преждевременные роды в 20% случаев), предлежание плаценты (преждевременные роды в 5 раз чаще), отслойка плаценты (преждевременные роды в 4 раза чаще), внутриматочная инфекция, внутриутробное инфицирование плода, гестоз.

**Угроза прерывания беременности** — повышение сократительной активности матки, которое потенциально может привести к отслойке плодного яйца и изгнанию его из полости матки.

**Привычное невынашивание** — самопроизвольное прерывание беременности 2 и более раз подряд.

# Угроза прерывания беременности

## Указатель описаний ЛС

### β-адреномиметики

Гексопреналин	
Гинипрал	...946
Сальбутамол	
Фенотерол	

### Гемостатические ЛС

Аминокапроновая кислота	
Аминометилбензойная кислота	
Транексамовая кислота	
Этамзилат	

### НПВС

Индометацин	
-------------	--

### Препараты магния

Магния лактат/пиридоксин	
Магне В6	...986
Магния оротат	
Магнерот	...987

### Седативные ЛС

Валерианы корневища с корнями	
Пустырника трава	

### Спазмолитические ЛС

Дротаверин	
Магния сульфат	
Папаверин	

### Транквилизаторы

Диазепам	
----------	--

Угроза прерывания в I триместре беременности	...453
Угроза прерывания во II и III триместрах беременности	...454

В ранние сроки (2—4 недели) самопроизвольные выкидыши более чем в 50% случаев обусловлены хромосомными аномалиями, поэтому не рекомендуется применять гормональные и иммунные методы терапии, когда причина выкидыша не ясна и не проводилось обследования женщины до беременности.

## Угроза прерывания в I триместре беременности

При угрозе прерывания в I триместре беременности необходимо срочно выполнить УЗИ для определения жизнеспособности эмбриона, т.к. нередко признаки угрозы появляются уже после его гибели.

### Седативная и антистрессовая терапия

Установив, что сердцебиение эмбриона есть, следует назначить пациентке комплексное обследование, а также физический и сексуальный покой, психотерапию, седативные ЛС:

Валерианы корневища с корнями, настойка, внутрь 1,5 мл (30 капель) 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или** Пустырника трава, настойка, внутрь 1,5 мл (30 капель) 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

±

Диазепам, 0,5% р-р, в/м 2 мл при стрессовых ситуациях.

Экспериментальные исследования показали, что **магний** обладает антистрессовым действием, и у принимающих его больных снижается интенсивность тревоги на 60%, что позволяет использовать препараты магния как базисную терапию всем пациенткам, вне зависимости от патогенетических механизмов привычного невынашивания. Магний при приеме внутрь оказывает не только седативный эффект и нормализует сон, но также снижает тонус матки, улучшает работу кишечника:

Магния лактат/пиридоксин 470 мг (содержит 48 мг магния)/5 мг внутрь 2 табл. 2 р/сут или 1 табл. утром, 1 табл. днем и 2 табл. на ночь, длительно **или**

Оротовая кислота, магниевая соль 500 мг (содержит 32,8 мг магния) внутрь 2 табл. 2 р/сут, длительно.



В отсутствие побочных эффектов препараты магния для приема внутрь могут применяться длительно, до ликвидации угрозы прерывания и в процессе всей беременности, для восполнения дефицита магния, который нередко сопровождает беременность.

Препараты магния следует с осторожностью использовать при артериальной гипотонии. Побочным действием пероральных препаратов магния является вздутие кишечника. В случае развития данного осложнения дозу ЛС следует уменьшить до нормализации функции кишечника.

### Спазмолитическая терапия

Помимо препаратов магния в I триместре беременности рекомендуется использовать **спазмолитические ЛС**:

*Дротаверин внутрь 40–80 мг  
2–3 р/сут, 2–20 сут **или***

*Папаверин, свечи, ректально 20 мг  
2–3 р/сут, 2–20 сут.*

**При выраженной боли** назначают:

*Дротаверин в/м 40–80 мг 2–3 р/сут,  
2–20 сут.*

Длительность применения спазмолитиков определяется клиническими проявлениями угрозы прерывания (боли внизу живота и/или пояснице) от 2–3 дней до 2–3 недель. Противопоказанием к назначению является лишь индивидуальная непереносимость.

### Угроза прерывания во II и III триместрах беременности

#### Спазмолитическая терапия

**При угрозе прерывания во II и III триместрах беременности** назначают:

*Магния сульфат, 25% р-р, в/в медленно  
или в/м 5–20 мл 1–2 р/сут,  
15–20 сут.*

Длительность лечения определяется клинической картиной угрозы прерывания и эффективностью применения ЛС.

#### Токолитическая терапия

Если угроза прерывания беременности возникает в поздние сроки, применяют

ЛС, направленные на снижение сократительной деятельности матки (токолитики), в частности, **β-адреномиметики**:

*Гексопреналин в/в струйно медленно  
10 мкг в 10 мл 0,9% р-ра натрия  
хлорида, затем 0,3 мкг/мин,  
длительность лечения определяют  
индивидуально **или***

*Сальбутамол в/в капельно 5 мг в 500 мл  
0,9% р-ра натрия хлорида со скоростью  
20–40 капель/мин,  
длительность лечения определяют  
индивидуально **или***

*Фенотерол в/в капельно 0,5 мг в 200 мл  
0,9% р-ра натрия хлорида  
со скоростью 15–20 капель/мин,  
длительность лечения определяют  
индивидуально.*

Длительность в/в введения токолитиков определяется степенью угрозы прерывания от 2–4 ч до 24 ч. Скорость введения ЛС (капельно или с помощью инфузомата) определяется его переносимостью (необходим контроль АД и ЧСС) и уровнем снижения сократительной деятельности матки. Пульс беременной не должен быть чаще 120 ударов в минуту.

В случае положительного эффекта за 20 минут до окончания инфузии начинают пероральное применение β-адреномиметиков:

*Гексопреналин внутрь 0,5 мг 8 р/сут,  
затем 0,5 мг 4–6 р/сут, не менее  
2 нед **или***

*Сальбутамол внутрь 4 мг 3–4 р/сут,  
не менее 2 нед **или***

*Фенотерол внутрь 5 мг 4–6 р/сут,  
не менее 2 нед.*

Гексопреналин характеризуется меньшими побочными проявлениями, чем фенотерол. Сальбутамол обладает той же эффективностью, но побочные эффекты выражены в меньшей степени, чем при приеме гексопреналина.

Селективные β-адреномиметики снижают амплитуду схваток и только затем тонус матки, поэтому являются ЛС выбора при лечении угрозы преждевременных родов с 26–27 недель беременности. На более ранних сроках беременности их применение менее эффективно.

Противопоказаниями к назначению β-адреномиметиков являются слабость, тахикардия, тремор, головная боль, тошнота, снижение АД. Эти ЛС проникают к плоду и оказывают тот же эффект: тахикардию, повышение уровня глюкозы в крови. При длительном применении β-адреномиметиков у новорожденных отмечаются проявления, сходные с диабетической фетопатией.

При угрозе прерывания во II и III триместрах беременности применяются также **НПВС**. При повышенном тоне матки индометацин является ЛС выбора, т.к., являясь ингибитором простагландина, снижает тонус матки:

*Индометацин ректально 50—100 мг  
1 р/сут, 7—9 сут (суммарная доза не  
должна превышать 1000 мг).*

Курс лечения можно повторить, но не ранее чем через 2 недели, т.к. у плода наблюдается кумулятивный эффект.

Индометацин проникает через плаценту, ингибирует синтез простагландина у плода, вызывает сужение артериального протока, однако в суммарной дозе до 1000 мг побочного действия на плод не наблюдается.

Противопоказаниями к приему индометацина являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. В случае применения индометацина возможно развитие таких побочных реакций, как головная боль, тошнота, слабость, но они менее выражены, чем при применении β-адреномиметиков.

## Кровоостанавливающая терапия

**При начавшемся аборте** для остановки кровотечения могут использоваться различные **кровоостанавливающие ЛС** (ингибиторы фибринолиза).

Транексамовая кислота обладает антифибринолитическим, противовоспалительным и ангиоаллергическим действием, не влияет на гемостаз, ее можно использовать в I триместре беременности:

*Транексамовая кислота в/в капельно  
5—10 мл (250—500 мг) в 200 мл 0,9%  
р-ра натрия хлорида 1—2 р/сут или  
в/м 2 мл (100 мг) 2—3 р/сут,  
до остановки кровотечения, затем  
внутри 250—500 мг 3 р/сут, 5 сут.*

Этамзилат является ангиопротектором, повышает устойчивость капилляров, нормализует их проницаемость, улучшает микроциркуляцию, не обладает гиперкоагуляционными свойствами:

*Этамзилат в/в или в/м 250—500 мг 2—  
3 р/сут, до остановки кровотечения,  
затем внутри 250 мг 3 р/сут, 5 сут.*

При кровотечении, обусловленном активацией фибринолиза и тромбоцитопенией, назначают аминотимбензойную кислоту:

*Аминотимбензойная кислота, 1% р-р,  
в/в 5—10 мл или в/м 10 мл до 3—  
4 р/сут, до остановки кровотечения.*

Использование данного ЛС противопоказано в I триместре беременности и при хронической форме ДВС. Возможны побочные реакции в виде тахикардии, головокружения, колебания АД, диспепсических нарушений.

Аминокапроновая кислота аналогична по действию аминотимбензойной кислоте, но менее эффективна:

*Аминокапроновая кислота в/в капельно  
4—5 г в 0,9% р-ре хлорида натрия,  
однократно (при необходимости  
повторное введение через 4 ч).*

Побочные эффекты аминокапроновой кислоты: артериальная гипотония, головокружение, тошнота.

В отсутствие эффекта можно вводить свежезамороженную плазму.

## Прерывание беременности

**При подтекании околоплодных вод** беременность при сроке до 25—26 недель сохранять нецелесообразно. Проводят медикаментозное и/или инструментальное опорожнение матки. При более поздних сроках возможна выжидательная тактика.

# Привычное невынашивание беременности различного генеза

## Указатель описаний ЛС

<b>Антиагреганты</b>	
Ацетилсалициловая кислота	
Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000	
Дипиридамол	
Пентоксифиллин	
<b>Антибактериальные ЛС</b>	
Амоксициллин/клавуланат	
Панклав	1008
Ранклав	1015
Ампициллин	
Джозамицин	
Вильпрафен	940
Карбенициллин	
Цефазолин	
Цефотаксим	
<b>Антикоагулянты</b>	
Гепарин натрий	
Далтепарин натрий	
Надропарин кальция	
Эноксапарин натрий	
Клексан	967
<b>Антиоксиданты, витамины и мембраностабилизаторы</b>	
Бенфотиамин	
Витамин Е	
Кальция пантотенат	
Оротовая кислота, калиевая соль	
Пиридоксин	
Поливитаминовые комплексы	
Компливит-Мама*	975
Элевит Пронаталь	1051
Рибофлавин	
Сложный органический препарат фосфора	
Тиоктовая кислота	
Фолиевая кислота	
<b>Гестагены</b>	
Дидрогестерон	
Дюфастон	953
Прогестерон	
Утрожестан	1035
<b>ГКС</b>	
Дексаметазон	
Метилпреднизолон	
Преднизолон	
<b>Гонадотропины</b>	
Гонадотропин хорионический	
<b>Иммуноглобулины</b>	
Иммуноглобулин человека нормальный	
Иммуноглобулин человека нормальный (IgG + IgA + IgM)	
<b>Иммуномодуляторы</b>	
Интерферон альфа-2b	
Виферон	941
Системные энзимы	
Вобэнзим	942
<b>ЛС для профилактики и лечения плацентарной недостаточности</b>	
Артишока листьев экстракт	
Хофитол	1047
Депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят	
Актовегин	936
Инозин	
Кокарбоксилаза	
Растворы аминокислот	
Троксерутин	
Янтарная кислота/лимонная кислота	
<b>Препараты для местного применения</b>	
Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат	
Мирамистин	994
Водорода пероксид	
Клотримазол	
Метронидазол/миконазол	
Нео-Пенотран	1001
Неомицина сульфат/ полимиксина В сульфат/ нистатин	
Полижинакс	1014
Нитрофурал	
Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон	
Тержинан	1030
Хлоргексидин	
Гексикон	945
Хлоринальдол/метронидазол	
<b>Эстрогены</b>	
Эстрадиол	

Привычное невынашивание эндокринного генеза	.....
Неполноценная лютеиновая фаза	.....
Гиперандрогения	.....
Истмико-цервикальная недостаточность	.....
Привычное невынашивание аутоиммунного генеза.	
Антифосфолипидный синдром	.....
Привычное невынашивание беременности инфекционного генеза	.....
Привычное невынашивание беременности при пороках развития матки	.....
Профилактика плацентарной недостаточности	.....

## Привычное невынашивание — это самопроизвольное прерывание беременности 2 и более раз подряд.

Частота привычного невынашивания в популяции составляет от 2 до 5%.

Наиболее частыми причинами привычного невынашивания являются:

- хромосомные аномалии;
- эндокринные нарушения;
- патология матки (истмико-цервикальная недостаточность, пороки развития, синехии);
- иммунологические нарушения;
- тромбофилические нарушения;
- инфекционные заболевания.

## Привычное невынашивание эндокринного генеза

К эндокринным причинам невынашивания относятся неполноценная лютеиновая фаза (НЛФ) и гиперандрогения.

## Неполноценная лютеиновая фаза

При НЛФ гормонального генеза наблюдается снижение выработки прогестерона во вторую фазу менструального цикла. Полагают, что одной из причин формирования НЛФ является гипоэстрогения на этапе селекции доминантного фолликула, что ведет к снижению овуляторного пика ЛГ и уровня эстрадиола, а также к замедлению темпов развития преовуляторного фолликула. Уменьшение продукции эстрадиола обуславливает и неполноценную продукцию прогестерона, отсутствие должной секреторной трансформации эндометрия.

Для диагностики НЛФ ежедневно измеряют ректальную температуру на протяжении нескольких циклов, определяют уровни гормонов на 7—8-й день и 22—23-й день менструального цикла или на 4-й день после подъема ректальной температуры.

В качестве подготовки к беременности пациенток, страдающих привычным невынашиванием, обусловленным НЛФ, используют циклическую комбинированную гормональную терапию эстрогенами и гестагенами, проводят стимуляцию овуляции кломифеном, хорионическим гонадотропином.

### Терапия гестагенами

Во время беременности гестагены применяют в I триместре, а точнее, до 16-й недели беременности, т.е. до окончания формирования плаценты. На фоне лечения гестагенами улучшается рост и развитие миометрия, его васкуляризация. Гестагены нейтрализуют действие окситоцина, снижают синтез простагландинов, блокируют клеточный иммунный ответ путем синтеза прогестерон-индуцированного блокирующего фактора, протеинов, вызывающих апоптоз естественных киллеров:

*Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут, до 16—20-й нед беременности или*

*Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут или интравагинально 100 мг 2—3 р/сут, до 16—20-й нед беременности.*

Натуральный микронизированный прогестерон может применяться интравагинально, перорально и комбинированно, однако системные эффекты более выражены при пероральном применении ЛС. Натуральный прогестерон принимает участие в регуляции сна, обладая мягким седативным действием. Поэтому в тех случаях, когда показана терапия гестагенами, у беременных с повышенной раздражительностью и нарушениями сна он может быть ЛС выбора.

### Терапия гонадотропинами

Для нормального протекания беременности при низком уровне ХГ, гипоплазии хориона целесообразно вводить поддерживающие дозы экзогенного хорионического

гонадотропина, т.к. он не только влияет на яичники, стимулируя продукцию половых гормонов, но и обладает прямым действием на эндометрий, повышая его рецептивность и способствуя децидуализации:

*Хорионический гонадотропин в/м*

*1000—5000 МЕ 2—3 р/нед, до 16-й нед беременности.*

## Гиперандрогения

**Гиперандрогения** представляет собой патологическое состояние, обусловленное изменением секреции и метаболизма гормонов. Выделяют надпочечниковую, яичниковую и смешанную формы гиперандрогении.

**Надпочечниковая гиперандрогения** — это ведущий фактор невынашивания у 30% женщин с гиперандрогенией. Диагноз, помимо видимых проявлений маскулинизации, устанавливается на основании повышенного уровня 17-гидроксипрогестерона (дефицит 21-гидроксилазы) и ДГЭА-С (дефицит 3 $\beta$ -ол-дегидрогеназы) в крови.

**При повышенном уровне 17-гидроксипрогестерона** назначают дексаметазон. Доза подбирается индивидуально под контролем 17-кетостероидов в моче и зависит от степени тяжести гиперандрогении:

*Дексаметазон внутрь после ужина*

*0,125—0,5 мг/сут 1 р/сут, до конца беременности.*

**При адено-генитальном синдроме с нормальным уровнем 17-гидроксипрогестерона и повышенном уровне ДГЭА-С** терапию дексаметазоном можно проводить только до 16-й недели беременности (считая с овуляции):

*Дексаметазон внутрь после ужина*

*0,125—0,5 мг/сут 1 р/сут, до 16-й нед беременности.*

Назначать ЛС прогестеронового ряда не следует, т.к. у таких пациенток, как правило, наблюдается гиперпрогестеронемия. Необходимо наблюдение за шейкой матки, поскольку у  $2/3$  беременных с адено-генитальным синдромом, в т.ч. при стертых проявлениях, наблюдается ИЦН.

**Яичниковая гиперандрогения (СПКЯ)** выявляется только у 12,1% женщин, об-

ращающихся по поводу невынашивания беременности.

Подготовка к беременности пациенток с СПКЯ, имеющих избыточную массу тела, начинается с выполнения рекомендаций по снижению веса с помощью рационального питания и физических упражнений.

Во вторую фазу цикла начинают прием **гестагенов**:

*Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 2–3 цикла **или***

*Прогестерон внутрь 100 мг 2–3 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 2–3 цикла.*

Затем назначают **дексаметазон**:

*Дексаметазон внутрь после ужина 0,125–0,5 мг 1 р/сут, до нормализации уровня 17-кетостероидов.*

При необходимости проводят стимуляцию овуляции кломифеном, хорионическим гонадотропином.

С наступлением беременности дексаметазон может быть отменен либо терапия продолжается вплоть до 16-й недели беременности в дозе не более 0,5 мг/сут:

*Дексаметазон внутрь после ужина 0,125–0,5 мг/сут 1 р/сут, до 16-й нед беременности.*

Дополнительно, при отсутствии индивидуальной непереносимости, назначают **гестагены**:

*Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут, до 16–20-й нед беременности **или***

*Прогестерон внутрь 100 мг 2–3 р/сут или интравагинально 200 мг 2–3 р/сут, до 16–20-й нед беременности.*

Современные гестагены не обладают андрогенным и анаболическим эффектами, не оказывают вирилизующего действия на плод.

Особенностью ведения беременности у пациенток со **смешанной гиперандрогенией** является прием дексаметазона до 35–36-й недели:

*Дексаметазон внутрь после ужина 0,125–0,5 мг/сут 1 р/сут.*

Параллельно назначают гестагены по вышеуказанным схемам. Терапия гестагенами показана при относительной гиперандрогении (отношение эстради-

ол/прогестерон больше 1,5). Если отношение эстрадиол/прогестерон меньше 1,5, терапию гестагенами можно не проводить. Прием гестагенов прекращают в 16 недель беременности.

**Дополнительное лечение** включает:

- контроль состояния шейки матки, т.к. возможно развитие ИЦН;
- профилактику плацентарной недостаточности (см. ниже);
- витамины.

## Истмико-цервикальная недостаточность

Основной метод лечения — хирургическая коррекция ИЦН путем наложения кругового или П-образных швов на шейку матки.

## Антибактериальная терапия

Дополнительно для лечения и профилактики инфекционных осложнений применяют антибиотики, разрешенные к применению в акушерской практике, желателно с учетом чувствительности микроорганизмов:

*Амоксициллин/клавуланат внутрь 325–625 мг 3 р/сут, 7–9 сут **или***

*Ампициллин внутрь или в/м 500 мг 3 р/сут, 5–7 сут **или***

*Джозамицин внутрь 500 мг 3 р/сут, 9–14 сут **или***

*Карбенициллин в/м 1 г 3 р/сут, 5–7 сут **или***

*Цефазолин в/м 1 г 3 р/сут, 5–7 сут **или***

*Цеффиксим внутрь 400 мг 1 р/сут, 7 сут **или***

*Цефотаксим в/м 1 г 3 р/сут, 5–7 сут.*

## Энзимотерапия

Лечение антибиотиками проводят в сочетании с системной **энзимотерапией**:

*Системные энзимы внутрь за 40–45 мин до еды 3–5 табл. 3 р/сут, 2–3 нед.*

## Терапия ЛС для местного применения

В сочетании с антибиотиками применяют **местные антисептики** для обработки влагалища и швов и **противомикробные ЛС**:

Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат, 0,01% р-р, интравaginaльно 50—100 мл 1 р/сут, 5—7 сут **или**

Водорода пероксид, 3% р-р, интравaginaльно 50—100 мл 1 р/сут, 5—7 сут **или**

Клотримазол интравaginaльно 100 мг 1 р/сут, 6—10 сут **или**

Метронидазол/миконазол интравaginaльно 100 мг 1 вагинальная табл. 1 р/сут, 6—10 сут **или**

Нитрофураил, 0,02% р-р, интравaginaльно 50—100 мл 1 р/сут, 5—7 сут **или**

Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон интравaginaльно 1 вагинальная табл. 1 р/сут, 6—10 сут **или**

Хлорексидин, 0,2% р-р, интравaginaльно 50—100 мл 1 р/сут, 5—7 сут **или**

Хлоргексидол/метронидазол интравaginaльно 100 мг/250 мг 1 вагинальная табл. 1 р/сут, 6—10 сут.

Иммуноглобулин человека нормальный (Ig G + Ig A + Ig M)/интерферон альфа-2b, свечи, ректально 1 свеча 2 р/сут, 10 сут.

Используют также **аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения:**

Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валлил-тирозил-аргинин, 0,005% р-р, в/м 1 мл 1 р/сут, 5—10 сут.

**Дополнительное лечение** включает:

- средства, снижающие сократительную деятельность матки;
- профилактику плацентарной недостаточности;
- витамины.

### Привычное невынашивание аутоиммунного генеза. Антифосфолипидный синдром

Подозрение на наличие первичного антифосфолипидного синдрома (АФС) может возникнуть при таких данных анамнеза пациентки: привычное невынашивание беременности, эпизоды тромбофилических осложнений, предшествующие беременности с задержкой развития плода, раннее начало токсикоза второй половины беременности, осложнения в виде отслойки нормально расположенной плаценты, отслойка хориона.

Методом выбора в лечении тромбофилических осложнений является **плазмаферез**.

### Терапия ГКС

Вопрос о целесообразности использования ГКС при лечении женщин с АФС вызывает наибольшие споры. Многие исследователи считают нецелесообразным использование ГКС из-за их побочных действий. Однако антигела, вызывающие тромбофилические нарушения (относятся к иммуноглобулинам IgG), проникают к плоду и оказывают на него тот же эффект, что и на мать. В связи с этим для снижения риска тромбофилических осложнений у плода показан прием ГКС, но дозы их меньше, чем при системных заболеваниях:

Метилпреднизолон внутрь после завтрака 4 мг 1—2 р/сут, длительно **или**

### Иммунотерапия

Иммуноглобулины показаны **при острых вирусных инфекциях или рецидивах вирусных заболеваний:**

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 2,5—5 г 1 раз в 2—3 сут, 2—3 раза **или**

Иммуноглобулин человека нормальный (Ig G + Ig A + Ig M) в/в капельно 100—200 мл 1 раз в 2—3 сут, 2—3 раза.

Противопоказаниями к применению иммуноглобулинов являются индивидуальная непереносимость, низкий уровень иммуноглобулинов А.

К побочным эффектам иммуноглобулинов относятся познabливание, головная боль, повышение температуры. Для снятия или уменьшения побочных реакций используют антигистаминные ЛС, метамизол натрий, чай, соки.

**Препараты рекомбинантных интерферонов** оказывают противовирусное, иммуномодулирующее действие, усиливают действие антибиотиков:

Интерферон альфа-2b, свечи, ректально 500 000 МЕ 2 р/сут, 10 сут **или**



*Преднизолон внутрь после завтрака  
5 мг 1–2 р/сут, длительно.*

Доза и длительность терапии определяются индивидуально с учетом срока беременности, активности ВА или анти-ХГ антител и степени выраженности тромбофилических нарушений. Отменяют ГКС постепенно, при АФС — через 7–10 суток после родов под контролем гемостаза, при анти-ХГ антителах — сразу после родов.

### **Терапия АС, улучшающими реологические и коагуляционные свойства крови**

При повышении агрегации тромбоцитов используют антиагреганты и/или антикоагулянты.

Из **антиагрегантных ЛС** наиболее часто и с наибольшим успехом используется ацетилсалициловая кислота:

*Ацетилсалициловая кислота внутрь  
после еды 100 мг 1 р/сут, до 7–9 сут  
до планируемого родоразрешения.*

В I триместре при явлениях угрозы прерывания беременности назначать ацетилсалициловую кислоту нецелесообразно, т.к. она ингибирует агрегацию тромбоцитов на 7–9 суток; поэтому в случае выкидыша возможно кровотечение. Прекращать прием ацетилсалициловой кислоты следует не позднее 7–9 суток до родоразрешения. Длительность приема определяется с учетом состояния тромбоцитарного звена гемостаза.

Дипиридамол — один из наиболее часто используемых антиагрегантов второго класса. Он подавляет активность фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы, активирует аденилатциклазу, что способствует накоплению цАМФ в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, вызывает ее расслабление и предотвращает агрегацию, адгезию тромбоцитов:

*Дипиридамол внутрь 25 мг 3 р/сут,  
до 24 ч до планируемого  
родоразрешения.*

Длительность лечения подбирается индивидуально с учетом выраженности нарушений тромбоцитарного звена гемостаза. Дипиридамол улучшает микро-

циркуляцию, усиливает ангиогенез, обладает иммуномодулирующим эффектом. Прекращать прием ЛС необходимо за 24 ч до родоразрешения. Побочные эффекты включают слабость, тошноту, снижение АД.

Возможно применение пентоксифиллина:

*Пентоксифиллин в/в или внутрь  
200–400 мг 2–3 р/сут, длительно.*

При введении пентоксифиллина нередко отмечается головная боль.

К третьей группе антиагрегантных ЛС относятся мембраностабилизирующие ЛС, такие как декстраны:

*Декстран, средняя молекулярная масса  
30 000–40 000 в/в капельно 400 мл  
2–3 р/сут, 1 раз в 2 сут.*

Их назначение часто сочетается с применением гепарина. Нередки побочные явления: головная боль, познабливание.

К **антикоагулянтам**, которые можно использовать в акушерской практике, относятся гепарин натрий и низкомолекулярные гепарины. Длительность лечения и дозы определяются индивидуально с учетом тяжести АФС, синдрома анти-ХГ и выраженности тромбофилических нарушений:

*Гепарин в/в капельно 5000–15 000 ЕД  
в 0,9% р-ре хлорида натрия или п/к  
5000 ЕД 2–3 р/сут, длительно.*

При лечении гепарином необходим контроль уровня тромбоцитов и уровня АТ III. При снижении этих показателей возможно развитие гепарин-индуцированных тромбозов.

**ЛС выбора при лечении тромбофилических нарушений являются низкомолекулярные гепарины:**

*Далтепарин натрий п/к 2500–5000 ЕД  
1 р/сут (в I триместре) или  
2 р/сут (во II и III триместрах),  
длительно **или***

*Надропарин кальций п/к 0,3 мл  
1 р/сут (в I триместре) или 0,3 мл  
2 р/сут (во II и III триместрах),  
длительно **или***

*Эноксапарин натрий п/к 0,3–0,6 мл  
1 р/сут, длительно.*

Длительность лечения низкомолекулярными гепаринами подбирается индивидуально под контролем гемостазиограммы.

## Иммунотерапия

По показаниям могут применяться препараты иммуноглобулинов:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 400 мкг/кг 1 раз в 4 нед, до окончания беременности.

Дополнительное лечение включает:

- профилактику плацентарной недостаточности;
- профилактику активации вирусной инфекции.

## Привычное невынашивание беременности инфекционного генеза

При обострении хронической вирусной инфекции проводят комплексное лечение.

## Иммунотерапия

Назначают иммуноглобулины в сочетании с системными энзимами и интерферонами:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 2,5–5 г 1 раз в 2–3 сут, 2–3 раза **или**

Иммуноглобулин человека нормальный (Ig G + Ig A + Ig M) в/в капельно 100–200 мл 1 раз в 2–3 сут, 2–3 раза

+

Системные энзимы внутрь за 40–45 мин до еды 3 табл. 3 р/сут, 2 нед

±

Интерферон альфа-2b, свечи, ректально 500 000 МЕ 2 р/сут, 10 сут **или**

Иммуноглобулин человека нормальный (Ig G + Ig A + Ig M)/интерферон альфа-2b, свечи, ректально 1 свеча 2 р/сут, 10 сут.

Можно также использовать аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения:

Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин, 0,005% р-р, в/м 1 мл 1 р/сут, 5–10 сут.

## Метаболическая терапия и витаминотерапия

Назначают комплексы метаболической терапии курсами по 5 дней с перерывами в 10 дней.

**I комплекс** (5–6 суток с 8–9-го по 13–14-й день менструального цикла):

Бенфотиамин внутрь 0,01 г 3 р/сут, 5–6 сут **или**

Кокарбоксилаза в/м 100 мг 1 р/сут, 5–6 сут

+

Рибофлавин внутрь 10 мг 1 р/сут **или** в/м 1 мл 1% р-ра 1 р/сут, 5–6 сут

+

Кальция пантотенат внутрь 0,1 г 3 р/сут, 5–6 сут

+

Липовая кислота внутрь 0,025 г 3 р/сут, 5–6 сут

+

Витамин Е внутрь 0,1 г 3 р/сут, 5–6 сут.

**II комплекс** (с 15-го по 22-й день менструального цикла):

Инозин внутрь 200 мг 3 р/сут, 8 сут

+

Пиридоксин внутрь 0,01 г 3 р/сут, 8 сут

+

Фолиевая кислота внутрь 0,01 г 3 р/сут, 8 сут

+

Сложный органический препарат фосфора (смесь кальциевых и магниевых солей инозитфосфорных кислот) внутрь 0,25 г 3 р/сут, 8 сут

+

Оротовая кислота, калиевая соль внутрь до еды 0,5 г 3 р/сут, 8 сут

+

Витамин Е внутрь 0,1 г 3 р/сут, 8 сут.

## Привычное невынашивание беременности при пороках развития матки

При гипоплазии матки и/или хориона в сочетании с гестагенными ЛС может быть назначен 17-β-эстрадиол:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут, до 16–20-й нед беременности **или**

Прогестерон внутрь 100 мг 2–3 р/сут, до 16–20-й нед беременности

+



+

*Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут,  
до 9—10-й нед беременности.*

При миомах матки, эндометриозе, пороках развития матки, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите, при гипоплазии хориона в I триместре также назначается терапия гестагенами.

## Профилактика плацентарной недостаточности

Профилактика плацентарной недостаточности у пациенток с привычной потерей плода в анамнезе должна начинаться до беременности путем выявления причин невынашивания, оценки состояния репродуктивной системы супругов и рациональной подготовки с учетом выявленных нарушений.

Профилактика плацентарной недостаточности в I триместре помимо лечения основной патологии, обуславливающей невынашивание, включает:

*Депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят в/в капельно 5 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1 р/сут, 5—10 сут или внутрь 200 мг 3 р/сут, 30 сут*

+

*Троксерутин внутрь 1 табл. 3 р/сут, 30 сут*

+

*Артишока листьев экстракт 1 табл. 3 р/сут, 30 сут*

+

*Поливитамины внутрь 1 табл. 1 р/сут, 30 сут.*

Назначают также комплексы **метаболической терапии** курсами по 5 дней с перерывами в 10 дней.

При артериальной гипотонии показано назначение комбинированного ЛС, содержащего янтарную и лимонную кислоты, которое повышает АД в среднем на 10 мм рт. ст.:

*Янтарная кислота/лимонная кислота  
1 табл. 2 р/сут (утром и днем),  
10 сут с перерывом 10 сут.*

**Во II и III триместрах** беременности помимо лечения основных причин невынашивания может быть рекомендована терапия в чередующем режиме:

*Депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят в/в капельно 5 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1 раз в 2 сут, 5 сут*

+

*Гексобендин/этамиван/этофиллин в/в капельно 2 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1 раз в 2 сут, 5 сут.*

**Для лечения гипотрофии плода** применяются:

*Р-ры аминокислот в/в капельно 500 мл, 1 р/сут, 5—10 сут.*

При недостаточной эффективности терапии плацентарной недостаточности может быть рекомендован **плазмаферез**. При проведении плазмафереза используются коллоидные растворы — гидроксипроксиэтилкрахмал; декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000; альбумин; поливидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат и др.



## Виферон — базисный препарат иммунокорректирующей терапии в акушерстве

Нарушение функционирования системы интерферона (ИФН) у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями (ИВЗ), значительная частота перинатальных осложнений, в т.ч. внутриутробной инфекции (ВУИ), ассоциированных с нарушением интерфероногенеза, недостаточная эффективность традиционных методов лечения вирусных и смешанных инфекций являются несомненным основанием для разработки вопросов интерферонотерапии в акушерстве.

Современная концепция применения препаратов ИФН содержит следующие положения. С иммунобиологической точки зрения препараты ИФН рассматриваются прежде всего как иммуномодуляторы, влияющие на процессы дифференцировки, рекрутирования, функциональную активность эффекторных клеток иммунной системы, а также эффективность иммунного распознавания антигена и усиление фагоцитарной и цитолитической функций.

Разовые дозы ИФН при инфекционных заболеваниях определяются спецификой патологического процесса и должны быть достаточными для проявления иммуностимулирующего и корректирующего влияния ИФН. Чтобы исключить развитие явлений рефрактерности эффекторных клеток к действию ИФН, системное введение препарата должно быть прерывистым.

Препаратом выбора для проведения интерферонотерапии у беременных явился генно-инженерный  $\alpha$ -2В интерферон — **Виферон**, ассоциированный с антиоксидантами — аскорбиновой кислотой и токоферола ацетатом. Исследование фармакокинетики препарата Виферон по изменению концентрации сывороточного ИФН, а также анализ

почасового изменения способности лейкоцитов к продукции  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН позволило выявить дополнительный эффект-активацию эндогенной системы интерферона и подтвердить целесообразность назначения препарата Виферон 2 раза в сутки с 12-часовым промежутком. Беременным с гестозом с целью исключения передозировки препарата с учетом значительной концентрации сывороточного ИФН и кратковременной активацией  $\gamma$ -функции системы ИФН Виферон-1 и Виферон-2 следует назначать 1 раз в сутки.

Изучение фенотипической характеристики лимфоцитов в процессе виферонотерапии позволило выявить дозозависимость эффектов Виферона. Так, 5-дневный курс характеризовался нормализацией иммунорегуляторного индекса, 10-дневный курс — снижением относительного содержания В-лимфоцитов, 15-дневный курс — увеличением относительного содержания натуральных киллеров, а в конце беременности — ростом Т-цитотоксических лимфоцитов (%). Таким образом, 15-дневный курс Виферона может быть рекомендован только при индивидуальной иммунокоррекции. При исследовании продукции иммуноглобулинов основных классов на фоне использования Виферона-1 (по 1 свече 2 раза в сутки 5 дней, 2 курса с 5-дневным промежутком) отмечено увеличение IgG при исходно сниженном уровне (с 7,9 до 11,5 г/л), что сопровождалось положительной динамикой продукции эмбриотропных антигенов. При повышенном уровне IgG, высоких концентрациях антифосфолипидных антител назначение Виферона-2 (по 1 свече 2 раза в день 10 дней) приводило к снижению указанных показателей, увеличились показатели фагоцитарной активности лейкоцитов, включая индекс завершенности

фагоцитоза, осуществлялся полноценный интерферонкорректирующий, противовирусный эффект.

Динамическое исследование гормонов фетоплацентарного комплекса, УЗИ с использованием доплерографии, клинические наблюдения в течение 12 лет свидетельствуют о безопасности инфузионной терапии у беременных. Выявленная дозозависимость эффектов позволяет программировать эффект лечения.

Использование инфузионной терапии в комплексе лечебно-профилактических мероприятий (более 1500 наблюдений) позволяет уменьшить частоту осложнений беременности в два раза, в т.ч. угрозы прерывания беременности — на 30%, гестозов — на 21%, многоводия — почти в три раза

(с 38,5 до 13,5%), маловодия — также почти в три раза (с 19,2 до 6,7%), гемодинамических нарушений в системе плодово-плацентарного кровообращения — с 30,8 до 9,2%, изменений плодового кровотока — с 22 до 4,5%. Общая частота задержки внутриутробного развития плода на фоне использования патогенетически обоснованной методики использования препарата снижена с 25,2 до 13,3%, при этом ЗВУР плода II—III степени встречается на 20% реже.

Перинатальная смертность за последние 5 лет снижена с 11,2 до 4,3%, сокращена доля внутриутробных инфекций в структуре причин перинатальной смертности преимущественно за счет врожденных пневмоний, частота которых уменьшена с 10 до 3%.



## Дюфастон в решении проблем бесплодия и невынашивания беременности

Проблема бесплодия в настоящее время относится к числу самых актуальных проблем в мире. По данным ВОЗ, частота бесплодных браков у различных этнических групп составляет 3—23% и имеет тенденцию к увеличению [1]. В России она достигает 15—20%. До 40% случаев бесплодия обусловлены эндокринными нарушениями у женщин. Эндокринные нарушения часто приводят к невынашиванию беременности, в т.ч. привычным выкидышам, и преждевременным родам. Последние, в свою очередь, являются основной причиной заболеваемости и смертности новорожденных. Они обуславливают 75—95% всех неонатальных смертей, не связанных с врожденными уродствами, а у 10—15% выживших новорожденных приводят к существенным осложнениям. Таким образом, выявление и лечение эндокринных нарушений, приводящих к неблагоприятным исходам беременности, имеет важное медицинское и социальное значение.

Частота эндокринного бесплодия, по данным различных авторов, колеблется от 4 до 40%. Широко распространенной патологией (18—25%) является невынашивание беременности, причем не менее чем в 40% случаев ее причиной является недостаточное образование прогестерона желтым телом. О значении прогестерона в сохранении беременности свидетельствует и тот факт, что риск ее самопроизвольного прерывания значительно уменьшается в период, когда начинается преобладать «плацентарный» синтез гормона: с 25% на 5—6-й неделе до 2% после 14 недель гестации [2]. Важными причинами нарушения фертильности и привычного выкидыша являются хронический воспалительный процесс в полости матки, сопровождающийся повышением уровня

иммунокомпетентных клеток и нарушением баланса регуляторных и провоспалительных цитокинов, и эндометриоз. Прогестерон, по-видимому, принимает участие и в регуляции этих процессов.

Гипофункция желтого тела или НЛФ, сопровождающаяся недостаточностью прогестерона, клинически проявляется бесплодием, угрозой невынашивания беременности, предменструальным синдромом, мастопатией или циклической мастодинией, гиперпластическими процессами и другой патологией. Таким образом, терапия прогестероном показана при многих гинекологических заболеваниях.

Эндогенный прогестерон оказывает разнообразные эффекты, однако главным из них является ежемесячная подготовка половых органов женщины к беременности. Он вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации, способствует росту и развитию миометрия и его васкуляризации, поддерживает миометрий в состоянии покоя путем нейтрализации действия окситоцина и снижения синтеза простагландинов. Прогестерон усиливает пролиферацию и секреторную активность желез эндометрия, вызывая увеличение в секрете концентрации липидов и гликогена, необходимых для развития эмбриона. Он является предшественником стероидных гормонов плода (эстрогенов, андрогенов и некоторых гормонов коры надпочечников).

В период беременности прогестерон играет крайне важную роль в угнетении опосредованной через Т-лимфоциты реакции отторжения плода. Доказано, что под его влиянием иммунокомпетентные клетки синтезируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (PIBF). Этот фактор увеличивает продукцию ре-

гуляторных цитокинов и, напротив, блокирует продукцию провоспалительных цитокинов.

Необходимость применения прогестерона для поддержки второй фазы менструального цикла при лечении угрожающего невынашивания беременности, а также при контролируемой овариальной гиперстимуляции в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не вызывает сомнения. Показан положительный эффект прогестерона при лечении бесплодия, обусловленного синдромом поликистозных яичников или повышенной секрецией ЛГ, и при подготовке к беременности женщин с привычным невынашиванием.

В настоящее время большая часть применяемых в клинической практике лекарственных средств с прогестероноподобным действием являются производными 19-нортестостерона (норэтистерон, норэтинодрел, левоноргестрел и др.). Препараты данной группы способны вызывать выраженные антигонадотропные и метаболические эффекты. Для них характерно наличие андрогенного действия, приводящего к маскулинизации плода женского пола, нарушениям функций печени и липидного профиля крови. По данным экспериментальных и клинических исследований, производные 19-нортестостерона являются потенциально тератогенными, в связи с чем их применение в период беременности противопоказано... Препараты другой группы (ципротерона ацетат, МПА, мегестрол ацетат и др.) являются структурными производными прогестерона, однако их клинические характеристики очень различны и обладают различными клиническими влияниями (так, ципротерона ацетат обладает антиандрогенным эффектом, МПА — глюкокортикоидным остаточным влиянием), что исключает их применение во время беременности.

Исключение составляет дидрогестерон (**Дюфастон**), являющийся ретро-изомером натурального женского прогестерона растительного происхождения.

Молекулярная структура дидрогестерона почти идентична структуре природ-

ного прогестерона. Пространственные структурные отличия обуславливают повышение биодоступности дидрогестерона по сравнению с природным прогестероном при приеме внутрь и отсутствие метаболитов с андрогенной или эстрогенной активностью. По гестагенной активности дидрогестерон в 10—30 раз превышает пероральный естественный прогестерон. Благодаря селективному влиянию на прогестероновые рецепторы он обеспечивает полную секреторную активность эндометрия, но в отличие от естественного гормона не обладает антиандрогенной активностью. Дидрогестерон также не влияет на активность гипоталамо-надпочечниковой системы и не вызывает атрофию надпочечников.

Препарат безопасен как для плода, так и для матери. В отличие от ряда других гестагенов, он не вызывает маскулинизацию половых органов плода женского пола и феминизацию половых органов плода мужского пола, не оказывает эстрогенного действия на влагалище и матку матери и плода женского пола, не приводит к прибавке массы тела, снижению либидо, огрубению голоса, появлению акне и гирсутизма у женщин, существенно не влияет на свертываемость крови, толерантность к глюкозе и липидный профиль крови. Он также не вызывает сонливости и хорошо переносится женщинами.

Безопасность Дюфастона доказана не только в клинических исследованиях, но и в реальной медицинской практике, где он широко применяется уже на протяжении 40 лет. Препарат зарегистрирован в 90 странах мира и в настоящее время является одним из наиболее часто назначаемых гестагенов в Европе, включая Россию [3]. С момента его появления на международном фармацевтическом рынке в начале 1960-х гг. его получили более 28 млн женщин, а более 7 млн человек подверглись воздействию дидрогестерона внутриутробно. При этом случаев тератогенного действия, связанных с применением препарата, не зарегистрировано [4].

К достоинствам дидрогестерона относятся и отсутствие в терапевтических дозах подавляющего действия на овуляцию. При применении препарата у женщин с эндометриозом и бесплодием наблюдались многочисленные случаи зачатия в период лечения.

Предложенный исходно для лечения менструальных расстройств и коррекции гормональных нарушений (НЛФ, гиперандрогения и др.) дидрогестерон впоследствии зарекомендовал себя эффективным средством при угрозе прерывания беременности на ранних сроках, контролируемой овариальной гиперстимуляции в программах ЭКО и для подготовки к беременности женщин с привычным невынашиванием. Он также является важным компонентом терапии бесплодия, связанного с поликистозом яичников или повышенной секрецией ЛГ.

Эффективность дидрогестерона по данным показаниям показана в зарубежных и отечественных исследованиях, включая двойные слепые рандомизированные контролируемые клинические испытания. В последние годы доказано наличие у препарата иммунокорректирующего действия. Установлено, что Дюфастон модулирует иммунный ответ беременной женщины и предотвращает отторжение плода путем стимуляции прогестероновых рецепторов, приводящей к индукции PIBF [5]. С этим механизмом связывают высокую эффективность препарата в терапии угрозы прерывания беременности и профилактики плацентарной недостаточности. Для лечения угрозы прерывания беременности дидрогестерон успешно применяется в широкой медицинской практике на протяжении нескольких десятилетий. По результатам российского исследования его использование в составе комплексной терапии при угрозе прерывания беременности позволяет в два раза снизить частоту преждевременных родов (10,4% против 20,0%) [6]. Дидрогестерон является одним из оптимальных средств для лечения бесплодия у женщин с недостаточностью желтого тела [7], т.к. не оказывает неблагоприятного

влияния на секреторно-трансформированный эндометрий, не изменяет динамику базальной температуры, не подавляет эффекты гонадотропина и овуляции, не влияет на секрецию гормонов в желтом теле. Лечение проводят в течение не менее 6 последовательных циклов, а при наступлении зачатия продолжают в первые месяцы беременности.

С целью профилактики привычных спонтанных аборт, вызванных недостатком эндогенного прогестерона, дидрогестерон рекомендуют принимать по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день в 11—25-й дни цикла до наступления зачатия, а затем непрерывно. Дозу можно постепенно снижать после 20-й недели беременности.

Своевременная коррекция с помощью дидрогестерона прогестерондефицитных состояний в течение гестации позволяет предупреждать задержку внутриутробного развития плода, улучшать постнатальную адаптацию и снижать частоту возникновения гипоксически-ишемических нарушений центральной нервной системы у новорожденных [6].

При применении в программах ЭКО дидрогестерон увеличивает степень имплантации и коэффициент рождаемости на единицу перенесенных эмбрионов, превосходя по этому показателю практически все известные лекарственные средства, и поэтому входит в стандартные протоколы ЭКО большинства стран [8]. Использование дидрогестерона позволяет поддерживать многоплодную беременность, а также беременность при первичной гипопункции гипофиза, что свидетельствует о высокой степени надежности создаваемого им гормонального фона [9, 10].

Отечественный фармакоэкономический анализ, основанный на результатах клинических исследований Дюфастона, позволил прийти к следующим заключениям [3]:

- Дюфастон демонстрирует клинико-экономические преимущества перед другими средствами гормональной терапии при лечении многих заболеваний репродуктивной сферы у женщин;

- применение Дюфастона экономически оправдано при лечении угрожающего выкидыша, в т.ч. и при привычной потере беременности;
- выявлены существенные экономические преимущества Дюфастона при реализации программы ЭКО по сравнению с другими препаратами прогестерона. При применении Дюфастона в программах ЭКО на 1 вложенный рубль можно получить до 4 рублей экономического эффекта;
- существенны экономические преимущества Дюфастона при дисменорее перед рядом НПВС, применяющихся с целью уменьшения болевого синдрома, а также перед рядом гормональных средств, используемых для лечения эндометриоза.

### Литература

1. Сметник В.П., Тумилович Н.М. Неоперативная гинекология. М.: Медицина, 1999; 7—69.
2. Саидова Р.А., Семенова Ю.И. Клинические аспекты применения Утрожестана при лечении эндокринных форм невынашивания беременности.
3. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Айламазян Э.К. Клинико-экономическая оценка дидрогестерона для лечения акушерско-гинекологической патологии. *Гинекология*, № 4, 2002.
4. Genazzani A.R., Szekeres-Bartho J., El-Zibdeh M.Y. Поддержание успешной беременности: роль препарата Дюфастон. *Международный бюллетень: Акушерство и гинекология*, № 1, 2003.
5. Kalinka J., Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005 Apr; 53 (4): 166—171.
6. Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., Пепеляева Н.А., Винокурова Е.А. Состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с угрозой прерывания беременности. *Проблемы репродукции*, № 2, 2004.
7. Ссылка 75 из инструкции.
8. Fujii S., Sato S., Fukui A., et al. Continuous administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist during the luteal phase in IVF. *Hum. Reprod.* 2001; 16 (8): 1671—1675.
9. Fujii S., Fukui A., Yamaguchi E., et al. Reducing multiple pregnancies by restricting the number of embryos transferred to two at the first embryo transfer attempt. *Hum. Reprod.* 1998; 13 (12): 3550—3554.
10. Suganuma N., Furuhashi M., Ando T., et al. Successful pregnancy and delivery after in vitro fertilization and embryo transfer in a patient with primary hypopituitarism. *Fertil. Steril.* 2000; 73 (5): 1057—1058.



## Восполнение дефицита магния в терапии пациенток с невынашиванием беременности<sup>1</sup>

Проблема невынашивания беременности продолжает оставаться актуальной, а в свете широкого применения вспомогательных репродуктивных технологий представляет все больший клинический интерес. Повреждающее воздействие неблагоприятных патогенетических факторов на трофобласт часто реализуется через нарушение атромбогенности эндотелия, спазм спиральных артерий, микротромбоз, что ведет к ограничению роста и инвазии, нарушению газообмена, снижению гормонопродуцирующей функции плаценты. В этих условиях сопутствующее повышение тонуса матки создает дополнительные препятствия для полноценного развития плодного яйца, вызывает болевой синдром, что также сопряжено с формированием стрессового состояния у беременной. Изменения психо-эмоциональной сферы, особенно выраженные у женщин с привычной потерей плода, проявляются состоянием внутренней напряженности, тревоги, снижением настроения, формированием психологического дискомфорта, что в совокупности с наличием болевого синдрома создает «порочный» круг. Отсутствие корригирующей терапии психовегетативных нарушений в комплексе лечебных мероприятий объясняет недостаточную эффективность медикаментозного лечения пациенток с привычным невынашиванием беременности.

В акушерской практике препараты магния получили достаточное распространение в связи со спазмолитическим, седативным, слабым антиагрегантным и стимулирующим моторику кишечника

действием. Однако с появлением пероральной формы препарата, удобной в применении, приемлемой в том числе и для длительного приема, лечение магнием приобрело широкие перспективы.

Магний — незаменимый кофактор более чем 300 энзиматических реакций. Являясь универсальными регуляторами многих физиологических и биохимических процессов в организме, магнийзависимые ферментные системы принимают участие в синтезе ДНК, нейротрансмиттеров, в работе аденилатциклазной системы, а также в клеточном энергетическом обмене (биосинтезе АТФ). При участии магния происходит образование паратормона. Ионы магния принимают непосредственное участие в процессах мембранного транспорта, требующего энергетических затрат.

Другим важным моментом является блокирование медленных кальциевых каналов на мембранах клеток, что создает и поддерживает в клетке потенциал покоя [6]. Подобный механизм создает условия для спазмолитического и даже противосудорожного (в больших дозах) действия магния [7, 8].

Антитромботический эффект магния реализуется за счет активации синтеза простаглицлина, подавления тромбоксана  $A_2$ , стабилизации фибринолиза, а также угнетения выброса катехоламинов из депо. Как следствие описанных изменений улучшается перфузия тканей, в т.ч. и формирующейся плаценты.

Среди эффектов препаратов магния во время беременности описаны:

- снижение тонуса матки (расслабление клеток) [1, 4];
- вазодилатация, улучшение кровотока в сосудах плаценты;
- снижение агрегации тромбоцитов;

<sup>1</sup> Авторы: Сидельникова В.М., профессор, Тетруашвили Н.К., к.м.н. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.



- регуляция функции кишечника;
- адекватное функционирование центральной и периферической нервной системы, регуляция сосудистого тонуса [2];
- повышение устойчивости тканей плода к гипоксии [3, 5];
- снижение риска кровоизлияний в мозговую ткань у ребенка (энергетическая поддержка клеток).

Ежедневная потребность в магнии для женщин составляет 300 мг, во время беременности этот показатель возрастает до 450 мг/сут. Дефицит магния во время беременности может возникать вследствие нескольких причин.

Один из факторов — недостаточное поступление с пищей вследствие несбалансированного питания (рафинированная пища, газированные напитки, легкоусвояемые углеводы, мягкая вода). Кроме того, возможны нарушения всасывания магния при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Повышенное выведение ионов магния из организма, также приводящее к дефициту магния, встречается при систематическом употреблении слабительных и диуретиков, а также при почечной патологии. Группу риска составляют также женщины с экстрагенитальной патологией — диабетом, гипертиреозом, гипопаратиреозом, заболеваниями сердца, гипертонической болезнью. Женщинам с подобными заболеваниями целесообразно профилактическое назначение препаратов магния для предотвращения магниевого дефицита.

Дефицит магния сопровождается различными клиническими симптомами: со стороны нервной системы — депрессия, раздражительность, тревожность, бессонница, головные боли, атаксия, общая слабость; со стороны сердечно-сосудистой системы — боли в области сердца, наклонность к гипертензии, тахикардии, аритмии, экстрасистолии; нарушения со стороны системы пищеварения — дисфагия, спастические боли в кишечнике, запоры.

Кроме того, возможны судороги, мышечная слабость, тремор, подергивания мышц [7]. У беременных женщин одним из

симптомов дефицита магния является повышенный тонус матки, отмечен более высокий риск развития нефропатии.

По нашему мнению, необходимо использовать препараты магния у следующих групп пациенток:

- у пациенток с угрозой прерывания данной беременности;
- при дефиците магния, проявляющемся клинически;
- при наличии в анамнезе невынашивания беременности, нефропатии;
- при многоплодной беременности, анатомических аномалиях матки;
- у женщин с экстрагенитальной патологией — гипертонической болезнью, заболеваниями сердца, гипертиреозом, сахарным диабетом, гипопаратиреозом, почечной патологией, синдромами мальабсорбции, спастическими запорами.

В клинике профилактики и терапии невынашивания беременности НЦ АГ и П РАМН препарат **Магне В6** применяется как базисная терапия с 1995 г. вне зависимости от патогенетических механизмов привычного невынашивания беременности. Магне В6 содержит органическую соль — магния лактат (таблетки 48 мг Mg вместе с витамином В<sub>6</sub> — 5 мг), магния лактат и магния пидолат (ампулы 100 мг Mg вместе с витамином В<sub>6</sub> — 10 мг). Мы использовали суточную дозу препарата — 4 таблетки в день (по 2 таблетки 2 раза в день либо 1 таблетка утром, 1 таблетка днем и 2 таблетки на ночь). Возможно применение препарата с ранних сроков беременности, особенно у пациенток с выраженным болевым синдромом и высоким уровнем тревожности.

Под наблюдением находилось 200 пациенток с привычным невынашиванием беременности различного генеза. Средний возраст пациенток составил  $31 \pm 1,7$  года. В анамнезе от 2 до 12 самопроизвольных прерываний беременности, в среднем 3,4 на пациентку. Лишь у 5,9% женщин в анамнезе были своевременные роды, и только у 2,7% из них были живые дети. Гиперандрогения как ведущий фактор невынашивания выявлена у 27% женщин,

антифосфолипидный синдром и сенсбилизация к ХГЧ — у 42%, истмико-цервикальная недостаточность — у 32%, совместимость по системе HLA — у 5,9%, особенность кариотипа супругов — в 7% случаев. Методом подбора пар из архивного материала отделения за 1994 год выбраны 200 пациенток с аналогичными данными по возрасту, паритету, причинам и срокам прерывания беременности. Проводился сравнительный анализ включения в комплексную терапию препарата Магне В6.

В результате обобщения опыта по применению препарата Магне В6 в составе терапии получены следующие результаты:

- у 65% — быстрая нормализация тонуса матки;
- у 85% женщин — нормализация сна, снижение тревоги, беспокойства;
- уменьшение сроков пребывания в стационаре с 14,5 до 9,1 койко-дня;
- снижение частоты гипотрофии плода на 10%;
- у пациенток не отмечено тяжелой нефропатии;
- нормализация работы кишечника у всех женщин.

Побочный эффект в виде диареи наблюдался у 1% женщин.

Кроме того, применение препарата Магне В6 позволило у многих пациенток сократить дозы и длительность использования бета-миметических средств, свести к минимуму тахикардию как побочный эффект от токолитической терапии. Процент вынашивания беременностей составил 97,1%.

Таким образом, Магне В6 является эффективным средством лечения угрозы прерывания беременности наряду с этиопатогенетическими методами у женщин с привычным невынашиванием. Препарат обеспечивает оптимальный уровень клеточного метаболизма, адекватно расслабляет мускулатуру матки, действует как мягкий транквилизатор. Магне В6 может

быть рекомендован для широкого применения в стационарных и амбулаторных условиях как самостоятельное средство, а также как препарат, потенцирующий другие методы лечения у пациенток с привычным невынашиванием беременности.

## Литература

1. Arikan G., Panzitt T., Gaucer F., et al. Oral magnesium supplementation and the prevention of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176: 45.
2. Begum R., Begum A., Bullough C.H., Johanson R.B. Reducing maternal mortality from eclampsia, using magnesium sulphate. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000; 92 (2): 223—224.
3. Berger R., Garnier Y. Perinatal brain injury. *J. Perinat. Med.* 2000; 28 (4): 261—285.
4. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 4: CD001060.
5. Elimian A., Verma R., Ogburn P., et al. Magnesium sulfate and neonatal outcomes of preterm neonates. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2002; 12 (2): 118—122.
6. Phillippe M. Cellular mechanisms underlying magnesium sulfate inhibition of phasic myometrial contractions. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 1998; 252 (2): 502—507.
7. Raman N.V., Rao C.A. Magnesium sulfate as an anticonvulsant in eclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1995; 49 (3): 289—298.
8. Witlin A.G., Sibai B.M. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1998; 92 (5): 883—889.
9. Сидельникова В.М., Тетруашвили Н.К. Восполнение дефицита магния в комплексной терапии пациенток с угрозой прерывания беременности. *Трудный пациент*, 2005; 2: 20—23.



## Применение Утрожестана при невынашивании беременности и бесплодии

Невынашивание беременности, безусловно, является одной из главных проблем современного акушерства. Ее частота в популяции колеблется от 10 до 20—25%, а в группе беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) достигает 30%, причем половина всех случаев приходится на срок до 12 недель гестации [1]. Не менее 15% всех подтвержденных беременностей завершаются спонтанным абортom. По крайней мере, один спонтанный аборт возникает у каждой четвертой беременной. Привычным невынашиванием беременности страдают около 1% женщин. Риск невынашивания беременности после трех повторных самопроизвольных выкидышей достигает 55%. Больные с привычным невынашиванием представляют собой группу риска по развитию фетоплацентарной недостаточности, гипотрофии и хронической внутриутробной гипоксии плода. В то же время клинический опыт показывает, что при предварительном обследовании, своевременном проведенном адекватном лечении и тщательном мониторинге гестационного процесса у женщин с привычным невынашиванием в 98% случаев рождаются доношенные жизнеспособные дети [2].

Наиболее частая причина самопроизвольного прерывания беременности, особенно в I триместре, — нарушения гормонального фона. В основе привычной потери беременности могут лежать разнообразные факторы, однако при обследовании вне беременности у 85% женщин с этой патологией выявляют наличие неполноценной лютеиновой фазы (НЛФ) [3]. В 64—89% случаях основным патогенетическим механизмом невынашивания беременности является недостаточность прогестерона [4].

Прогестерон играет очень важную роль в организме женщины. Еще до наступле-

ния беременности он вызывает децидуальную трансформацию эндометрия, подготавливая его к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, а в период гестации способствует росту и васкуляризации миометрия, снижает возбудимость матки, подавляет тканевые иммунологические реакции и пр.

В настоящее время накоплено достаточно много данных, свидетельствующих о том, что прогестерон имеет большое значение в нормализации иммунного ответа на ранних стадиях беременности. В присутствии достаточного количества прогестерона активируемые лимфоциты вырабатывают прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), оказывающий антиабортное действие. При низком содержании прогестерона продукция ПИБФ снижается. В этих условиях иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону лимфокин-активированных киллеров и Т-хелперов I типа, что приводит к образованию преимущественно провоспалительных цитокинов. Последние не только оказывают прямое эмбриотоксическое действие, но и ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов способствует активации протромбиназы, что приводит к тромбозам, инфарктам трофобласта и его отслойке и в конечном итоге — выкидышу в I триместре. В случае сохранения беременности формируется первичная плацентарная недостаточность.

Значение, которое имеет прогестерон в патогенезе невынашивания беременности, обуславливает и его место в терапии данной патологии — лечение угрожающего аборта в I—II триместрах должно быть направлено прежде всего на восполнение недостатка прогестерона.

Прогестерон был синтезирован в 1934 г., однако до 80-х гг. прошлого века его относительно редко применяли при бесплодии и невынашивании беременности. Широкое использование препарата по этим показаниям ограничивали неблагоприятные фармакокинетические свойства — низкая биодоступность при приеме внутрь и быстрый метаболизм в печени. Ситуация изменилась коренным образом, когда фармацевтической компанией Besins-International (Франция) в 1980 г. был разработан микронизированный препарат прогестерона, зарегистрированный в России под торговым названием **Утрожестан**. По химической структуре он полностью идентичен эндогенному прогестерону. Микронизированная лекарственная форма обеспечивает оптимальную биодоступность при приеме внутрь, что обусловлено размером частиц прогестерона в суспензии и характером масел, играющих роль вспомогательных веществ. Наряду с пероральным применением капсулы Утрожестана предназначены и для интравагинального введения.

В клинических исследованиях показана эффективность Утрожестана при лечении вторичной аменореи, предменструального синдрома, менопаузальных расстройств в составе заместительной гормональной терапии, в донации ооцитов при экстракорпоральном оплодотворении и НЛФ, при преждевременных родах и других нарушениях, сопровождающихся недостаточностью прогестерона.

Фармакокинетика микронизированного прогестерона существенно отличается при пероральном и интравагинальном путях введения, что позволяет осуществлять рациональный выбор схемы лечения Утрожестаном в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных особенностей больной. При введении внутрь он подвергается интенсивной биотрансформации в печени с образованием биологически активных метаболитов, обуславливающих ряд его фармакологических эффектов [5]. В частности, способность прогестерона регулировать уровень андрогенов осуществ-

ляется путем конкурентного антагонизма его 5 $\alpha$ -метаболита с андрогенами за фермент 5 $\alpha$ -редуктазу, катализирующую метаболические превращения андрогенов в более активные формы, а также за счет конкуренции другого метаболита 5 $\alpha$ -pregнадиона за связывание дигидротестостерона с его рецепторами. Этот механизм чрезвычайно важен для половой дифференциации плода в период с 12-й до 28-й недели беременности. 5 $\alpha$ -метаболит обладает и нейропротективным действием. Связываясь с ГАМК-рецепторами головного мозга, он, проявляя анксиолитическое действие, принимает участие в регуляции сна и устраняет агрессивное поведение, обусловленное воздействием дигидротестостерона на клетки головного мозга. Большой интерес вызывает токолитический эффект прогестерона, который связывают с действием 5 $\beta$ -метаболита. В основе токолитического эффекта лежит комплексный механизм действия, включающий подавление активности окситоцина и синтеза простагландина F<sub>2 $\alpha$</sub> , а также угнетение  $\alpha$ -адренергических рецепторов в матке. Последнее обуславливает преобладание  $\beta$ -адренергической иннервации в органе, приводящее к снижению тонуса миометрия. При этом, являясь естественным гормоном, прогестерон практически лишен токсичности, чем выгодно отличается от  $\beta$ -адреномиметиков.

Безопасность для матери и плода делают Утрожестан практически незаменимым препаратом в группе гестагенов для применения в период беременности, особенно на ранних этапах. При пероральном введении единственным нежелательным эффектом Утрожестана может быть седативный (если принимается сразу две капсулы и более), однако в период беременности он чаще имеет положительное, чем отрицательное значение. Этим свойством натуральный прогестерон выгодно отличается от многих синтетических препаратов, способных вызывать эмоциональные расстройства. В отличие от большинства синтетических гестагенов Утрожестан также не влияет негативно на углеводный

и липидный обмена, свертываемость крови, артериальное давление и массу тела. Еще большей безопасностью препарат отличается при интравагинальном применении. В ряде исследований показано, что частота побочных эффектов у женщин, принимавших натуральный микронизированный прогестерон в дозе 200—300 мг, не отличалась от таковой при приеме плацебо [6, 7].

Интравагинальный путь введения и более физиологичен, т.к. в этом случае максимальная концентрация прогестерона создается в органе-мишени, а не в системном кровотоке [8]. Это предохраняет значительную часть препарата от метаболизма при первичном прохождении через печень, которая при введении внутрь достигает 95% [9]. Достоинством интравагинального пути введения является практически полное отсутствие центрального действия препарата [10]. В этих условиях лечение Утрожестаном приобретает незаменимые свойства, которые полностью приближены к естественной выработке гормонов в женском организме. Другие преимущества интравагинального применения включают локальное воздействие на эндометрий, резервуарный эффект влагалища, большую продолжительность действия (до 30 ч), поддержание стабильного уровня прогестерона в плазме крови в течение суток, удобство применения при равной или превосходящей эффективности по сравнению с системными путями введения.

Интравагинальному применению следует отдавать предпочтение во время беременности и при подготовке к беременности женщин с различной патологией. Оно рекомендовано в I—II триместрах беременности с целью поддержания лютеиновой фазы при спонтанных или индуцированных менструальных циклах при бесплодии, связанном с нарушением функции желтого тела (дизовуляторные циклы), поддержания лютеиновой фазы при стимуляции циклов для проведения ЭКО, для заместительной терапии у женщин с нефункционирующими яичниками (в программе донации ооцитов), при угрозе пре-

рывания беременности или в целях профилактики привычных аборт, возникающих вследствие нарушения функции желтого тела. Поскольку токолитический эффект препарата обусловлен преимущественно его активным метаболитом, то с этой целью Утрожестан следует вводить внутрь.

Эффективность и безопасность микронизированного препарата при применении по всем вышеуказанным показаниям подтверждена в многочисленных клинических исследованиях. Сравнение результатов двух мета-анализов [11, 12] позволяет предположить, что только натуральный прогестерон эффективен для предотвращения преждевременных родов. Еще в одном мета-анализе показано, что профилактическое назначение прогестерона беременным женщинам с высоким риском уменьшает показатель преждевременных родов на 60—70% [13].

По мнению ряда исследователей, натуральному прогестерону следует отдавать предпочтение и при эндокринных формах бесплодия, поскольку он позволяет наиболее полно и физиологично воспроизводить необходимые эффекты эндогенного прогестерона.

Таким образом, Утрожестан является наиболее физиологичным и родственным эндогенному прогестерону с доказанной эффективностью у женщин, страдающих бесплодием и невынашиванием беременности, и практически лишенным побочных эффектов. К привлекательным характеристикам препарата относится и его низкая цена, а следовательно, и экономическая доступность.

## Литература

1. Аржанова О.Н., Жаворонкова Н.В., Пайкачева Ю.М. Невынашивание беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. *Мат. XXV науч. сессии НИИ акуш. и гин. Под*

- ред. Э.К. Айламазяна. СПб., 1996—1997; 17—19.
2. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности. *Русский медицинский журнал*, 2003; 11 (1/173): 3—6.
  3. Саидова Р.А., Семенова Ю.И. Клинические аспекты применения Утрожестана при лечении эндокринных форм невынашивания беременности.
  4. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. М.: Медицина, 1986; 176 с.
  5. De Lignieres B. Genuine progesterone and its properties. <http://medi.ru/doc/181611.htm>.
  6. Dalton K. Premenstrual syndrome and progesterone therapy. London: Heinemann 1977.
  7. Shangold M.M., Tomai T.R., Cook J.D., Jacobs S.L., Zinaman M.J., Chin S.Y., Simon J.A. Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral micronized progesterone in women with secondary amenorrhea. *Fertil. Steril.* 1991; 56: 1029—1033.
  8. Fanchin R., de Ziegler D., Bergeron C., et al. Transvaginal administration of progesterone. *Obstet. Gynecol.* 1997; 90 (3): 396—401.
  9. Simon A., Robinson D.E., Andrews C.M. The absorption of oral micronised progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. *Fertil. Steril.* 1993; 60: 26—33.
  10. Arafat E.S., Hargrove J.T., Maxson W.S., et al. Sedative and hypnotic effects of oral administration of micronized P4 may be mediated through its metabolites. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 1203—1209.
  11. Daya S. Efficacy of pregestarone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage: a meta-analysis of controlled trials. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1999; 96: 275—280.
  12. Goldstein P., Berrier P., Rosen J., et al. A meta-analysis of randomized control trials of progesterone agents in pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1989; 96: 265—274.
  13. Keirse M.J.N. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97: 149—154.



# ГИНЕКОЛОГИЯ

Воспалительные заболевания вульвы  
и влагалища у девочек

Воспалительные заболевания органов  
малого таза у девочек

Вторичная аменорея у девочек

Гипоталамический синдром  
пубертатного периода

Дисменорея у подростков

Задержка полового развития

Маточные кровотечения  
в пубертатном периоде

Преждевременное половое развитие

Формирующийся синдром  
поликистозных яичников  
у подростков

Функциональные кисты яичников  
в пубертатном периоде

Генитальный эндометриоз  
у подростков

Вторичная аменорея

Гиперплазия эндометрия

Гиперпролактинемия

Климактерический период  
и менопауза

Меноррагии

Полип эндометрия

Остеопороз в постменопаузе

Синдром предменструального  
напряжения

Фолликулярная киста  
яичника, киста желтого тела

Урогенитальные расстройства  
в климактерическом периоде

Гинекологические заболевания

Онкогинекологические заболевания

Бесплодие

Депрессивные расстройства у женщин  
репродуктивного возраста



# Глава 34. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек

## Указатель описаний ЛС

<b>Антигистаминные ЛС</b>	
Клемастин	
Лоратадин	
Фексофенадин	
Хифенадин	
Хлоропирамин	
<b>Антисептики</b>	
Алюминия ацетат	
Бензилдиметил-миристоиламино-пропил-аммония хлорида моногидрат	
Мирамистин	994
Дуба кора	
Хлоргексидин	
Тексикон	945
Хлоргексидин/лидокаин	
Катаджель	965
Этакридин	
<b>ГКС</b>	
Беклометазон	
Гидрокортизон	
Локоид	982
Триамцинолон	
<b>Иммуномодуляторы</b>	
Интерферон альфа-2b	
Виферон	941
<b>ЛС, нормализующие микрофлору</b>	
Бифидобактерии бифидум	
Лактобактерии ацидофильные	
<b>НПВС для местного применения</b>	
Бензидамин	
Тантум роза	1028
<b>Пищеварительные ферменты</b>	
Панкреатин	
Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза	
<b>Поливитаминные</b>	
<b>Противоглистные ЛС</b>	
Левамизол	
Мебендазол	
Пирантел	
<b>Противогрибковые ЛС</b>	
Кетоконазол	
Ливарол	977
Натамицин	
Пимафуцин	1013
Нистатин	
Флуконазол	
Дифлазон	952
Медофлокон	989
Микосист	990
<b>Противомикробные ЛС</b>	
Амоксициллин	
Флемоксин Солютаб	1042
Ампициллин	
Доксициклин	
Юнидокс Солютаб	1054
Клиндамицин	
Клиндацин	975
Линкомицин	
Мидекамицин	
Оксациллин	
Хлорамфеникол	
<b>Растительные ЛС с адаптогенным, иммуномодулирующим, общетонизирующим действием</b>	
Женьшень	
Лимонника плоды	
Элеутерококка корневища и корни	

Клинические рекомендации	480
Острый бактериальный вульвовагинит	480
Атопический вульвовагинит	481
Кандидозный вульвовагинит	482
Вульвовагинит при глистной инвазии	483

## Вульвовагинит — воспаление женских наружных половых органов и влагалища.

### Эпидемиология

В структуре гинекологических заболеваний самой частой локализацией воспалительного процесса у девочек в возрасте от 1 до 9 лет являются наружные половые органы (вульва) и влагалище.

В этом возрасте частота вульвовагинитов составляет около 65% от всех заболеваний половых органов.

### Классификация

Существует несколько классификаций вульвовагинитов, основывающихся на различных принципах.

В зависимости от **возраста** возникновения вульвовагинитов выделяют:

- вульвовагиниты периода младенчества (0—12 месяцев);
- вульвовагиниты периода детства (от 1 года до 8 лет);
- вульвовагиниты препубертатного периода (от 8 лет до менархе);
- вульвовагиниты пубертатного периода (с менархе).

По клиническому течению вульвовагиниты разделяют на:

- острые;
- хронические:
  - в стадии обострения;
  - в стадии ремиссии.

В зависимости от **причины возникновения** вульвовагиниты подразделяют на:

- **инфекционные:**
  - неспецифический (бактериальный) вульвовагинит;
  - специфические вульвовагиниты: гонорейный;

трихомонадный;  
хламидийный;  
микоплазменный;  
туберкулезный;  
кандидозный;  
вирусный (ГГ, ПВИ, ЦМВ-инфекция);  
дифтерийный;

■ **первичные неинфекционные:**

- на фоне хронических воспалительных заболеваний уха, горла, носа, заболеваний дыхательной и мочевыделительной систем, дисбактериоза кишечника;
- на фоне детских инфекций (корь, скарлатина, ветряная оспа);
- атопический вульвовагинит (аллергического генеза);
- на фоне системных экстрагенитальных заболеваний (сахарный диабет, гепатохолецистит, лейкоз, гиперкортицизм);
- на фоне выпадения или снижения функции яичников;
- на фоне механических, химических и термических повреждений вульвы и влагалища;
- на фоне глистной инвазии;
- на фоне инородного тела;
- на фоне красного плоского лишая;
- на фоне склеродермии или дистрофии вульвы (склероатрофического лишая).

## Этиология и патогенез

Влагалище девочки — динамическая экосистема, стерильная при рождении, колонизируется в течение нескольких дней преимущественно грамположительной флорой, состоящей из анаэробных бактерий, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., дифтероидов и т.д. До начала менструаций рН отделяемого влагалища 7,0.

С момента менархе под влиянием эстрогенов толщина влагалищного эпителия увеличивается до 25 слоев клеток, возрастает уровень гликогена в эпителии, и влагалищная флора начинает меняться с преобладанием *Lactobacillus* spp., рН становится менее 4,5.

В детском возрасте наиболее часто выявляют неспецифические вульвовагиниты, вызванные ассоциацией *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp., *Esherichia coli*.

У девочек-подростков чаще возникает вульвовагинит, вызванный грибами рода *Candida*, который встречается в 25% случаев.

## Клинические признаки и симптомы

### Клинические проявления вульвовагинитов:

- выделения из половых путей:
  - гнойвидные;
  - с примесью крови;
  - гнойвидно-кровянистые;
  - творожистые;
  - сливкообразные;
- гиперемия и отечность вульвы;
- дискомфорт (рези, жжение и т.п.);
- болезненность вульвы;
- дизурия;
- зуд вульвы и влагалища.

**Острый вульвовагинит** протекает с ярко выраженными клиническими проявлениями, **хронический** — со стертой клинической картиной.

Особенностей клинического течения вульвовагинитов в разных возрастных группах нет.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз может быть установлен на основании характерной клинической картины.

### Необходимы следующие исследования:

- полное клиническое обследование, включающее клинический анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко;
- гинекологический осмотр;
- вагиноскопия;
- ректо-абдоминальное исследование;
- визуальная оценка выделений из половых путей;
- микроскопическое исследование влагалищного отделяемого;

- микробиологическое исследование отделяемого и влагалищного содержимого с определением чувствительности флоры к антибиотикам и бактериофагам;
- ПЦР-диагностика ЗППП;
- исследование соскоба с перианальных складок для выявления энтеробиоза и кала для выявления яиц глистов;
- УЗИ органов малого таза.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при подозрении на вульвовагинит необходимо проводить с заболеваниями шейки матки и пороками развития влагалища.

## Клинические рекомендации

Лечение вульвовагинитов комплексное и включает в различных комбинациях следующие компоненты:

- местную терапию:
  - туалет наружных половых органов;
  - инстилляція влагалища растворами антисептиков;
  - аппликации лекарственных веществ с анестезирующим, вяжущим, десенсибилизирующим и/или другим действием на наружные половые органы;
- антибактериальную терапию (с учетом данных чувствительности);
- применение противогрибковых ЛС;
- назначение антигистаминных ЛС;
- применение поливитаминных комплексов;
- назначение иммуномодуляторов;
- применение ЛС, нормализующих нормофлору;
- назначение адаптогенов.

## Острый бактериальный вульвовагинит

### Терапия антисептиками и антибактериальными ЛС

Терапию антисептическими ЛС для местного применения обычно сочетают с

назначением антибактериальных ЛС внутрь:

*Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат, 0,1% р-р, инстилляції влагалища, 1 р/сут, 7–10 сут*

**или**

*Хлоргексидин во влагалище 0,016 г*

*(1 свеча) 1–2 р/сут, 7–10 дней*

**или**

*Хлоргексидин/лидокаин инстилляції влагалища 1 р/сут, 5–7 сут*

+

*Амоксициллин внутрь 20–40 мг/кг*

*2 р/сут, 5–7 сут*

**или**

*Ампициллин внутрь 12,5–25 мг/кг*

*4 р/сут (детям с массой тела менее*

*20 кг) или 200 мг 4 р/сут (детям*

*с массой тела более 20 кг), 5–7 сут*

**или**

*Доксициклин внутрь 4 мг/кг 1 р/сут*

*в 1-й день, затем 2 мг/кг 1 р/сут,*

*5–7 сут (детям старше 8 лет*

*и с массой тела более 50 кг)*

**или**

*Линкомицин внутрь 30–60 мг/кг/сут*

*в 2–3 приема (детям младше 14 лет)*

*или 0,5 г 3 р/сут (детям старше*

*14 лет), 5–7 сут*

**или**

*Мидекамицин внутрь 20–*

*40 мг/кг/сут в 3 приема (детям*

*с массой тела менее 30 кг) или*

*1,2 г/сут в 3 приема (детям с массой*

*тела более 30 кг), 5–7 сут*

**или**

*Оксациллин внутрь 12,5–25 мг/кг*

*4 р/сут (детям до 6 лет)*

*или 0,25–0,5 г 4 р/сут (детям*

*старше 6 лет), 5–7 сут*

**или**

*Хлорамфеникол внутрь 60 мг/кг/сут*

*в 3–4 приема (детям до 8 лет) или*

*200–300 мг 3–4 р/сут (детям*

*старше 8 лет), 5–7 сут.*

## Противогрибковая терапия

Для профилактики развития грибковой инфекции одновременно с антибактериальными ЛС применяют противогрибковые ЛС:

*Натамицин внутрь 100 мг 4 р/сут,*

*5–7 сут*

**или**

*Нистатин внутрь 250 000 ЕД 4 р/сут,*

*5–7 сут*

**или**

*Флуконазол внутрь 3 мг/кг 1 р/сут,*

*5–7 сут.*

## Терапия антигистаминными ЛС

С целью снижения риска развития аллергических реакций на противомикробные ЛС, а также более быстрого устранения клинических проявлений заболевания (зуда, отечности и т.д.) используют антигистаминные ЛС:

Клемастин внутрь 0,5 мг 2 р/сут,  
8—10 сут (детям старше 6 лет) **или**

Лоратадин внутрь 5 мг или 5 мл  
сиропа 1 р/сут (детям в возрасте  
2—12 лет) или 10 мг 1 р/сут  
(детям старше 12 лет), 8—10 сут  
**или**

Фексофенадин внутрь 30 мг 2 р/сут  
(детям 6—11 лет) или 120 мг  
1 р/сут (детям старше 12 лет),  
8—10 сут **или**

Хлоропирамин внутрь 6,25 мг 3 р/сут  
(детям до 12 мес), или 8,33 мг  
3 р/сут (детям 1—6 лет), или  
12,5 мг 3 р/сут (детям 7—14 лет),  
6—10 сут.

## Иммуномодулирующая терапия, витаминотерапия

Показания к иммуномодулирующей терапии:

- наличие множественных очагов хронического воспаления;
- частые обострения хронических очагов воспаления;
- вялое или латентное течение хронических воспалительных заболеваний;
- частые острые респираторные вирусные инфекции (более 3—4 р/год);
- субфебрилитет;
- отсутствие клинического эффекта от проведения адекватной стандартной терапии.

Как правило, с целью иммунокоррекции у детей применяют ЛС интерферонов:

Интерферон альфа-2b во влагалище  
150 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут,  
2—3 курса с интервалом 5 сут.

Возможно также использование растительных ЛС с адаптогенным, иммуномодулирующим, общетонизирующим действием и витаминов:

Женьшень экстракт внутрь  
15—20 капель 1 р/сут, 20—30 сут  
**или**

Лимонника плод, настойка, внутрь  
15—20 капель 1 р/сут, 20—30 сут  
**или**

Элеутерококка корневища и корни,  
экстракт, внутрь 15—20 капель  
1 р/сут, 15—20 сут

+

Поливитамины внутрь 1 табл./  
капсула 1 р/сут, 30 сут.

## Восстановление нормальной микрофлоры влагалища

После окончания курса антибактериальной терапии показано применение ЛС, восстанавливающих нормофлору влагалища:

Бифидобактерии бифидум внутрь  
10 доз/сут, 10—15 сут

(у девочек допубертатного возраста) **или**

Лактобактерии ацидофильные  
во влагалище 1 свеча на ночь,  
10—12 сут (у девочек пубертатного  
возраста).

## Атопический вульвовагинит

### Терапия антигистаминными ЛС

Основу лечения атопического вульвовагинита составляют антигистаминные ЛС:

Лоратадин внутрь 5 мг или 5 мл сиропа  
1 р/сут (детям в возрасте  
2—12 лет) или 10 мг 1 р/сут  
(детям старше 12 лет), 8—10 сут  
**или**

Фексофенадин внутрь 30 мг 2 р/сут  
(детям 6—11 лет) или 120 мг  
1 р/сут (детям старше 12 лет),  
8—10 сут **или**

Хифенадин внутрь 5 мг 2 р/сут  
(детям до 3 лет), или 10—15 мг  
3 р/сут (детям 3—7 лет),  
или 15—25 мг 3 р/сут (детям  
старше 7 лет), 5—7 сут  
**или**

Хлоропирамин внутрь 6,25 мг 3 р/сут  
(детям до 12 мес), или 8,33 мг  
3 р/сут (детям 1—6 лет), или  
12,5 мг 3 р/сут (детям 7—14 лет),  
6—10 сут.

## Терапия глюкокортикоидными средствами

Для усиления противоаллергического эффекта и оказания противовоспалительного действия используют ГКС:

Бетаметазон, мазь, обрабатывать вульву 1 р/сут, 5–7 сут **или**

Гидрокортизон бутират, мазь, обрабатывать вульву 1 р/сут, 5–7 сут **или**

Триамцинолон, мазь, обрабатывать вульву 1 р/сут, 5–7 сут.

## Терапия антисептиками и антибактериальными ЛС

Одновременно назначают антисептические ЛС для местного применения:

Алюминия ацетат обрабатывать вульву и влагалище 1 р/сут, 5–7 сут **или**

Кора дуба, отвар, обрабатывать вульву и влагалище 1 р/сут, 5–7 сут **или**

Этакридин, 0,1% водный р-р, обрабатывать вульву и влагалище 1 р/сут, 5–7 сут.

Антибактериальная терапия целесообразна при атопическом вульвовагините, осложненном пиодермией (обязательно определение чувствительности выявленной микрофлоры к противомикробным средствам):

Амоксициллин внутрь 20–40 мг/кг 2 р/сут, 5–7 сут **или**

Ампициллин внутрь 12,5–25 мг/кг 4 р/сут (детям с массой тела менее 20 кг) или 200 мг 4 р/сут (детям с массой тела более 20 кг), 5–7 сут **или**

Доксициклин внутрь 4 мг/кг 1 р/сут в 1-й день, затем 2 мг/кг 1 р/сут, 5–7 сут (детям старше 8 лет и с массой тела более 50 кг) **или**

Линколинин внутрь 30–60 мг/кг/сут в 2–3 приема (детям младше 14 лет) или 0,5 г 3 р/сут (детям старше 14 лет), 5–7 сут **или**

Мидекамицин внутрь 20–40 мг/кг/сут в 3 приема (детям с массой тела менее 30 кг) или 1,2 г/сут в 3 приема (детям с массой тела более 30 кг), 5–7 сут **или**

Оксациллин внутрь 12,5–25 мг/кг 4 р/сут (детям до 6 лет)

или 0,25–0,5 г 4 р/сут (детям старше 6 лет), 5–7 сут **или**

Хлорамфеникол внутрь 60 мг/кг/сут в 3–4 приема (детям до 8 лет) или 200–300 мг 3–4 р/сут (детям старше 8 лет), 5–7 сут.

## Энзимотерапия

В комплексном лечении атопического вульвовагинита используют также пищеварительные ферменты:

Панкреатин внутрь 1 табл. 3 р/сут, 20–30 сут **или**

Панкреатин/желчи компоненты/гемипеллолаза внутрь 1 драже 3 р/сут, 20–30 сут.

## Иммуномодулирующая терапия

Иммуномодулирующая терапия при обычном неосложненном течении атопического вульвовагинита не назначается.

## Кандидозный вульвовагинит

### Противогрибковая терапия

Лечение кандидозного вульвовагинита заключается в назначении противогрибковых ЛС:

Кетоконазол во влагалище 400 мг (1 свеча — после 12 лет, 1/2 свечи — до 12 лет) 1 р/сут, 3–5 дней **или**

Натамицин внутрь 100 мг 4 р/сут, 5–7 сут или во влагалище 100 мг (1 свеча — после 12 лет, 1/2 свечи — до 12 лет) 1 р/сут, 6 сут **или**

Нистатин внутрь 250 000 ЕД 4 р/сут или во влагалище 250 000 ЕД (1 свеча) 1 р/сут, 7 сут **или**

Флуконазол внутрь 3 мг/кг 1 р/сут, 5–7 сут.

## Восстановление нормальной микрофлоры влагалища

После окончания курса противогрибковой терапии показано применение ЛС, восстанавливающих нормофлору влагалища:

Бифидобактерии бифидум внутрь 10 доз/сут, 10–15 сут (у девочек)

допубертатного возраста)  
**или**

Лактобактерии *ацидофильные*  
во влагалище 1 свеча на ночь,  
10–12 сут (у девочек пубертатного  
возраста).

лицного микроциноза у девушек пубертатного периода.

---

## Осложнения и побочные эффекты лечения

---

Проведение антибактериальной терапии без одновременного применения антигистаминных ЛС может привести к развитию аллергических реакций.

---

## Прогноз

---

Прогноз благоприятный.

---

## Литература

---

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М., 2000.
2. Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А. Гинекология детей и подростков: Руководство для врачей. Л.: Медицина, 1981; 132–156.
3. Лекарственные препараты в России: Справочник Видаль. М.: Астра Фарм Сервис, 2003.
4. Султанова Ф.Ш. Состояние влагалища и шейки матки у девочек допубертатного возраста с различным уровнем стероидных гормонов: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2003.

---

## Вульвовагинит при глистной инвазии

---

Фармакотерапию осуществляют в рамках лечения основного заболевания:

Левамизол *внутри* 2,5 мг/кг,  
однократно **или**

Мебендазол *внутри* 25–50 мг,  
однократно (детям 2–10 лет) **или**  
100 мг, однократно (детям старше  
10 лет) **или**

Пирантел *внутри* 250 мг, однократно  
(детям 2–6 лет), **или** 500 мг, однократно  
(детям 6–12 лет), **или** 750 мг,  
однократно (детям старше 12 лет).

Лечение **хронического вульвовагинита** прежде всего заключается в ликвидации основного экстрагенитального очага инфекции.

---

## Оценка эффективности лечения

---

Основной критерий эффективности лечения — исчезновение клинических проявлений заболевания, нормализация влага-

# Глава 35. Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек

## Указатель описаний ЛС

### Антигистаминные ЛС

Кетотифен  
Клемастин  
Лоратадин  
Хлоропирамин

### Иммуномодуляторы

Интерферон альфа-2b  
*Виферон* ..... 941  
Метилглюкамина акридонат  
Системные энзимы  
*Вобэнзим* ..... 942

### НПВС

Диклофенак  
*Вольтарен* ..... 943  
Индометацин  
Нимесулид

### Противогрибковые ЛС

Итраконазол  
*Румикоз* ..... 1022  
Нистатин  
Флуконазол  
*Дифлазон* ..... 952  
*Медофлюкон* ..... 989  
*Микосист* ..... 990

### Противомикробные ЛС

Амоксициллин  
*Флемоксин Солютаб* ..... 1042  
Амоксициллин/клавуланат  
*Панклав* ..... 1008  
*Ранклав* ..... 1015  
Гентамицин  
Доксициклин  
*Юнидокс Солютаб* ..... 1054  
Имипенем/циластатин  
Кларитромицин  
*Клабакс* ..... 966  
*Клацид СР* ..... 966  
*Клеримед* ..... 969  
*Фромилид* ..... 1044  
Клиндамицин  
*Клиндацин* ..... 975  
Меропенем  
Метронидазол  
Рокситромицин  
*Роксид* ..... 1021  
Спирамицин  
*Ровамицин* ..... 1019  
Цефепим  
Цефотаксим  
Цефтриаксон  
Эритромицин

*Клинические рекомендации* ..... 486  
*Острый сальпингит и сальпингоофорит* ..... 487  
*Хронический сальпингит и сальпингоофорит* ..... 488

**Сальпингит** — воспаление маточной трубы, которое нередко приводит к ее заращению.

**Гидросальпинкс** — скопление жидкости в полости маточной трубы при заращении ее маточной части и ампулы после перенесенного сальпингита.

**Пиосальпинкс** — скопление гноя в маточной трубе при сальпингите, обусловленное заращением ампулы и маточной части трубы.

**Тубоовариальное образование** — воспалительный конгломерат, включающий яичник и маточную трубу.

## Эпидемиология

Воспалительные заболевания внутренних половых органов у девочек — актуальная проблема детской гинекологии. В основном в патологический процесс вовлекаются маточные трубы, реже — яичники.

В структуре гинекологических заболеваний у девочек сальпингиты составляют около 18%.

Развитию воспалительного процесса в органах малого таза способствуют:

- очаги хронической инфекции (тонзиллит);
- охлаждение;
- острые респираторные вирусные инфекции;
- ослабление иммунной системы организма.

## Классификация

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра выделяют:

- сальпингиты и оофориты (включая абсцессы маточной трубы, яичника, тубоовариальный абсцесс, пиосальпинкс, сальпингоофорит):
  - острый сальпингит и оофорит;
  - хронический сальпингит и оофорит (включая гидросальпинкс);
  - сальпингит и оофорит неуточненные;

- воспалительные болезни матки, кроме шейки матки (включая эндо(мио)метрит, метрит, миометрит, пиометру, абсцесс матки):
  - острая воспалительная болезнь матки;
  - хроническая воспалительная болезнь матки;
  - воспалительная болезнь матки неуточненная.

## Этиология и патогенез

Этиологическим фактором воспалительных заболеваний органов малого таза у девочек наиболее часто являются следующие микроорганизмы:

- *Esherichia coli*;
- *Staphylococcus aureus*;
- представители семейства *Mycoplasmataceae*;
- микроорганизмы рода *Bacteroides*;
- *Chlamydia trachomatis*.

Нельзя забывать и о вероятности туберкулезного поражения.

У девочек, в отличие от взрослых женщин, воспалительные заболевания органов малого таза развиваются вторично.

У девочек, которые не живут половой жизнью, в основном встречаются сальпингиты; сальпингоофориты бывают значительно реже; изолированно оофориты практически не встречаются.

**Сальпингит** может быть следствием перехода воспалительного процесса с органов брюшной полости на маточную трубу. Довольно часто сальпингиты у девочек возникают после гнойного аппендицита (воспалительные изменения в придатках матки обнаруживаются у 12—68% пациенток при аппендэктомии, у 91% пациенток — в правых придатках, у 9% — в левых).

Кроме того, следствием гнойного аппендицита могут быть **тубоовариальные образования**.

Распространению инфекции по органам брюшной полости способствует характерное для детей недоразвитие сальника, благодаря чему не происходит ограничения острого воспалительного процесса, например острого аппендицита.

Сальпингит может быть также следствием нарушения кровообращения в трубе в результате перекрута гидатиды трубы, самой трубы или кисты яичника.

Развитию эндометритов у детей может способствовать снижение реактивных свойств организма на фоне переохлаждения, воздействия стрессовой ситуации и других факторов при наличии очагов хронической инфекции (хронический тонзиллит, колит, вульвовагинит и т.д.), длительных кровянистых выделений из половых путей, а также ЗППП, заражение которыми может происходить внутриутробно или при нарушении гигиенических норм.

## Клинические признаки и симптомы

Для **сальпингита** характерны следующие клинические проявления:

- боли внизу живота с одной или двух сторон;
- бели;
- возможны нарушения менструального цикла (как по типу олигоменореи, так и полименореи и дисменореи).

Клинические проявления **острого сальпингита** включают:

- резкое нарастание интенсивности болей;
- повышение температуры тела;
- лейкоцитоз;
- повышение СОЭ;
- метеоризм, симптомы раздражения брюшины (непостоянно).

При **эндометрите** девочку могут беспокоить выделения из половых путей, обильные менструации, переходящие в кровотечения, подъем температуры тела.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический минимум при подозрении на воспалительные заболевания органов малого таза:

- дробная термометрия (измерение температуры тела каждые 3 ч);
- клинический анализ крови;



- определения уровня С-реактивного белка в сыворотке крови;
- оценка иммунного статуса;
- исследования влагалищного отделяемого для определения флоры и ее чувствительности к антибиотикам;
- ПЦР-диагностика ЗППП;
- бимануальное ректоабдоминальное исследование (если девушка живет половой жизнью — вагинальное исследование);
- УЗИ органов малого таза;
- МРТ органов малого таза (в сложных клинических ситуациях, например для дифференциальной диагностики тубоовариального образования и опухоли яичника).

При **сальпингите** и **оофорите** ректоабдоминальное исследование позволяет выявить пастозность в области придатков матки, болезненность при пальпации (резкую при остром воспалительном процессе), спайки в области придатков (характерны для хронического процесса).

Для **тубоовариального образования** характерно наличие в области придатков малоподвижного образования без четких контуров, чувствительного при пальпации.

При **эндометрите** матка может быть чувствительна при пальпации, несколько увеличена в размерах и иметь мягковатую консистенцию.

**Показания к лечебно-диагностической лапароскопии:**

- положительные перитонеальные симптомы;
- наличие тубоовариального образования;
- неэффективность консервативной терапии.

При подозрении на **воспалительный процесс в матке**, помимо перечисленных инструментальных и лабораторных методов исследования, для постановки диагноза применяют гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при **остром воспалительном процессе** проводят с:

- острым аппендицитом;

- перекрутом кисты яичника или придатков;
- пороками развития влагалища, сопровождающимся нарушением оттока менструальной крови;
- острым пиелонефритом;

При **хроническом воспалительном процессе** дифференциальную диагностику необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- дисменореей;
- эндометриозом;
- варикозным расширением вен малого таза;
- объемными образованиями придатков (кисты, кистомы).

## Клинические рекомендации

Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза проводят в стационарных условиях.

**В комплекс лечебных мероприятий в различных комбинациях могут быть включены:**

- антибактериальная терапия (при остром процессе и неизвестном этиологическом факторе — комбинация нескольких ЛС);
- дезинтоксикационная терапия;
- противогрибковые и антигистаминные ЛС, НПВС, иммуномодуляторы, системные энзимы;
- гормональная терапия;
- физиотерапия.

Дозу ЛС подбирают с учетом возраста ребенка, массы тела и выраженности клинической симптоматики.

При выявлении гнойных образований обязательно **хирургическое лечение** (в современных условиях методом выбора является лапароскопия).

**Физиотерапия** при острых сальпингитах и сальпингоофоритах включает:

- воздействие переменным магнитным полем/электрофорез кальция — в острый период (до ликвидации отека);
- затем воздействие ультравысокочастотными токами/электрофорез цинка.

При хронических процессах физиотерапия может являться альтернативой фар-

макотерапии (если в остром периоде или периоде обострения проводилась адекватная лекарственная терапия, в т.ч. антибактериальная).

Кроме того, воздействие преформированными физическими факторами — практически единственный эффективный метод консервативного лечения при спаечном процессе в полости малого таза, сопровождающем воспалительные заболевания.

Применяют следующие методики:

- воздействие переменным магнитным полем;
- воздействие ультравысокочастотными токами;
- электрофорез цинка, салициловой кислоты, йода.

## Острый сальпингит и сальпингоофорит

### Противомикробная терапия

Основной метод лечения — антибактериальная терапия:

- |                  |  |
|------------------|--|
| ■                | Гентамицин в/м 1,5 мг/кг/сут<br>в 2—3 введения, 7—10 сут   |
| +                |  |
| ■                | Клиндамицин в/м 10—40 мг/кг/сут<br>в 3—4 введения, 7—10 сут  |
| или              |  |
| ■                | Амоксициллин/клавуланат внутрь<br>375 мг 3 р/сут, 7—10 сут <b>или</b>  |
| ■                | Цефтриаксон в/в или в/м 40—80 мг/кг<br>1 р/сут, 5 сут <b>или</b>   |
| ■                | Цефотаксим в/в или в/м 50—<br>100 мг/кг/сут (в тяжелых случаях<br>150—200 мг/кг/сут) в 3—4 введения,<br>7—10 сут |
| +                |  |
| ■                | Гентамицин в/м 1,5 мг/кг/сут<br>в 2—3 введения, 7—10 сут   |
| +                |  |
| ■                | Метронидазол в/в 7,5 мг/кг 3 р/сут,<br>7—10 сут  |
| или <sup>1</sup> |  |
| ■                | Цефепим в/в или в/м 0,5—1 г<br>2—3 р/сут, 7—10 сут <b>или</b>  |
| ■                | Цефтриаксон в/в или в/м 40—80 мг/кг<br>1 р/сут, 7—10 сут   |
| +                |  |

- |   |  |
|---|--|
| + |  |
| ■ | Доксициклин внутрь 2—4 мг/кг/сут<br>в 2 приема, 7—10 сут |

или<sup>1</sup>

- |   |   |
|---|---|
| ■ | Имипенем/циластатин в/в<br>30—60 мг/кг/сут в 3—4 введения,<br>7—10 сут <b>или</b> |
| ■ | Меропенем в/в 20—40 мг/кг/сут<br>в 3 введения, 7—10 сут                           |

+

- |   |   |
|---|---|
| ■ | Доксициклин внутрь 2—4 мг/кг/сут<br>в 2 приема, 7—10 сут <b>или</b> |
| ■ | Кларитромицин внутрь 7,5—15 мг/кг<br>2 р/сут, 7—10 сут <b>или</b>   |
| ■ | Рокситромицин внутрь 5 мг/кг/сут<br>в 2 приема, 7—10 сут <b>или</b> |
| ■ | Спирамицин внутрь<br>150 000 МЕ/кг/сут в 2 приема,<br>7—10 сут.     |

Для профилактики развития кандидоза антибактериальные ЛС применяют вместе с противогрибковыми средствами:

- |   |  |
|---|--|
| ■ | Итраконазол внутрь 100 мг 2 р/сут,<br>3 сут (за 5 дней до окончания приема<br>антибиотиков) <b>или</b> |
| ■ | Нистатин внутрь 250 000—500 000 ЕД<br>4 р/сут, 7—10 сут <b>или</b>                                     |
| ■ | Флуконазол внутрь 3—12 мг/кг/сут,<br>однократно.   |

### Противовоспалительная терапия

Противомикробную терапию целесообразно сочетать с применением НПВС:

- |   |   |
|---|---|
| ■ | Диклофенак внутрь 0,5—2 мг/кг/сут<br>в 2 приема или в прямую кишку 50 мг<br>1 р/сут, 7 сут <b>или</b> |
| ■ | Индометацин внутрь<br>1,5—2,5 мг/кг/сут в 3—4 приема,<br>7 сут (детям старше 12 лет) <b>или</b>       |
| ■ | Нимесулид внутрь 50—100 мг 2 р/сут,<br>7 сут.   |

### Терапия антигистаминными средствами и иммуномодуляторами

Одновременно назначают антигистаминные ЛС и иммуномодуляторы, которые используют строго по показаниям:

<sup>1</sup>При наличии пельвиоперитонита/септических состояниях.

**Кетотифен** *внутрь* 0,5 мг 2 р/сут (детям с массой тела менее 30 кг) или 1 мг или 5 мл сиропа 2 р/сут (детям с массой тела более 30 кг), 10 сут **или**

**Клемастин** *внутрь* 0,5 мг 2 р/сут (детям младше 12 лет), или 1 мг 2 р/сут (детям старше 12 лет), или в/м или в/в 2 мл 2 р/сут (детям 6—12 лет), 10 сут **или**

**Лоратадин** *внутрь* 5 мг или 5 мл сиропа 1 р/сут (детям в возрасте 2—12 лет) или 10 мг или 10 мл сиропа 1 р/сут, 10 сут **или**

**Хлоропирамин** *внутрь* 6,25 мг 2 р/сут (детям младше 12 мес), или 8,33 мг 2 р/сут (детям в возрасте от 1 года до 6 лет), или 12,5 мг 2 р/сут (детям в возрасте 7—14 лет), 10 сут

+

**Интерферон альфа-2b** в прямую кишку 150 000 ЕД (1 свеча) 2 р/сут, 15 сут **или**

**Метилглюкамина акридоацетат** *внутрь* 0,3 г или в/м 0,25 г на 1, 2, 4, 6, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29-е сут **или**

**Системные энзимы** 3—5 табл. 3 р/сут, до 3—6 мес.

## Инфузионная терапия

**При выраженной интоксикации** назначают солевые и коллоидные растворы, восстанавливающие объем циркулирующей крови, ее электролитный состав и осмотические свойства. Объем инфузии в большинстве случаев ограничивается 2 л.

## Хронический сальпингит и сальпингоофорит

### Антибактериальная терапия

Лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза проводится по тем же принципам, что и острых.

Отличаются лишь схемы антибактериальной терапии:

**Амоксициллин** *внутрь* 25—50 мг/кг в 3 приема, 7—10 сут

+

**Доксициклин** *внутрь* 2—4 мг/кг/сут в 2 приема, 7—10 сут

**или**

**Метронидазол** *внутрь* 30 мг/кг/сут в 4 приема

+

**Эритромицин** *внутрь* 30 мг/кг/сут в 2—4 приема.

### Гормональная терапия

**При острых и хронических заболеваниях органов малого таза** в случае нарушения менструального цикла назначают гормональную терапию.

Выбор того или иного метода гормональной терапии определяется видом нарушения менструального цикла, эстрогенной насыщенностью пациентки, результатами гистологического исследования соскоба эндометрия.

**При гипоэстрогенных МКПП** назначают ЛС, содержащие натуральные эстрогены:

**Эстрадиола валерат** *внутрь* 2 мг 1 р/сут с 5-го по 13-й день менструального цикла, 6—12 мес

+

**Эстрадиола валерат/левоноргестрел** *внутрь* 2 мг/0,15 мг 1 р/сут с 14-го по 25-й день менструального цикла, 6—12 мес

**или**

**Эстрадиола валерат** *внутрь* 2 мг 1 р/сут с 5-го по 15-й день менструального цикла, 6—12 мес

+

**Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон** *внутрь* 2 мг/10 мг 1 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6—12 мес

**или**

**Эстрадиола валерат** *внутрь* 2 мг 1 р/сут с 5-го по 15-й день менструального цикла, 6—12 мес

+

**Эстрадиола валерат/ципротерон** *внутрь* 2 мг/1 мг 1 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6—12 мес.

**При нормальном или повышенном содержании эстрадиола в сыворотке крови ЛС** выбора являются гестагены или КПК:

**Дидрогестерон** *внутрь* 10 мг 2—3 р/сут, с 16-го по 25-й день

менструального цикла, не менее  
3—4 мес **или**

Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут,  
с 16-го по 25-й день менструального  
цикла, не менее 3—4 мес **или**

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь  
30 мкг/75 мкг с 1-го по 21-й день  
менструального цикла, 3 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь  
30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го  
по 21-й день менструального цикла,  
3 мес **или**

Этинилэстрадиол/левоноргестрел  
внутри 30 мкг/150 мкг с 1-го  
по 21-й день менструального цикла,  
3 мес.

**Через 3 месяца приема низкодозных КПК** возможно назначение микродозных КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь  
20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по  
21-й день менструального цикла,  
6—12 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь  
20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по  
21-й день менструального цикла,  
6—12 мес.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- исчезновение характерных клинических симптомов заболевания;
- нормализация клинико-лабораторных показателей.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При нерациональной антибактериальной терапии могут возникнуть осложнения,

типичные для того или иного антибиотика или группы антибиотиков.

## Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:

- консервативная терапия при симптомах острого живота, наличии гнойных образований придатков матки;
- непроведение гистероскопии и диагностического выскабливания полости матки при ультразвуковой картине гиперплазии эндометрия;
- применение ЛС (наиболее часто антибиотиков) без учета индивидуальной непереносимости (возможно возникновение аллергической реакции вплоть до анафилактического шока).

## Прогноз

Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у девочек могут привести в дальнейшем к нарушению репродуктивной функции и явиться причиной бесплодия.

## Литература

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М., 2000.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М., 2001.
3. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств (ежегодный сборник). 2003.
4. *Consilium medicum* (журнал доказательной медицины). 2001; 1: 3.

# Глава 36. Вторичная аменорея у девочек

## Указатель описаний ЛС

### Агонисты дофаминовых рецепторов

Бромокриптин  
Каберголин  
Хинаголид

### Биогенные стимуляторы

Маточное молочко

### Витамины

Пиридоксин  
Поливитамин  
Тиамин

### Гестагены

Дидрогестерон  
*Дюфастон* ..... 953  
Прогестерон  
*Утрожестан* ..... 1035

### ГКС

Гидрокортизон  
*Локоид* ..... 982

Дексаметазон

Преднизолон

### Гормоны щитовидной железы

#### и их аналоги

Калия йодид  
Левотироксин натрий

### Диуретики

Ацетазоламид  
Спиронолактон

### Комбинированные

#### эстроген-гестагенные ЛС

Этинилэстрадиол/гестоден  
*Линдинет 20* ..... 977  
*Логест* ..... 981  
*Фемоден* ..... 1039

Этинилэстрадиол/дезогестрел

*Новинет* ..... 1002  
*Регулонз* ..... 1016

Этинилэстрадиол/диеногест

*Жанин* ..... 955

Эстрадиол/дидрогестерон

*Фемостон* ..... 1040

Эстрадиол/левоноргестрел

*Климоном* ..... 973

Эстрадиол/медроксипрогестерон

Эстрадиол/ципротерон  
*Климен* ..... 971

### Ноотропные ЛС

Гинкго билоба  
Пирацетам

### Пищеварительные ферменты

### Противосудорожные ЛС

Карбамазепин  
Магния сульфат  
Фенитоин

### Эстрогены

Эстрадиол  
*Климара* ..... 970  
Эстрадиола валерат

*Клинические рекомендации* ..... 493

*Вторичная аменорея на фоне потери массы тела* ..... 493

*Вторичная аменорея на фоне нарушения функции щитовидной железы* ..... 494

*Вторичная аменорея на фоне постпубертатной (неклассической) формы врожденной дисфункции коры надпочечников* ..... 494

*Вторичная аменорея на фоне формирующегося синдрома поликистозных яичников* ..... 494

*Вторичная аменорея на фоне гипоталамического синдрома пубертатного периода* ..... 494

*Вторичная аменорея на фоне гиперпролактинемии* ..... 495

*Вторичная аменорея на фоне синдрома преждевременного истощения яичников* ..... 495

**Вторичная аменорея (ВА) — отсутствие самостоятельных менструаций более 6 месяцев после периода нормального или нарушенного менструального цикла.**

## Эпидемиология

ВА нередко составляет до 75% в структуре всех аменорей и является частым, если не постоянным, симптомом нарушений гормональной функции яичников, надпочечников, ЩЖ, гиперпролактинемии. На долю ВА при нарушении гормональной функции эндокринных желез приходится более 50%.

Данных о распространенности ВА в подростковом возрасте нет.

## Классификация

▣ *Подробная классификация ВА представлена в главе «Вторичная аменорея».*

## Этиология и патогенез

В основе всех форм ВА лежит нарушение нормального взаимодействия различных звеньев репродуктивной системы.

**У девушек к развитию ВА наиболее часто приводит поражение следующих систем:**

- ЦНС и гипофиза:

- дефицит секреции гонадотропинов вследствие:
  - потери или дефицита более 6% массы тела (МТ);
  - стресса, перемены места жительства, хронической интоксикации; сопутствующей соматической патологии (заболевания печени, почек); травм головы (в первые 6 месяцев после травмы);
- гиперпролактинемия;
- **яичников:**
  - синдром поликистозных яичников (СПКЯ);
  - синдром Тернера (мозаичный вариант);
  - первичная яичниковая недостаточность;
  - субтотальная резекция яичников (следствие перенесенных оперативных вмешательств);
  - синдром преждевременного истощения яичников;
- **других эндокринных органов:**
  - неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН);
  - дисфункция ЩЖ:
    - аутоиммунный тиреодит;
    - эндемический эутиреоидный зоб;
    - диффузный токсический зоб;
  - сахарный диабет;
  - синдром или болезнь Кушинга.

Регуляторные взаимодействия различных звеньев репродуктивной системы у девушек еще не до конца сформированы, поэтому различные неблагоприятные факторы провоцируют нарушение менструального цикла.

Патогенез ВА центрального происхождения связан преимущественно с нарушением нейромедиаторного обмена в ЦНС и уменьшением выделения ГнРГ.

Определенную роль играет и уменьшение количества жировой ткани (основного источника эстрогенов внегонадного происхождения).

Кроме того, нарушению нормальной регуляции менструального цикла в юношеском возрасте могут способствовать отклонения в основных органах эндокринной системы, находящихся в тесном

взаимодействии с репродуктивной системой.

## Клинические признаки и симптомы

При этой форме аменореи отсутствуют нарушения развития вторичных половых признаков, поскольку пубертатный период протекает в соответствующих норме возрастных пределах — 12—16 лет.

Основное клиническое проявление — отсутствие менструаций в течение 6 месяцев.

Как правило, у девочек с предшествующими нарушениями ритма менструаций имеются другие клинические симптомы заболеваний, приводящих к ВА.

Так, при **формирующемся СПКЯ** либо **постпубертатной форме ВДКН** имеются разной степени выраженности признаки гиперандрогенемии:

- гирсутизм, прогрессирующий с менархе;
- сальность кожных покровов;
- юношеские угри.

Для **ВА, возникшей на фоне гипоталамического синдрома пубертатного периода**, характерно появление в период полового созревания следующих жалоб:

- резкая прибавка МТ;
- появление багровых полос растяжения на коже бедер, живота (как при синдроме Кушинга);
- головные боли;
- повышенная утомляемость.

**ВА при синдроме Тернера** (мозаичном варианте) также имеет свои особенности. Нередко менархе у этих девочек наступает в сроки, близкие физиологическим, однако вскоре после нескольких менструаций наступает стойкая аменорея. Имеющиеся у этих девочек стигмы дисэмбриогенеза (даже стертые) помогают в правильной постановке диагноза.

☒ *См. главу «Задержка полового развития».*

**ВА при синдроме преждевременного истощения яичников**, как правило, возникает у девочек с регулярным ритмом менструации на фоне сильного нервно-психического стресса, острой вирусной

инфекции либо без видимых причин. Менархе у этой категории больных, как правило, наступает в срок. Особенностью вторичной аменореи в данном случае является наличие «приливов», аналогичным таковым у женщин в перименопаузе, резкие перепады настроения на фоне ярко выраженных признаков дефицита эстрогенов. Кроме того, при УЗИ органов малого таза в яичниках не удается обнаружить фолликулярный аппарат, а гормональные показатели указывают на гипергонадотропную форму вторичной аменореи.

Клиническая картина **ВА, развившейся на фоне потери МТ**, подчас очень неспецифична, т.к. девочки нередко скрывают от врача тот факт, что соблюдают диету или голодают. В этой связи обязательным условием ведения таких пациенток является тесный контакт с родителями пациентки, которые помогают выявить истинную причину аменореи.

В клинической картине **ВА, развившейся на фоне различной патологии эндокринной системы**, ведущими оказываются признаки выраженной дисфункции эндокринных органов.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ВА ставят на основании анализа данных менструального календаря пациентки — отсутствие самостоятельных менструаций более 6 месяцев.

Для уточнения уровня поражения репродуктивной системы целесообразно проведение следующего **клинического обследования**:

- сбор анамнеза (обращают внимание на стрессы, травмы, смену места жительства, соблюдение диеты либо голодание);
- осмотр и гинекологическое обследование позволяют выявить:
  - дефицит либо избыточную МТ;
  - гиперпигментацию локтевых сгибов, шеи, паховых складок;
  - гипоплазию матки;
  - сухость, истонченность слизистой оболочки вульвы и влагалища;

— цианотичные слизистые оболочки с множественными холестериновыми бляшками, гипертрофированный клитор (при персистирующей гиперандрогемии);

- гормональное обследование (определение уровней в сыворотке крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, тестостерона, пролактина, ТТГ, сТ<sub>4</sub>, антител к тиреопероксидазе);
- суточный ритм секреции гормонов (в 8.00 и в 23.00 определяют содержание в сыворотке крови 17-оксипрогестерона (17-ОП), дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), кортизола);
- биохимический анализ крови, включающий определение активности в сыворотке печеночных ферментов, уровня билирубина, креатинина, холестерина и липидного спектра, электролитов и микроэлементов (Mg, Zn, Fe);
- глюкоза крови, пероральный тест на толерантность к углеводам (с 1,75 г/кг МТ, но не более 75 г) при одновременном определении уровня иммунореактивного инсулина (исходно и на фоне перорального теста на толерантность к углеводам);
- проба с агонистом ГнРГ (при низких значениях ЛГ, ФСГ) (*см. главу «Задержка полового развития»*);
- УЗИ органов малого таза;
- рентгенограмма черепа и турецкого седла;
- электроэнцефалография (ЭЭГ);
- МРТ гипофиза с контрастированием (при повышенном уровне пролактина, отрицательной пробе с агонистами ГнРГ);
- УЗИ ЩЖ (при нарушенных показателях ТТГ, сТ<sub>4</sub>, а также при увеличении размеров ЩЖ);
- МРТ надпочечников (при повышении уровня в сыворотке крови 17-ОП, ДЭА-С, нарушении ритма секреции кортизола);
- проба с синтетическим аналогом адренокортикотропным гормоном (АКТГ) при повышении уровня 17-ОП и ДЭА-С в сыворотке крови (даже при нормальном

уровне кортизола) (см. главу «Преждевременное половое развитие»).

## Дифференциальный диагноз

ВА необходимо дифференцировать в первую очередь от физиологической аменореи, возникающей на фоне беременности.

Кроме того, уточнение причин ВА у девочек необходимо проводить после исключения объемных образований в яичниках и надпочечниках.

Особое внимание необходимо уделять дифференциальной диагностике уровня поражения репродуктивной системы.

## Клинические рекомендации

### Основные направления лечения ВА:

- устранение установленных в ходе обследования причин ВА;
- восстановление физиологических гормональных соотношений с учетом уровня поражения репродуктивной системы;
- нормализация нервно-психического статуса;
- нормализация массы тела;
- профилактика рецидивов нарушений ритма менструаций по типу олиго- и аменореи;
- назначение пожизненной ЗГТ пациенткам с первично-яичниковой этиологией ВА.

## Вторичная аменорея на фоне потери массы тела

При ВА на фоне потери МТ назначают:

- диету с высокой энергетической ценностью (2500—3000 ккал) с включением в пищу соленых, пряных продуктов, повышающих аппетит;
- пищеварительные ферменты в течение 2—3 месяцев.

Применяют также биогенные стимуляторы:

■ Маточное молочко под язык 10 мг  
3 р/сут, 1—2 мес.

При нормализации массы тела показана выжидательная тактика в течение 1—2 месяцев.

В отсутствие положительного эффекта от лечения возможно назначение пациенткам гомеопатических (антигомотоксических) средств.

Если на фоне проведенного лечения менструальный цикл не восстановился, обосновано краткосрочное применение ЗГТ:

■ Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут,  
непрерывно **или**  
■ Эстрадиола валерат 2 мг 1 р/сут,  
непрерывно.

Прием эстрогенов необходимо продолжить до возникновения закономерной менструальноподобной реакции, в последующем как минимум в течение 2—3 месяцев проводят ЗГТ по следующим схемам:

■ Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут,  
непрерывно **или**  
■ Эстрадиола валерат 2 мг 1 р/сут,  
непрерывно

+

■ Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут,  
с 19-го по 28-й день индуцированного  
менструального цикла **или**  
■ Прогестерон внутрь 100 мг 3 р/сут,  
с 19-го по 28-й день индуцированного  
менструального цикла

**или**

■ Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут

+

(после окончания курса)

■ Эстрадиол/дидрогестерон 2 мг/10 мг  
1 р/сут, 14 сут

**или**

■ Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
1 р/сут, 9 сут

+

(после окончания курса)

■ Эстрадиола валерат/медроксипрогес-  
терон внутрь 2 мг/10 мг, 12 сут

+

(после окончания курса)

■ Эстрадиола валерат внутрь 1 мг  
1 р/сут, 7 сут.

В отсутствие стойкого регулирующего эффекта возможно повторное использование антигомотоксических ЛС.



## Вторичная аменорея на фоне нарушения функции щитовидной железы

При ВА на фоне нарушения функции ЩЖ терапия проводится в зависимости от его выраженности.

**При наличии субклинического или манифестного гипотиреоза на фоне аутоиммунного поражения ЩЖ:**

Левотироксин натрий *внутри* за 20 мин до еды 2–3 мкг/кг 1 р/сут утром натощак, длительно.

**При субклиническом гипотиреозе либо эутиреоидном зобе после исключения аутоиммунного процесса в ЩЖ:**

Калия йодид *внутри* 200 мг 1 р/сут, 6–9 мес.

При нормализации уровня ТТГ возможно применение антигомотоксических ЛС.

## Вторичная аменорея на фоне постпубертатной (неклассической) формы врожденной дисфункции коры надпочечников

При ВА на фоне постпубертатной (неклассической) формы ВДКН назначают:

Гидрокортизон *внутри* 15–20 мг/м<sup>2</sup>/сут, 3–12 мес (девочкам с открытыми зонами роста) **или**

Дексаметазон *внутри* 0,25–0,5 мг на ночь, 3–12 мес **или**

Преднизолон *внутри* 2,5–5 мг утром, 3–12 мес.

Обязателен контроль уровня 17-ОП и ДЭА-С в сыворотке крови каждые 2–3 месяца. Длительность терапии определяется степенью тяжести ферментативного дефицита и эффективностью лечения.

## Вторичная аменорея на фоне формирующегося синдрома поликистозных яичников

При ВА на фоне формирующегося СПКЯ назначают КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден *внутри* 30 мкг/75 мкг или 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6–12 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел *внутри* 30 мкг/150 мкг или 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день

менструального цикла, 6–12 мес **или**

Этинилэстрадиол/диеногест *внутри* 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6–12 мес.

## Вторичная аменорея на фоне гипоталамического синдрома пубертатного периода

Для нормализации центральных механизмов регуляции репродуктивной системы и функции гипоталамических отделов головного мозга целесообразно применение следующей терапии.

### Противосудорожная терапия

Карбамазепин *внутри* 0,1 г 2 р/сут, 3–4 нед, затем 0,1 г на ночь, 4–6 нед, затем 0,05 г на ночь 4–6 нед **или**

Магния сульфат, 25% р-р, в/м 50 мл через сутки, 5 инъекций **или**

Фенитоин *внутри* 0,0585 г (1/2 табл.) 1 р/сут, 3–4 нед (в дальнейшем длительность и доза ЛС подбираются с учетом динамики ЭЭГ 1 раз в 20–30 дней).

### Терапия ноотропными ЛС

Гинкго билоба *внутри* 1 табл. 3 р/сут, 1–2 мес **или**

Пирацетам *внутри* 0,2 г 2 р/сут, 1 мес.

### Витаминотерапия

Пиридоксин в/м 10 мл через сутки, 10 инъекций

+

(чередовать)

Тиамин в/м 10 мл через сутки, 10 инъекций

или

Поливитамины *внутри* 1 драже 2 р/сут, 1 мес.

## Терапия диуретиками

Ацетазоламид *внутри* 1 табл. 2 р/сут, 3—4 нед (преимущественно у пациенток с внутричерепной гипертензией) **или**  
 Спиринолактон *внутри* 25—50 мг 1 р/сут, 2—4 нед.

## Гормональная терапия

**При нормальном или слегка сниженном уровне эстрадиола** в отсутствие преобладания ЛГ над ФСГ (индекс ЛГ/ФСГ менее 2):

Дидрогестерон *внутри* 10 мг 2 р/сут с 16-го дня менструального цикла, 10 сут, 1—6 мес **или**

Прогестерон 100 мг 3 р/сут с 16-го дня менструального цикла, 10 сут, 3—6 мес.

**При выраженной гипоэстрогении**, как и при абсолютной гиперэстрогении и индексе ЛГ/ФСГ более 2—2,5:

Этинилэстрадиол/гестоден *внутри* 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3—6 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел *внутри* 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3—6 мес.

## Вторичная аменорея на фоне гиперпролактинемии

**При ВА на фоне гиперпролактинемии** применяют ЛС, снижающие уровень пролактина. Терапию продолжают в среднем 6 месяцев после стойкого снижения уровня пролактина. Считается, что этот срок достаточен для восстановления менструального цикла и генеративной функции.

### ЛС выбора:

Бромокриптин *внутри* 0,625—1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи, с последующим повышением на 0,625—1,25 мг каждые 3—4 дня до дозы 2,5—5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625—1,25 мг до 12,5 мг/сут), длительность терапии определяют индивидуально **или**

Хинаголид *внутри* 25 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 50 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 75 мкг 1 р/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 75 мкг/сут до 600 мкг/сут), длительность терапии определяют индивидуально.

### Альтернативные ЛС:

Каберголин *внутри* 0,125 мг 2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед), длительность терапии определяют индивидуально.

## Вторичная аменорея на фоне синдрома преждевременного истощения яичников

Показано назначение ЗГТ до возраста естественной менопаузы и затем по показаниям:

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг 1 р/сут, 9 сут

+ (после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел *внутри* 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

**или**

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг, 11 сут

+ (после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон *внутри* 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

**или**

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+ (после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон *внутри* 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- восстановление регулярного ритма менструаций;
- нормализация и стабилизация массовых показателей;
- прогрессирование процесса полового созревания;
- восстановление гормональных параметров.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

- ▣ *См. побочные эффекты лечения в главах «Задержка полового развития», «Формирующийся синдром поликистозных яичников», «Гипоталамический синдром пубертатного периода».*

### Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованна следующая тактика лечения:

- гормональная терапия на первом этапе лечения без нормализации и стабилизации МТ (как при ее дефиците, так и при ее избытке);
- длительное применение гормональной терапии — более 6—9 месяцев;
- применение ЛС, направленных на восстановление центральных регулирующих механизмов репродуктивной системы у пациенток с первич-

но-яичниковой причиной аменореи (стертые формы дисгенезии гонад, синдром преждевременного истощения яичников).

### Прогноз

**При яичниковых формах ВА** прогноз в плане восстановления самостоятельного регулярного ритма менструаций неблагоприятный.

**При центральных формах ВА** (не связанных с объемными образованиями ЦНС), а также **при других вариантах** (на фоне гипоталамического синдрома периода полового созревания, на фоне формирующегося СПКЯ, при неклассической форме ВДКН, на фоне потери МТ) при своевременно начатой терапии прогноз благоприятный.

### Литература

1. Богданова Е.А. *Гинекология детей и подростков*. М.: МИА, 2000.
2. Вихляева Е.М. *Руководство по эндокринной гинекологии*. М.: МИА, 2002.
3. Гарден Анна С. *Детская и подростковая гинекология*. Под ред. Т.М. Глыбиной. М.: Медицина, 2001.
4. Гоготадзе И.Н., Самохвалов В.Е. *Нервная анорексия: Учебно-методическое пособие*. СПб., 2002.
5. Коколина В.Ф. *Детская гинекология: Руководство для врачей*. М.: МИА, 2001.

# Глава 37. Гипоталамический синдром пубертатного периода

## Указатель описаний ЛС

### Витамины

Пиридоксин  
Поливитамины  
Тиамин

### Гестагены

Дидрогестерон  
*Дюфастон* .....953  
Прогестерон  
*Утрожестан* .....1035

### Диуретики

Ацетазоламид  
Спиронолактон

### КПК

Этинилэстрадиол/гестоден  
*Линдинет 20* .....977  
*Логест* .....981  
*Фемоден* .....1039  
Этинилэстрадиол/дезогестрел  
*Новинет* .....1002  
*Регулон* .....1016

### Противосудорожные ЛС

Карбамазепин  
Магния сульфат  
Фенитоин

### Ноотропные ЛС

Гинкго билоба  
Пирацетам

**Гипоталамический синдром (диэнцефальный синдром) — симптомокомплекс, возникающий при поражении гипоталамической области и характеризующийся вегетативными, эндокринными, обменными и трофическими расстройствами.**

Гипоталамические расстройства играют существенную роль в структуре эндокринной, неврологической и гинекологической патологии, развивающейся преимущественно у лиц подросткового и репродуктивного возраста.

## Эпидемиология

Известно, что гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) развивается у девочек чаще, чем у юношей (131,3 и 61,5 на 1000 человек соответственно), и встречается у 20—32% девушек с нарушениями менструального цикла.

## Классификация

**Классификация ГСПП (по Терещенко, 1996):**

- **по этиологии:**
  - первичные (возникшие вследствие травм и нейроинфекций);
  - вторичные (связанные с ожирением);
  - смешанные;
- **по клиническому течению:**
  - с преобладанием ожирения;
  - с преобладанием симптомов гиперкортицизма;
  - с преобладанием нейроэндокринных расстройств;
  - с преобладанием нейроциркуляторных нарушений;
- **по тяжести течения заболевания:**
  - легкая форма;
  - средней тяжести;
  - тяжелая форма;
- **по характеру течения процесса:**
  - прогрессирующее;
  - регрессирующее;
  - рецидивирующее.

## Этиология и патогенез

ГСПП рассматривают как дезорганизацию функциональных систем, находящихся под контролем **лимбико-ретикулярного комплекса**, который включает:

- ретикулярную формацию;
- гипоталамус;
- таламус;
- миндалевидное тело;
- гиппокамп;
- перегородку;
- некоторые ассоциативные зоны коры больших полушарий.

Лимбико-ретикулярный комплекс осуществляет интегративную функцию, обеспечивающую взаимодействие специализированных систем мозга при организации адаптивных реакций.

Причины и патогенез этих нарушений до конца не изучены.

Среди этиологических факторов ГСПП особое значение уделяется **неблагоприятному воздействию на ребенка следящих факторов**:

- внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода;
- родовых травм;
- гестозов, сопровождающихся фетоплацентарной недостаточностью и угрозой прерывания беременности;
- длительно существующих очагов инфекции (хронические тонзиллит, бронхит, ОРВИ).

Среди **факторов, предрасполагающих к развитию ГСПП**, наиболее значимы следующие:

- ожирение;
- раннее половое созревание;
- нарушение функции ЩЖ.

**Пусковыми механизмами** развития этого состояния являются:

- психотравмирующие ситуации;
- сотрясения мозга;
- беременность;
- воздействие средовых факторов, особенно в критические периоды жизни человека, в т.ч. в пубертатный период, у девочек с врожденной или конституциональной недостаточностью гипоталамуса.

В результате декомпенсации регулирующей активности гипоталамических

структур нарушается секреция ГнРГ и гонадотропных гормонов гипофиза и, как следствие, синтез гормонов периферическими железами.

Кроме того, возникают вегетативно-сосудистые нарушения, реже мотивационные и эмоциональные расстройства, а также метаболические изменения.

## Клинические признаки и симптомы

**Клинические проявления ГСПП** весьма разнообразны как по сочетанию симптомов, так и по интенсивности их проявления.

### Ведущие признаки ГСПП:

- ожирение;
- наличие багровых полос растяжения на коже (стрии);
- вегетативные нарушения;
- головные боли напряжения или по типу мигрени;
- колебания уровня АД и ортостатические коллапсы;
- гипергидроз;
- повышенная утомляемость;
- головокружения (иногда);
- нарушения менструального цикла от маточных кровотечений до олиго- и аменореи;
- гирсутизм;
- нарушения сна;
- эмоциональная лабильность, раздражительность, склонность к депрессии.

Выраженность перечисленных симптомов зависит от тяжести поражения гипоталамических структур.

Следует помнить о возможном сочетании ГСПП с разнообразной эндокринной патологией (диффузный нетоксический зоб, синдром гиперпролактинемии и др.).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для подтверждения диагноза необходимо обследование, включающее:

- анализ анамнестических данных и течения заболевания;

- определение в сыворотке крови уровня ЛГ, пролактина, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата, кортизола, тиретропного гормона, свободного тироксина ( $T_4$ ), при необходимости — адренотропного гормона;
- определение уровня глюкозы в сыворотке крови, взятой натощак (при необходимости — оценка толерантности к глюкозе, гликемического профиля);
- рентгенографию черепа с проекцией на турецкое седло, кистей рук и лучезапястных суставов с определением костного возраста;
- ЭЭГ, эхоэнцефалографию (ЭхоЭГ), реоэнцефалографию или доплерографию сосудов головного мозга;
- УЗИ органов малого таза, ЩЖ и надпочечников.

Возможно определение содержания в суточной моче 17-кетостероидов, 17-оксикортикостероидов и других метаболитов половых стероидов.

### Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с болезнью и синдромом Иценко—Кушинга, опухолью головного мозга. Кроме того, ГСПП следует дифференцировать от синдрома поликистозных яичников на фоне метаболического синдрома (избыточной массы тела в сочетании с инсулинорезистентностью и acantosis nigricans).

Для дифференциальной диагностики используют дополнительные методы исследования: МРТ головного мозга и надпочечников, изучение суточного ритма гормонов, биохимических показателей крови.

### Клинические рекомендации

В зависимости от ведущих клинических проявлений подростки с ГСПП могут наблюдаться и лечиться у невропатолога, эндокринолога и гинеколога.

Необходимо проведение комплексного лечения, направленного на коррекцию

имеющихся нарушений и нормализацию функции гипоталамических отделов мозга.

#### Основные направления лечения:

- санация очагов инфекции;
- нормализация режима сна и отдыха;
- диета и нормализация массы тела (с последующим закреплением достигнутого эффекта в течение 6 месяцев и более);
- назначение ЛС, улучшающих мозговое кровообращение и биоэлектрическую активность головного мозга;
- дегидратирующая терапия;
- витаминотерапия;
- гормонотерапия;
- иглорефлексотерапия.

Устранение этиологических факторов ГСПП (санация очагов инфекции, снижение МТ) является начальным этапом лечения.

Для нормализации центральных механизмов регуляции репродуктивной системы и функции гипоталамических отделов головного мозга целесообразно применение следующей терапии.

### Противосудорожная терапия

*Карбамазепин* внутрь 0,1 г 2 р/сут, 3—4 нед, затем 0,1 г на ночь, 4—6 нед, затем 0,05 г на ночь 4—6 нед **или**  
*Магния сульфат*, 25% р-р, в/м 50 мл через сутки, 5 инъекций **или**  
*Фенитоин* внутрь 0,0585 г ( $1/2$  табл.) 1 р/сут, 3—4 нед (в дальнейшем длительность и доза ЛС подбираются с учетом динамики ЭЭГ 1 раз в 20—30 дней).

### Терапия ноотропными ЛС

*Гинкго билоба* внутрь 1 табл. 3 р/сут, 1—2 мес **или**  
*Пирацетам* внутрь 0,2 г 2 р/сут, 1 мес.

### Витаминотерапия

*Пиридоксин* в/м 10 мл через сутки, 10 инъекций

+

(чередовать)

*Тиамин* в/м 10 мл через сутки, 10 инъекций

**или**

*Поливитамины* внутрь 1 драже 2 р/сут, 1 мес.

## Терапия диуретиками

Ацетазоламид *внутрь* 1 табл. 2 р/сут, 3—4 нед (преимущественно у пациенток с внутричерепной гипертензией) **или**

Спиронолактон *внутрь* 25—50 мг 1 р/сут, 2—4 нед.

## Гормональная терапия

**При нарушениях менструального цикла** по типу олигоменореи допустимо назначение гормональных ЛС (микродозированных КПК или гестагенов).

**При олигоменорее и нормальном или слегка сниженном уровне эстрадиола** в отсутствие преобладания ЛГ над ФСГ (индекс ЛГ/ФСГ менее 2):

Дидрогестерон *внутрь* 10 мг 2 р/сут с 16-го дня менструального цикла, 10 сут, 1—6 мес **или**

Прогестерон 100 мг 3 р/сут с 16-го дня менструального цикла, 10 сут, 3—6 мес.

**При олигоменорее на фоне выраженной гипоэстрогении**, как и при абсолютной гиперэстрогении и индексе ЛГ/ФСГ более 2—2,5:

Этинилэстрадиол/гестоден *внутрь* 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3—6 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел *внутрь* 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3—6 мес.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- улучшение самочувствия;
- уменьшение выраженности клинических проявлений;
- нормализация лабораторных показателей.

## Побочные эффекты лечения

Возможно редкое возникновение типичных побочных реакций, характерных для того или иного ЛС.

## Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:

- применение гормональных ЛС с целью регуляции менструального цикла без адекватного предварительного лечения дисфункции диэнцефальных структур мозга;
- длительное (более 3—6 месяцев) гормональное лечение;
- применение высокодозированных КПК, содержащих более 30 мкг этинилэстрадиола в 1 таблетке.

## Прогноз

Для ГСПП характерно длительное, упорное течение с рецидивами.

При длительном (не менее 0,5—1 года) лечении восстановление менструального цикла возможно у 60% пациенток.

Прогностически неблагоприятным признаком является прогрессирование гирсутизма и инсулинорезистентности.

## Литература

1. Бондаренко Е.С., Ширеторова Д.Ч., Эдельштейн Э.А. *Вегетативные синдромы у детей (диагностика и лечение): Методические рекомендации.* М., 1990.
2. Брин И.Л., Бахтеев К.К., Долженко И.С., Мизерова Т.С. *Возможности коррекции нарушений менструального цикла у девочек с диэнцефальным синдромом нейротропными препаратами.* IV Всероссийская конференция по детской и подростковой гинекологии «Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии». М., 2000; с. 80.
3. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Долженко И.С. *Особенности нервно-психического развития девушек с дисменореей.* II Международная конференция, посвященная 100-летию со дня рождения А.Р. Лурия. М., 2002; с. 20.
4. Брин И.Л. *Клинико-неврологические особенности девушек-подростков с на-*

- рушением менструального цикла. *Материалы VIII съезда неврологов России. Казань, 2001; 7—8.*
5. *Заболевания вегетативной нервной системы: Руководство для врачей. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицина, 1991.*
  6. *Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА, 2001.*
  7. *Кузнецова М.Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления: Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: Мед. информ. агентство, 1997; 214—329.*
  8. *Мириманова Р.П. Состояние репродуктивной системы при гипоталамическом синдроме пубертатного периода у девочек: Автореф. дис. ... д.м.н. Ереван, 1986.*
  9. *Мкртумян А.М. Ожирение — эпидемия XXI века: Материалы научно-практ. семинара «Ожирение. Современные подходы к терапии». Новосибирск, 2000; 2—23.*
  10. *Неврология для врачей общей практики. Под ред. А.М. Вейна. М.: Эйдос Медиа, 2001.*
  11. *Руководство по клинической эндокринологии. Под ред. Н.Т. Старковой. СПб.: Питер, 1996.*
  12. *Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. М.: Русфармамед, 1995.*
  13. *Шварков С.Б. Особенности вегетативной дистонии у детей. В кн.: Заболевания вегетативной нервной системы. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицина, 1991.*
  14. *Ширеторова Д.Ч. Синдром вегетодистонии у детей: Учебное пособие. М., 1998.*
  15. *Brin I.L., Bakhteev K.K., Dolzhenko I.S., Mizerova T.S. Neurological approach to the therapy of menstrual function disorders in girls with diencephalic syndrome. VIII European Congress on Pediatric and Adolescent Gynecology. Prague 2000; p. 53.*



# Глава 38. Дисменорея у подростков

## Указатель описаний ЛС

### Гомеопатические ЛС

Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения<sup>1</sup>

### Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Зафирлукаст  
Монтелукаст

### Витамины

Аскорбиновая кислота  
Витамин Е  
Магния лактат/пиридоксин  
*Магне В6* ..... 986

### Гестагены

Дидрогестерон  
*Дюфастон* ..... 953  
Прогестерон  
*Утрожестан* ..... 1035

### Комбинированные ЛС с М-холинолитическим и седативным эффектом

Белладонны алкалоиды/  
фенобарбитал/эрготамин<sup>2</sup>

### КПК

Этинилэстрадиол/гестоден  
*Линдинет 20* ..... 977  
*Логест* ..... 981  
*Фемоден* ..... 1039  
Этинилэстрадиол/дезогестрел  
*Новинет* ..... 1002  
*Регулон* ..... 1016

### ЛС, улучшающие мозговое кровообращение

Винпоцетин

### Ноотропные ЛС

Пирацетам

### НПВС

Диклофенак  
*Вольтарен* ..... 943  
Нимесулид

### Противосудорожные ЛС

Карбамазепин  
Фенитоин

### Растительные ЛС с адаптогенным, иммуномодулирующим, общетонизирующим действием

Женьшень  
Лимонника плоды  
Элеутерококка корневища и корни

<sup>1</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Мастодинон.

<sup>2</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Беллатаминал.

Клинические рекомендации	505
Дисменорея легкой формы	505
Дисменорея средней степени тяжести	506
Тяжелая дисменорея	506

**Дисменорея (альгоменорея) — нарушение менструаций, выражающееся в резких схваткообразных или ноющих болях внизу живота, в поясничной и крестцовой областях, сопровождающееся общим недомоганием.**

Дисменорея у подростков — одно из весьма распространенных гинекологических заболеваний и является причиной частых пропусков занятий в школе, нарушений социальной жизни.

## Эпидемиология

Приводимая в публикациях частота дисменореи варьирует от 43 до 90%.

## Классификация

Согласно патогенетической классификации, выделяют **первичную** (эссенциальную, идиопатическую, функциональную) и **вторичную** (приобретенную, органическую) дисменорею.

**В зависимости от скорости прогрессирования процесса различают:**

- компенсированную дисменорею — выраженность и характер патологического процесса в дни менструаций на протяжении времени не изменяются;
- декомпенсированную дисменорею — отмечается нарастание интенсивности боли с каждым годом.

## Этиология и патогенез

Обязательным атрибутом **функциональной** дисменореи является отсутствие органической патологии половых органов.

К возникновению **вторичной дисменореи** может привести целый ряд заболеваний и состояний:

- наружный и внутренний генитальный эндометриоз;
- пороки развития матки и влагалища;
- воспалительные заболевания придатков и самой матки;

- миома матки;
- опухоли матки и ее придатков;
- спаечный процесс в малом тазу и т.д.

Считается, что в патогенезе дисменореи основное значение принадлежит врожденному или приобретенному нарушению синтеза и обмена эйкозаноидов.

Накапливающиеся вследствие усиленного образования или замедленной деградации простагландины и тромбоксаны вызывают нарушение сократительной деятельности миометрии, приводя к спастическим сокращениям матки. В этих условиях происходит перенасыщение миофибрилл и мышечных клеток эндотелия биологически активными веществами и ионами кальция. Развивающаяся при этом стойкая дистония миометрии последовательно обуславливает нарушение маточного кровотока, ишемию матки и формирование стойкой боли.

В настоящее время обсуждается также гормональная теория возникновения дисменореи, согласно которой дисменорея объясняется чрезмерным действием эстрогенов при недостаточном количестве прогестерона.

## Клинические признаки и симптомы

Основным клиническим проявлением дисменореи являются циклически появляющиеся во время менструации боли внизу живота.

**Первичная дисменорея** появляется, как правило, через 1,5—2 года после менархе, т.е. по времени совпадает со временем установления овуляторных циклов.

Болезненные менструации у девочек часто сопровождаются различными нарушениями менструального цикла и предменструального синдрома (ПМС) (см. главу «Синдром предменструального напряжения»).

Нередко дисменорее сопутствуют следующие экстрагенитальные заболевания и состояния:

- вегетативно-сосудистая дистония;
- пролапс митрального клапана;
- дискинезия желчевыводящих путей;
- миопия;
- сколиоз;
- плоскостопие.

Степень тяжести дисменореи определяют с учетом критериев, представленных в таблице 38.1.

**Таблица 38.1. Критерии тяжести дисменореи (Делигеороглу Э., Арвантинос Д.И., 1996)**

Степень тяжести	Работоспособность	Системные симптомы	Эффективность обезболивающих ЛС
<b>0 степень</b> — менструации безболезненные, не влияют на повседневную активность	Не снижается	Отсутствуют	Обезболивающие ЛС не требуются
<b>I степень</b> — слабовыраженные боли во время менструации, очень редко приводящие к снижению активности девушки	Снижается редко	Отсутствуют	Обезболивающие ЛС требуются редко
<b>II степень</b> — повседневная активность снижена, редко отмечается пропуск занятий в школе, т.к. обезболивающие ЛС оказывают хороший эффект	Умеренно снижена	Единичные	Прием обезболивающих ЛС необходим и дает хороший эффект
<b>III степень</b> — повседневная активность резко снижена, имеются вегетативные симптомы (головная боль, быстрая утомляемость, тошнота, диарея и т.д.)	Резко снижена	Возникают часто	Обезболивающие ЛС малоэффективны

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз дисменореи может быть установлен на основании результатов комплексного клинико-лабораторного обследования, позволяющего исключить различные причины болей внизу живота, не связанные с менструацией.

### Обследование должно включать:

- анализ клинико-anamnestических особенностей заболевания — позволяет уточнить время возникновения, продолжительность болей, связь их возникновения с менструальным циклом (как правило, первые 3 дня от начала менструации, реже боли начинаются за 1—2 дня до ожидаемой менструации);
- диагностическую пробу с НПВС в дни болезненной менструации — при купировании боли в первые часы приема ЛС, стойком положительном эффекте высока вероятность первичной дисменореи, связанной с избыточной продукцией эйкозаноидов;
- изучение вегетативного статуса и психоэмоциональных особенностей пациентки — необходимо оценивать вегетативный статус пациентки: симпатический, парасимпатический, смешанный, что в свою очередь определяет различные типы реагирования на боль у разных девушек;
- гинекологическое исследование с забором материала для бактериологического исследования — позволяет исключить инфекционный фактор как возможную причину хронических воспалительных процессов в органах малого таза и, соответственно, одного из вариантов вторичной дисменореи;
- клинический и биохимический анализы крови с определением содержания микроэлементов — позволяет выявить дефицит магния как неотъемлемый критерий врожденной дисплазии соединительной ткани. Именно дисплазия соединительной ткани сопровождается неполноценностью полового аппарата, проявляющегося избыточным перегибом матки вперед или назад, седловидной или двурогой маткой, а также «перепон-

чатой» дисменореей, при которой функциональный слой эндометрия отторгается крупными пластами или целиком. При этих состояниях эндо- и миометрий длительно сохраняют свойства продуцировать простагландины, поддерживая выраженное ощущение боли;

- гормональное исследование (определение соотношения эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови во II фазу менструального цикла);
- УЗИ органов малого таза в I и II фазы цикла;
- реоэнцефалографию, ЭЭГ;
- ЭКГ, ЭхоКГ.

Лапароскопию и гистероскопию следует проводить только по показаниям и в условиях стационара (при подозрении на внутренний или наружный эндометриоз, полип эндометрия, внутриматочные синехии; для уточнения состояния внутренних половых органов при длительном течении воспалительного процесса органов малого таза в анамнезе).

## Дифференциальный диагноз

Дисменорею необходимо дифференцировать от следующих заболеваний:

- острого аппендицита;
- перекрута кисты яичника;
- апоплексии яичника;
- патологии толстой кишки.

Об **остром аппендиците** свидетельствуют следующие характерные признаки:

- отсутствие связи с менструальным циклом;
- постепенное нарастание болевого синдрома;
- признаки раздражения брюшины;
- нередко повышение температуры тела;
- лейкоцитоз;
- отсутствие болезненных ощущений матки при ректоабдоминальном исследовании.

Для **перекрута кисты яичника** и апоплексии яичника существует целый ряд характерных диагностических признаков, позволяющих поставить диагноз в максимально короткие сроки (см. главы «Функциональные кисты яичников в дет-

ском возрасте», «Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела»).

## Клинические рекомендации

### Основные задачи лечения:

- устранение выраженного болевого синдрома;
- нормализация состояния вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса пациентки;
- устранение либо облегчение симптомов основных органических причин дисменореи (внутреннего генитального эндометриоза, острых и хронических воспалительных процессов в органах малого таза);
- нормализация менструального цикла (при нарушенном ритме или при недостаточности лютеиновой фазы).

**Базисная терапия при первичной дисменорее** зависит от тяжести заболевания.

**Альтернативная терапия при первичной дисменорее** (вне зависимости от степени тяжести) включает:

*Зафирлукаст* внутрь 20 мг 2 р/сут, начиная за 2–3 сут до дня предполагаемой менструации и продолжая 1–2 сут после ее начала, 6–12 мес **или**

*Монтелукаст* внутрь 10 мг 1 р/сут, начиная за 2–3 сут до дня предполагаемой менструации и продолжая 1–2 сут после ее начала, 6–12 мес.

Лечение **вторичной дисменореи** осуществляют в рамках лечения основного заболевания.

## Дисменорея легкой формы

**При легкой форме дисменореи**, преобладании смешанного и парасимпатического варианта вегетативной нервной системы на фоне отсутствия отклонений гормонального статуса:

*Диклофенак калия* внутрь при появлении первых симптомов 0,5–2 мг/кг/сут за 1–3 приема, дозу подбирают индивидуально, в соответствии с выраженностью боли в дни менструации **или**

*Диклофенак натрия* внутрь при появлении первых симптомов 0,5–2 мг/кг/сут за 1–2 приема или в прямую кишку 25–50 мг 1–2 р/сут, дозу подбирают индивидуально, в соответствии с выраженностью боли в дни менструации **или**

*Нимесулид* внутрь 100 мг 3 р/сут, начиная за 2–3 сут до дня предполагаемой менструации и продолжая 1–2 сут после ее начала, не менее 6–12 циклов

+

*Белладонны алкалоиды/фенобарбитал/эрготамин* внутрь 1 табл.

- ❖ Диклофенак (**Вольтарен**) обладает выраженной анальгезирующей активностью, сопоставимой с опиоидными анальгетиками [Am Fam Physician 2005; 71: 285–291, 292], и эффективно устраняет при дисменорее боль внизу живота, сопутствующую головную боль [Ther Hung. 1992; 40 (4): 185–188] и боль в нижней части спины [Gynecol Endocrinol. 2002 Feb; 16 (1): 39–43]. В двойных слепых исследованиях показано достоверное снижение интенсивности менструальных кровотечений под влиянием диклофенака. Препарат хорошо переносится больными и сопряжен с относительно низким риском желудочно-кишечных осложнений [Arthritis Rheum. 2003 Aug 15; 49 (4): 508–518; Br. Med. J. 1996; 312: 1563–1566]. Наличие разнообразных лекарственных форм, в т.ч. быстрого (калиевая соль диклофенака, Вольтарен рапид) и пролонгированного действия (Вольтарен ретард), позволяет успешно применять диклофенак как для купирования болевого синдрома, так и с профилактической целью и удовлетворять потребностям всех пациентов. По соотношению клинической эффективности, безопасности и стоимости лечения диклофенак может считаться лидером среди НПВС [Consilium Medicum 2004; 4 (2)].

3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

±

Женьшень экстракт внутрь 15–30 капель 2 р/сут, 2–3 мес **или**

Лимонника плод, настойка, внутрь

15–30 капель 2 р/сут, 2–3 мес **или**

Пирацетам<sup>1</sup> внутрь 400–800 мг/сут, 1,5–2 мес **или**

Элеутерококка корневища и корни, экстракт, внутрь 15–30 капель 2 р/сут, 2–3 мес.

#### При мастодинии и масталгии:

Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения с допаминергическим действием 30 капель или 1 табл. 2 р/сут, не менее 3 мес, без перерыва во время менструации (улучшение наступает, как правило, через 6 нед).

У пациенток с жалобами на частые головокружения, повышенную раздражительность возможно применение гомеопатических ЛС.

### Дисменорея средней степени тяжести

При дисменорее средней степени тяжести и преобладании симпатического тонуса вегетативной нервной системы на фоне недостаточности лютеиновой фазы и ановуляции:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла (при дисменорее на фоне внутреннего эндометриоза) или с 16-го по 25-й день менструального цикла (при недостаточности лютеиновой фазы, в т.ч. и на фоне идиопатической гиперпролактинемии), 6–9 мес **или**

Прогестерон во влагалище 200 мг/сут, 6–9 мес (при выраженных нарушениях функции ЖКТ, некомпенсированной дискинезии желчевыводящих путей)

+

<sup>1</sup> При жалобах на снижение памяти, внимания, эмоциональную лабильность.

+

Винпоцетин внутрь 2,5 мг 2 р/сут, 3–4 мес, с 2-месячными перерывами между курсами (2 курса в год)

±

Карбамазепин<sup>1</sup> внутрь 100–200 мг

2 р/сут, 1–2 мес **или**

Фенитоин<sup>1</sup> внутрь  $1/2$ –1 табл. (0,117 г) 1–2 р/сут, 1–2 мес.

### Тяжелая дисменорея

При тяжелой дисменорее и парасимпатической направленности тонуса вегетативной нервной системы:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6–12 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6–12 мес

+

Аскорбиновая кислота внутрь 1 г/сут с 16-го по 1-й день последующего менструального цикла, 2–3 мес

+

Витамин Е внутрь 400 мг/сут с 18-го по 3-й день последующего менструального цикла, 2–3 мес

+

Магния лактат/пиридоксина гидрохлорид<sup>2</sup> внутрь 1–2 табл. 3 р/сут, 2–3 мес с 1–2-месячными перерывами (3–4 курса в год).

В качестве **альтернативных ЛС** по стандартным схемам могут применяться гестагены:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла (при дисменорее на фоне внутреннего эндометриоза) или с 16-го по 25-й день менструального цикла (при недостаточности лютеиновой фазы,

<sup>1</sup> При наличии пароксизмальной активности по данным ЭЭГ.

<sup>2</sup> 2 табл. 3 р/сут назначают при дефиците магния; при этом необходимо периодическое определение магния в сыворотке крови.

в т.ч. и на фоне идиопатической гиперпролактинемии), 6—9 мес или Прогестерон во влагалище 200 мг/сут, 6—9 мес (при выраженных нарушениях функции ЖКТ, некомпенсированной дискинезии желчевыводящих путей).

енток с первичной дисменореей, обусловленной гиперпростагландинемией.

При хорошем обезболивающем эффекте селективных ингибиторов циклооксигеназы типа 2 нет необходимости применения в лечебных целях гормональных ЛС.

## Оценка эффективности лечения

Лечение считается эффективным в том случае, если оно позволило добиться установленных целей

▣ С.м. «Клинические рекомендации».

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При длительном, необоснованном применении **неселективных ингибиторов циклооксигеназы** возможно развитие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Длительное применение **КПК** может привести к развитию синдрома гиперторможения яичников, а также к выраженной прибавке массы тела (особенно у девушек с нарушениями углеводного обмена).

## Ошибки и необоснованные назначения

Нецелесообразно применение анальгетиков, в т.ч. центрального действия у паци-

## Прогноз

При уточнении этиологии дисменореи и своевременно начатой терапии выявленных нарушений прогноз в отношении дальнейшей репродуктивной функции благоприятный.

## Литература

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 2002.
2. Гайнова И.Г. Дифференцированный подход к диагностике и лечению дисменореи у девушек: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2003.
3. Гайнова И.Г., Уварова Е.В., Ткаченко Н.М., Кудрякова Т.А. Дифференцированный подход к лечению дисменореи с нейровегетативными проявлениями у девушек. Гинекология, 2001; 4: 130—132.
4. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Практическая гинекология. М.: МЕДпресс-информ, 2001.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: МИА, 2001.

## Глава 39. Задержка полового развития

Задержка полового развития центрального происхождения .....	509
Задержка полового развития яичникового происхождения .....	513

**Задержка полового развития (ЗПР)** — запаздывание появления признаков полового созревания более чем на 2 года от среднего возраста возникновения последних в популяции.

Распространенность ЗПР в популяции составляет 0,5—0,8%. В структуре гинекологической заболеваемости у подростков частота ЗПР варьирует от 14 до 33%.

**В зависимости от происхождения выделяют следующие формы ЗПР:**

- центрального происхождения;
- яичникового происхождения.

# Задержка полового развития центрального происхождения

## Указатель описаний ЛС

### Витамины

Аскорбиновая кислота	
Витамин Е	
Магния лактат/пиридоксин	
<i>Магне В6</i> .....	986
Магния оротат	
<i>Магнерот</i> .....	987
Фолиевая кислота	

### Гестагены

Дидрогестерон	
<i>Дюфастон</i> .....	953
Прогестерон	
<i>Утрожестан</i> .....	1035

### Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/дидрогестерон	
<i>Фемостон</i> .....	1040
Эстрадиол/левоноргестрел	
<i>Климонорм</i> .....	973
Эстрадиол/медроксипрогестерон	
Эстрадиол/норэтистерон	
<i>Паузогест</i> .....	1010
Эстрадиол/ципротерон	
<i>Климен</i> .....	971

### ЛС растительного и гомеопатического происхождения

Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения <sup>1</sup>	
Прутьяка обыкновенного плодов экстракт <sup>2</sup>	

### ЛС, улучшающие высшую нервную деятельность

Глицин	
Пирацетам	

### ЛС, улучшающие мозговое кровообращение

Винпоцетин	
------------	--

### Противосудорожные ЛС

Карбамазепин	
--------------	--

### Эстрогены

Эстрадиол	
<i>Климара</i> .....	970
Эстрадиола валерат	
Этинилэстрадиол	

<sup>1</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Мастодион.

<sup>2</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Агнукастон.

<i>Клинические рекомендации</i> .....	510
<i>Гипоталамическая форма задержки полового развития</i> .....	511
<i>Гипофизарная форма задержки полового развития</i> .....	511

## Эпидемиология

ЗПР центрального происхождения — одно из наиболее часто встречающихся в детской гинекологии заболеваний, которое наблюдается у 28% пациентов с гипогонадизмом.

## Классификация

В зависимости от уровня поражения структур ЦНС выделяют следующие **формы ЗПР центрального происхождения**:

- гипоталамические формы;
- гипофизарные формы.

Такое разграничение имеет значение для определения тактики лечения.

## Этиология и патогенез

ЗПР центрального происхождения — следствие задержки развития центральных механизмов регуляции функции яичников; секреция гонадотропных гормонов при этом остается низкой. Дефицит гонадотропинов может быть обусловлен функциональными нарушениями или органическими поражениями гипоталамуса и гипофиза.

**К ЗПР центрального происхождения могут привести следующие заболевания и состояния:**

- воспалительные заболевания головного мозга (энцефалит, менингит, абсцессы) и септические состояния;
- аденомы гипофиза;
- повреждения гипоталамо-гипофизарной области (черепно-мозговые травмы, операции);
- сосудистые нарушения (аневризмы, деструктивные процессы и др.);
- функциональные гипоталамо-гипофизарные нарушения, возникающие вторично на фоне:



- сахарного диабета;
- голодания;
- нервной анорексии;
- хронической почечной недостаточности;
- других экстрагенитальных заболеваний;
- наследственно обусловленные заболевания, протекающие с симптомами ЗПР:
  - синдром Лоренса—Муна—Барде—Бидля;
- болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена — одна из форм гистиоцитоза X;
- врожденная гипоплазия гипофиза и т.д.

### Клинические признаки и симптомы

#### Клинические критерии ЗПР центрального происхождения:

- отсутствие или недоразвитие вторичных половых признаков в возрасте 13—14 лет;
  - отсутствие менструаций в возрасте 15—16 лет;
  - гипоплазия наружных и внутренних половых органов;
  - атрофический тип вагинального мазка.
- При заболевании без нарушения функции гормона роста девочки имеют нормальный рост, при пангипопитуитаризме для пациенток характерна низкорослость.

Описанные клинические проявления гипострогенного состояния обычно сочетаются с **другими проявлениями неврологической патологии:**

- снижением зрения;
- нарушениями терморегуляции;
- хроническими головными болями и т.д.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обследования, необходимые для постановки диагноза:

- антропометрия;
- гормональное исследование: определение уровня в сыворотке крови ЛГ, про-

лактина, ФСГ, прогестерона, тестостерона, эстрадиола, ДЭА-С, кортизола, ТТГ, свободного трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и Т<sub>4</sub>;

- исследование полового хроматина и kariотипа;
- УЗИ органов малого таза, щитовидной железы;
- рентгенография черепа;
- определение биологического (костного) возраста;
- МРТ головного мозга с контрастированием;
- ЭЭГ;
- консультация невролога, психотерапевта и других специалистов по показаниям;
- проба с агонистами ГнРГ: трипторелин в/в 100 мкг однократно.

**Проба считается положительной**, если в ответ на введение ЛС на 30—45-й минуте исследования отмечается увеличение концентраций ЛГ и ФСГ в крови не менее чем в 3 раза.

**При отрицательной пробе** диагностируется гипофизарная форма ЗПР, положительная свидетельствует о сохранной функции гипофиза и поражении гипоталамических структур.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ЗПР центрального происхождения проводят с задержкой полового развития яичникового происхождения.

### Клинические рекомендации

Тактика лечения определяется индивидуально и зависит от выявленных этиологических факторов, формы ЗПР, результатов проведенного обследования.

Обязателен комплексный подход.

В первую очередь, по возможности, необходимо проведение терапии заболеваний, послуживших причиной развития гипоталамо-гипофизарной недостаточности (см. «*Этиология и патогенез*»).

При алиментарной недостаточности показаны полноценное питание и нормали-

зация МТ, устранение чрезмерных физических или эмоциональных нагрузок и т.д.

### Гипоталамическая форма задержки полового развития

#### Витаминотерапия и терапия АС, улучшающими мозговой кровоток и высшую нервную деятельность

При гипоталамической форме ЗПР и сохранной гормональной функции гипопитуитаризма (проба с агонистами ГнРГ положительная) показана терапия, направленная на улучшение деятельности ЦНС в циклическом режиме до нормализации функции гипоталамических структур мозга:

- Аскорбиновая кислота *внутри* 0,5 г 2 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу менструального цикла, 3 мес, 2—3 курса в год
- + Витамин Е *внутри* 200—400 мг/сут, 3 мес, 2—3 курса в год
- + Магния лактат/пиридоксин *внутри* 1 табл. 2 р/сут, 3 мес, 2—3 курса в год
- + Фолиевая кислота *внутри* 1 мг 3 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу менструального цикла, 3 мес, 2—3 курса в год
- + Винпоцетин *внутри* 5 мг 3 р/сут, 1 мес, 2—3 курса в год **или**
- Глицин *внутри* 100 мг 3 р/сут, 1—3 мес, 2—3 курса в год **или**
- Пирацетам *внутри* 400 мг 2 р/сут, 1 мес, 2—3 курса в год.

Могут также быть назначены ЛС с про-тивосудорожной активностью:

- Карбамазепин *внутри* 100 мг 1 р/сут на ночь, 2—4 мес.

#### Заместительная гормональная терапия

В целях улучшения положительной обратной связи гипоталамических структур проводится циклическая ЗГТ в течение 3—6 месяцев:

- Эстрадиол *внутри* 2 мг 1 р/сут или гель, нанести на кожу живота или ягодиц 1 мг 1 р/сут, непрерывно **или**
- Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг 1 р/сут, непрерывно **или**
- Этинилэстрадиол *внутри* 25—50 мкг/сут, непрерывно

+

- Дидрогестерон *внутри* 10 мг 2 р/сут, с 19-х по 28-е сут 28-дневного цикла **или**
- Прогестерон *внутри* 100 мг 2 р/сут, с 19-х по 28-е сут 28-дневного цикла.

#### Фитотерапия и терапия гомеопатическими ЛС

Как альтернатива описанной терапии могут применяться **растительные и гомеопатические ЛС**:

- Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения (30 капель или 1 табл. 2 р/день) не менее 3 мес, без перерыва во время менструации (капли немного разбавляют водой или другой жидкостью, табл. принимают с небольшим количеством жидкости) **или**
- Прутняка обыкновенного плодов экстракт (40 капель или 1 табл. 1 р/день) утром в течение 3 мес, без перерыва во время менструации (табл. не следует разжевывать).

#### Гипофизарная форма задержки полового развития

При гипофизарной форме ЗПР и отрицательной пробе с агонистом ГнРГ показано проведение ЗГТ:

- Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг 1 р/сут, 9 сут
- + (после окончания курса)
- Эстрадиола валерат/левоногестрел *внутри* 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут (затем перерыв 7 суток)
- или**
- Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг, 11 сут
- + (после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут

(затем перерыв 7 суток)

**или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут

(затем перерыв 7 суток)

**или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

+

(после окончания курса)

Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут

**или**

Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиол/дидрогестерон 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут

**или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг, 12 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат внутрь 1 мг 1 р/сут, 7 сут

**или**

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, 12 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиол/норэтистерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиол внутрь 1 мг 1 р/сут, 6 сут.

В последующем при желании женщины забеременеть проводится терапия бесплодия, включая ЗГТ и стимуляцию овуляции.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- развитие вторичных половых признаков;
- феминизация фигуры;
- появление самостоятельных менструаций.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты применения **витаминов** — аллергические реакции.

Побочные эффекты применения **гормональных ЛС** подробно описаны в I разделе этой книги.

## Прогноз

В отношении развития вторичных половых признаков прогноз благоприятный, в отношении беременности — сомнительный.

# Задержка полового развития яичникового происхождения

## Указатель описаний ЛС

### **α-адреномиметики**

Клонидин

### **Адаптогены**

Маточное молочко

### **Анаболические стероидные ЛС**

Нандролон

### **Витамины**

Аскорбиновая кислота

Витамин Е

Поливитамины

Ретинол

Фолиевая кислота

### **Гестагены**

Дидрогестерон

*Дюфастон* .....953

Прогестерон

*Утрожестан* .....1035

### **Гормоны щитовидной железы и их аналоги**

Левотироксин натрий

### **Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС**

Эстрадиол/дидрогестерон

*Фемостон* .....1040

Эстрадиол/левоноргестрел

*Климонорм* .....973

Эстрадиол/

медроксипрогестерон

Эстрадиол/ципротерон

*Климен* .....971

### **ЛС, улучшающие высшую нервную деятельность**

Глутаминовая кислота

### **Синтетические аналоги гормона роста**

Соматропин

### **Эстрогены**

Эстрадиол

*Климара* .....970

Эстрадиола валерат

Эстриол

Этинилэстрадиол

Для ЗПР яичникового происхождения характерно выраженное несоответствие физического и полового развития календарному возрасту пациенток.

## Эпидемиология

Наиболее частой причиной ЗПР яичникового происхождения является дисгенезия гонад — достаточно редкая патология, выявляемая у 1 на 10 000—12 000 живорожденных детей. Однако, несмотря на редкость, это заболевание представляет существенную проблему для врачей различных специальностей. Распространенность «чистой» формы дисгенезии гонад с женским кариотипом (46XX) составляет 1:30 000—35 000 рожденных девочек, а с мужским кариотипом (46XY) — 1:100 000 рожденных девочек.

## Классификация

Выделяют следующие **этиопатогенетические формы ЗПР яичникового происхождения**:

- дисгенезия гонад:
  - синдром Шерешевского—Тернера (полная или частичная моносомия по хромосоме X);
  - «чистая» форма дисгенезии гонад при кариотипе 46XX и 46XY (синдром Свайера);
  - смешанная (асимметричная) форма дисгенезии гонад;
- синдром резистентных яичников;
- синдром истощения яичников;
- синдром постовариэктомии;
- XY реверсия пола (неполная форма тестикулярной феминизации, незавершенная маскулинизация).

## Этиология и патогенез

Как уже отмечалось выше, наиболее часто причиной ЗПР яичникового происхождения является **дисгенезия гонад** вследствие ранней остановки гонадогенеза, произошедшей до дифференцировки первичных гонад. Общим патогенетическим признаком для всех форм гонадной ЗПР является высокий уровень ЛГ и особенно ФСГ при низком содержании эстрогенов в плазме крови.

Помимо кариологических и истинно генетических дефектов, дисгенезию гонад может вызвать и ряд **эпигенетических факторов**:

- метаболические дефекты, в т.ч. индуцированные гормонами матери и плода;
- экологические катастрофы;
- физические и химические вредные факторы;
- вирусные, инфекционные и паразитарные болезни;
- применение цитотоксических ЛС и другие ятрогенные воздействия.

К метаболическим расстройствам, сопровождающимся первичной яичниковой недостаточностью, относится дефицит 17—20-десмолаз, 17 $\alpha$ -гидроксилазы, галактоземия и миотоническая мышечная дистрофия (болезнь Штейнхерта).

## Клинические признаки и симптомы

**Синдром Шерешевского—Тернера** характеризуется широким диапазоном хромосомных аномалий.

Для пациенток с этим заболеванием характерны:

- коренастое телосложение и неправильная осанка;
- непропорционально большая щитообразная грудная клетка с широко расположенными сосками неразвитых молочных желез;
- вальгусная девиация локтевых и коленных суставов;
- аплазия фаланг;
- множественные родимые пятна или витилиго;
- гипоплазия IV и V фаланг и ногтей.

Нередко встречается короткая «шея сфинкса» с крыловидными складками кожи (ластовидная шея), идущими от ушей до плечевого отростка, и низкая линия роста волос на шее.

Характерны изменения костей лицевого черепа по типу рыбьего рта или птичьего профиля за счет микро- и ретрогнатии, деформация зубов.

Черты лица изменены за счет косоглазия, эпикантуса,птоза и деформации ушных раковин.

Возможны нарушение слуха, врожденные пороки сердца, аорты и мочевыделительных органов, встречаются гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, часто пациентки страдают сахарным диабетом.

**При стертых формах** большинство стигм дисэмбриогенеза не определяется.

Однако даже при нормальном росте пациенток можно обнаружить неправильную форму ушных раковин, высокое небо, низкий рост волос на шее и гипоплазию IV и V фаланг рук и ног.

**Вторичные половые признаки** у пациенток, не получающих адекватную терапию, не появляются. В отсутствие молочных желез возможно скудное оволосение лобка и подмышечных впадин.

Строение наружных и внутренних половых органов женское, однако большие и малые половые губы, влагалище и матка резко недоразвиты.

У пациенток с «**чистой**» формой дисгенезии гонад при резко выраженном половом инфантилизме отсутствуют соматические аномалии развития.

Для **синдрома Свайера** характерно отсутствие лобкового и подмышечного оволосения, нередко отмечаются проявления гиперандрогении, чаще гипертрихоз верхней губы и конечностей, снижение тембра голоса, высокая степень вирилизации наружных половых органов от клиторомегалии до наличия уrogenитального синуса.

«**Смешанная**» форма дисгенезии гонад относится к особой форме **интерсексуальных расстройств**. Больные чаще всего имеют женский фенотип с различной степенью андрогенизации. Однако описаны случаи фенотипических мужчин с наличием в брюшной полости матки и маточных труб.

У большинства пациенток со «смешанной» формой дисгенезии гонад при цитогенетическом исследовании выявляют кариотип X0/XУ или XY, но чаще всего определяется мозаицизм типа X0/XУ, X0/XУ/XX.

К этой же группе расстройств относятся случаи синдрома Шерешевского—Тернера с маскулинизацией при кариотипе 45X/46XY, для которых характерна гипертрофия клитора и рост волос по мужскому типу.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании результатов комплексного обследования, которое включает:

- оценку степени физического и полового развития, антропометрию;
- исследование кариотипа и полового хроматина;
- микроскопическое исследование отделяемого влагалища;
- гормональное исследование (определение в сыворотке крови уровней ЛГ, пролактина, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, кортизола, ТТГ, свободного Т<sub>3</sub>, свободного Т<sub>4</sub>);
- вагино- и кольпоскопию;
- УЗИ органов малого таза, молочных желез, ЩЖ;
- рентгенографию кистей и лучезапястных суставов с определением костного возраста;
- денситометрию;
- рентгенографию черепа;
- консультацию других специалистов (по показаниям).

Общие для всех форм ЗПР яичникового происхождения **лабораторные критерии**:

- высокий уровень гонадотропинов (уровень ФСГ в 5—6,5, а ЛГ — в 1,5—2 раза превосходит предовуляторный пик в менструальном цикле женщины репродуктивного возраста);
- низкое содержание эстрогенов.

Гипергонадотропный гипогонадизм легко диагностировать по повышенной концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке крови при однократном исследовании.

Для постановки правильного диагноза разных форм дисгенезии гонад необходимо исследование полового хроматина и определение кариотипа.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику дисгенезии гонад проводят со следующими состояниями:

- центральной формой ЗПР;
- конституциональной задержкой роста и полового развития, при которой низкий для хронологического возраста рост соответствует костному возрасту, содержание гонадотропинов и половых стероидов в сыворотке крови соответствует препубертатному, а позднее — пубертатному возрасту. Кариотип женский;
- яичниковыми формами аменореи (см. главу «Вторичная аменорея»).

### Клинические рекомендации

В связи с высоким риском малигнизации гонад при наличии хромосомы Y необходимо их оперативное удаление в основном лапароскопическим доступом.

В отсутствие хромосомы Y в кариотипе или после оперативного удаления гонад при ее наличии проводят ЗГТ.

#### Основные цели ЗГТ:

- феминизация фигуры, развитие оволощения, соответствующего полу, молочных желез, матки;
- подавление уровня гонадотропинов;
- поддержание циклических изменений в эндометрии с менструальноподобной реакцией;
- профилактика эстрогендефицитных состояний (остеопороза, метаболических нарушений, уrogenитальных расстройств);
- социальная и психологическая адаптация.

В качестве **I этапа терапии** пациенткам с костным возрастом от 4 до 11 лет показаны или синтетические аналоги гормона роста или анаболические стероидные ЛС:

*Нандролон в/м 25—50 мг 1 раз в 3—4 нед, повторный курс через 8 нед после последней инъекции или*  
*Соматропин п/к 0,14 МЕ/кг (4,3 МЕ/м<sup>2</sup>) 1 р/сут.*

Эти ЛС назначаются эндокринологом при выявлении недостаточности гормона

роста под контролем рентгенографии черепа или томографии головного мозга.

Лечение прекращают при достижении пациенткой роста, достаточного для взрослого человека, или при закрытии эпифизов трубчатых костей.

При применении синтетических аналогов гормона роста одновременно назначают препараты кальция.

В качестве **альтернативного лечения** может быть использована схема неспецифической стимуляции роста:

■ Ретинол внутрь 5000 МЕ 3 р/сут, 1 мес  
+

(после окончания курса)

■ Глутаминовая кислота внутрь за 15—30 мин до еды 1 г 3 р/сут, 1 мес

+

(после окончания курса)

■ Фолиевая кислота внутрь 1 мг 3 р/сут, 1 мес

+

■ Аскорбиновая кислота внутрь после еды 100—200 мг 1 р/сут, 1 мес

+

(после окончания курса)

■ Поливитамины 1 табл. 1 р/сут, 2 мес

+

(после окончания курса)

■ Витамин Е внутрь 200 мг 1 р/сут, 1 мес

+

(после окончания курса)

■ Клонидин внутрь 0,075 мг на ночь, 2 мес.

На фоне вышеуказанной терапии дополнительно назначают:

■ Левотироксин натрий внутрь 25 мкг 1 р/сут, 8 мес

+

■ Маточное молочко 1 табл. 3 р/сут, 8 мес

+

■ Отвар корня петрушки 3 ст. л. 2 р/сут, по 10 сут в течение 8 мес.

**На II этапе терапии** при «типичной» форме у пациенток с костным возрастом 11—12,5 года наиболее целесообразно применение натуральных эстрогенов до появления первой менструальноподобной реакции:

■ Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, непрерывно, или пластырь, приклеить на кожу 1 р/нед **или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, непрерывно **или**

Этинилэстрадиол внутрь 25—50 мкг/сут, непрерывно.

В последующем длительно, по крайней мере на протяжении всего репродуктивного периода жизни, применяют следующие схемы **ЗГТ**:

■ Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут или гель, нанести на кожу живота или ягодиц 1 мг 1 р/сут, постоянно

+

■ Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут, с 19-х по 28-е сут 28-дневного цикла **или**

■ Прогестерон внутрь 100 мг 2 р/сут, с 19-х по 28-е сут 28-дневного цикла

**или**

■ Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут

+

(после окончания курса)

■ Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

+

(после окончания курса)

■ Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут

**или**

■ Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

+

(после окончания курса)

■ Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг, 12 сут

+

(после окончания курса)

■ Эстрадиола валерат внутрь 1 мг 1 р/сут, 7 сут.

Применение эстрадиола в виде геля предпочтительно у пациенток с дисгенезией гонад старше 18 лет, страдающих заболеваниями ЖКТ или гепатобиллиарной системы.

**При позднем обращении пациенток** (старше 16 лет) для быстрого появления вторичных половых признаков и увеличения матки предпочтительна следующая схема ЗГТ:

■ Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут

+

- +  
(после окончания курса)  
Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут
- +  
(после окончания курса)  
Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут.
- После достижения желаемого результата** возможно изменение режима ЗГТ:
- Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут
- +  
(после окончания курса)  
Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут  
(затем перерыв 7 суток)
- или**  
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут
- +  
(после окончания курса)  
Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг, 12 сут
- +  
(после окончания курса)  
Эстрадиола валерат внутрь 1 мг 1 р/сут, 7 сут
- или**  
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут
- +  
(после окончания курса)  
Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут  
(затем перерыв 7 суток)
- или**  
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут
- +  
(после окончания курса)  
Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут  
(затем перерыв 7 суток)
- или**  
Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут
- +  
(после окончания курса)  
Эстрадиол/дидрогестерон 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут.

Пациенткам с «чистой» и «смешанной» формами дисгенезии гонад, особенно высокорослым, лечение желательно начинать при костном возрасте 9—11 лет:

- Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут
- +  
(после окончания курса)  
Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут
- +  
(после окончания курса)  
Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут.
- Наряду с системной ЗГТ в целях профилактики рецидивов атрофического вульвовагинита показана местная терапия эстрогенами:
- Эстриол во влагалище 1 аппликатор 1 р/нед или 1 свеча на ночь 1 р/нед.
- Для желающих реализовать свою репродуктивную функцию** с целью подготовки к нидации (имплантации) яйцеклетки наиболее приемлемо назначение следующей схемы ЗГТ не менее чем на 3—6 месяцев:
- Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут
- +  
(после окончания курса)  
Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут
- +  
(после окончания курса)  
Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут.
- Вопрос о возможности нидации следует решать при повышении содержания плазменного эстрадиола до значений, превышающих 300 пмоль/л, нормализации уровня ФСГ и ЛГ и при достижении толщины эндометрия более 0,8 см.
- Во избежание передозировки и нежелательных побочных эффектов в первые 2 года ЗГТ целесообразно проводить контрольные исследования через короткие, 3-месячные интервалы. Подобная тактика позволяет, кроме того, наладить психологический контакт с пациентками и своевременно корректировать назначаемое лечение.



## Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — достижение целей, поставленных перед ЗГТ (см. «Клинические рекомендации»).

Эти изменения избавляют девушек от осознания неполноценности и способствуют их социальной адаптации.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении **синтетических аналогов** гормонов роста возможно развитие гипергликемии. Поэтому эти ЛС следует с осторожностью назначать пациенткам с сахарным диабетом или семейной предрасположенностью к нему.

Другим побочным эффектом применения **соматропина** является угнетение функции ЩЖ; у пациентов с гипотиреозом на фоне приема этих ЛС необходима коррекция дозы левотироксина.

На фоне **ЗГТ** отмечается снижение минеральной плотности костной ткани, угрожающей остеопорозом и переломами костей.

## Ошибки и необоснованные назначения

Категорически запрещается назначать ЗГТ пациенткам с кариотипом 46XY до оперативного удаления гонад.

Девушкам с дисгенезией гонад не следует начинать терапию КПК. Пациентки, ранее принимавшие КПК, должны как можно быстрее быть переведены на прием ЛС для ЗГТ.

Не рекомендуется проводить терапию эстрадиолом без добавления гестагенов более 6 месяцев.

## Прогноз

Прогноз для всех форм дисгенезии гонад благоприятный при условии длительной ЗГТ до возраста физиологического климактерического периода.

## Литература

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 1998; 259—274.
2. Гуркин А.Ю. Гинекология подростков: Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2000; 142—148.
3. Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология. Пер. с англ. М.: Медицина, 1998; 1: 470—496.
4. Самохвалова Т.Н. Клиника и терапия задержки полового развития у девочек: Автореф. дис. ... к.м.н. 1990.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: МИА, 1998; 136—150.
6. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. 2-е изд., перераб. М.: Медицина, 1998; 293—306.
7. Уварова Е.В., Волобуев А.И., Руднева Т.В., Погорелова А.Б. Заместительная гормонотерапия и состояние костной системы у больных с дисгенезией гонад. В кн.: Заместительная гормональная терапия — гармоничная зрелость женщины: Сборник статей. Под ред. В.И. Кулакова. М.: МИК, 2000; с. 55.
8. Уварова Е.В. Качество жизни при дисгенезии гонад. В кн.: Заместительная гормональная терапия — гармоничная зрелость женщины: Сборник статей. Под ред. В.И. Кулакова. М.: МИК, 2000; с. 63.
9. Шаваева В.А. Состояние репродуктивной системы девушек с дисгенезией гонад на фоне гормональной терапии. Автореф. дис. ... к.м.н. 1999.
10. Corte F.A., Gumbach M.M., Kaplan S.L. and Reiter E.O. Correlation of LRF-induced LH and FSH release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotropin secretion in abdominal patients: Relation to the restraint of puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981; 50: 1163.
11. Donahou P.K. Crawford J.D. Mixed gonadal dysgenesis pathogenesis and management. *J. Pediatr. Surg.* 1979; 14: 287—300.
12. Reiss A.L., Freund L., Plotnick L., et al. The effects of X monosomy on brain development: monozygotic twins discordant for Turner's syndrome. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 95—107.

# Глава 40. Маточные кровотечения в пубертатном периоде

## Указатель описаний ЛС

<b>Витамины</b>	
Аскорбиновая кислота	
Витамин Е	
Магния лактат/пиридоксин	
<i>Магне В6</i> .....	986
Фолиевая кислота	
<b>Гемостатические ЛС</b>	
Кальция хлорид	
Менадиона натрия бисульфит	
Этамзилат	
<b>Гестагены</b>	
Дидрогестерон	
<i>Дюфастон</i> .....	953
Прогестерон	
<i>Утрожестан</i> .....	1035
<b>Ингибиторы фибринолиза</b>	
Аминокапроновая кислота	
Апротинин	
Транексамовая кислота	
<b>Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС</b>	
Эстрадиол/левоноргестрел	
<i>Климонеорм</i> .....	973
Эстрадиол/медроксипрогестерон	
Эстрадиол/ципротерон	
<i>Климен</i> .....	971
<b>КПК</b>	
Этинилэстрадиол/гестоден	
<i>Линдинет 20</i> .....	977
<i>Логест</i> .....	981
<i>Фемоден</i> .....	1039
Этинилэстрадиол/дезогестрел	
<i>Новинет</i> .....	1002
<i>Регулон</i> .....	1016
Этинилэстрадиол/левоноргестрел	
<i>Микрогинон</i> .....	993
<i>Триквилар</i> .....	1033
<b>ЛС, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови</b>	
Пентоксифиллин	
<b>ЛС, улучшающие мозговое кровообращение</b>	
Винпоцетин	
Циннаризин	
<b>Ноотропные и психостимулирующие ЛС</b>	
Ацетиламиноянтарная кислота	
Глицин	
Глутаминовая кислота	
Пирацетам	
<b>Препараты железа</b>	
Железа глюконат/марганца глюконат/меди глюконат	
<i>Тотема</i> .....	1031
Железа сульфат/аскорбиновая кислота	
<i>Тардиферон</i> .....	1029
<b>Противогрибковые ЛС</b>	
Кетоконазол	
<i>Ливарол</i> .....	977
Нистатин	
Флуконазол	
<i>Дифлазон</i> .....	952
<i>Медофлюкон</i> .....	989
<i>Микосист</i> .....	990
<b>Противомикробные ЛС</b>	
Амоксициллин/клавуланат	
<i>Панклав</i> .....	1008
<i>Ранклав</i> .....	1015
Джозамицин	
<i>Вильпрафен</i> .....	940
Метронидазол	
Офлоксацин	
<i>Заноцин</i> .....	957
<i>Заноцин ОД</i> .....	957
Рокситромицин	
<i>Роксид</i> .....	1021
Цефтриаксон	
<b>Противосудорожные ЛС</b>	
Карбамазепин	
Фенитоин	
<b>Угеротоники</b>	
Метилэргометрин	
Окситоцин	
<b>Эстрогены</b>	
Эстрадиол	
<i>Климара</i> .....	970
Эстрадиола валерат	

**Маточные кровотечения в пубертатном периоде (МКПП, ювенильные маточные кровотечения) — кровотечения, возникшие в пубертатном периоде жизни женщины (с момента первой менструации до 18 лет).**

Эта проблема имеет большое социальное значение, поскольку МКПП являются причиной временной или стойкой утраты трудоспособности и влияют на будущую репродуктивную способность пациенток.

## Эпидемиология

Частота МКПП в структуре гинекологических заболеваний варьирует от 10 до 37,3%.

## Классификация

В зависимости от функциональных и морфологических изменений в яичниках выделяют **овуляторные** и **ановуляторные** маточные кровотечения. В пубертатном периоде наиболее часто встречаются ановуляторные кровотечения.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделяют следующие **формы МКПП**:

- обильные кровотечения в начале менструального периода;
- пубертатные меноррагии;
- пубертатные кровотечения.

В зависимости от уровня эстрогенов МКПП делятся на **гипо- и гиперэстрогенные**.

## Этиология и патогенез

Моментами, провоцирующими МКПП, могут оказаться любые неблагоприятные факторы (чаще всего играет роль сочетанное воздействие нескольких из нижеперечисленных):

- бактериальная или вирусная инфекция;
- нарушения витаминного и минерального баланса;
- эмоциональные или физические перегрузки.

В основе патогенеза этого состояния чаще всего лежат:

- нарушение нейроэндокринной регуляции менструального цикла вследствие неполноценности координирующего воздействия гипоталамо-гипофизарной системы;
- незрелость нервно-рецепторного аппарата яичников и матки.

Изменения соотношения стероидных гормонов крови на этом фоне реализуются изменением состояния эндометрия.

### Клинические признаки и симптомы

К МКПП относятся маточные кровотечения, возникшие менее чем через 21 день или продолжающиеся более 7 дней, обуславливающие общую потерю крови в объеме более 80 мл.

Чаще всего МКПП возникают после задержки менструации, характеризуются затяжным течением с частыми рецидивами.

**Кровяные выделения из половых путей** могут быть:

- длительными коричневатыми с периодическим усилением до ярких;
- длительными с короткими светлыми промежутками;
- длительными циклическими.

При длительных и рецидивирующих кровотечениях отмечается бледность кожных покровов и слизистых оболочек, слабость, головокружение, быстрая утомляемость, плохой сон.

Очень часто при МКПП выявляют следующие **сопутствующие соматические заболевания**:

- дискенезию и воспаление желчевыводящих путей;
- дисфункцию ЖКТ;
- аллергические заболевания.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика МКПП не представляет сложностей, диагноз может быть установлен исключительно на основании

характерной клинической картины заболевания.

Однако для исключения различных патологических процессов, в т.ч. заболеваний крови, и подбора адекватной комплексной терапии показано проведение следующих исследований:

- клинического анализа крови;
- гормонального исследования (определение содержания в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, эстрадиола, пролактина, кортизола, свободного  $T_3$ , свободного  $T_4$ , ТТГ);
- развернутой коагулограммы;
- оценки иммунного статуса;
- микробиологического исследования влагалищного содержимого;
- ПЦР-диагностики ЗППП;
- вагиноскопии, кольпоскопии;
- бимануального ректоабдоминального исследования;
- УЗИ органов малого таза;
- ЭЭГ.

По показаниям может быть выполнена гистероскопия с диагностическим выскабливанием слизистой оболочки полости матки или лапароскопия.

**Лапароскопия с биопсией яичников** показана при рецидивировании заболевания для современной дифференциальной диагностики. Гистологическое исследование биоптата яичников позволяет установить состояние гонад, а также обнаружить очаги патологической гормональной активности в яичниках. Иногда результаты гистологического исследования биоптатов диктуют необходимость пересмотра тактики дальнейшего ведения больной.

Для определения тактики лечения важно определить тип МКПП.

**Диагностические критерии гиперэстрогенного типа МКПП:**

- выраженная складчатость влагалища, сочность девственной плевы;
- яркая выраженность симптома «зрачка» и повышенная растяжимость шеечной слизи (более чем на 5 —7 см);
- умеренные, периодически усиливающиеся до обильных, кровяные выделения с примесью слизи;
- клинические и ультразвуковые признаки увеличения размеров матки;

- выраженное стойкое утолщение эндометрия по данным УЗИ (более 1,2 см);
- наличие крупнокистозных включений (1—3,5 см в диаметре) в яичниках по данным УЗИ;
- абсолютное или относительное повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови.

#### Клинические признаки гипоэстрогенного типа МКПП:

- слабая складчатость и бледность стенок влагалища, истончение девственной плевы;
- слабая выраженность симптома «зрачка» и растяжимость шеечной слизи не более чем на 3—4 см;
- монотонные длительные умеренные или скудные кровяные выделения без примеси слизи;
- клинические и ультразвуковые признаки инфантилизма матки;
- отсутствие или умеренное (0,8—1 см) утолщение эндометрия по данным УЗИ;
- множественные мелкокистозные включения (0,3—0,6 см в диаметре) в обоих яичниках по данным УЗИ;
- низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови.

### Дифференциальный диагноз

Прежде всего необходимо проводить дифференциальную диагностику МКПП с кровотечениями на фоне заболеваний крови, в пользу которых свидетельствуют следующие особенности:

- подкожные кровоизлияния, вызванные легкими травмами;
- кровотечения из носа и десен;
- упорные маточные кровотечения;
- отсутствие эффекта от проводимой терапии.

### Клинические рекомендации

#### Основные задачи лечения МКПП:

- остановка кровотечения;
- регуляция менструального цикла;
- коррекция нарушений физического и психического состояния.

Тактика лечения определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

#### I этап лечения

**I этап лечения** — остановка маточного кровотечения.

Выбор метода гемостаза определяется общим состоянием пациентки и выраженностью кровопотери.

#### Гемостатическая терапия

Лечение начинают с симптоматической гемостатической терапии:

*Аминокaproновая кислота внутрь 5 г однократно, затем 1 г каждый час в течение не более 8 ч **или***

*Апротинин в/в 100 000 ЕД каждые 2—3 ч, по мере улучшения состояния дозу постепенно уменьшают до 300 000—500 000 ЕД/сут, 3—4 сут **или***

*Кальция хлорид, 10% р-р, в/в 10 мл 1—2 р/сут, 3—4 сут **или***

*Менадиона натрия бисульфит внутрь 15 мг 1 р/сут, 3—4 сут **или***

*Транексамовая кислота внутрь 1—1,5 г 3—4 р/сут **или** в/в 5 мл 2—4 р/сут, 3—4 сут **или***

*Этамзилат внутрь 500 мг 4 р/сут **или** в/м 2 мл 2 р/сут, 3—4 сут*

±

*Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/м 0,5 мл 2 р/сут, 3—4 сут **или***

*Окситоцин в/м 5 МЕ 2 р/сут, 3—4 сут.*

Метилэргометрин можно назначать в сочетании с этамзилатом, однако при наличии или при подозрении на наличие полипа эндометрия либо миомы от назначения метилэргометрина лучше воздержаться из-за возможности усиления кровяных выделений и возникновения болей внизу живота.

#### Физиотерапия

Помимо фармакотерапии применяют немедикаментозные методы воздействия.

Могут быть использованы следующие **физиотерапевтические методики**:

- гальванизация синокаротидной зоны;
- вибрационный массаж паравертебральных зон;

- эндоnazальная гальванизация;
- эндоnazальный электрофорез ионов кальция.

### Гормональная терапия

#### Показания к гормональному гемостазу:

- отсутствие эффекта от симптоматической терапии;
- тяжелая анемия на фоне длительного кровотечения;
- рецидивирующие кровотечения в отсутствие органических заболеваний матки.

Гормональную терапию назначают по следующим схемам:

*Эстрадиол внутрь 2 мг 2 р/сут (до остановки кровотечения), затем 2 мг 1 р/сут, общая длительность 21 сут или*

*Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 2 р/сут (до остановки кровотечения), затем 2 мг 1 р/сут, общая длительность 21 сут*

+

*Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут, с 16-го дня приема эстрогенов, 10 сут или*

*Прогестерон внутрь 100 мг 3 р/сут, с 16-го дня приема эстрогенов, 10 сут или*

*Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг по 1/2 табл. каждые 4 ч (до остановки кровотечения), затем снижение дозы по 1/2 табл./сут до 1 табл./сут, общая длительность 21 сут или*

*Этинилэстрадиол/левоноргестрел внутрь 30 мкг/150 мкг по 1/2 табл. каждые 4 ч (до остановки кровотечения), затем снижение дозы по 1/2 табл./сут до 1 табл./сут, общая длительность 21 сут.*

### Терапия препаратами железа

При выраженной анемии назначаются препараты железа:

*Железа глюконат/марганца глюконат/меди глюконат внутрь в виде р-ра взрослым: 100—200 мг железа в сут, подросткам из расчета 5—7 мг/кг массы тела в сут в 2—4 приема или*

*Железа сульфат<sup>1</sup>/аскорбиновая кислота внутрь 100 мг/60 мг (1 табл.) 2 р/сут, или 80 мг/30 мг 1—2 р/сут, или 50 мг/30 мг 1—2 р/сут, 8 нед после нормализации уровня гемоглобина.*

Критерием эффективности проводимого лечения препаратами железа служит появление ретикулярного криза (повышение числа ретикулоцитов по сравнению с исходным уровнем) с последующим увеличением уровня гемоглобина. В этом случае терапию продолжают в суточной дозе до полной нормализации уровня гемоглобина. После этого лечение проводят еще не менее 8 недель, сократив суточную дозу препарата до разовой, что позволит удовлетворить потребности роста организма и пополнить запасы железа.

В тех случаях, когда прием препаратов железа не сопровождается ретикулярным кризом и увеличением уровня гемоглобина, лечение прекращают. Необходимо помнить, что при имеющемся остром воспалительном процессе у подростков железо практически не усваивается и накапливается в очаге воспаления, а не расходуется на синтез гемоглобина.

### Хирургическое лечение

При неэффективности гормональной терапии, рецидивирующих и анемизирующих кровотечениях с целью гемостаза и диагностики патологических состояний эндометрия показано **выскабливание слизистой оболочки тела матки под контролем гистероскопии.**

### Противомикробная терапия

На I этапе лечения одновременно с гемостатической терапией могут быть назначены противомикробные ЛС.

#### Показания к антибактериальной терапии:

- рецидивирующие или длительные (более 2 месяцев) анемизирующие кровотечения;
- выявление патогенной/условно-патогенной микрофлоры (в количествах,

<sup>1</sup> Во всех препаратах доза железа сульфат приведена при перерасчете на Fe<sup>2+</sup>.

превышающих нормальный уровень) после раздельного диагностического выскабливания.

Антибактериальная терапия должна проводиться с учетом чувствительности флоры влагалища или цервикального канала к антибиотикам, одновременно для профилактики дисбактериоза назначают противогрибковые ЛС:

Амоксициллин/клавуланат внутрь  
625 мг 3 р/сут, 7 сут **или**

Джозамицин внутрь 500 мг 2 р/сут,  
7—10 сут **или**

Офлоксацин внутрь 200 мг 2 р/сут,  
7—10 сут **или**

Рокситромицин внутрь 150 мг  
2 р/сут, 7—10 сут **или**

Цефтриаксон в/м 1 г 2 р/сут, 5 сут

+

Метронидазол в/в 500 мг 1 р/сут,  
3 сут

+

Кетоконазол внутрь 200 мг 2 р/сут,  
7—14 сут **или**

Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут,  
7—14 сут **или**

Флуконазол внутрь 150 мг, однократно.

## II этап лечения

II этап лечения МКПП включает терапию, направленную на регуляцию менструального цикла и профилактику рецидива кровотечения, коррекцию нарушений физического и психического состояния:

- коррекцию пищевого поведения (калорийное и разнообразное питание с достаточным количеством животного белка);
- соблюдение режима труда и отдыха, закаливание;
- коррекцию осанки (при необходимости);
- немедикаментозную противорецидивную терапию:
  - иглорефлексотерапия;
  - магнитотерапия;
  - электропунктура;
- санацию очагов инфекции;
- витаминотерапию;
- гормональную терапию;
- терапию, направленную на улучшение функции ЦНС.

## Витаминотерапия

Витаминотерапия проводится циклически:

Аскорбиновая кислота внутрь 0,5 г  
2 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу менструального цикла, 3 мес 2—3 р/год

+

Витамин Е внутрь 200—400 мг/сут,  
3 мес 2—3 р/год

+

Магния лактат/пиридоксин внутрь  
1 табл. 2 р/сут, 3 мес 2—3 р/год

+

Фолиевая кислота внутрь 1 мг 3 р/сут,  
10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу менструального цикла, 3 мес 2—3 р/год.

## Гормональная терапия

Выбор метода гормональной терапии диктуется степенью эстрогенной насыщенности организма.

При гипоэстрогенных МКПП назначаются ЛС, содержащие натуральные эстрогены:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
1 р/сут с 5-го по 13-й день менструального цикла, 6—12 мес

+

Эстрадиола валерат/левоноргестрел  
внутри 2 мг/0,15 мг 1 р/сут с 14-го по 25-й день менструального цикла, 6—12 мес

**или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
1 р/сут с 5-го по 15-й день менструального цикла, 6—12 мес

+

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон  
внутри 2 мг/10 мг 1 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6—12 мес

**или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
1 р/сут с 5-го по 15-й день менструального цикла, 6—12 мес

+

Эстрадиола валерат/ципротерон  
внутри 2 мг/1 мг 1 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6—12 мес.

**При нормальном или повышенном содержании эстрадиола в сыворотке крови ЛС выбора являются гестагены или КПК:**

Дидрогестерон *внутри* 10 мг  
2–3 р/сут, с 16-го по 25-й день менструального цикла, не менее 3–4 мес **или**

Прогестерон *внутри* 100 мг 2–3 р/сут, с 16-го по 25-й день менструального цикла, не менее 3–4 мес **или**

Этинилэстрадиол/гестоден *внутри* 30 мкг/75 мкг с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел *внутри* 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3 мес **или**

Этинилэстрадиол/левоноргестрел *внутри* 30 мкг/150 мкг с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3 мес.

**Через 3 месяца приема низкодозных КПК возможно назначение микродозных КПК:**

Этинилэстрадиол/гестоден *внутри* 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6–12 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел *внутри* 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6–12 мес.

### Терапия, направленная на улучшение функции ЦНС

Одновременно с витаминотерапией и гормональной терапией используют ЛС, улучшающие функциональное состояние ЦНС:

Глутаминовая кислота *внутри* 0,5 г  
2 р/сут, 3 мес 2–3 р/год

+

Ацетиламиноянтарная кислота *внутри* 10 мл 1 р/сут, 1 мес  
2–3 р/год **или**

Винтоцетин *внутри* 5 мг 3 р/сут,  
1–2 мес **или**

Глицин *внутри* 50–100 мг 2–3 р/сут,  
1–2 мес **или**

Пентоксифиллин *внутри* 10 мг/кг/сут  
в 3 приема, 1–2 мес **или**

Пирацетам *внутри* 50–100 мг  
1–2 р/сут, 2–3 нед — 2 мес **или**

Циннаризин *внутри* 6,25–12,5 мг  
1–2 р/сут, 1–2 мес

+

Карбамазепин *внутри* 100 мг 2 р/сут,  
2–4 нед **или**

Фенитоин *внутри* 117–234 мг  
1–2 р/сут, 3–6 мес.

### Оценка эффективности лечения

Период реабилитации в случае успешного лечения начинается с восстановления ритма менструации и завершается появлением овуляции. Общая продолжительность периода реабилитации от 2 до 6 месяцев.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Стандартные дозы в КПК могут оказывать слишком сильный или, наоборот, недостаточный эффект у конкретной девушки, что зависит от индивидуальной чувствительности.

При «избыточном» влиянии эстрогенов наблюдаются:

- головная боль;
- повышение АД;
- раздражительность;
- тошнота;
- рвота;
- головокружение;
- мастодиния;
- хлоазма;
- прогрессирование варикозного расширения вен нижних конечностей;
- повышение массы тела.

**Недостаточный эстрогенный эффект** (обусловленный назначением неоправданно низких доз эстрогенов) может привести к появлению следующих симптомов:

- головной боли;
- депрессии;
- раздражительности;
- уменьшению размеров молочных желез;
- сухости влагалища;
- межменструальных кровотечений в начале и середине цикла;
- скудных менструаций.

Проявлениями «избыточного» влияния гестагенов могут быть:

- головная боль;
- депрессия;
- утомляемость;
- угревая сыпь;
- сухость влагалища;
- прогрессирование варикозного расширения вен нижних конечностей;
- повышение массы тела.

При недостаточном гестагенном эффекте возможны:

- обильные менструации;
- межменструальное кровотечение во второй половине цикла;
- задержка менструации.

Гормональная терапия влияет на серотонин-брадикининный обмен, что повышает риск развития и обострений аффективных психических расстройств (депрессии).

## Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:

- гормональная терапия с целью регуляции менструальной функции у пациенток с сопутствующими заболеваниями, такими как дискинезия и воспаление желчевыводящих путей, нарушение функции ЖКТ, аллергические заболевания и др.;
- применение высокодозных КПК, которые являются дополнительной нагрузкой на печень и часто приводят к развитию побочных эффектов — тошноты, рвоты и т.д.;
- гормональная терапия без соответствующих показаний;
- симптоматическая терапия при маточных кровотечениях на фоне гиперпластических изменений в эндометрии;
- лечение пациенток с помощью циклической витаминотерапии на фоне кистозных изменений в яичниках (паровариальная киста, СПКЯ, фолликулярные кисты);
- проведение диагностического выскабливания слизистой оболочки тела матки без гистероскопии;

- длительное (более 3 месяцев) применение неэффективной схемы фармакотерапии.

## Прогноз

Прогноз для жизни при целенаправленном и патогенетическом лечении благоприятный.

Девушки, страдающие МКПП, составляют в зрелом возрасте группу риска нарушения репродуктивной функции и патологии эндометрия. В связи с этим данный контингент девушек и женщин подлежит диспансерному наблюдению как в период полового созревания, так и в детородном периоде.

Учитывая многообразие этиологических факторов, способствующих возникновению МКПП, с целью профилактики кровотечений рекомендуется (особенно при семейной предрасположенности к нарушениям функции репродуктивной системы, дефектам гемостаза, заболеваниям хроническим тонзиллитом) нормализация режима труда и отдыха, строгое соблюдение уровней психических и физических нагрузок, закалывания девочек с рождения с целью уменьшения инфекционных заболеваний, своевременное выявление и рациональное лечение очагов инфекций, экстрагенитальных заболеваний.

## Литература

1. Авцын А.П. Введение в географическую патологию. М.: Медицина, 1972.
2. Акунц К.Б., Саркисян Р.Г., Авакян Г.С. Состояние некоторых звеньев нейроэндокринной взаимосвязи при ювенильных маточных кровотечениях. Пробл. эндокр., 1990; 1: 40—44.
3. Антипина Н.Н. Ювенильные кровотечения. В сб.: Физиология и патология периода полового созревания. Под ред. Н.М. Побединского, М.Н. Кузнецовой. М., 1980; 63—72.
4. Антипина Н.Н., Логинова Н.Е., Стругацкий В.М. Гемостатический эффект физиотерапии при ювенильных крово-



- течениях. В сб.: Физиология и патология периода полового созревания. Под ред. Н.М. Побединского, М.Н. Кузнецовой. М., 1980; 73—76.
5. Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. Пущино: ОНТ и ПНЦ РАН, 1995.
  6. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. 2-е изд. М.: Медицина, 1988.
  7. Блунк В. Детская эндокринология. Пер. с нем. М.: Медицина, 1981.
  8. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1990; 240—246.
  9. Бохман Я.В., Бахидзе Е.В., Максимов С.Я. Репродуктивная функция и рак. Пробл. репрод., 1995; 3: 42—47.
  10. Вайнберг Э.Г., Мицмазер В.А., Мириманова Р.П. Неврологическая симптоматика и биоэлектрическая активность головного мозга у больных гипоталамическим синдромом периода полового созревания: Тезисы научно-практической конференции «Современные аспекты регуляции репродуктивной функции». Ереван, 1980; 21—24.
  11. Васильева В.Г., Куликова Л.С., Лессова М.А., Дынник В.Н., Алтанец С.М. Особенности функционального состояния щитовидной железы при ювенильных кровотечениях. В кн.: Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков. Ереван, 1982; 98—99.
  12. Веселова Н.М. Методы лечения девушек-подростков с гипофункцией яичников центрального генеза и хроническим тонзиллитом: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1988.
  13. Волкова В.И. Нейродистрофический процесс. М.: Наука, 1978.
  14. Гоцадзе Г.П. К патогенезу дисфункциональных маточных кровотечений: Автореф. дисс. ... д.м.н. Тбилиси, 1973.
  15. Гуркин Ю.А. Ювенильная гинекология. СПб., 1999; 1: 17—24, 2: 33—41.
  16. Гуркин Ю.А., Юрьев В.К., Старовойтова О.Л. Программа комплексного медико-социального исследования нарушений менструальной функции у девочек и девушек-подростков. Медико-социальные проблемы охраны здоровья на этапе перехода к страховой медицине: Материалы конф., 26—27 мая 1992 года. СПб., 1992; 139—140.
  17. Дзенис И.Г., Розовский И.С., Хорева И.М. Роль генетических факторов в нарушении менструальной функции в периоде полового созревания. Акуш. гин., 1983; 7: 22—24.
  18. Дикушина Е.А. Гемореологические нарушения и их коррекция у больных с ювенильными маточными кровотечениями: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1986.
  19. Дынник В.А. Клинико-патогенетическое значение андрогенной функции коры надпочечников у больных с ювенильными маточными кровотечениями: Автореф. дисс. ... к.м.н. Харьков, 1989.
  20. Заяц Л.Д. Основные формы ювенильных кровотечений, их этиология, патогенез и терапия: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1975.
  21. Казей Н.С. Гипоталамический синдром пубертатного возраста: Лекция ЦИУВ. М., 1990.
  22. Карабахчян Р.Г., Авакян З.А. Экскреция катехоламинов с мочой и содержание серотонина в крови при юношеском гипоталамическом синдроме. Пробл. эндокр., 1993; 6: 20—22.
  23. Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А. Гинекологические заболевания детей и подростков: Руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. Л.: Медицина, 1988; 105—126, 185—196.
  24. Корнилова А.И., Куликова А.Ф., Рубина Л.А., Леговая М.А. Опыт лечения больных с ювенильными маточными кровотечениями. Акуш. гин., 1987; 11: 49—52.
  25. Кротин П.Н. Лечение ювенильных маточных кровотечений методом электропунктуры: Автореф. дисс. ... к.м.н. Л., 1990.
  26. Кротин П.Н., Гоготадзе И.Н., Соломкина Н.Ю. Коррекция менструальной функции у девочек негормональными методами. Пробл. эндокр., 1992; 4: 56.
  27. Крупко-Большова Ю.А., Корнилова А.И., Егоров А.С., Большова Е.В. и др. Патология полового развития девочек и де-

- вушек. Под ред. Ю.А. Крупко-Большовой, А.И. Корниловой. 2-е изд., перераб. и доп. Киев: Здоровье, 1990.
28. Кузнецова И.В. Патогенез, диагностика и принципы лечения эндокринных гинекологических заболеваний у женщин с патологическим становлением менструальной функции: Автореф. дисс. ... д.м.н. М., 1999.
  29. Кузнецова М.Н., Богданова Е.А. Роль средовых и генетических факторов в формировании патологии становления репродуктивной функции у девочек. *Акуш. гин.*, 1989; 2: 34—38.
  30. Кузнецова М.Н., Саидова Р.А., Мартыш Н.С. Диагностика, лечение и эхографический контроль за лечением девушек с ювенильными маточными кровотечениями. *Акуш. гин.*, 1990; 4: 21—25.
  31. Курмачева Н.А. Состояние гипоталамо-гипофизарной системы у девочек с ювенильной струмой. *Пробл. эндокр.*, 1992; 4: 17.
  32. Куликова Л.В., Тучкина И.А., Бакиеева И.Б. Клинико-гормональные особенности поликистоза яичников у девочек-подростков с гипоталамическим синдромом. *Пробл. эндокр.*, 1982; 4: 54.
  33. Лурья Р.А. Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания. М.: Медицина, 1977.
  34. Малов В.А. Немедикаментозные методы лечения гипоталамического синдрома периода полового созревания у девушек: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1991.
  35. Миримантов Р.П. Состояние репродуктивной системы при гипоталамическом синдроме периода полового созревания у девушек.: Автореф. дисс. ... д.м.н. Ереван, 1985.
  36. Пашинская Л.Ф., Снесарева Н.В., Скачедуб Р.Г. Факторы риска ювенильных кровотечений. Первая всероссийская научно-практическая конференция детских и подростковых гинекологов «Современные проблемы детской и подростковой гинекологии»: Тез. докл. СПб., 1993; 37—38.
  37. Потин В.В., Воробьева О.А. Современные представления о роли факторов роста в системе внутритканевых регуляторов репродукции. *Пробл. эндокр.*, 1991; 5: 58—62.
  38. Родкина Р.А., Кветная И.М., Столяров Е.С. Состояние эндометрия при гиперпластических процессах и раке эндометрия. *Акуш. гин.*, 1991; 5: 57—60.
  39. Рубина Л.А., Лессовая М.А. Эффективность симптоматической терапии у больных с ювенильными маточными кровотечениями. В сб.: *Актуал. вопросы гинекологии детей и подростков.* Ереван, 1982; 103—104.
  40. Саидова Р.А. Роль исследований системы гемостаза в дифференциальной диагностике ювенильных маточных кровотечений: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1988.
  41. Саидова Р.А., Макацария А.Д. Гемостаз в эндометрии. *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин.*, 1995; 2: 27—35.
  42. Старкова Н.Т., Сурков С.И., Назаров А.Н., Морозов С.Л., Сычева Н.А. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при эутиреоидной гиперплазии щитовидной железы. *Пробл. эндокр.*, 1991; 1: 6—8.
  43. Столярова Л.С. Состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови при дисфункциональных маточных кровотечениях: Автореф. дисс. ... к.м.н. Горький, 1970.
  44. Ткаченко Н.М. Влияние половых гормонов на системные реакции мозга в различные возрастные периоды женщины. *Акуш. гин.*, 1995; 3: 31—35.
  45. Шилин Д.Е., Дедов И.Н., Григорьева Е.А. Лечебный эффект спиронолактона при синдроме гиперандрогении. *Пробл. эндокр.*, 1993; 2: 55—60.
  46. Ярославский В.К., Кутушева Г.Ф., Гайдюков С.Н., Мальярчук В.В. Сравнительная оценка немедикаментозных и гормональных методов лечения и реабилитации нарушений менструальной функции у девочек. Пленум Межведомственного научного совета и Всероссийской научно-практической конференции «Пути развития современной гинекологии»: Тез. докл. М., 1995.

# Глава 41. Преждевременное половое развитие

## Указатель описаний ЛС

### Агонисты ГнРГ

Трипторелин  
Диферелин .....951

### Антиандрогенные ЛС

Ципротерон  
**Гестагены**  
Дидрогестерон  
Дюфастон .....953  
Прогестерон  
Утрожестан .....1035

### ГКС

Гидрокортизон  
Локоид .....982  
Дексаметазон  
Преднизолон

### ЛС с антигонадотропным действием

Даназол

### Тиреотропные ЛС

Левотироксин натрий

Клинические рекомендации .....532  
Полная форма преждевременного полового развития центрального происхождения .....532  
Преждевременное половое развитие на фоне врожденной дисфункции коры надпочечников .....533  
Преждевременное половое развитие на фоне гипотиреоза .....533  
Преждевременное половое развитие при фолликулярных кистах яичников .....533  
Синдром Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева .....533

**Преждевременное половое развитие (ППР) — появление у девочек каких-либо вторичных половых признаков в возрасте, который на 2 стандартных отклонения меньше среднего возраста их появления в популяции.**

С учетом стадий полового развития рост молочных желез может считаться преждевременным в возрасте моложе 8,9 года, лобковое оволосение — в возрасте моложе 9,0 года и менархе — в возрасте моложе 10,8 года.

В большинстве стран мира под ППР понимают появление одного или нескольких вторичных половых признаков у девочек младше 8 лет.

Термин «раннее половое развитие» применяется в случаях начала роста молочных желез у девочек между 8-м и 9-м годами жизни.

## Эпидемиология

Частота ППР среди всей гинекологической патологии детского возраста варьирует от 2,5 до 3%. У 1—3% девочек в возрасте младше 8 лет отмечается развитие тех или иных вторичных половых признаков.

Наиболее частым доброкачественным вариантом ППР у девочек является преждевременное изолированное телархе, которое наблюдается приблизительно у 1% девочек в возрасте младше 3 лет. Нередко эта форма ППР встречается у недоношенных детей.

## Классификация

Единой классификации ППР в настоящее время не существует.

В основу рабочей классификации синдрома ППР положен патогенетический принцип, учитывающий первичную локализацию процесса в системе гипоталамус—гипофиз—гонады—надпочечники.

В соответствии с этой классификацией выделяют:

- центральные (истинные) формы ППР;
  - периферические (ложные) формы ППР.
- В самостоятельную группу выделяют гонадотропиннезависимые формы ППР, обусловленные генетическими нарушениями (**синдром Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева**).

При всех перечисленных формах заболевания отмечаются все признаки наступления пубертатного периода: появляются вторичные половые признаки, увеличивается объем гонад, увеличивается скорость роста и созревания кости. Клинические варианты ППР, для которых характерен данный симптомокомплекс, определяются как **полные**.

Кроме того, выделяют так называемые **неполные (парциальные)** формы ППР, характеризующиеся:

- изолированным оволосением, соответствующим полу, — **изолированное пубархе**;
- изолированным увеличением молочных желез — **изолированное телархе**.

Выделяют также варианты ППР, не укладывающиеся однозначно ни в одну из перечисленных форм заболевания:

- ППР на фоне декомпенсированного первичного гипотиреоза;
- ППР на фоне позднего лечения врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН).

## Этиология и патогенез

**Центральная (истинная, гонадотропинзависимая) форма ППР** формируется вследствие преждевременной активации системы гипоталамус—гипофиз—гонады в результате различных органических или функциональных нарушений деятельности ЦНС. Повышение секреции половых гормонов гонадами в данном слу-

чае является следствием стимуляции гонад гонадотропинами.

**Периферическая (ложная) форма ППР** обусловлена гиперсекрецией половых гормонов гормонсекретирующими опухолями гонад и надпочечников и не зависит от уровня гонадотропных гормонов.

В зависимости от продуцируемых гормонов периферическая форма ППР может протекать по изо- или гетеросексуальному типу.

Наиболее частой причиной ложного ППР является **ВДКН** — заболевание, в основе которого лежит нарушение синтеза стероидных гормонов в корковом веществе надпочечников вследствие врожденного дефекта ферментных систем 21-гидроксилазы и 11 $\beta$ -гидроксилазы, которые участвуют в синтезе глюко- и минералокортикоидов. При классической форме ВДКН резкое повышение содержания в сыворотке крови андрогенов приводит к формированию ППР по гетеросексуальному типу. Однако при длительном повышенном содержании половых гормонов в сыворотке крови возможна трансформация гонадотропиннезависимой формы в гонадотропинзависимую. В этих случаях ППР протекает по изосексуальному типу.

Основным механизмом развития синдрома **Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева** считают мутацию гена белка Gsa. Появление мутантных форм белка G приводит к постоянной активации циклического аденозинмонофосфата, не требующей присутствия тропных гормонов, и автономной гормональной секреции, в частности эстрогенов в персистирующем фолликуле.

Причиной развития **изолированного преждевременного телархе** считают транзиторное повышение уровня ФСГ, обусловленное незрелостью системы регуляции секреции гонадотропных гормонов. Транзиторная активация секреции ФСГ может приводить к созреванию овариального фолликула и кратковременной эстрогенной стимуляции.

**Преждевременное изолированное пубархе** может быть проявлением:

- неклассической формы ВДКН;

- нарушения регуляции ферментативных процессов в яичниках, сопряженных с гиперинсулинемией либо проявляющихся у девочек старшего возраста формированием СПКЯ.

**Истинное преждевременное менархе** встречается чрезвычайно редко. Наиболее частой причиной кровяных выделений из половых путей у девочек без каких-либо признаков полового созревания являются опухоли влагалища и наружных половых органов (вульвы), патология шейки матки, инородные тела во влагалище, травмы области наружных половых органов.

## Клинические признаки и симптомы

**Полные формы ППР центрального происхождения** характеризуются:

- преждевременным появлением всех признаков зрелости репродуктивной системы;
- ускорением линейного роста и дифференцировки скелета (опережение костного возраста более чем на 2 года) либо закрытием зон роста у девочек младше 8 лет при сохранении физиологической скорости созревания других органов и систем.

В то же время для пациенток с **полными формами ППР периферического происхождения** характерна извращенная последовательность появления признаков полового созревания. Так, при недиагностированной ВДКН у девочек сначала появляется оволосение, соответствующее полу (в норме первыми симптомами начала полового созревания у девочек являются нагрубание и увеличение молочных желез), при фолликулярных кистах яичников вслед за увеличением молочных желез возможно появление менархе (в норме после увеличения молочных желез у девочек появляется оволосение, соответствующее полу, и лишь затем наступает менархе).

**При классической форме ВДКН** выраженные ферментативные дефекты приводят к гиперандрогемии и вирилизации наружных половых органов еще вну-

триутробно. К моменту рождения девочки наружные половые органы имеют бисексуальное строение (ложный женский гермафродитизм).

Для большинства детей характерна гиперпигментация кожных покровов. С первых месяцев жизни у этих больных отмечается существенное ускорение физического развития и увеличение костного возраста. Степень дифференцировки костей значительно опережает ускорение линейного роста, зоны роста могут быть близки к закрытию уже к 9—10 годам.

У 75% больных с дефицитом 21-гидроксилазы выявляется минералокортикоидная недостаточность. При выраженном дефиците минералокортикоидов у детей уже в первые недели жизни, до появления симптомов андрогенизации, развиваются гипонатриемия, гиперкалиемия, ацидоз, потеря жидкости. Дегидратация усугубляется частыми массивными рвотами. При незначительной минералокортикоидной недостаточности у ребенка может наблюдаться лишь избыточная потребность в NaCl, но стресс или тяжелое интеркуррентное заболевание могут привести к развитию криза.

При дефиците 11 $\beta$ -гидроксилазы патогномичным симптомом является артериальная гипертония.

Несколько сложнее диагностировать **неклассический вариант ВДКН**, дебютировавший до наступления физиологического пубертатного периода и характеризующийся преждевременным изолированным пубархе при повышении базальных и стимулированных уровней надпочечниковых андрогенов.

**Клинические проявления синдрома Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева:**

- волнообразное течение преждевременного полового развития;
  - множественная фиброзная остеодисплазия;
  - географические пятна кофейного цвета на кожных покровах;
  - кисты яичников;
  - разнообразная эндокринная патология.
- Некоторые формы ППР в процессе развития патологического процесса могут трансформироваться из парциального

в полный вариант, тогда как другие способны к спонтанному регрессу.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

### Обязательные методы обследования:

- физикальное обследование;
- определение в сыворотке крови уровня ЛГ, пролактина, ФСГ, эстрадиола, ТТГ, свободного Т<sub>3</sub>, свободного Т<sub>4</sub>;
- УЗИ половых органов;
- определение костного возраста;
- ЭЭГ.

При повышении уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола в сыворотке крови обязательно выполнение **пробы с агонистом ГнРГ**:

■ Трипторелин в/в 25–50 мкг/м<sup>2</sup>, однократно.

**Уровень ЛГ и ФСГ** в сыворотке крови определяют до инъекции, через 30, 60, 90 и 120 мин после нее:

- повышение содержания ЛГ более чем в 10 раз от исходных значений указывает на центральную форму ППР;
- преимущественное повышение уровня ФСГ свидетельствует об отсутствии центральной формы ППР, однако патогномично для изолированного преждевременного телархе.

### Дополнительные методы обследования:

- при центральной форме — МРТ головного мозга;
- при изолированном телархе — УЗИ молочных желез, щитовидной железы;
- при изолированном пубархе: — УЗИ, МРТ надпочечников; — суточный ритм секреции гормонов (в 8.00 и в 23.00 определяют содержание в сыворотке крови кортизола, тестостерона, 17-ОП, ДЭА-С).

При высоких уровнях указанных гормонов показано проведение **малой пробы с дексаметазоном**:

■ Дексаметазон 0,5 мг 4 р/сут, 2 сут.

До начала приема дексаметазона и на утро 3-х суток определяют уровень 17-ОП, ДЭА-С, тестостерона в сыворотке крови. Проба позволяет исключить опухолевый процесс в надпочечниках.

**Пробу с синтетическим аналогом АКГГ** проводят при повышенном уровне в сыворотке крови 17-ОП, ДЭА-С и пониженном либо нормальном уровне кортизола.

В связи с возможным резким повышением АД и развитием аллергических реакций пробу проводят только в условиях стационара:

■ Тетракозактид в/м 0,25–1 мг, однократно в 8.00–9.00.

Содержание в сыворотке крови кортизола и 17-ОП определяют исходно и через 9 ч после инъекции.

После получения результатов производят подсчет **коэффициента Д**:

$D = 0,052 \times 17\text{-ОП (через 9 ч)} + 0,005 \times \text{кортизол}/17\text{-ОП (исходно)} - 0,018 \times \text{кортизол}/17\text{-ОП (через 9 ч)}$ .

При Д более 0,069 имеется скрытый ферментативный дефицит 21-гидроксилазы в надпочечниках.

Эта проба позволяет исключить неклассическую форму ВДКН.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику различных форм ППР проводят на основании результатов проведенного обследования (табл. 41.1).

**Таблица 41.1. Дифференциальная диагностика различных форм преждевременного полового развития**

Критерий	Истинное ППР	Ложное ППР	
		Гранулезоклеточные опухоли яичников	Фолликулярные кисты яичников
Уровень базальной секреции гонадотропинов	Соответствует наступлению пубертатного возраста	Низкий	Низкий

**Таблица 41.1 (окончание)**

Критерий	Истинное ППР	Ложное ППР	
		Гранулезоклеточные опухоли яичников	Фолликулярные кисты яичников
Проба с агонистом ГнРГ	Повышение уровня ЛГ более чем в 10 раз	Отрицательная	Возможно повышение уровня ФСГ
Уровень эстрадиола в сыворотке крови	Соответствует наступлению пубертатного возраста	Высокий	Может быть как повышенным, так и низким в зависимости от размера кист
Состояние матки и яичников	Увеличены в размерах	Увеличены в размерах	Определяются кисты яичников
Другие критерии	Опережение костного возраста, ускорение линейного роста	—	—

Преждевременное изолированное **телархе** необходимо дифференцировать от: истинного ППР;

- транзиторного ППР на фоне персистенции фолликула.

При преждевременном изолированном **адренархе** необходимо проводить дифференциальную диагностику между следующими заболеваниями:

- неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы;
- вирильной формой ВДКН;
- опухолями надпочечников и яичников.

## Клинические рекомендации

### Основные задачи лечения:

- подавление развития вторичных половых признаков, вызывающих эмоциональные и психологические проблемы у ребенка и родителей;
- снижение темпов костного созревания, позволяющее улучшить прогноз роста.

При **ложных формах**, обусловленных персистирующими более 3 месяцев фолликулярными кистами либо гормонпродуцирующими опухолями яичников/надпочечников, а также при внутрочерепных опухолях (кроме гипоталамической гамартомы) показано хирургическое лечение.

К фармакотерапии различных форм ППР предъявляются **2 основных требования**:

- отсутствие токсического влияния используемых ЛС;
- обратимость гормоноподавляющего эффекта.

## Полная форма преждевременного полового развития центрального происхождения

Фармакотерапию **полной формы ППР центрального происхождения желательн**о начинать не позднее 11,5 года костного возраста.

### Критерии назначения агонистов ГнРГ:

- подтверждение гонадотропинзависимого характера ППР (см. «*Диагноз и рекомендуемые методы исследования*»);
- быстрое прогрессирование симптомов заболевания (увеличение костного возраста, опережающего фактический на 2 года и более, увеличение скорости роста более чем на 2 стандартных отклонения за предшествующий год);
- наличие повторных менструаций у девочек младше 7 лет.

В настоящее время из аналогов ГнРГ единственным официально разрешенным ЛС, используемым для терапии истинного ППР, является трипторелин.

**ЛС выбора:**

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, прерывистыми курсами (длительность 1 курса не более 6 мес).

**Альтернативные ЛС:**

Даназол внутрь 100–200 мг 1 р/сут непрерывно, не более 6–8 мес.

## Преждевременное половое развитие на фоне врожденной дисфункции коры надпочечников

При гетеросексуальном типе ППР на фоне классической формы ВДКН без признаков потери NaCl показана пожизненная терапия по следующей схеме:

Гидрокортизон внутрь 10–20 мг/м<sup>2</sup>/сут в 3–4 приема (в 7.00, 12.00, 17.00 и 3.00) **или**

Дексаметазон внутрь 0,5–0,75 мг/м<sup>2</sup>, однократно на ночь (только при закрытых зонах роста) **или**

Преднизолон внутрь 2,5–5 мг/м<sup>2</sup>/сут с приемом <sup>2</sup>/<sub>3</sub> суточной дозы утром (в 6.00–8.00) и <sup>1</sup>/<sub>3</sub> рано вечером (в 17.00).

При сольтеряющей форме ВДКН помимо применения ГКС показана компенсация острой потери NaCl в/в инфузией гипертонических растворов NaCl.

При ВДКН с вторичной активацией гипоталамо-гипофизарной системы с целью улучшения показателей конечного роста на фоне терапии ГКС проводят терапию агонистами ГнРГ:

Гидрокортизон внутрь 10–20 мг/м<sup>2</sup>/сут в 3–4 приема (в 7.00, 12.00, 17.00 и 3.00) **или**

Дексаметазон внутрь 0,5–0,75 мг/м<sup>2</sup>, однократно на ночь (только при закрытых зонах роста) **или**

Преднизолон внутрь 2,5–5 мг/м<sup>2</sup>/сут с приемом <sup>2</sup>/<sub>3</sub> суточной дозы утром (в 6.00–8.00) и <sup>1</sup>/<sub>3</sub> рано вечером (в 17.00)

+

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, прерывистыми курсами (длительность 1 курса не более 6 мес).

## Преждевременное половое развитие на фоне гипотиреоза

При изолированном телархе на фоне сниженной функции щитовидной железы проводят ЗГТ:

Левотироксин натрий внутрь 10–15 мкг/кг утром натощак за 30 мин до еды (под контролем уровня ТТГ и свободного Т<sub>4</sub> в сыворотке крови), пожизненно.

## Преждевременное половое развитие при фолликулярных кистах яичников

Лечение при фолликулярных кистах яичников включает проведение гормональной терапии:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, не более 3 мес **или**

Прогестерон внутрь 100 мг 3 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, не более 3 мес.

Отсутствие положительной динамики (уменьшение или исчезновение образования по данным УЗИ, проводимого на 7–8-й день менструального цикла в течение 3 месяцев) является показанием к оперативному лечению — лапароскопии, энуклеации кисты.

## Синдром Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева

При синдроме Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева лечение показано в случае длительной гиперэстрогении, сопровождающейся частыми и тяжелыми кровотечениями:

Ципротерон внутрь 50 мг 2 р/сут, до купирования клинических проявлений.

## Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — подавление признаков ППР.



## Осложнения и побочные эффекты лечения

При терапии агонистами ГнРГ отмечают-ся быстрая обратимость гонадотропной супрессии и восстановление процессов полового созревания через 3—12 месяцев после отмены ЛС.

При неадекватной дозе ГКС возможно развитие симптомов передозировки, преждевременное закрытие зон роста в костях.

Длительная терапия **ципротероном** может привести к развитию симптомов хронической надпочечниковой недостаточности.

## Ошибки и необоснованные назначения

- Назначение агонистов ГнРГ в следующих клинических ситуациях:
  - детям с неподтвержденным вариантом центральной формы ППП;
  - девочкам с медленно прогрессирующим течением ППП в возрасте 5—6 лет;
  - детям с синдромом Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева.
- Хирургическое лечение при:
  - фолликулярных кистах яичников, персистирующих менее 3 месяцев;
  - гипоталамической гамартоме у детей с центральными формами ППП.
- Использование в качестве ЗГТ у детей с ВДКН при открытых зонах роста синтетических ГКС пролонгированного действия;
- Применение дофаминомиметиков у пациенток с признаками ППП, развившегося на фоне первичного врожденного гипотиреоза.

## Прогноз

При своевременно начатой патогенетической терапии прогноз в отношении жиз-

ни, конечного роста и фертильности благоприятный.

Отчетливый регресс вторичных половых признаков наблюдается как минимум через 3 месяца. У всех девочек прекращаются менструации, уменьшаются объем и интенсивность развития железистой ткани молочных желез, однако не следует ожидать их полного исчезновения. Уменьшаются объем яичников и размеры матки. Содержание гонадотропных и половых гормонов снижается до уровня, характерного для препубертатного периода. Через 1—1,5 года снижается скорость роста с 10—12 до 4—5 см/год, что соответствует норме для фактического возраста ребенка.

При злокачественных новообразованиях ЦНС, яичников и надпочечников прогноз зависит от гистоморфологических особенностей опухоли и степени распространенности процесса.

## Литература

1. Вишляева Е.М. *Руководство по эндокринной гинекологии*. М.: МИА, 2002; 201—232.
2. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. *Половое развитие детей: норма и патология*. М., 2002.
3. Лавин Н. *Эндокринология*. Пер. с англ. М.: Практика, 1999; 279—296.
4. Петеркова В.А., Семичева Т.В., Горелышев С.К., Лозовая Ю.В. *Преждевременное половое развитие (клиника, диагностика, лечение): Пособие для врачей*. М., 2003.
5. Семичева Т.В. *Преждевременное половое развитие (клинические, гормональные, молекулярно-генетические аспекты): Автореф. дис. ... д.м.н.* 1998.
6. Шилин Д.Е. *Синдром изолированного пубархе у девочек: Руководство для эндокринологов*. М., 1999.

# Глава 42. Формирующийся синдром поликистозных яичников у подростков

## Указатель описаний ЛС

### Агонисты дофаминовых рецепторов

Бромокриптин  
Каберголин  
Хинаголид

### Гестагены

Дидрогестерон  
Дюфастон .....953  
Прогестерон  
Утрожестан .....1035

### Гипогликемические ЛС

Метформин

### ГКС

Гидрокортизон  
Локоид .....982  
Дексаметазон  
Преднизолон

### Диуретики

Спиринолактон

### КПК

Этинилэстрадиол/гестоден  
Линдинет 20 .....977  
Логест .....981  
Фемоден .....1039  
Этинилэстрадиол/дезогестрел  
Новинет .....1002  
Регулон .....1016

Этинилэстрадиол/диеногест  
Жанин .....955

### ЛС, нормализующие обменные процессы

Глицин

### ЛС с антиандрогенным действием

Пальмы ползучей плодов экстракт  
Финастерид  
Ципротерон

### ЛС, улучшающие мозговое кровообращение

Винпоцетин

### Противосудорожные ЛС

Карбамазепин  
Ламотриджин  
Фенитоин

Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне нормальной массы тела .....538  
Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне избыточной массы тела .....538  
Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне метаболических нарушений .....538  
Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне гиперпролактинемии .....539  
Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников .....539

**Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — клинический симптомокомплекс, развивающийся на фоне эндокринных нарушений и характеризующийся особыми структурными изменениями яичников.**

Формирование этого синдрома у девочек чаще сопряжено с периодом полового созревания и «растянуто» во времени.

В этой связи в детской гинекологии наиболее целесообразно использовать термин «формирующийся СПКЯ».

## Эпидемиология

Частота распространения СПКЯ среди девочек варьирует от 2,2 до 7,5%.

## Классификация

Общепризнанным в современной литературе является выделение трех **основных патогенетических форм СПКЯ**:

- типичная форма (сопровождается гиперандрогемией яичникового происхождения);
- центральная форма (развивается вследствие нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе, из-за которых страдает функция яичников);
- смешанная форма (сопровождается гиперандрогемией надпочечникового и яичникового происхождения).

## Этиология и патогенез

Этиология СПКЯ до настоящего времени остается предметом научных дискуссий.

Среди известных в настоящее время этиологических и патогенетических факторов наибольшее значение отводится следующим:

- первичной патологии гипофиза или гипоталамуса, приводящей к относительному или абсолютному избытку лютеинизирующего гормона (ЛГ). Пусковыми моментами развития СПКЯ в этом случае могут явиться:
  - патология беременности и родов у матери пациентки;
  - перенесенные инфекции, нейроинфекции, интоксикации;
  - черепно-мозговые травмы;
  - психоэмоциональное напряжение, стрессы;
- избыточной секреции надпочечниками андрогенов в период адренархе. При этом формируется следующий порочный круг: превращение андрогенов в периферических тканях в эстрон — стимуляция секреции ЛГ и подавление секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по принципу обратной связи — повышенная секреция андрогенов в яичниках;
- нарушение стероидогенеза в яичниках, обусловленное повышением активности 17-гидроксилазы и дефицитом 17-гидроксистероиддегидрогеназы.

**Ожирение** в период адренархе считается ведущим фактором риска развития СПКЯ, поскольку периферическая конверсия андрогенов в эстрогены происходит преимущественно в жировой ткани.

Примерно у 50% пациенток имеется **инсулинорезистентность** на фоне гиперинсулинемии. Избыток инсулина стимулирует секрецию ЛГ в аденогипофизе и андрогенов в яичниках и надпочечниках.

Нередко СПКЯ развивается при **первичном гипотиреозе**. При этом происходит опосредованное повышение синтеза ЛГ на фоне увеличения свободных фракций андрогенов в результате уменьшения синтеза ГСПГ, в печени.

Формирование СПКЯ у девочек возможно на фоне прогрессирования неклассического варианта **врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН)**.

## Клинические проявления и симптомы

При формирующемся СПКЯ на фоне нормального полового развития, своевременного менархе через сравнительно короткий промежуток времени (2 месяца — 1 год) развивается нарушение менструального цикла по типу олигоменореи или вторичной аменореи, иногда маточного кровотечения.

Одновременно отмечается развитие гирсутизма и нередко ожирения.

Для девочек, достигших полового созревания задолго до начала заболевания, характерен феномен дефеминизации.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

**При осмотре** необходимо обращать внимание на признаки гирсутизма и вирилизации (рост волос на груди, животе, внутренней поверхности бедер, лице, по времени у  $2/3$  совпадающий с менархе, увеличение ширины плеч, множественные угри на коже лица, спины, плеч).

Характерно нарушение жирового обмена с равномерным распределением подкожной жировой клетчатки, прогрессирующее с возраста 11—16 лет.

При центральной форме СПКЯ нередко на коже бедер, груди, живота появляются розовые либо багровые стрии.

**Гинекологический осмотр** позволяет выявить двустороннее/одностороннее (чаще справа) увеличение яичников; тело матки нередко меньше нормы.

**При биохимическом исследовании крови** для СПКЯ характерно:

- повышение в сыворотке крови уровня триглицеридов, ЛПНП, ЛПНОП, снижение уровня ЛПВП;
- нарушение толерантности к глюкозе.

**Изменения уровней гормонов в сыворотке крови:**

- повышение уровня ЛГ, нередко соотношение ЛГ/ФСГ > 3;
- повышение уровня общего и свободного тестостерона при нормальном содержании ДЭА-С и 17-ОП;
- снижение содержания в сыворотке крови ГСПГ;
- повышение уровня инсулина в сыворотке крови (особенно при ожирении).

**При УЗИ органов малого таза** выявляют следующие изменения яичников:

- объем яичников > 9 см<sup>3</sup>;
- гиперплазия стромы (> 25% объема);
- > 10 атретичных фолликулов диаметром 5—8 мм, расположенных по периферии под утолщенной капсулой.

**Изменения при рентгенографии черепа и турецкого седла** (более характерны для центральной формы СПКЯ):

- внутренний гиперостоз пластинки лобной кости;
- усиление пальцевых вдавлений;
- гиперпневматизация основного синуса.

**Дифференциальный диагноз**

Находки при УЗИ в случае подозрения на СПКЯ необходимо дифференцировать от мультифолликулярных яичников, характерных для препубертатного и первой фазы пубертатного периодов, длительной гипогонадотропной аменореи, длительно-го приема КПК.

Ультразвуковые признаки мультифолликулярных яичников:

- небольшое количество фолликулов различного диаметра (от 5 до 10 мм), расположенных по всему яичнику;
- обычная картина стромы;
- нормальный объем яичников (4—8 см<sup>3</sup>).

**Клинические рекомендации**

**Основные задачи терапии** при формирующемся синдроме поликистозных яичников:

- восстановление физиологического ритма менструаций за счет нормализации

функции основных регулирующих звеньев репродуктивной системы;

- нивелирование как гормональных, так и клинических симптомов гиперандрогенемии;
- нормализация массо-ростовых соотношений за счет снижения массы тела у пациенток с избыточной массой тела с последующей коррекцией метаболических нарушений;
- у девочек старше 16 лет либо у пациенток, желающих иметь в текущем году беременность, возможно проведение стимуляции овуляции.

Основное место в лечении формирующегося СПКЯ принадлежит **фармакотерапии**.

**Оперативное лечение** — лапароскопическая электрокаутеризация, демедуляция или клиновидная резекция яичников — показано девушкам старше 16 лет при неэффективности фармакотерапии, проводимой в течение 12 месяцев.

**Базисная терапия**

Базисная терапия при формирующемся СПКЯ включает **2 этапа**:

- 1-й этап направлен на нормализацию основных регулирующих звеньев репродуктивной системы;
- 2-й этап (по показаниям) — стимуляция овуляции.

Схемы лечения на 1-м этапе базисной терапии зависят от предполагаемых и уточненных патогенетических механизмов развития СПКЯ в каждом конкретном случае.

**Вспомогательная терапия**

Вспомогательная терапия направлена на **уменьшение выраженности гиперандрогенемии** и применяется одновременно с базисной терапией:

Спиронолактон внутрь 50—200 мг/сут за 2—4 приема с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес.

**При выраженных признаках андрогенизации** (гипертрихоз, гирсутизм, угри, жирная себорея), невысоких уровнях сывороточного тестостерона или повышенном содержании в сыворотке крови дегидротестостерона показана терапия ЛС с антиандрогенным действием:

*Пальмы ползучей плодов экстракт*  
внутри 80 мг 2 р/сут, 1 мес **или**  
*Финастерид* внутри 5 мг 1 р/сут, 1 мес  
**или**  
*Ципротерон*<sup>1</sup> внутри 5–10 мг 1 р/сут  
с 5-го по 14-й день менструального  
цикла, 3–6 мес.

### Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне нормальной массы тела

У пациенток с формирующимся СПКЯ на фоне нормальной массы тела возможны следующие схемы фармакотерапии.

**При выраженной гиперандрогемии, резко выраженных нарушениях секреции гонадотропных гормонов (ЛГ/ФСГ — значительно выше 3), опсоменорее** назначают КПК:

*Этинилэстрадиол/гестоден* внутри 30 мкг/75 мкг **или** 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6–12 мес **или**  
*Этинилэстрадиол/дезогестрел* внутри 30 мкг/150 мкг **или** 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6–12 мес **или**  
*Этинилэстрадиол/диеногест* внутри 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6–12 мес.

При необходимости возможны повторные курсы (2—4).

**При умеренных отклонениях в гормональных показателях, регулярном ритме менструаций либо как этапная терапия после курса КПК** применяют гестагены:

*Дидрогестерон* внутри 10 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6–8 мес **или**  
*Прогестерон* внутри 100 мг 3 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6–8 мес.

На фоне приема этих ЛС необходим контроль уровня в сыворотке крови ЛГ,

пролактина, тестостерона (после первых 2 циклов терапии, затем 1 раз в 6 месяцев контроль уровня пролактина, тестостерона).

### Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне избыточной массы тела

Пациенткам с избыточной массой тела алиментарного происхождения показана нормализация массы тела (диеты и усиление физической активности). При достижении параметров идеальной массы тела и ее стабилизации в течение 6 месяцев проводят только витаминотерапию и динамическое наблюдение за состоянием репродуктивной системы.

В отсутствие положительной динамики (нерегулярный менструальный цикл, прогрессируют клинические признаки гиперандрогемии, отмечается тенденция к повышению массы тела) проводят терапию, аналогичную таковой при СПКЯ на фоне метаболических нарушений в период полового созревания.

### Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне метаболических нарушений

**При СПКЯ, развивающемся на фоне метаболических нарушений** в период полового созревания, показана следующая схема фармакотерапии:

*Винпоцетин* внутри 1 табл. 3 р/сут, 2–3 мес

+

*Глицин* внутри 1 табл. 2 р/сут, 1–3 мес.

**При наличии пароксизмальной активности в головном мозге, определяемой во время ЭЭГ, с целью восстановления основных регуляторных взаимоотношений в высших отделах регуляции эндокринной системы к терапии добавляют противосудорожные ЛС:**

*Карбамазепин* внутри 200–400 мг 2 р/сут, 3–6 мес **или**

<sup>1</sup>Можно использовать как самостоятельно, так и в сочетании с КПК.

*Ламотриджин* внутрь 50—100 мг  
2 р/сут, 3—6 мес **или**  
*Фенитоин* внутрь  $1/2$ —1 табл. (0,117 г)  
1—2 р/сут, 3—6 мес.

В случае выявления гиперинсулинемии и/или нарушения толерантности к глюкозе показано назначение гипогликемических ЛС:

*Метформин* внутрь 500—850 мг  
2 р/сут (первую дозу 500 мг принимают вечером после ужина, затем в течение 1 нед дозу увеличивают до 1000—1700 мг/сут за счет дополнительного приема ЛС утром после завтрака).

При применении гипогликемических ЛС обязателен контроль уровня гликемии натощак 1 раз в неделю, при снижении содержания глюкозы крови ниже 3 ммоль/л целесообразно снижение дозы ЛС.

### Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне гиперпролактинемии

При сочетании формирующегося СПКЯ с гиперпролактинемией функционального или органического происхождения назначают дофаминомиметики:

*Бромокриптин* внутрь 0,625—1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи, с последующим повышением на 0,625—1,25 мг каждые 3—4 дня до дозы 2,5—5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625—1,25 мг до 12,5 мг/сут) **или**

*Хинаголид* внутрь 25 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 50 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 75 мкг 1 р/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 75 мкг/сут до 600 мкг/сут).

При неэффективности терапии бромокриптином и хинаголидом применяют каберголин:

*Каберголин* внутрь 0,125 мг  
2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед).

### Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников

В случае развития СПКЯ на фоне неклассической формы ВДКН показано применение ГКС в сочетании с низкодозированными КПК, обладающими антиандрогенной активностью:

*Гидрокортизон* внутрь 15—20 мг/м<sup>2</sup>  
3 р/сут (в 7.00, 12.00, 16.30—17.00),  
3—12 мес **или**  
*Дексаметазон*<sup>1</sup> внутрь 0,25—0,5 мг  
1 р/сут (в 22.00—23.00), 3—12 мес  
**или**  
*Преднизолон*<sup>1</sup> внутрь 2,5—5 мг 1 р/сут  
(в 7.00—8.00), 3—12 мес

+

*Этинилэстрадиол/диеногест*  
внутри 30 мкг/2мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 9—12 мес.

Необходим контроль уровня 17-ОП и ДЭА-С в сыворотке крови каждые 2—3 месяца.

### Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается на основании степени достижения поставленных целей.

☒ См. «Клинические рекомендации».

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Основными побочными эффектами КПК являются увеличение массы тела развитие синдрома гиперторможения яичников. В этой связи целесообразно при выборе ЛС отдавать предпочтение микродозированным КПК, т.к. частота побочных эффектов при их использовании существенно ниже.

<sup>1</sup>Возможно, однако нежелательно применение у девочек старшего возраста с закрытыми зонами роста.

Если особенности гормонального статуса и клинического течения заболевания (гиперэстрогения, гиперплазия эндометрия на фоне относительной гиперэстрогемии) не позволяют начинать фармакотерапию с микродозированных КПК (угроза прорывных маточных кровотечений), необходимо в течение 2—3 месяцев использовать низкодозированные ЛС, а затем переходить на микродозированные ЛС.

### Ошибки и необоснованные назначения

Применение на первом этапе низкодозированных КПК необоснованно в следующих ситуациях:

- при формирующемся СПКЯ на фоне гипоталамического синдрома пубертатного периода;
- при верифицированной неклассической форме ВДКН;
- при метаболическом синдроме.

Ошибочна краткосрочная (менее 3 месяцев) терапия гипогликемическими ЛС при подтвержденной гиперинсулинемии и/или инсулинорезистентности.

### Прогноз

При своевременно начатом лечении прогноз в отношении восстановления регу-

лярного менструального цикла и дальнейшей беременности благоприятный.

### Литература

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: МИА, 2000.
2. Вишляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА.
3. Гарден Анна С. Детская и подростковая гинекология. Под ред. Т.М. Глыбиной. М.: Медицина, 2001.
4. Гоготадзе И.Н., Самохвалов В.Е. Нервная анорексия: Учебно-методическое пособие. СПб., 2002.
5. Коколина В.Ф. Детская гинекология: Руководство для врачей. М.: МИА, 2001.
6. Кузнецова М.Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления: Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е.М. Вишляевой. М.: МИА, 1997; 214—329.
7. Мириманова Р.П. Состояние репродуктивной системы при гипоталамическом синдроме пубертатного периода у девочек: Автореф. дисс. ... д. м.н. Ереван, 1986.
8. Мкртумян А.М. Ожирение — эпидемия XXI века: Материалы научно-практического семинара «Ожирение. Современные подходы к терапии». Новосибирск, 2000; 2—23.

# Глава 43. Функциональные кисты яичников в пубертатном периоде

## Указатель описаний АС

### Витамины

Аскорбиновая кислота	
Витамин Е	
Магния лактат/пиридоксин	
<i>Магне В6</i> . . . . .	.986
Фолиевая кислота	

### Гестагены

Дидрогестерон	
<i>Дюфастон</i> . . . . .	.953
Прогестерон	
<i>Утрожестан</i> . . . . .	.1035

### КПК

Этинилэстрадиол/гестоден	
<i>Линдинет 20</i> . . . . .	.977
<i>Логест</i> . . . . .	.981
<i>Фемоден</i> . . . . .	.1039
Этинилэстрадиол/дезогестрел	
<i>Новинет</i> . . . . .	.1002
<i>Регулон</i> . . . . .	.1016

### НПВС

Диклофенак	
<i>Вольтарен</i> . . . . .	.943
Индометацин	
Нимесулид	

Согласно принятой в настоящее время классификации, функциональные кисты яичников (ФцКЯ) относятся к опухолевидным образованиям яичников.

## Эпидемиология

Наиболее часто ФцКЯ встречаются в пубертатном периоде, пик заболеваемости приходится на возраст 12—15 лет, когда устанавливаются гипоталамо-гипофизарно-яичниковые взаимоотношения и усиливается гонадотропная стимуляция яичников. Однако при неблагоприятно протекающей беременности ФцКЯ могут возникать уже в эмбриональном и неонатальном периодах.

Кисты желтого тела (КЖТ) возникают в основном у пациенток с установившимся двухфазным менструальным циклом.

Почти в 60% случаев поражается правый яичник.

## Классификация

Выделяют следующие виды ФцКЯ:

- фолликулярная киста яичника;
- киста желтого тела.

## Этиология и патогенез

ФцКЯ относятся к гормонально-обусловленным и гормононально-зависимым образованиям.

ФцКЯ — образования, развивающиеся из яичниковых везикулярных фолликулов (граафовых пузырьков) под влиянием неадекватной гонадотропной стимуляции яичников (в т.ч. в результате преждевременной активации гипоталамо-гипофизарной системы в детском возрасте) или на фоне воспалительного процесса вследствие накопления жидкости в кистозно-атрезирующемся фолликуле.

Как правило, ФцКЯ представляет собой одностороннее, гладкое, тонкостенное образование диаметром от 2 до 8 см. Внутренняя поверхность кисты гладкая, покрыта одним или двумя слоями эпителиальных клеток. Содержимое жидкое, прозрачное, с высокой концентрацией эстрогенов.



Возникновение **КЖТ** также связано с повышенной продукцией гонадотропных гормонов. Однако они могут развиться и на фоне воспалительного процесса в яичниках, в случае затруднения оттока жидкости из центральной части желтого тела в связи с нарушением функции кровеносной и лимфатической систем.

По строению **КЖТ** очень схожи с нормальным желтым телом яичника, имеют складчатую внутреннюю поверхность желтого цвета. Содержимое их может быть либо светлым, прозрачным, либо геморрагическим при кровоизлиянии в кисту. Размеры этих кист обычно небольшие — менее 5 см в диаметре.

### Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления функциональных кист яичников подробно описаны в соответствующей главе (см. главу «Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела»). Являясь гормонально-активным образованием, **ФцКЯ** в детском возрасте может привести к преждевременному половому развитию.

В пубертатном периоде **ФцКЯ** может стать причиной гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений.

Вырабатывая прогестерон, длительно существующие **КЖТ** приводят к задержке менструации. В ряде случаев возможно развитие маточного кровотечения в пубертатном периоде.

**Осложнениями ФцКЯ** являются:

- разрыв кисты яичника;
- перекрут яичника, увеличенного за счет наличия кисты.

Оба осложнения сопровождаются клиническими симптомами острого живота.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При подозрении на **ФцКЯ** необходимы как минимум следующие исследования:

- общий анализ крови;

- определение в крови С-реактивного белка;
- микробиологическое исследование содержимого влагалища с определением чувствительности к антибиотикам;
- гормональное исследование (определение уровня в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, прогестерона, тестостерона, эстрадиола);
- бимануальное ректоабдоминальное исследование;
- УЗИ органов малого таза в динамике (как в первую — на 7—8-е сутки, так и во вторую фазу менструального цикла).

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику **ФцКЯ** необходимо проводить с истинными опухолями яичников и нефункциональными опухолевидными образованиями яичников (эндометриоидные, параовариальные кисты, серозоцеле).

### Клинические рекомендации

#### Выжидательная тактика

При обнаружении кисты в эмбриональном или неонатальном периоде необходимо придерживаться выжидательной тактики. Содержимое кисты аспирируют под контролем УЗИ только в тех случаях, когда имеется высокий риск гипоплазии легкого вследствие его сдавления опухолевидным образованием.

В пубертатном периоде динамическое наблюдение за образованием с использованием УЗИ показано на протяжении не более 3 месяцев.

#### Хирургическое лечение

Осложненное течение кист яичников практически во всех случаях является показанием к лапароскопии.

**Объем оперативного вмешательства** зависит от степени сохранности яичниковой ткани:

- при апоплексии показано ушивание разрыва или гемостаз посредством эндокоагуляции;

- при перекруте яичника:
  - в отсутствие некротических изменений — органосохраняющая операция;
  - при полном нарушении питания яичника и его некрозе — овариэктомия.

### Гормональная терапия

Гормональная терапия показана в пубертатном периоде при подозрении на ФцКЯ или при персистирующем фолликуле диаметром более 2 см, а в нейтральном периоде — при наличии симптомов преждевременного полового развития:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, не менее 3 мес **или**

Прогестерон внутрь 100 мг 3 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, не более 3 мес.

Отсутствие положительной динамики (уменьшение или исчезновение образования по данным УЗИ, проводимого на 7—8-й день менструального цикла в течение 3 месяцев) является показанием к оперативному лечению — лапароскопии, энуклеации кисты.

**Противовоспалительная терапия**  
С учетом возможности развития ФцКЯ на фоне воспалительного процесса рекомендована также противовоспалительная терапия:

Диклофенак внутрь 0,5—2 мг/кг/сут в 2 приема или в прямую кишку 50 мг 1 р/сут, 7 сут **или**

Индометацин внутрь 1,5—2,5 мг/кг/сут в 3—4 приема, 7 сут (детям старше 12 лет) **или**

Нимесулид внутрь 50—100 мг 2 р/сут, 7 сут.

### Профилактика рецидивов кист

Для предотвращения повторного образования функциональных кист показано восстановление ритма менструаций с учетом нарушения гормонального статуса.

При недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла назначают гестагены:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, не менее 6 мес **или**

Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, не менее 6 мес.

В случае гипоэстрогемии (снижение функции яичников) показано применение микродозных КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, не менее 6 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, не менее 6 мес.

В последующем показана циклическая витаминотерапия в течение 3 месяцев:

Аскорбиновая кислота внутрь 0,5 г 2 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу менструального цикла, 3 мес 2—3 р/год

+

Витамин Е внутрь 200—400 мг/сут, 3 мес 2—3 р/год

+

Магния лактат/пиридоксин внутрь 1 табл. 2 р/сут, 3 мес 2—3 р/год

+

Фолиевая кислота внутрь 1 мг 3 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу менструального цикла, 3 мес 2—3 р/год.

При выявлении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, провоцирующих рецидивы кист, проводят их лечение.

### Оценка эффективности лечения

Лечение считается эффективным при нормализации менструального цикла и отсутствии развития ФцКЯ в течение 6 месяцев после окончания лечения (по данным динамического УЗИ на 6—7-й день менструального цикла 1 раз в 3 месяца).

### Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:

- наблюдение более 3 месяцев в отсутствие регресса образования по данным УЗИ;
- оперативное вмешательство при впервые обнаруженном в яичнике тонкостенном образовании диаметром менее 8 см у пациенток с нарушением менструального цикла.

## Прогноз

При своевременно проведенных лечебных мероприятиях прогноз благоприятный.

## Литература

1. Аветисова К.Р., Волков Н.И., Пшеничникова Т. Лапароскопия в диагностике гинекологических заболеваний у девочек и девушек. *Акуш. гин.*, 1987; 3: 19—25.
2. Аветисова К.Р., Мартыш Н.С., Волков Н.И., Самохвалова Т.Н. Критическая оценка некоторых инвазивных и неинвазивных методов исследования, применяемых в гинекологии детского и юношеского возраста. *Акуш. гин.*, 1988; 3: 22—25.
3. Адамян Л.В. Диагностика и лечение бесплодного брака. М., 1988; 69—75.
4. Адамян Л.В., Алексеева М.Л., Минина Л.С. *Акуш. гин.*, 1990; 9: 55—57.
5. Адамян Л.В., Алексеева М.Л., Минина Л.С., Оразвалиева Д.Р., Новиков Е.А. Гормональный статус и стероидорцепторная система эндометрия у пациенток с доброкачественными опухолями и эндометриоидными кистами яичников. *Акуш. гин.*, 1990; 9: 55—60.
6. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Л., 1990.
7. Богданова Е.А., Киселева И.А. Эндоскопическая терапия наружного генитального эндометриоза у подростков. Тезисы II Всероссийской конференции по гинекологии детей и подростков. Барнаул: Белокуриха, 1996; с. 81.
8. Богданова Е.А., Киселева И.А., Уварова Е.В. Показания к проведению плановой лапароскопии в практике гинекологии детского и юношеского возраста. Тезисы I конференции ассоциации гинекологов-ювенологов «Проблемы репродуктивного здоровья девочек и девушек». Вып. 1. М., 1995; с. 16.
9. Бугренко Л., Богинская Л., Бреусенко В. и др. *Акуш. гин.*, 1994; 3: 42—45.
10. Буянова С.Н., Сенчакова Т.Н., Бульчева Е.С. Тактика ведения больных с наружно-внутренним эндометриозом. *Гинекология*, 2001; 2: 58—60.
11. Вишляева Е.М., Железнов Б.И. Эндометриоз: Руководство по эндокринной гинекологии. М.: М.И.А., 2002; 487—570.
12. Волков Н.И. Бесплодие при наружном генитальном эндометриозе (клиника, диагностика, патогенез, лечение): Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1996.
13. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. М.: Медицина, 1985.
14. Киселева И.А. Лапароскопическая диагностика и лечение наружного генитального эндометриоза у подростков: Тезисы докладов симпозиума детских хирургов «Актуальные вопросы в педиатрии». М.: МЗ РФ (Кафедра детской хирургии РГМУ), 1994; с. 33.
15. Киселева И.А. Применение диагностической и оперативной лапароскопии у подростков. Тезисы докладов I Всероссийской конференции детских и подростковых гинекологов «Современные проблемы детской и подростковой гинекологии». СПб., 1993; 33—34.
16. Киселева И.А., Богданова Е.А. Эндоскопическая терапия наружного генитального эндометриоза у подростков: Тезисы Международного конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии. М., 1996; 363—364.
17. Кондриков Н.И. *Акуш. гин.*, 1999; 4: 10—13.
18. Кондриков Н.И., Адамян Л.В. *Акуш. гин.*, 1999; 2: 9—12.
19. Краснополский В.И., Ищенко А.И., Попандупуло С.И., Маршенина Т.Б., Щукина Н.А. Диагностические возможности компьютерной томографии при распространенных формах генитального эндометриоза с поражением смежных органов. *Акуш. гин.*, 1992; 3—7: 44—47.

20. Куляевская Д.В., Григорян К.В., Торубаров С.В., Сухих Г.Т. Пробл. репрод., 1999; 2: 62—64.
21. Пшеничникова Т.Я., Доцанова А.М., Кузнецова Т.В. Современные аспекты репродуктивной эндокринологии. М., 1983; 83—89.
22. Старцева Н.В. Эндометриоз у молодых женщин. Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии: Сборник научных трудов IV Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии. 1—3 июня 2000. М., 2000; 71—72.
23. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Значение лапароскопии в оценке степени тяжести и эффективности терапии перитонеального эндометриоза. Акуш. гин., 1996; 5: 8—12.
24. Филиппова Р.Д. Состояние антиспермального иммунитета у женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1993.
25. American Fertility Society. Classification of endometriosis. Fertil. Steril. 1979; 32 (5—6): 633—634.
26. Barbiery R.L. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 162: 565—567.
27. Chatman D.L., Ward A.B. J. reprod. Med. 1982; 27 (3): 156—160.
28. Gould S., Shannon J., Cunhu G. Nuclear estrogen sites in human endometriosis. Fertil. Steril. 1983; 39 (4): 520—524.
29. Haney A.F., Jenkins S., Weinberg J.B. The stimulus responsible for the peritoneal fluid inflammation observed in infertile women with endometriosis. Fertil. Steril. 1991; 56: 61—64.
30. International Histological Classification of Tumors № 13. Geneva: World Health Organisation 1975.
31. Mahmmond T.A., Templeton A. Ibid. 1991; 6: 544—549.
32. Malinak L.R., Buttrum V.C., Elias S., Simpson J.L. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 327—331.
33. Mettler L. New concepts in the diagnosis and treatment of genital endometriosis. Lancaster: Parphenon Publ. Group 1988.
34. Mizutani T., Sugihara A., Nakamura K., et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 181 (3): 750—751.
35. Nezhat F., Allan C.J., Nazhat C., Martin D.C. Int. J. Fertil. 1991; 36 (6): 771—776.

# Глава 44. Генитальный эндометриоз у подростков

## Указатель описаний ЛС

### Агонисты ГнРГ

Бусерелин	
Гозерелин	
Лейпрорелин	
<i>Люкрин депо</i> . . . . .	.983
Трипторелин	
<i>Диферелин</i> . . . . .	.951

### Гестагены

Дидрогестерон	
<i>Дюфастон</i> . . . . .	.953

### Комбинированные ЛС

Ибупрофен/питофенон/  
фенпивериния бромид

### КПК

Этинилэстрадиол/гестоден	
<i>Линдинет 20</i> . . . . .	.977
<i>Логест</i> . . . . .	.981
<i>Фемоден</i> . . . . .	.1039
Этинилэстрадиол/дезогестрел	
<i>Новинет</i> . . . . .	.1002
<i>Регулон</i> . . . . .	.1016
Этинилэстрадиол/диеногест	
<i>Жанин</i> . . . . .	.955

### НПВС

Нимесулид

### Седативные ЛС

Валерианы корневища с корнями  
Пустырника трава

### Ферментные препараты (системные энзимы)

Панкреатин/папаин/бромелаин/ трипсин/химотрипсин/амилаза/ липаза/ рутозид	
<i>Вобэнзим</i> . . . . .	.942

**Эндометриоз** — патологический процесс, характеризующийся доброкачественным разрастанием ткани, морфологически и функционально подобной слизистой оболочке тела матки (эндометрию), за пределами ее обычного расположения.

Эндометриозная ткань состоит из эпителиального и стромального компонентов, однако анатомически и морфологически гетеротопии не всегда идентичны тканям эндометрия.

Несмотря на то что часто эндометриоз проявляет макроскопические признаки опухоли, согласно решению ВОЗ его принято классифицировать не как опухоль, а как опухолевидный процесс.

## Эпидемиология

Эндометриоз считается одним из наиболее распространенных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Это заболевание встречается у 22—27% подростков в возрасте моложе 20 лет.

## Классификация

В зависимости от локализации эндометриозных гетеротопий различают:

- генитальный эндометриоз:
  - наружный (при расположении гетеротопий на яичниках, маточных трубах, связочном аппарате матки и труб, брюшине малого таза и т.д.);
  - внутренний (в толще маточных стенок и интрамуральных отделах маточных труб);
- экстрагенитальный эндометриоз (не связанный с органами репродуктивной системы).

При наружном генитальном эндометриозе тяжесть заболевания оценивают по балльной системе с учетом расположения гетеротопий, глубины поражения, распространенности процесса, наличия и характера спаек (**табл. 44.1**).

Согласно этой классификации выделяют **4 степени тяжести заболевания**:

- минимальная (I степень распространения) — 1—5 баллов;
- легкая (II степень распространения) — 6—15 баллов;

Таблица 44.1. Классификация стадий эндометриоза (1985)

Локализация	Характеристика эндометриоза		Размеры эндометриоидных гетеротопий		
			< 1 см	1—3 см	> 3 см
Оценка в баллах					
Брюшина	Поверхностный		1	2	4
	Глубокий		2	4	6
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	4	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация позадиматочного пространства			Частичная	Полная	
			4	40	
Спайки (объем поврежденной ткани)			< 1/3 запаяно	1/3—2/3 запаяно	> 2/3 запаяно
Яичники	Правый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Трубы	Правая	Нежные	1	2	4
		Плотные	4 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	16
	Левая	Нежные	1	2	4
		Плотные	4 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	16

<sup>1</sup> Полностью запаянный фимбриальный отдел трубы следует оценивать «>16».

- умеренная (III степень распространения) — 16—40 баллов;
- тяжелая (IV степень распространения) — более 40 баллов.

**Внутренний генитальный эндометриоз** (аденомиоз) разграничивают на:

- узловой;
- диффузный:
  - I степень — прорастание слизистой оболочки на глубину одного поля зрения при малом увеличении микроскопа;
  - II степень — до середины толщи стенки матки;
  - III степень — в патологический процесс вовлечен весь мышечный слой.

**У подростков** наиболее часто встречаются **малые формы наружного генитального эндометриоза** (I, реже II степени распространения), являющиеся причиной стойкого болевого синдрома, и гораздо реже, чем у взрослых, можно наблю-

дать аденомиоз или эндометриоидные кисты яичников.

## Этиология и патогенез

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению различных аспектов эндометриоза, этиология и патогенез этого заболевания до конца неясны.

В настоящее время существует более 10 теорий возникновения эндометриоза, в т.ч.:

- теория эмбрионального происхождения;
- имплантационная теория;
- теория метапластического происхождения эндометриоза.

Однако ни одна из этих теорий не может полностью объяснить причины возникновения этого заболевания и многообразие локализаций очагов.

Определенная роль в возникновении эндометриоза отводится следующим факторам:

- конституционально-наследственному;
- изменениям иммунного статуса (нарушения Т-клеточного иммунитета, аутоиммунные реакции).

Несмотря на множество теорий возникновения эндометриоза, установлено, что ведущим звеном в патогенезе данного заболевания является нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Отмечено, что при малых формах эндометриоза в преовуляторном периоде уровень лютеинизирующего гормона в сыворотке крови и фолликулярной жидкости снижен. В то же время у пациенток с эндометриозными кистами яичников наблюдается резкое повышение содержания фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови на фоне повышенной базальной секреции лютеинизирующего гормона, а также увеличение концентрации эстрадиола и недостаточная функциональная активность желтого тела.

При эндометриозе нарушаются процессы фолликулогенеза, что ведет к формированию овоцитов с пониженной способностью к оплодотворению.

## Клинические проявления и симптомы

Клинические проявления **наружного генитального эндометриоза** включают:

- дисменорею (основной симптом у подростков);
- хронические тазовые боли, имеющие циклический характер (появляются за 2—3 дня до предполагаемой менструации, плохо купируются обезболивающими и спазмолитическими ЛС, самостоятельно проходят к 4—5-му дню цикла);
- диспареунию;
- первичное бесплодие у сексуально активных пациенток.

Клинические проявления **внутреннего эндометриоза**:

- длительные и/или обильные менструации, приводящие к анемии;
- боли в нижних отделах живота накануне и в первые дни менструации;
- увеличение размеров матки, особенно выраженное во вторую фазу менструального цикла;
- межменструальные водянистые выделения из половых путей (редко).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Предположить генитальный эндометриоз у пациенток, не живущих половой жизнью, можно на основании клинико-анамнестических данных и результатов бимануального ректоабдоминального исследования.

При подозрении на генитальный эндометриоз осмотр необходимо проводить как в первую фазу менструального цикла, так и накануне менструации.

В предменструальные дни при эндометриозе отмечаются отечность и болезненность тканей в области внутренних половых органов, напряжение и резкая болезненность (пронизывающая острая боль) крестцово-маточных связок, брюшины в области широких связок матки и позади-маточного пространства. Могут быть болезненны потягивания за шейку матки, матка малоподвижна, при внутреннем эндометриозе (аденомиозе) размеры матки могут быть значительно увеличены. При исследовании в первую фазу менструального цикла (на 5—7-й день) данная симптоматика исчезает.

Основным методом диагностики **малых форм наружного генитального эндометриоза** является лапароскопия с последующим морфологическим исследованием биопсийного материала.

Диагноз считается верифицированным при наличии в биопсийном препарате эндометриозного эпителия, или эндометриозных желез, или эндометриозной стромы. Для диагностики **внутреннего и ретроцервикального эндометриоза** (крайне редко встречается у подростков), **а также эндометриозных кист яични-**

**ков** кроме бимануального ректоабдоминального исследования у подростков, не живущих половой жизнью, используют:

- УЗИ органов малого таза;
- МРТ (особенно важна для дифференциальной диагностики аденомиоза и миомы матки, степени распространения ретроцервикального эндометриоза, диагностики нарушения архитектоники органов малого таза за счет возможного спаечного процесса, дифференциальной диагностики эндометриoidных кист яичников с другими опухолевидными образованиями органов малого таза и истинными опухолями яичников);
- гистеросальпингографию — при подозрении на наличие внутреннего эндометриоза (редко применяется у подростков);
- гистероскопию.

**Характерные ультразвуковые признаки внутреннего эндометриоза:**

- аномальные кистозные полости в миометрии;
- увеличение размеров матки, особенно переднезаднего, при общей округлости формы;
- изменение размеров матки в зависимости от фазы менструального цикла (увеличение размеров матки во вторую фазу менструального цикла).

В случае **эндометриоза яичников** при **УЗИ** в их проекции выявляют гладкостенные кистозные полости с мелко- и среднедисперсной несмещаемой взвесью.

**Гистероскопию** проводят в первую фазу менструального цикла (7—9-й день), что иногда позволяет увидеть эндометриoidные ходы. К косвенным признакам диффузного аденомиоза по данным гистероскопии относятся расширение полости матки и изменение рельефа ее стенок: поверхность базального слоя эндометрия приобретает грубый складчатый характер с неровными контурами (феномен «волнообразования»).

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз наружного генитального эндометриоза при домини-

рующем болевом синдроме необходимо проводить в первую очередь с хроническим воспалительным процессом в области придатков матки и дисменореей, обусловленной гиперпростагландинемией.

■ См. главы «Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек» и «Дисменорея у подростков».

**Хронический воспалительный процесс в придатках матки** характеризуется:

- отсутствием связи возникновения боли с фазой менструального цикла;
- одинаковыми данными бимануального ректоабдоминального исследования у подростков, не живущих половой жизнью, независимо от фазы менструального цикла, в которую проводится исследование;
- отсутствием характерной резкой болезненности в местах типичного расположения эндометриoidных гетеротопий (крестцово-маточные, широкие связки матки, брюшина позади маточного пространства).

## Клинические рекомендации

### Основные задачи лечения:

- устранение выраженного болевого синдрома (за счет временной полной/частичной блокады репродуктивной системы) и предотвращение развития на его фоне тяжелых неврологических нарушений;
- предотвращение распространения эндометриоза в смежные органы;
- сохранение репродуктивного потенциала и репродуктивной функции девушек.

### Хирургическое лечение

#### Показания к хирургическому лечению генитального эндометриоза:

- эндометриoidные кисты яичников — лапароскопия, энуклеация кисты с последующей эндокоагуляцией ее ложа или резекция яичников в пределах здоровых тканей при невозможности отсепарования капсулы от ткани яичников;
- наружный эндометриоз — лапароскопия, эндокоагуляция эндометриoidных гетеротопий с последующим промыва-



нием брюшной полости и контрольной ревизией брюшины малого таза;

- ретроцервикальный эндометриоз — иссечение очага эндометриоза;
- наличие противопоказаний к проведению гормональной терапии.

### Гормональная терапия

Ввиду необходимости сохранения репродуктивной функции основное значение в лечении эндометриоза у подростков принадлежит фармакотерапии.

У детей моложе 18 лет предпочтительно использование агонистов ГнРГ и КПК.

#### ЛС выбора:

*Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут с 1—2-го дня менструального цикла непрерывно, 3—6 мес* **или**

*Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут со 2-го дня менструального цикла, 3—6 мес* **или**

*Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со 2-го дня менструального цикла, 3—6 мес* **или**

*Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со 2-го дня менструального цикла, 3—6 мес.*

#### Альтернативные ЛС:

*Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го дня менструального цикла, непрерывно 6 мес.*

На последнем месяце применения агониста ГнРГ пациенткам с генитальным эндометриозом возможно назначение низкодозированных КПК с последующим применением этих ЛС до момента приобретения сексуального опыта и решения вопроса о деторождении:

*Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла* **или**

*Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла* **или**

*Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес.*

### Терапия противовоспалительными и седативными ЛС

Дополнительно для купирования боли и предотвращения неврологических нарушений на фоне применения низкодозированных КПК назначают:

*Ибупрофен/нитофенон/фенпивериния бромид внутрь 1 табл. 3 р/сут за 4 дня до и в 1-й день менструации* **или**  
*Нимесулид внутрь 1 табл. 3 р/сут за 4 дня до и в 1-й день менструации*

+

*Валерианы корневища с корнями, настойка, 15 капель 3 р/сут, 6 мес* **или**  
*Пустырника трава, настойка, внутрь 15 капель 3 р/сут, 6 мес.*

### Оценка эффективности лечения

Эффект лечения оценивается на основании степени достижения поставленных целей.

■ См. «Клинические рекомендации» («Основные задачи лечения»).

### Осложнения и побочные эффекты лечения

При длительном (более 6 месяцев) применении агонистов ГнРГ возможно развитие синдрома гиперторможения яичников.

На фоне длительного приема КПК могут наблюдаться некоторое повышение массы тела и все побочные эффекты, характерные для назначаемых ЛС.

### Ошибки и необоснованные назначения

Применение всей вышеописанной гормональной терапии у подростков возможно лишь после морфологической верификации диагноза генитального эндометриоза.

### Прогноз

Благоприятный при своевременно назначенной терапии.

## Литература

1. Аветисова К.Р., Волков Н.И., Пшеничникова Т.Я. Лапароскопия в диагностике гинекологических заболеваний у девочек и девушек. *Акуш. гин.*, 1987; 3: 19—25.
2. Аветисова К.Р., Мартыш Н.С., Волков Н.И., Самохвалова Т.Н. Критическая оценка некоторых инвазивных и неинвазивных методов исследования, применяемых в гинекологии детского и юношеского возраста. *Акуш. гин.*, 1988; 3: 22—25.
3. Адамян Л.В. Диагностика и лечение бесплодного брака. М., 1988; 69—75.
4. Адамян Л.В., Алексеева М.Л., Мина Л.С. *Акуш. гин.*, 1990; 9: 55—57.
5. Адамян Л.В., Алексеева М.Л., Мина Л.С., Оразвалиева Д.Р., Новиков Е.А. Гормональный статус и стероидорцепторная система эндометрия у пациенток с доброкачественными опухолями и эндометриоидными кистами яичников. *Акуш. гин.*, 1990; 9: 55—60.
6. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Л., 1990.
7. Богданова Е.А., Киселева И.А. Эндоскопическая терапия наружного генитального эндометриоза у подростков. Тез. 2-й Всероссийской конференции по гинекологии детей и подростков. Барнаул—Белокураиха, 1996; с. 81.
8. Богданова Е.А., Киселева И.А., Уварова Е.В. Показания к проведению плановой лапароскопии в практике гинекологии детского и юношеского возраста. Тез. 1-й конференции ассоциации гинекологов-ювенологов «Проблемы репродуктивного здоровья девочек и девушек». Вып. 1. М., 1995; с. 16.
9. Бугренко Л., Богинская Л., Бреусенко В. и др. *Акуш. гин.*, 1994; 3: 42—45.
10. Буянова С.Н., Сенчакова Т.Н., Бульчева Е.С. Тактика ведения больных с наружновнутренним эндометриозом. *Гинекология*, 2001; 2: 58—60.
11. Вихляева Е.М., Железнов Б.И. Эндометриоз. В кн.: *Руководство по эндокринной гинекологии*. М.: МИА, 2002; 487—570.
12. Волков Н.И. Бесплодие при наружном генитальном эндометриозе (клиника, диагностика, патогенез, лечение): Автореф. дисс. ... д.м.н. М., 1996.
13. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. М.: Медицина, 1985.
14. Киселева И.А. Лапароскопическая диагностика и лечение наружного генитального эндометриоза у подростков: Тез. докл. симпозиума детских хирургов «Актуальные вопросы в педиатрии». М.: МЗ РФ (Кафедра детской хирургии РГМУ), 1994; с. 33.
15. Киселева И.А. Применения диагностической и оперативной лапароскопии у подростков. Тез. докл. 1-й Всероссийской конференции детских и подростковых гинекологов «Современные проблемы детской и подростковой гинекологии». СПб., 1993; 33—34.
16. Киселева И.А., Богданова Е.А. Эндоскопическая терапия наружного генитального эндометриоза у подростков: Тез. Международного конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии. М., 1996; 363—364.
17. Кондриков Н.И. *Акуш. гин.*, 1999; 4: 10—13.
18. Кондриков Н.И., Адамян Л.В. *Акуш. гин.*, 1999; 2: 9—12.
19. Краснопольский В.И., Ищенко А.И., Попандопуло С.И., Маршенина Т.Б., Щукина Н.А. Диагностические возможности компьютерной томографии при распространенных формах генитального эндометриоза с поражением смежных органов. *Акуш. гин.*, 1992; 3—7: 44—47.
20. Куявская Д.В., Григорян К.В., Торубаров С.В., Сухих Г.Т. *Пробл. репрод.*, 1999; 2: 62—64.
21. Пшеничникова Т.Я., Доцанова А.М., Кузнецова Т.В. Современные аспекты репродуктивной эндокринологии. М., 1983; 83—89.
22. Старцева Н.В. Эндометриоз у молодых женщин. Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии: Сборник научных трудов IV Всероссийской конференции

- по детской и подростковой гинекологии. 1—3 июня 2000. М., 2000; 71—72.
23. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Значение лапароскопии в оценке степени тяжести и эффективности терапии перитонеального эндометриоза. *Акуш. гин.*, 1996; 5: 8—12.
  24. Филиппова Р.Д. Состояние антиспермального иммунитета у женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1993.
  25. American Fertility Society. *Classification of endometriosis. Fertil. Steril.* 1979; 32 (5—6): 633—634.
  26. Barbieri R. L. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 565—567.
  27. Chatman D.L., Ward A.B. *J. Reprod. Med.* 1982; 27 (3): 156—160.
  28. Gould S., Shannon J., Cunhu G. Nuclear estrogen sites in human endometriosis. *Fertil. Steril.* 1983; 39 (4): 520—524.
  29. Haney A.F., Jenkins S., Weinberg J.B. The stimulus responsible for the peritoneal fluid inflammation observed in infertile women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 1991; 56: 61—64.
  30. *International Histological Classification of Tumors № 13.* Geneva: World Health Organisation 1975.
  31. Mahmmond T.A., Templeton A. *Ibid* 1991; 6: 544—549.
  32. Malinak L.R., Buttrum V.C., Elias S., Simpson J.L. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 137: 327—331.
  33. Mettler L. *New concepts in the diagnosis and treatment of genital endometriosis.* Lancaster: Parphenon Publ. Group 1988.
  34. Mizutani T., Sugihara A., Nakamura K., et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181 (3): 750—751.
  35. Nezhat F., Allan C.J., Nazhat C., Martin D.C. *Int. J. Fertil.* 1991; 36 (6): 771—776.

# Глава 45. Вторичная аменорея

Маточная форма вторичной аменореи . . . . .	555
Синдром резистентных яичников . . . . .	557
Синдром истощения яичников . . . . .	560
Ятрогенные и аутоиммунные формы яичниковой аменореи . . . . .	562
Аменорея на фоне потери массы тела . . . . .	564
Стрессовая аменорея . . . . .	566
Аменорея спортсменов . . . . .	569
Синдром гиперторможения функции гипофиза . . . . .	571
Опухоли гипофиза . . . . .	574
Синдром «пустого» турецкого седла . . . . .	576
Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихана) . . . . .	578

**Аменорея** — отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более.

Аменорея не самостоятельное заболевание, а симптом целого ряда гинекологических, экстрагенитальных и психических заболеваний, действия ЛС и неблагоприятных факторов окружающей среды.

**Первичная аменорея** — отсутствие менструации и других признаков полового созревания до 14 лет или отсутствие менструации до 16 лет при наличии других признаков полового созревания.

**Вторичная аменорея (ВА)** — отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более после периода нормального или измененного менструального цикла.

Отсутствие менструаций перед менархе или сразу после него, во время беременности и лактации, после менопаузы — физиологические явления и в данной главе не рассматриваются.

Распространенность аменореи в популяции составляет 3,5%, а в структуре нарушений менструального цикла и генеративной функции — до 10%. Наиболее часто встречается ВА (до 75% случаев).

В зависимости от уровня поражения репродуктивной системы выделяют следующие **клинические формы ВА**:

- маточная форма;
- яичниковые формы:
  - синдром резистентных яичников;
  - синдром истощения яичников (СИЯ);
  - синдром поликистозных яичников (см. подглаву «Синдром поликистозных яичников» в главе «Бесплодие»);
  - аутоиммунные поражения яичников;
  - ятрогенные нарушения функции яичников;
- функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы:
  - синдром гиперпролактинемии (см. главу «Гиперпролактинемия»);
  - аменорея на фоне уменьшения МТ;
  - стрессовая аменорея;
  - аменорея спортсменов;
  - синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза (ятрогенная форма);
- органические поражения гипоталамо-гипофизарной области:
  - опухоли гипофиза;
  - синдром «пустого» турецкого седла;
  - послеродовой гипопитуитаризм.

Помимо «гинекологических» причин, ВА может развиваться и при ряде экстрагенитальных заболеваний:

- опухолях мозга;
- психических заболеваниях;
- хронических истощающих инфекциях;
- заболеваниях или опухолях надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез.

В зависимости от уровня гонадотропных гормонов в сыворотке крови выделяют:

- гипогонадотропные аменореи;
- нормогонадотропные аменореи;
- гипергонадотропные аменореи.

При всех формах ВА нарушения развития вторичных половых признаков нет.

# Маточная форма вторичной аменореи

## Указатель описаний ЛС

### Гестагены

Дидрогестерон

*Дюфастон* .....953

Прогестерон

*Утрожестан* .....1035

### Эстрогены

Эстрадиол

*Климара* .....970

Эстрадиола валерат

## Классификация

Состояния, сопровождающиеся маточной формой ВА:

- синдром Ашермана (внутриматочные синехии);
- туберкулезный эндометрит;
- синехии в цервикальном канале.

## Этиология и патогенез

### Причины развития маточной формы ВА:

- внутриматочные вмешательства (аборты, роды, операции);
- криминальные аборты;
- эндометрит неспецифической и туберкулезной этиологии.

Маточная форма ВА относится к **нормогонадотропным аменореям**, при которых циклическая гормональная функция яичников не нарушена.

Эта форма аменореи наиболее часто развивается вследствие полной или частичной облитерации полости матки спайками (синехиями).

Грубые фиброзно-склеротические процессы в эндометрии могут быть следствием туберкулезного эндометрита.

## Клинические признаки и симптомы

Помимо отсутствия менструаций, пациентки могут предъявлять следующие жалобы циклического характера:

- боли внизу живота и в пояснице;
- нагрубание молочных желез.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

### Необходимые методы обследования:

- сбор анамнеза (обращают на себя внимание сведения о неоднократных внутриматочных вмешательствах);
- определение уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГ) в сыворотке крови (для исключения беременности);
- трансвагинальное УЗИ;

- гистерография;
- гистероскопия.

**При подозрении на эндометрит:**

- посев содержимого матки, полученного при аспирации или выскабливании, на специфические среды;
- исключение туберкулеза других органов.

**Дифференциальный диагноз**

Дифференциальную диагностику проводят с другими формами ВА и аномалиями развития половых органов.

**Клинические рекомендации**

Лечение во всех случаях хирургическое. Рекомендуется гистерорезектоскопия в предполагаемые дни менструаций с иссечением синехий.

После оперативного вмешательства на протяжении 2—3 месяцев проводят циклическую терапию **эстроген-гестагенными ЛС**:

*Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут  
(в первые после операции сутки  
2—4 мг/сут), 21—28 сут **или***

*Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
1 р/сут (в первые после операции  
сутки 2—4 мг/сут), 21—28 сут*

+

*Дидрогестерон внутрь 20 мг 1 р/сут  
с 14-х по 28-е сут **или**  
Прогестерон внутрь 100 мг 2 р/сут  
с 14-х по 28-е сут.*

Иногда внутриматочное вмешательство, направленное на разрушение синехий, приходится проводить повторно.

Если причиной заболевания является туберкулезная инфекция, то наблюдение и лечение проводятся у фтизиогинеколога.

**Оценка эффективности лечения**

Критерии эффективности лечения:

- восстановление менструального цикла;
- возможность беременности.

**Осложнения и побочные эффекты лечения**

▣ *Побочные эффекты гормональных ЛС подробно описаны в I разделе этой книги.*

**Ошибки и необоснованные назначения**

Введение внутриматочных средств, которые сами могут способствовать образованию синехий, при маточной форме ВА нецелесообразно.

**Прогноз**

Зависит от степени поражения базального слоя эндометрия.

При восстановлении менструального цикла и наступлении беременности возможны следующие **осложнения**:

- самопроизвольные выкидыши;
- преждевременные роды;
- предлежание плаценты;
- фетоплацентарная недостаточность;
- кровотечение в послеродовом периоде.

При полном поражении базального слоя эндометрия восстановление менструаций не происходит.

В подобных случаях беременность возможна с использованием суррогатной матери и яйцеклетки пациентки.

# Синдром резистентных яичников

## Указатель описаний ЛС

### Гестагены

Дидрогестерон  
Дюфастон .....953

### Эстрогены

Эстрадиол  
Климара .....970

Эстрадиола валерат

### Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/левоноргестрел  
Климонорм .....973

Эстрадиол/  
медроксипрогестерон  
Эстрадиол/ципротерон  
Климен .....971

**Синдром резистентных яичников (СРЯ)** — комплекс патологических симптомов, возникающий у женщин моложе 36—37 лет и характеризующийся вторичной аменореей, бесплодием, нормальным развитием вторичных половых признаков, наличием макро- и микроскопически неизмененных яичников и высоким уровнем гонадотропинов в крови.

## Эпидемиология

СРЯ является причиной ВА в 2—10% случаев.

## Этиология и патогенез

Этиология и патогенез СРЯ до настоящего времени точно неизвестны.

Эта форма ВА относится к **гипергонадотропным аменореям**.

Существуют следующие **теории развития этого состояния**:

- аутоиммунная теория (эта форма аменореи может наблюдаться при таких аутоиммунных заболеваниях, как болезнь Хашимото, миастения, гипопаратиреозидизм, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура и др. При гистологическом исследовании яичников пациенток с аутоиммунными заболеваниями может обнаруживаться лимфоцитарная инфильтрация в развивающихся фолликулах);
- аномалии молекул фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или мутации гена рецептора к ФСГ;
- существование ингибитора связывания ФСГ с рецепторами на клетках гранулезы;
- влияние ятрогенных факторов: радиорентгенографии, цитотоксических ЛС, иммунодепрессантов.

## Клинические признаки и симптомы

Первая менструация, как правило, наступает своевременно.

Аменорея появляется через 5—10 лет после менархе, однако у 84% пациенток отмечаются эпизодические менструации, редкие «приливы» жара.



## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

### Основные диагностические критерии СРЯ:

- вторичная аменорея;
- эпизодические приливы и менструальноподобные выделения;
- высокие уровни ФСГ и ЛГ в сыворотке крови, нередко ЛГ > ФСГ;
- низкий уровень эстрогенов сыворотки крови;
- первая прогестероновая проба<sup>1</sup> чаще положительная, вторая и третья пробы — отрицательные;
- проба с эстрогенами-гестагенами в циклическом режиме<sup>2</sup> положительная;
- при УЗИ, лапароскопии яичники и матка средних размеров или несколько уменьшены, определяются фолликулы;
- в биоптатах яичников обнаруживаются примордиальные и преантральные фолликулы (лапароскопию с биопсией проводят при настоятельном желании женщины знать свой прогноз).

<sup>1</sup>Прогестероновая проба:

■ Дидрогестерон внутрь 20 мг/сут, 14 сут.

Проба считается положительной, если после отмены ЛС возникает менструальноподобное кровотечение. Положительная проба позволяет исключить маточную форму аменореи и указывает на достаточное количество эстрогенов.

<sup>2</sup>Проба с эстрогенами-гестагенами в циклическом режиме:

■ Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 2 р/сут (до достижения толщины эндометрия по данным УЗИ 8—10 мм).

Затем добавить дидрогестерон:

■ Дидрогестерон внутрь 20 мг/сут, 14 сут.

Положительная проба — возникновение менструальноподобного кровотечения после отмены ЛС (позволяет исключить маточную форму аменореи и указывает на выраженный дефицит половых гормонов).

## Дифференциальный диагноз

Для исключения аденомы гипофиза необходима рентгенография черепа и турецкого седла, компьютерная томография (КТ) или МРТ.

Необходимо проводить дифференциальную диагностику СРЯ с СИЯ (табл. 45.1).

## Клинические рекомендации

Для нормализации менструального цикла, а также профилактики метаболических нарушений до возраста 45—50 лет проводят комбинированную ЗГТ двух- и трехфазными эстроген-гестагенными средствами:

■ Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

+

(после окончания курса)

■ Эстрадиола валерат / левоноргестрел  
внутри 2 мг / 0,15 мг 1 р/сут, 12 сут,  
затем перерыв 7 сут

или

■ Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

+

(после окончания курса)

■ Эстрадиола валерат / медроксипрогестерон  
внутри 2 мг / 10 мг 1 р/сут, 10 сут,  
затем перерыв 7 сут

или

■ Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

■ Эстрадиола валерат / ципротерон  
внутри 2 мг / 1 мг 1 р/сут, 10 сут,  
затем перерыв 7 сут.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- улучшение самочувствия женщины;
- улучшение качества жизни;
- улучшение данных денситометрии и нормализации липидного спектра крови (если отмечались нарушения).

**Таблица 45.1. Дифференциальная диагностика яичниковых форм вторичной аменореи**

Показатели	СРЯ	СИЯ
Вегето-сосудистые нарушения	Отсутствуют или редкие	Выражены
Уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке крови	Повышены, ЛГ > ФСГ	Повышены, ФСГ > ЛГ
Прогестероновая проба	Положительная или отрицательная	Отрицательная
Проба с гонадотропинами	Отрицательная	Отрицательная
Размеры яичников (при УЗИ)	Нормальные или уменьшены	Резко уменьшены
Фолликулярный аппарат	Определяется	Не определяется

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможно нагрубание молочных желез, особенно в первые месяцы лечения.

### Ошибки и необоснованные назначения

Длительная монотерапия эстрогенами женщинам с сохраненной маткой не пока-

зана, т.к. может привести к развитию гиперплазии и даже рака эндометрия.

### Прогноз

Беременность возможна лишь при экстракорпоральном оплодотворении с использованием донорской яйцеклетки.

Имеются единичные сообщения о беременности, возникшей при лечении эстрогенами или КПК.

# Синдром истощения яичников

## Указатель описаний ЛС

### Эстрогены

Эстрадиол  
Климара .....970

Эстрадиола валерат

### Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/левоноргестрел  
Климонорм .....973

Эстрадиол/  
медроксипрогестерон

Эстрадиол/ципротерон  
Климен .....971

Синдром истощения яичников — комплекс патологических симптомов, обусловленных эстрогенной недостаточностью в результате преждевременного истощения фолликулярного аппарата яичников у женщин моложе 36—37 лет, у которых в прошлом были нормальные менструальная и репродуктивная функции.

## Эпидемиология

Частота СИЯ в популяции составляет менее 1%.

## Этиология и патогенез

СИЯ относится к гипергонадотропным аменореям.

Этиология и патогенез этого заболевания изучены недостаточно.

Существует несколько теорий развития СИЯ:

- генетические аномалии, приводящие к гибели овоцитов и фолликулов, число которых уже при рождении уменьшено;
- аутоиммунные нарушения (СИЯ может сочетаться с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, тиреоидит Хашимото, аплазия тимуса);
- вирусные инфекции, краснуха, гипо- и авитаминозы, воздействие радиации и химических агентов в антенатальном периоде и раннем детстве;
- дефекты структуры гонадотропинов.

В результате воздействия одного или нескольких из перечисленных факторов в фолликулярном аппарате яичников преждевременно развиваются дегенеративные изменения, приводящие к их «выключению» и, как следствие, эстрогендефицитному состоянию.

## Клинические признаки и симптомы

Первым симптомом СИЯ является ВА в возрасте моложе 36—37 лет.

В дальнейшем появляются симптомы, характерные для климактерического периода.

☒ См. главы «Климактерический период и менопауза», «Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде», «Остеопороз в постменопаузе».

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основные диагностические критерии СИЯ:

- значительное повышение уровня гонадотропинов в сыворотке крови (особенно ФСГ);
- резкое снижение содержания эстрогенов в сыворотке крови;
- уменьшение размеров яичников и отсутствие в них фолликулов (по данным УЗИ).

Ценными для диагностики являются лапароскопия с биопсией яичников (выявляются небольшого размера морщинистые яичники, фолликулы отсутствуют).

Однако диагноз СИЯ можно с уверенностью поставить и без лапароскопии, на основании характерных клинических симптомов и указанных выше диагностических критериев.

## Дифференциальный диагноз

Следует проводить с СРЯ (табл. 45.1).

## Клинические рекомендации

Показано назначение ЗГТ до возраста естественной менопаузы и затем по показаниям. Предпочтение следует отдавать двух- и трехфазным эстроген-гестагенным ЛС в циклическом режиме:

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг  
1 р/сут, 9 сут

+  
(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел  
*внутри* 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут,  
затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг, 11 сут

+  
(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон *внутри* 2 мг/10 мг 1 р/сут,  
10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг  
1 р/сут, 11 сут

+

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон  
*внутри* 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут,  
затем перерыв 7 сут.

Пациентки с СИЯ подлежат обязательному диспансерному наблюдению до возраста 45—50 лет.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- улучшение самочувствия женщины;
- улучшение качества жизни;
- улучшение данных денситометрии и нормализации липидного спектра крови (если отмечались нарушения).

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты применения ЛС для ЗГТ приведены в I разделе этой книги.

## Ошибки и необоснованные назначения

Лечение, направленное на стимуляцию функции яичников, нецелесообразно, т.к. фолликулярный аппарат яичников истощен.

## Прогноз

У больных с СИЯ процесс необратим.

Прогноз в отношении восстановления менструальной и репродуктивной функций неблагоприятный. Теоретически беременность возможна при экстракорпоральном оплодотворении с использованием яйцеклетки донора.

Лечение позволяет предотвратить развитие остеопороза и преждевременное старение.

Учитывая наследственную предрасположенность к этому заболеванию, дочерям пациенток с СИЯ следует рекомендовать беременность и роды в молодом возрасте.

# Ятрогенные и аутоиммунные формы яичниковой аменореи

## Указатель описаний ЛС

### Эстрогены

Эстрадиол  
*Климара* .....970  
 Эстрадиола валерат

### Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/левоноргестрел  
*Климонорм* .....973  
 Эстрадиол/  
 медроксипрогестерон  
 Эстрадиол/ципротерон  
*Климен* .....971

## Эпидемиология

Ятрогенные и аутоиммунные формы яичниковой аменореи — очень редкая патология.

В специальной литературе описано около 30 случаев изолированных аутоиммунных оофоритов.

## Этиология и патогенез

Все подобные ВА — **гипергонадотропные**.

К числу аутоиммунных заболеваний, которые могут быть **причиной ВА**, относятся:

- гипофункция надпочечников;
- гипопаратиреоидизм;
- гипофизит;
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- ревматоидный артрит;
- миастения;
- системная красная волчанка;
- тиреоидиты;
- витилиго;
- алопеция;
- врожденная аплазия тимуса и др.

При аутоиммунных полиэндокринопатиях ВА может наблюдаться в 25—60% случаев. Однако роль аутоиммунных процессов в развитии яичниковой формы ВА требует уточнения, особенно в случаях изолированного поражения яичников.

**Вмешательства, которые могут привести к развитию ятрогенной формы яичниковой аменореи:**

- применение ГКС, антидепрессантов;
- длительный прием гормональных контрацептивов;
- применение лучевой и химиотерапии.

## Клинические признаки и симптомы

Специфические клинические проявления отсутствуют.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз можно предположить при наличии у больных с аменореей перечисленных аутоиммунных заболеваний.

## Дифференциальный диагноз

Следует проводить с другими видами ВА.

## Клинические рекомендации

В настоящее время признанной эффективной тактикой ведения пациенток с аутоиммунной и ятрогенной формами яичниковой аменореи является **экстракорпоральное оплодотворение и ЗГТ**:

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг  
1 р/сут, 9 сут

+  
(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел  
*внутри* 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут,  
затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг,  
11 сут

+  
(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон *внутри* 2 мг/10 мг 1 р/сут,  
10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг  
1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон  
*внутри* 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут,  
затем перерыв 7 сут.

Положительные эффекты применения ГКС при аутоиммунном поражении яичников не доказаны.

## Прогноз

Прогноз при этих формах аменореи серьезен.

Применение агонистов ГнРГ во время химиотерапии позволяет снизить риск развития в последующем яичниковой недостаточности.

## Аменорея на фоне потери массы тела

### Указатель описаний ЛС

#### Эстрогены

Эстрадиола валерат

#### Комбинированные

#### эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/левоноргестрел

*Климонорм* .....973

Эстрадиол/

медроксипрогестерон

Эстрадиол/ципротерон

*Климен* .....971

### Этиология и патогенез

Аменорея на фоне потери МТ наступает при так называемой косметической диете.

Эта форма аменореи относится к **гипогонадотропным** функциональным гипоталамо-гипофизарным ВА.

Известно, что жировая ткань — место синтеза и метаболизма половых гормонов. Быстрая потеря 10—15% жировой ткани может приводить к аменорее.

Возможно, в развитии аменореи при потере МТ играет роль повышение концентрации в сыворотке крови лептина — белкового вещества, образующегося в адипоцитах и регулирующего пищевое поведение.

Помимо диеты пациентки нередко используют диуретические и/или аноректические средства, очистительные клизмы, искусственно вызванную рвоту и большие физические нагрузки, которые также могут оказывать отрицательный потенцирующий эффект.

### Клинические признаки и симптомы

Пациентки обычно скрывают факт соблюдения косметической диеты и голодания.

Как правило, это женщины с сильным волевым характером, отличной учебой и стремлением к лидерству.

На фоне продолжающейся потери МТ могут отмечаться гипотония, брадикардия, гипотермия, гипогликемия.

В случае вмешательства родственников нередко возникают конфликты в семье, агрессивность, бессонница, депрессия. В последующем может развиваться отвращение к пище, прием которой провоцирует рвоту.

При продолжающейся потере МТ и отрицательной динамике психического состояния может развиваться **нервная анорексия** — упорный, обусловленный психическим заболеванием отказ от приема пищи, сопровождающийся исхуданием и другими симптомами голодания.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

**Диагностические критерии** аменореи на фоне потери МТ:

- данные анамнеза (совпадение появления аменореи с потерей МТ);

- данные физикального обследования (резкая худоба, сухая кожа, дряблые молочные железы);
- снижение уровней ЛГ, ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови;
- уменьшение размеров матки по данным УЗИ.

Размеры яичников по данным УЗИ не изменены, фолликулярный аппарат сохранен.

**Проба с прогестагенами** может быть положительная или отрицательная в зависимости от длительности аменореи и степени гипоэстрогении.

**Проба с эстрогенами-гестагенами** — положительная.

## Дифференциальный диагноз

При нервной анорексии необходимо проводить дифференциальную диагностику с шизофренией.

## Клинические рекомендации

Рекомендуются полноценное питание (2000—2500 ккал/сут), витаминотерапия (особенно витаминами групп В, С, Е).

**В отсутствие эффекта на фоне восстановления МТ и витаминотерапии** показана **комбинированная циклическая ЗГТ** в течение 2—3 месяцев:

■ Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг  
1 р/сут, 9 сут

+  
(после окончания курса)

■ Эстрадиола валерат/левоноргестрел  
*внутри* 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут,  
затем перерыв 7 сут

или

■ Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг,  
11 сут

+

(после окончания курса)

■ Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон *внутри* 2 мг/10 мг  
1 р/сут, 10 сут, затем перерыв  
7 сут

или

■ Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг  
1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

■ Эстрадиола валерат/ципротерон  
*внутри* 2 мг/1 мг 1 р/сут,  
10 сут, затем перерыв  
7 сут.

Для оценки возможного самостоятельного восстановления цикла терапия отменяется через 2—3 месяца.

## Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — восстановление менструального цикла.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ *Побочные эффекты ЗГТ описаны в I разделе этой книги.*

## Прогноз

Прогноз для восстановления регулярных менструальных циклов и генеративной функции благоприятный.



# Стрессовая аменорея

## Указатель описаний ЛС

### Гестагены

Дидрогестерон

*Дюфастон* .....953

Прогестерон

*Утрожестан* .....1035

### Гонадотропины

Гонадотропин хорионический

Менотропины

### Эстрогены

Эстрадиола валерат

### Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/левоноргестрел

*Климонорм* .....973

Эстрадиол/

медроксипрогестерон

Эстрадиол/ципротерон

*Климен* .....971

## Этиология и патогенез

Стрессовая (психогенная) аменорея относится к **гипогонадотропным аменореям**.

Патогенез развития этого состояния представлен на **рисунке 45.1**.

## Клинические признаки и симптомы

Единственным проявлением заболевания является аменорея.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз не представляет затруднений из-за четкой связи наступления аменореи со стрессовой ситуацией.

### Диагностические критерии стрессовой аменореи:

- низкие уровни гонадотропинов и эстрогенов в сыворотке крови;
- часто повышенная концентрация кортизола и АКТГ в сыворотке крови;
- проба с эстроген-гестагенами — положительная, с гестагенами может быть как положительной, так и отрицательной.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику следует проводить с другими формами ВА.

## Клинические рекомендации

Необходимо устранить стрессовый фактор или снизить реакцию на него (консультация психотерапевтом, применение «малых» транквилизаторов).

**При длительном отсутствии менструаций (более 6 месяцев)** показано применение комбинированной циклической низкодозированной ЗГТ, длительность которой в среднем составляет 2—3 месяца:

■ | *Эстрадиола валерат* *внутрь* 2 мг 1 р/сут, 9 сут

+

(после окончания курса)

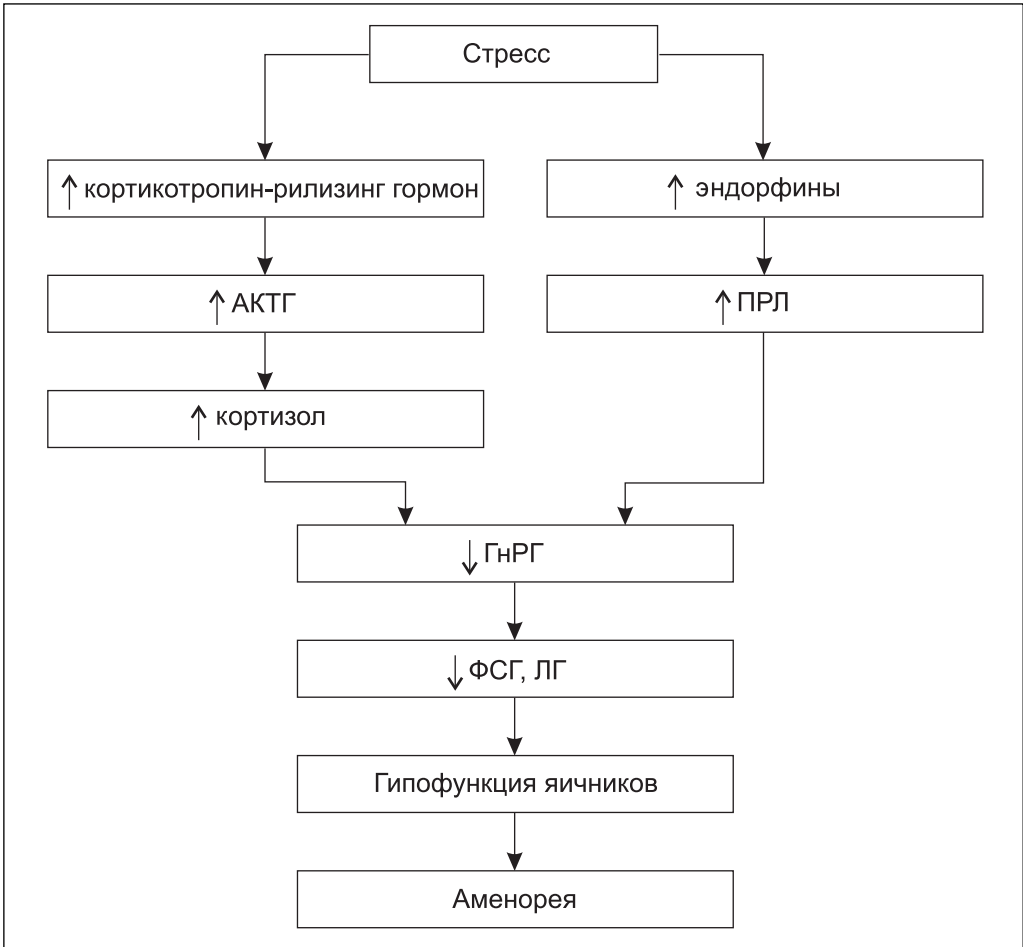


Рис. 45.1. Патогенез стрессовой аменореи

Эстрадиола валерат/левоноргестрел  
внутри 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут,  
затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутри 2 мг, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон  
внутри 2 мг/10 мг  
1 р/сут, 10 сут, затем перерыв  
7 сут

или

Эстрадиола валерат внутри 2 мг  
1 р/сут, 11 сут

+

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон  
внутри 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут,  
затем перерыв 7 сут.

**Для восстановления фертильности** показана терапия, стимулирующая гипоталамо-гипофизарную систему — агонисты ГнРГ в импульсном режиме или гонадотропины:

Менотропины в/м 150—300 МЕ  
1 р/сут, в одно и то же время  
суток, с 3—5-го дня  
менструальноподобной  
реакции.

Начальная доза зависит от выраженности гонадотропной недостаточности.

Адекватность дозы оценивается по динамике роста фолликулов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов дозу повышают на 75 МЕ, при слишком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Введение ЛС продолжают до образования зрелых фолликулов диаметром 18—20 мм, затем:

Гонадотропин хорионический в/м  
10 000 ЕД, однократно.

**После констатации овуляции** проводят поддержку лютеиновой фазы цикла:

Дидрогестерон внутрь 10 мг  
1—3 р/сут, 10—12 сут **или**  
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут,  
или во влагалище 100 мг 2—3 р/сут,  
или в/м 1 мл 2,5% р-ра 1 р/сут,  
10—12 сут.

## Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — восстановление менструального цикла.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ *Побочные эффекты ЗГТ подробно описаны в I разделе этой книги.*

## Прогноз

Прогноз, как правило, благоприятный и во многом зависит от длительности воздействия стрессового фактора, психологических особенностей личности пациента и исходного состояния здоровья.

# Аменорея спортсменок

## Указатель описаний ЛС

### Эстрогены

Эстрадиола валерат

### Комбинированные

### эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/левоноргестрел

*Климонорм* .....973

Эстрадиол/

медроксипрогестерон

Эстрадиол/ципротерон

*Климен* .....971

## Этиология и патогенез

Аменорея у спортсменок и балерин относится к **гипогонадотропным**.

При этой форме аменореи наблюдается сочетание двух факторов: психогенного и дефицита МТ.

## Клинические признаки и симптомы

☒ *Клинические проявления подробно описаны в подглаве «Аменорея на фоне потери массы тела».*

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз не представляет затруднений с учетом занятий и стиля жизни пациенток: физические, психические нагрузки и дефицит питания.

При лабораторных и инструментальных исследованиях отмечается:

- снижение в сыворотке крови уровней гонадотропинов, эстрогенов, трийодтиронина и тироксина;
- повышение в сыворотке крови концентрации АКТГ, кортизола и гормона роста;
- пробы с эстроген-гестагенами и ГнРГ положительные;
- органические изменения гипоталамо-гипофизарной зоны при МРТ отсутствуют.

## Дифференциальный диагноз

Прежде всего необходимо исключать органическое поражение гипоталамо-гипофизарной зоны как причину развития ВА.

## Клинические рекомендации

Основное место в лечении этого вида аменореи принадлежит изменению стиля жизни (восстановление МТ, снижение физических нагрузок).

Показан прием «малых» **транквилизаторов, низкодозированная ЗГТ** после восстановления МТ:

+ | *Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут*  
+

+  
(после окончания курса)  
Эстрадиола валерат/левоноргестрел  
внутри 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут,  
затем перерыв 7 сут

или  
Эстрадиола валерат внутри 2 мг,  
11 сут

+  
(после окончания курса)  
Эстрадиола валерат/медроксипрогес-  
терон внутри 2 мг/10 мг 1 р/сут,  
10 сут, затем перерыв 7 сут

или  
Эстрадиола валерат внутри 2 мг  
1 р/сут, 11 сут

+  
(после окончания курса)  
Эстрадиола валерат/ципротерон  
внутри 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут,  
затем перерыв 7 сут.

Для восстановления фертильности по-  
казано использование стимулирующих  
овуляцию средств.

---

### Оценка эффективности лечения

---

Критерий эффективности лечения —  
восстановление менструального цикла.

---

### Осложнения и побочные эффекты лечения

---

▣ Побочные эффекты ЗГТ описаны в  
I разделе этой книги.

---

### Прогноз

---

Прогноз, как правило, благоприятный.

# Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза

---

## Указатель описаний ЛС

---

### Агонисты дофаминовых рецепторов

Бромокриптин  
Каберголин  
Хинаголид

### Антиэстрогены

Кломифен

### Гонадотропины

Гонадотропин хорионический  
Менотропины

Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза (СГГФГ) — отсутствие менструации в течение более чем 3 месяцев после отмены КПК, агонистов ГнРГ, даназола или в течение 10—12 месяцев после последней инъекции депо-формы медроксипрогестерона.

---

## Эпидемиология

---

### Факторы, предрасполагающие к развитию СГГФГ:

- позднее менархе;
- длительная дисфункция яичников (в анамнезе);
- одновременный прием с гормональными средствами ЛС фенотиазинового ряда, резерпина, антидепрессантов и наркотиков.

---

## Этиология и патогенез

---

У 90% женщин с СГГФГ выявляются уменьшенные размеры турецкого седла, а следовательно, и уменьшен в размерах гипофиз, который, по-видимому, более чувствителен к тормозящему воздействию различных ЛС, что может проявляться гиперторможением его функции.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Основным симптомом СГГФГ является ВА после отмены вышеуказанных ЛС, клинические признаки эстрогендефицитных состояний («приливы», гипергидроз и пр.) отсутствуют.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Решающее значение в постановке диагноза СГГФГ принадлежит анамнестическим данным о применении ЛС, тормозящих секрецию гонадотропинов.

### Диагностические критерии СГГФГ:

- уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола в сыворотке крови снижены;

- уровень пролактина в сыворотке крови нередко незначительно повышен;
- проба с гестагенами может быть как положительной, так и отрицательной;
- проба с эстроген-гестагенами, как правило, положительная;
- по данным УЗИ половых органов матки и яичники не изменены или уменьшены в размерах.

## Дифференциальный диагноз

Для исключения аденомы гипофиза показана рентгенография турецкого седла, при необходимости — КТ или МРТ.

## Клинические рекомендации

При СГГФГ патогенетически обосновано назначение **ЛС, индуцирующих овуляцию**.

Кломифен более эффективен при нормальном и незначительно сниженном уровне эндогенных эстрогенов:

*Кломифен внутрь 50—150 мг 1 р/сут с 5-го по 9-й день менструального цикла, 1—3 мес.*

Лечение можно начинать и с **гонадотропинов**, особенно для восстановления фертильности:

*Менотропины в/м 150—300 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструальноподобной реакции.*

Начальная доза зависит от выраженности гонадотропной недостаточности.

Адекватность дозы оценивается по динамике роста фолликулов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов дозу повышают на 75 МЕ, при слишком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Введение ЛС продолжают до образования зрелых фолликулов диаметром 18—20 мм, затем:

*Гонадотропин хорионический в/м 10 000 ЕД, однократно.*

При **аменорее-галакторее** показано назначение ЛС, тормозящих секрецию ПРЛ. Терапию продолжают в среднем

6 месяцев после стойкого снижения уровня пролактина.

### ЛС выбора:

*Бромокриптин внутрь 0,625—1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи, с последующим повышением на 0,625—1,25 мг каждые 3—4 дня до дозы 2,5—5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625—1,25 мг до 12,5 мг/сут) или Хинаголид внутрь 25 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 50 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 75 мкг 1 р/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 75 мкг/сут до 600 мкг/сут).*

### Альтернативные ЛС:

*Каберголин внутрь 0,125 мг 2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед).*

Имеются сведения об успешном применении при этой форме аменореи внутриматочных контрацептивов.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- восстановление менструального цикла;
- восстановление фертильности.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ *Побочные эффекты ЛС, применяющихся при лечении СГГФГ, подробно описаны в I разделе этой книги.*

## Прогноз

Прогноз благоприятный. У большинства пациенток менструальные циклы восстанавливаются самостоятельно, без лечения, а около 30% пациенток нуждаются в комплексном лечении.

При выраженном торможении (уровни гонадотропинов на грани чувствительности метода) реакция эндометрия на прогестерон и циклическую гормонотерапию

может отсутствовать, что, возможно, связано с атрофическими изменениями эндометрия или нечувствительностью его к гормонотерапии.

Реальной **профилактикой** СГГ является тщательный отбор женщин перед назначением эстроген-гестагенных ЛС с контрацептивной и лечебной целью.



# Опухоли гипофиза

## Указатель описаний ЛС

### Эстрогены

Эстрадиола валерат

### Комбинированные

### эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/левоноргестрел

*Климонорм* .....973

Эстрадиол/

медроксипрогестерон

Эстрадиол/ципротерон

*Климен* .....971

## Этиология и патогенез

Опухоли гипофиза, расположенные внутри турецкого седла («интраселлярные») и в области, прилежащей к турецкому седлу («параселлярные»), могут приводить к гипофизарной недостаточности и как следствие — развитию ВА.

## Клинические признаки и симптомы

Непостоянными клиническими проявлениями таких опухолей помимо ВА могут быть головные боли или офтальмологические симптомы.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Наиболее информативным методом диагностики является МРТ с использованием контрастного вещества, которая в подавляющем большинстве случаев позволяет выявлять опухоль, судить о ее топографии и предполагать ее гистологические особенности.

## Дифференциальный диагноз

Следует проводить с другими опухолями головного мозга, синдромом «пустого» турецкого седла.

## Клинические рекомендации

Лечение должно осуществляться совместно нейрохирургом, эндокринологом и гинекологом.

Вопрос о необходимости хирургического лечения решает нейрохирург.

В последующем показана **ЗГТ**:

■ | Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут  
+

(после окончания курса)

■ | Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь  
2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

■ | Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

По показаниям: ГКС и гормоны ЩЖ.

- уменьшение выраженности клинических симптомов;
- восстановление менструального цикла.

---

### Осложнения и побочные эффекты лечения

---

▣ Побочные эффекты ЗГТ подробно описаны в I разделе этой книги.

---

### Прогноз

---

Прогноз сложный.

Зависит от стабильности или прогрессирования процесса.

---

### Оценка эффективности лечения

---

Критерии эффективности лечения:

## Синдром «пустого» турецкого седла

### Указатель описаний ЛС

#### Эстрогены

Эстрадиола валерат

#### Комбинированные

#### эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/левоноргестрел

*Климонорм* .....973

Эстрадиол/

медроксипрогестерон

Эстрадиол/ципротерон

*Климен* .....971

Если гипофиз не заполняет турецкое седло, то в оставшееся пространство проникает выступ оболочек мозга, наполненный цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ), и оно становится как бы продолжением субарахноидального пространства. Такое нарушение называют «пустым» турецким седлом.

### Эпидемиология

При аутопсиях «пустое» турецкое седло выявляют в 5% случаев, из них в 85% — у женщин. Частота галактореи-аменореи при «пустом» турецком седле равна 4—16%.

### Классификация

Выделяют первичный и вторичный синдром «пустого» турецкого седла.

### Этиология и патогенез

**Первичный синдром «пустого» турецкого седла** обусловлен врожденным дефектом диафрагмы седла, отрывающим доступ ЦСЖ в турецкое седло. Физиологические перепады давления ЦСЖ деформируют гипофиз и постепенно приводят к расширению турецкого седла. Внутрочерепная гипертензия повышает риск расширения турецкого седла. Первичный синдром «пустого» турецкого седла наиболее часто выявляют у женщин среднего возраста, страдающих ожирением.

**Вторичный синдром «пустого» турецкого седла** развивается вследствие сокращения размеров или разрушения увеличенного гипофиза. Причины возникновения вторичного «пустого» турецкого седла:

- частые беременности;
- патологические роды;
- арахноидиты, арахноидальные кисты;
- инфаркт гипофиза;
- некроз гранулем, гуммы гипофиза;
- некроз при кровоизлияниях в аденомы гипофиза.

При первичном синдроме «пустого» турецкого седла функция гипофиза, как правило, не нарушена. Изредка у пациенток с этим вариантом синдрома наблюдается гипофизарная недостаточность, причина развития которой — сдавление ножки гипофиза, нарушающее транспорт либеринов из гипоталамуса в гипофиз.

## Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина гетерогенна и зависит от поражения тех или иных тропных функций аденогипофиза.

Нарушение эндокринных функций наблюдается почти у  $2/3$  пациенток:

- ВА — гипогонадотропный гипогонадизм (70%);
- недостаточность соматотропного гормона (50%);
- несахарный диабет (11%);
- нарушение тиреотропной и адренокортикотропной функции (6%).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Поскольку возможно сочетание «пустого» седла и аденомы, необходима ежегодная МРТ головного мозга с контрастным веществом.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику следует проводить с опухолями гипофиза.

## Клинические рекомендации

Лечение назначается в зависимости от характера эндокринных нарушений.

Пациентки нуждаются в наблюдении эндокринолога, нейрохирурга, гинеколога.

**При гипогонадотропном гипогонадизме** показана комбинированная циклическая низкодозированная ЗГТ половыми гормонами до возраста менопаузы:

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг  
1 р/сут, 9 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел  
*внутри* 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут,  
затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон  
*внутри* 2 мг/10 мг 1 р/сут,  
10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг  
1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон  
*внутри* 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут,  
затем перерыв 7 сут.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- уменьшение выраженности клинических симптомов;
- восстановление менструального цикла.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ *Побочные эффекты ЗГТ подробно описаны в I разделе этой книги.*

## Прогноз

Прогноз сложный, зависит от стабильности или прогрессирования процесса.

## Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихана)

### Указатель описаний ЛС

#### Эстрогены

Эстрадиол	
Климара	.....970
Эстрадиола валерат	

#### Комбинированные

#### эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/леvonоргестрел	
Климонорм	.....973
Эстрадиол/ медроксипрогестерон	
Эстрадиол/ципротерон	
Климен	.....971

### Эпидемиология

Истинная частота этой патологии неизвестна, поскольку она может протекать в стертой форме, под «маской» гипофункции ЩЖ или даже вегетативно-сосудистой дистонии по гипотоническому типу. Частота клинически проявляющегося заболевания составляет 0,1%, но после массивных послеродовых или пост-абортных кровотечений достигает 40%.

Совершенствование акушерской помощи и борьбы с кровопотерей в родах снизило частоту синдрома Шихана, который в наше время является большой редкостью.

### Этиология и патогенез

Синдром Шихана развивается вследствие некротических изменений в гипофизе, возникающих на фоне спазма или внутрисосудистого свертывания крови в сосудах передней доли гипофиза вследствие тяжелого гестоза, кровотечений или бактериального шока при родах или аборте. Развивающийся в результате этого дефицит гонадотропных гормонов, ТТГ и АКТГ обуславливает характерную клиническую картину.

### Клинические признаки и симптомы

Характерным признаком синдрома Шихана считают отсутствие нагрубания молочных желез после родов и агалактию.

Дефицит гонадотропных гормонов приводит к ВА или олигоменорее.

В случае дефицита ТТГ развивается вторичный гипотиреоз, а снижение выработки АКТГ приводит к вторичной недостаточности надпочечников с дефицитом глюкокортикоидов, что проявляется тошнотой, рвотой и ортостатической гипотонией. Отмечаются также гипогликемия и гипогликемический тип гликемической кривой при нагрузке глюкозой.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основопологающим моментом в диагностике синдрома Шихана является связь начала заболевания с кровотечением или септическим шоком при родах или аборте.

При лабораторном исследовании выявляют разные степени снижения в сыворотке крови уровня ФСГ, ЛГ, АКТГ, ТТГ, эстрадиола, кортизола, трийодтиронина и тироксина.

При введении тропных гормонов соответственно повышается уровень периферических гормонов в крови.

## Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с аддисоновой болезнью, микседемой, нервной анорексией, опухолью гипофиза.

## Клинические рекомендации

В зависимости от клинических проявлений назначается заместительная терапия соответствующими гормонами.

**При аменорее или олигоменорее** рекомендуется ЗГТ половыми гормонами:

- Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг  
1 р/сут, 9 сут
- +
- Эстрадиола валерат / левоноргестрел  
*внутри* 2 мг / 0,15 мг 1 р/сут, 12 сут,  
затем перерыв 7 сут
- или
- Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг,  
11 сут
- +
- Эстрадиола валерат / медроксипрогестерон *внутри* 2 мг / 10 мг  
1 р/сут, 10 сут, затем перерыв  
7 сут
- или
- Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг  
1 р/сут, 11 сут
- +

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат / ципротерон  
*внутри* 2 мг / 1 мг 1 р/сут,  
10 сут, затем перерыв  
7 сут.

Показано наблюдение эндокринологом и акушером-гинекологом.

Больных с тяжелой формой синдрома Шихана лечат только в условиях эндокринологического стационара.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- уменьшение выраженности клинических симптомов;
- восстановление менструального цикла.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ *Побочные эффекты ЗГТ подробно описаны в I разделе этой книги.*

## Прогноз

Зависит от своевременности начала терапии.

## Литература

1. Сметник В.П. *Акуш. гин.*, 1986; 5: 61—64.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология*. М.: МИА, 2003.
3. Сметник В.П., Фанченко Н.Д., Хдаиб Ф. *Акуш. гин.*, 1990; 6: 29—31.
4. Aittomaki K., Dieguez Lucena J.L., Pakarien P., et al. *Cell* 1995; 82: 959—967.
5. Ataya K., Rao L.V., Lawrence E., Kimmel R. *Biol Reprod* 1995; 52: 365—372.
6. Ataya K., Rydyn E., Ramahi-Ataya A., Orton C.G. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 790 с.
7. Betterle C., Rossi A., Daela Peria S., et al. *Clin. Endocrinol.* 1993; 39: 35—43.
8. Blumenfeld Z. In: *Advances in Gynecol. Endocrinol.* A.R. Genazzani, F. Petraglia,

- P.G. Artini, editors. The Parthenon Publishing Group 2002; 151–167.*
9. Blumenfeld Z., Avivi I., Linn S., et al. *Hum. Reprod.* 1996; 11: 1620–1626.
10. Cramer D.W., Goldstein D.P., Fraer C., et al. *Mol. Hum. Reprod.* 1992; 2: 145 с.
11. Fenichel P. In: *Advances in Gynecol. Endocrinol.* A.R. Genazzani, F. Petraglia, P.G. Artini, editors. *The Parthenon Publishing Group 2002; 143–148.*
12. Hoeck A., Schoemaker J., Drexhage H.A. *Endocrin. Rev.* 1997; 18: 107–134.

# Глава 46. Гиперплазия эндометрия

## Указатель описаний ЛС

### Агонисты ГнРГ

Бусерелин	
Гозерелин	
Лейпрорелин	
Люкрин депо	.983
Трипторелин	
Диферелин	.951

### Гестагены

Гидроксипрогестерон**	
Дидрогестерон	
Дюфастон	.953
Левоноргестрел	
Мирена	.995
Медроксипрогестерон	
Норэтистерон**	
Прогестерон	
Утрожестан	.1035

### КПК

Этинилэстрадиол/гестоден	
Линдинет 20	.977
Логест	.981
Фемоден	.1039
Этинилэстрадиол/дезогестрел	
Новинет	.1002
Регулон	.1016
Этинилэстрадиол/диеногест	
Жанин	.955
Этинилэстрадиол/ципротерон	
Диане-35	.950

### ЛС с антигонадотропным действием

Гестринон	
Даназол	

Клинические рекомендации	.583
Простая гиперплазия эндометрия	.584
Простая рецидивирующая гиперплазия эндометрия	.584
Простая гиперплазия эндометрия в сочетании с миомой матки и/или аденомиозом	.584
Аденоматозная и атипическая гиперплазия эндометрия	.584

**Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — нефизиологическая пролиферация эндометрия, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и в меньшей степени стромального компонентов эндометрия.**

## Эпидемиология

Эпидемиологические данные о частоте ГЭ отсутствуют; по данным обращаемости частота ГЭ варьирует в зависимости от формы и возраста пациенток от 10 до 30%. Наиболее часто ГЭ выявляют у женщин в возрасте 45—55 лет.

### Факторы, предрасполагающие к развитию ГЭ:

- раннее менархе и поздняя менопауза;
- эстрогенпродуцирующие опухоли яичников;
- заболевания, приводящие к нарушениям функции яичников и сопровождающиеся ановуляцией (синдром поликистозных яичников (СПКЯ), ожирение, сахарный диабет 2-го типа);
- терапия тамоксифеном;
- заместительная терапия эстрогенами.

## Классификация

Классификация ГЭ основана на структурных и цитологических изменениях эндометрия.

Выделяют следующие **формы**:

- гиперплазия без атипии:
  - простая;
  - сложная (аденоматозная);
- атипическая гиперплазия:
  - простая;
  - сложная (аденоматозная).

## Этиология и патогенез

Эндометрий представляет собой гормоночувствительную ткань, находящуюся под влиянием эстрогенов



и прогестерона. Эстрогены оказывают митогенный эффект на эндометрий, обеспечивая его рост и пролиферацию, прогестерон — антипролиферативное действие.

В развитии ГЭ играет роль как абсолютная, так и относительная гиперэстрогения, проявляющаяся длительным воздействием эстрогенов на фоне недостатка прогестерона. В ряде случаев ГЭ возникает и в отсутствие явных гормональных нарушений, возможно являясь результатом нарушения взаимодействий гормонов с рецепторами, избыточного локального влияния факторов роста, таких как инсулиноподобный, эпидермальный и трансформирующий.

Есть основания полагать, что возникновение ГЭ может быть связано с ингибированием апоптоза.

Гиперплазия может развиваться в базальном и функциональном слоях эндометрия, быть диффузной и очаговой.

## Клинические признаки и симптомы

Основным клиническим симптомом ГЭ являются **маточные кровотечения**:

- у 60—70% пациенток отмечаются нарушения менструального цикла в виде задержек менструаций от 1 до 3 месяцев (олигоменорея), сменяющихся длительными кровянистыми выделениями из половых путей различной интенсивности (менометроррагии);
- реже, преимущественно у женщин без метаболических нарушений, ГЭ может проявляться циклическими маточными кровотечениями, возникающими в дни менструации и продолжающимися более 7 дней (меноррагии);
- примерно в 20—25% случаев ГЭ проявляется кровотечениями на фоне ановуляторного нерегулярного менструального цикла;
- в 5—10% случаев кровотечения возникают на фоне аменореи — отсутствия самостоятельных менструаций (метроррагии).

Характер нарушений менструального цикла не зависит от выраженности пролиферативных изменений эндометрия.

Крайне редко ГЭ может наблюдаться на фоне регулярного менструального цикла, клинически не проявляясь кровотечениями, и быть диагностированной при УЗИ органов малого таза.

У 60—70% пациенток с ГЭ имеется **ожирение** различной степени выраженности, сопровождающееся метаболическими нарушениями в виде **гиперинсулинемии** и **дислипидемии**.

У 70—75% пациенток с ГЭ и ожирением определяются клинические признаки **вирилизации**. В отсутствие ожирения эти признаки наблюдаются примерно в 2,5 раза реже, тогда как почти в 2 раза чаще отмечается:

- вторичное бесплодие;
- невынашивание беременности;
- хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов;
- пролиферативные процессы в миометрии (аденомиоз или эндометриоз внутренних половых органов, миома матки) и молочных железах (мастопатия).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Необходимые методы исследования:

- тщательный анализ **данных анамнеза**, выяснение особенностей клинического течения заболевания и характера нарушений менструального цикла;
- **определение уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, ГСПГ, прогестерона** в сыворотке крови (особенно при подозрении на СПКЯ);
- **трансвагинальное УЗИ** в первую фазу (на 5—7-й день) менструального цикла позволяет оценить толщину и структуру эндометрия, а также состояние миометрия и яичников (толщина эндометрия более 7 мм, неоднородная его структура с эхогенными включениями позволяют сделать предположение о наличии ГЭ). В случае длительного кровотечения УЗИ проводят независимо от дня менструального цикла;
- **гистеросальпингография** может применяться для уточнения характера внутриматочной патологии (ГЭ, по-

лип эндометрия или внутриматочные синехии), а также для исключения аденомиоза;

- **вакуум-аспирация эндометрия** с последующим морфологическим исследованием (допустима на амбулаторном этапе обследования при подозрении на патологию эндометрия);
- **гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание с морфологическим исследованием соскобов эндометрия** является «золотым стандартом» диагностики, позволяет верифицировать наличие и характер ГЭ:

— **простая ГЭ**: слизистая оболочка тела матки с многочисленными, неравномерно распределенными железами различной формы и величины (включая кистозно-расширенные), цитогенным характером стромы, застойным полнокровием, преимущественно в поверхностном слое эндометрия;

— **сложная (аденоматозная) ГЭ** характеризуется структурной перестройкой железистого компонента. Железы многочисленные, «ветвящиеся»; структурно-функциональные особенности эпителия (пролиферативного типа) маточных желез не отличаются от таковых при простой ГЭ; строма богата клеточными элементами, отмечается рассеянная инфильтрация лейкоцитами, на отдельных участках определяется отек, кровеносные сосуды местами закрыты фибриновыми тромбами;

— **простая атипическая ГЭ**: железистый эпителий 2-, 3-, 4-рядный, местами с папиллоподобными выростами; строма плотная за счет повышенного содержания коллагеновых волокон, с отеком, инфильтрацией лимфоцитами; кровеносные сосуды с явлениями стаза, атипические клетки железистого эпителия отсутствуют;

— **сложная атипическая ГЭ**: железы, преимущественно причудливого характера, располагаются близко друг к другу; железистый эпителий имеет

признаки атипии, строма представлена узкими прослойками соединительной ткани, кровеносные сосуды чаще тонкостенные, отдельные — с фибриновыми тромбами;

- **лапароскопия с биопсией или клиновидной резекцией яичников** для выяснения их морфологического состояния (при рецидивирующей ГЭ);
- **маммография** (учитывая высокую частоту пролиферативных процессов в молочных железах).

### Дифференциальный диагноз

Маточные кровотечения, обусловленные ГЭ, следует дифференцировать от маточных кровотечений, обусловленных другой внутриматочной патологией:

- полипами эндометрия;
- хроническим эндометритом;
- раком эндометрия;
- подслизистой миомой матки;
- аденомиозом.

### Клинические рекомендации

Предлагаемые в настоящее время подходы к терапии ГЭ включают:

- **фармакотерапию**, направленную на нормализацию состояния эндометрия и регуляцию ритма менструаций;
- **хирургическое лечение** (абляция эндометрия и гистерэктомия).

Метод лечения определяют после получения результатов гистологического исследования соскобов эндометрия и эндосцервикса. Метод лечения определяется:

- формой ГЭ;
- возрастом пациентки;
- клинико-патогенетическим вариантом ГЭ:
  - наличием или отсутствием метаболических нарушений;
  - характером течения заболевания (числом рецидивов);
  - наличием пролиферативного процесса в миометрии (миомы и аденомиоза);
- сопутствующей экстрагенитальной патологией.

**Показания к оперативному лечению:**

- неэффективность консервативной терапии при предраковых состояниях эндометрия;
- рецидивирование предраковых процессов эндометрия;
- противопоказания к гормональной терапии;
- аденоматозная или атипическая ГЭ в пери- и постменопаузе.

Альтернативой гистерэктомии является абляция эндометрия, цель которой — разрушение функционального и базального слоев эндометрия.

Основное место в лечении ГЭ принадлежит **гормональной терапии**, оказывающей как местное воздействие на эндометрий, направленное на подавление пролиферации клеток слизистой оболочки матки, так и центральное действие, состоящее в ингибировании секреции гонадотропинов в гипофизе, приводящее к торможению стероидогенеза в яичниках.

**При лечении ГЭ применяют ЛС следующих групп:**

- гестагены;
- монофазные КПК;
- ЛС с антигонадотропным действием;
- агонисты ГнРГ.

**Простая гиперплазия эндометрия**

**Для лечения простой гиперплазии эндометрия** применяют гестагены или КПК (у женщин репродуктивного возраста):

*Дидрогестерон* внутрь 10 мг 2 р/сут с 14-го дня менструального цикла 14 сут, 6 мес **или**

*Норэтистерон* внутрь 5 мг 1 р/сут с 16-го дня менструального цикла 10 сут, 6 мес **или**

*Прогестерон (в микрогранулах)* внутрь 300–400 мг 1 р/сут с 14-го дня менструального цикла 14 сут, 6 мес **или**

*Этинилэстрадиол/гестоден* внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 6 мес **или**

*Этинилэстрадиол/дезогестрел* внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 5-го

по 25-й день менструального цикла, 6 мес **или**

*Этинилэстрадиол/диеногест* внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го

по 25-й день менструального цикла, 6 мес **или**

*Этинилэстрадиол/ципротерон* внутрь 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 6 мес.

**Простая рецидивирующая гиперплазия эндометрия**

Основу лечения составляет терапия гестагенами:

*Дидрогестерон* внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 6 мес **или**

*Норэтистерон* внутрь 5 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 6 мес **или**

*Прогестерон* внутрь 300–400 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 6 мес.

**Простая гиперплазия эндометрия в сочетании с миомой матки и/или аденомиозом**

У таких больных показано применение агонистов ГнРГ:

*Бусерелин*, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2-го дня менструального цикла, 6 мес **или**

*Гозерелин* п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес **или**

*Лейпрорелин* в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес **или**

*Трипторелин* в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес.

**Аденоматозная и атипическая гиперплазия эндометрия**

Проводят **гестагенотерапию**, применяют ЛС с антигонадотропным действием или агонисты ГнРГ:

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2-го дня менструального цикла, 6 мес **или**

Гестринон внутрь 2,5 мг 2 р/нед со 2—4-го дня менструального цикла непрерывно, 6 мес **или**

Гидроксипрогестерон в/м 250—500 мг 2 р/нед, 6 мес **или**

Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес **или**

Даназол внутрь 400—600 мг 1 р/сут со 2—4-го дня менструального цикла непрерывно, 6 мес **или**

Левоноргестрел, внутриматочная система<sup>1</sup>, ввести в полость матки на 4—6-й день менструального цикла, однократно **или**

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес **или**

Медроксипрогестерона ацетат в/м 150—500 мг 1 р/нед, 6 мес **или**

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес.

При положительном результате лечения после окончания основного курса терапии последующая тактика должна быть направлена на нормализацию ритма менструаций и профилактику рецидивов заболевания. С этой целью могут быть длительно (возможно в течение нескольких лет) использованы КПК или гестагены во 2-ю фазу менструального цикла под контролем состояния эндо- и миометрия.

Необходимы динамическое трансвагинальное УЗИ и ежегодный вакуум-кюретаж эндометрия.

В отсутствие или при неполном морфологическом эффекте от терапии рекомендовано продолжение курса лечения еще на 6 месяцев с последующей гистероскопией и диагностическим выскабливанием.

<sup>1</sup> Внутриматочная система — Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут. (Примеч. ред.)

## Оценка эффективности лечения

Эффективность гормонотерапии оценивают по морфологическому состоянию эндометрия после проведенного курса фармакотерапии (контрольная гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием).

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Гестринон, даназол, левоноргестрел и норэтистерон дают анаболический и незначительный андрогенный эффект; их следует с осторожностью назначать пациенткам с признаками вирилизации, метаболическими нарушениями, в частности при ожирении, а также женщинам старше 45 лет.

Агонисты ГнРГ вызывают выраженное снижение уровня эстрогенов, в связи с чем могут возникнуть:

- вазомоторные симптомы;
  - психоэмоциональные нарушения, схожие с проявлениями климактерического синдрома;
  - снижение минеральной плотности костной ткани при лечении более 6 месяцев.
- Для купирования указанных нарушений дополнительно можно назначать ЗГТ, не снижающую основной эффект ЛС.

## Ошибки и необоснованные назначения

Ошибочной является тактика выскабливания гиперплазированного эндометрия без последующей гормонотерапии.

Часто пациентки получают неадекватное лечение — назначение циклического режима гормонотерапии при аденоматозной или атипической ГЭ.

## Прогноз

ГЭ является одной из основных причин эндокринного бесплодия у женщин. Атипическая гиперплазия относится к предраковым состояниям эндометрия.

**Риск развития рака эндометрия:**

- при простой ГЭ — 1—3%;
- при аденоматозной ГЭ — 3—10%;
- при простой атипической ГЭ — 10—20%;
- при сложной атипической ГЭ — 22—57% (по некоторым данным до 80%).

При лечении агонистами ГнРГ полный морфологический эффект в виде исчезновения любой формы ГЭ отмечается в 85—95% случаев, при лечении КПК (в частности, при использовании этинилэстрадиола/ципротерона — примерно в 80%), при назначении депо-формы медроксипрогестерона — в 75—79% случаев.

**Литература**

1. Bergeron C., Nogales F.F., Masseroli M., et al. *A multicentric, European study testing the reproductibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens.* *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 1102—1108.
2. Jadoul P., Donnez J. *Conservative treatment may beneficial for young women*

*with atypical endometrial hyperplasia or adenocarcinoma.* *Fertil. Steril.* 2003; 80: 1315—1323.

3. Kaku T., Yoshikawa H., Tsuda H., et al. *Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome.* *Cancer. Lett.* 2001; 167: 39—48.
4. Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. *The behavior of endometrial hyperplasia. A Long-term study of «untreated» hyperplasia in 170 patients.* *Cancer.* 1985; 56: 403—412.
5. Mazur M., Kurman R.J. *Endometrial hyperplasia and epithelial cytoplasmic change.* In: *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings.* New York: Springer Verlag 1996; 160—183.
6. Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J., et al. *Uterine corpus.* In: *Histological typing of female genital tract tumors.* New York: Springer Verlag 1994; p. 13.
7. Widra E.A., Dunton C.J., McHugh M. *Endometrial Hyperplasia and the risk of carcinoma.* *Int. J. Gynecol. Cancer.* 1995; 5: 233—235.

# Глава 47. Гиперпролактинемия

## Указатель описаний ЛС

### Агонисты дофаминовых рецепторов

Бромокриптин  
Каберголин  
Хинаголид

### Растительные препараты

Прутьяка обыкновенного  
плодов экстракт

Пролактин — гормон передней доли гипофиза, стимулирующий процессы лактации и влияющий на репродуктивную функцию женщины.

Гиперпролактинемия (ГП) — повышение уровня пролактина в сыворотке крови.

Синдром гиперпролактинемии (синдром галактореи—аменореи) — сочетание гиперпролактинемии с бесплодием, нарушениями менструального цикла и галактореей.

## Эпидемиология

Распространенность ГП составляет 17 случаев на 1000 населения. ГП выявляют у 15—30% женщин с вторичной аменореей/олигоменореей, приблизительно в 30—70% случаев галактореи/бесплодия. В клиниках планирования семьи ГП выявляют в 5% случаев.

## Классификация

В зависимости от причин, приведших к ГП, выделяют:

- физиологическую ГП;
- патологическую ГП;
- ГП, вызванную приемом ЛС.

## Этиология и патогенез

К физиологической ГП приводят:

- физические упражнения;
- медицинские манипуляции (венопункция и др.);
- сон;
- гипогликемия;
- психологический стресс;
- беременность;
- кормление грудью (акт сосания);
- раздражение соска молочной железы;
- половой акт;
- прием белковой пищи.

Причинами патологической ГП являются:

- заболевания, приводящие к нарушению функции гипоталамуса:
  - опухоли (глиома, менингиома, краниофарингиома и пр.);
  - инфекции (менингит, энцефалит и др.);

- гранулематозные и инфильтративные процессы (саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулез и пр.);
- травмы (разрыв ножки гипофиза, кровоизлияние в гипоталамус, блокада порталных сосудов ножки гипофиза, нейрохирургические вмешательства, лучевые воздействия);
- **поражение гипофиза:**
  - пролактинома (микро-, макроаденома);
  - смешанная соматотропно-пролактинсекретирующая аденома;
  - другие аденомы гипофиза (соматотропинома, кортикотропинома, тиротропинома, гонадотропинома, гормональнонеактивная аденома);
  - синдром «пустого» турецкого седла;
  - краниофарингиома;
  - интраселлярная герминома, киста гипофиза, менингиома, киста кармана Ратке;
- **другие заболевания:**
  - первичный гипотиреоз;
  - недостаточность надпочечников;
  - синдром поликистозных яичников;
  - эктопическая продукция гормонов (апудомами, лимфоцитами, эндометрием);
  - опухоли, продуцирующие эстрогены;
  - врожденная дисфункция коркового вещества надпочечников;
  - хроническая почечная недостаточность;
  - цирроз печени;
  - опоясывающий герпес.

#### ЛС, приводящие к ГП:

- амфетамины;
- антагонисты кальция;
- блокаторы гистаминовых ( $H_2$ -) рецепторов;
- галлюциногены;
- метилдопа;
- нейролептики групп фенотиазина, бутирофенона, тioxантена, бензамидов;
- противорвотные средства;
- резерпин;
- опиаты, кокаин;
- трициклические антидепрессанты;
- эстрогены.

#### Основные патогенетические механизмы развития патологической ГП:

- повышенная секреция пролактина гормонпродуцирующими опухолями гипофиза;
- нарушение дофаминергического ингибирующего контроля секреции пролактина гипоталамусом;
- стимуляция секреции пролактина ТТГ, ГнРГ, ацетилхолином, серотонином, эндогенными опиоидами, гистамином, окситоцином и др.

Непрерывная стимуляция секреции пролактина сначала приводит к гиперплазии пролактотрофов, а затем к формированию микро- и макроаденом (пролактином) гипофиза.

#### Возможные механизмы развития нарушений репродуктивной функции при синдроме ГП:

- ингибирование пульсирующей секреции ГнРГ, что приводит к снижению частоты импульсов ЛГ;
- блокада рецепторов ЛГ в яичниках;
- угнетение стимулирующего влияния эстрогенов на секрецию гонадотропинов;
- ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулы.

## Клинические признаки и симптомы

Наиболее частыми симптомами патологической ГП и причиной обращения пациенток к гинекологам являются нарушения менструального цикла и репродуктивной функции:

- олиго- или аменорея наблюдается у 80% больных;
- бесплодие — у 70% больных;
- галакторея — у 78% больных.

При сохраненном менструальном цикле, как правило, выявляют ановуляцию или недостаточность лютеиновой фазы.

Выраженность галактореи при ГП может варьировать от обильного спонтанного выделения молока до появления единичных капель при сильном надавливании на молочные железы. В последнем случае пациентки сами, как правило, не отмечают галакторею.

Могут быть выявлены и другие изменения молочных желез:

- макромастия;
- масталгия;
- инволютивные изменения и доброкачественные заболевания молочных желез.

#### **Другие симптомы ГП:**

- снижение либидо;
- снижение минеральной плотности костной ткани (до 25% случаев);
- ожирение различной степени выраженности (преимущественно центрального типа, выявляется у 50—60% пациенток с ГП; при этом избыточная масса тела определяется в 1,5—2 раза чаще у пациенток с пролактиномами по сравнению с теми, у кого заболевание неопухоловой природы);
- себорея волосистой части головы;
- угри;
- «грязные» локти и шея вследствие гиперкератоза и гиперпигментации;
- перламутровые стрии на бедрах, груди и животе;
- депрессивные состояния, повышенная тревожность, раздражительность, враждебность;
- повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, боли в области сердца, головные боли.

### **Диагноз и рекомендуемые клинические исследования**

**Основным методом диагностики ГП** служит определение уровня пролактина в сыворотке крови.

Содержание пролактин в сыворотке крови здоровых женщин не превышает 20 нг/мл. Для установления патологической ГП требуется проведение не менее 2 определений уровня пролактина в сыворотке крови с интервалом 1 неделя. При незначительном превышении показателей (50 нг/мл и менее) рекомендуется проведение 3—5 исследований.

#### **Дополнительные методы исследования:**

- определение уровня ТТГ в сыворотке крови (при содержании пролактина в сыворотке крови 25—80 нг/мл);
- определение уровней ЛГ, ФСГ, эстрогенов, дегидроэпиандростерон-сульфата в сыворотке крови;

- рентгенография черепа (обращают внимание на признаки повышения внутричерепного давления — гиперпневматизация пазух основной кости, пальцевые вдавления, усиление сосудистого рисунка и состояние турецкого седла). Интактное турецкое седло может наблюдаться у пациенток с идиопатической ГП или микроаденомой до 2—3 мм в диаметре;
- компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга в настоящее время является наиболее информативным методом, позволяющим оценить состояние гипоталамо-гипофизарной области;
- консультация офтальмологом для уточнения остроты зрения и цветовых полей зрения (сужение — специфический признак аденомы гипофиза), оценка состояния глазного дна;
- фармакодинамические пробы с использованием ЛС, изменяющих секрецию пролактина (показаны в отсутствие возможности выполнения МРТ):
  - проба с тиролиберинем: тиролиберин в/в утром натощак 200—500 мкг. Уровень пролактина в сыворотке крови определяют до инъекции и через 15, 20, 60 и 120 мин после инъекции. У здоровых людей максимальное повышение уровня пролактина в сыворотке крови выявляется на 15—30-й минуте и в 4—10 раз превышает исходную его концентрацию. При ГП неопухоловой природы уровень пролактина в сыворотке крови повышается не более чем в 4—10 раз. Суммарный прирост содержания пролактина по сравнению с исходным уровнем, как правило, выше, чем при ГП опухолевой природы. При ГП, обусловленной пролактиномой, уровень пролактина в сыворотке крови повышается менее чем в 4 раза или не повышается;
  - проба с метаклопрамидом: метаклопрамид в/в 10 мг (2 мл) с забором крови до инъекции и через 15, 30, 60 и 120 мин после инъекции или



внутри 20 мг с последующим забором крови каждые 30 мин в течение 4 ч. В норме максимальная секреция пролактина на фоне пробы превышает исходную в 10—15 раз.

## Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику между следующими состояниями, являющимися наиболее частыми причинами ГП:

- пролактиномами (микро-, макроаденомы);
- синдромом «пустого турецкого седла»;
- первичным гипотиреозом;
- синдромом поликистозных яичников;
- врожденной дисфункцией коркового вещества надпочечников;
- ятрогенной ГП на фоне приема ЛС.

## Клинические рекомендации

### Показания к лечению патологической ГП:

- бесплодие;
- выраженная гипофункция яичников;
- пролактинсекретирующая аденома гипофиза с клиническими проявлениями.

В настоящее время существуют **3 основные метода терапии ГП:**

- фармакотерапия;
- хирургическое лечение;
- лучевая терапия.

### Терапия агонистами дофаминовых рецепторов

**Фармакотерапия** занимает основное место в лечении патологической ГП. Схемы лечения подбирают индивидуально (после начала терапии ежемесячно определяют уровень пролактина в сыворотке крови, дозы ЛС повышают до нормализации уровня пролактина). Терапию продолжают в среднем 6 месяцев после стойкого снижения уровня пролактина. Считается, что этот срок достаточен для восстановления менструального цикла и генеративной функции.

**Бромкриптин** — наиболее распространенный агонист дофаминовых рецепторов,

до настоящего времени остается золотым стандартом в лечении ГП, эффективно снижающим уровень пролактина, уменьшающим размеры пролактином, восстанавливающим репродуктивную функцию. **Хинаголид** является высокоэффективным ЛС, характеризующимся хорошей переносимостью и длительным действием.

### ЛС выбора:

- А** Бромкриптин внутрь 0,625—1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи, с последующим повышением на 0,625—1,25 мг каждые 3—4 дня до дозы 2,5—5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625—1,25 мг до 12,5 мг/сут) **или**
- А** Хинаголид внутрь 25 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 50 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 75 мкг 1 р/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 75 мкг/сут до 600 мкг/сут).

**Каберголин** относится к наиболее эффективным ингибиторам секреции пролактина; его назначают при неэффективности терапии бромкриптином и хинаголидом или при опухолевой ГП.

**Альтернативные ЛС при ГП неопухолевой природы:**

- А** Каберголин внутрь 0,125 мг 2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед).

**В случаях легкой и у части больных со среднетяжелой патологией** возможно применение растительных препаратов:

- С** Прутняка обыкновенного плодов экстракт 3,2—4,8 мг (по 40 капель или по 1 табл. 1 р/день) утром в течение 3 мес (табл. не следует разжевывать).

### При ГП опухолевой природы:

- А** Каберголин внутрь 0,25 мг 2 р/нед (при необходимости доза ежемесячно увеличивается на 0,5 мг/нед до 4 мг/нед).

## Хирургическое лечение

**Показания к хирургическому лечению:**

- микро- и макроаденомы, нечувствительные к терапии агонистами дофаминовых рецепторов (бромкриптином бо-

лее 20 мг/сут, карберголином более 3,5 мг, хинаголидом более 0,6 мг);

- непереносимость агонистов дофаминовых рецепторов;
- опухоли, прорастающие сфеноидальный синус или сопровождающиеся ликвореей;
- макроаденомы со значительным распространением за пределы турецкого седла и признаками сдавления перекреста зрительных нервов.

## Лучевая терапия

### Показания к лучевой терапии:

- неэффективность и непереносимость фармакотерапии;
- в качестве дополнительного воздействия у пациенток в том случае, если после операции у них осталась опухолевая ткань в большом объеме;
- противопоказания к оперативному лечению или отказ от него.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности фармакотерапии ГП:

- нормализация уровня пролактина в сыворотке крови;
- восстановление менструального цикла и овуляции;
- прекращение галактореи;
- сокращение размеров аденомы гипофиза.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

**Побочные эффекты bromокриптина** (обусловлены неселективностью его действия):

- сонливость;
  - головная боль;
  - головокружение;
  - ортостатический коллапс;
  - тошнота;
  - рвота;
  - боль в эпигастральной области.
- Побочные эффекты служат причиной отказа от лечения у 5—10% пациенток.

**При применении больших доз** (более 10 мг/сут) возможно развитие следующих побочных эффектов:

- галлюцинации;
- нарушение зрения;
- сухость во рту;
- судороги в икроножных мышцах.

Психотические реакции отмечаются у 1% пациенток.

**Побочное действие применения каберголина:**

- снижение АД;
- головокружение;
- тошнота;
- головная боль;
- бессонница;
- боли в животе.

**При длительном применении** могут наблюдаться:

- диспепсия;
- запоры;
- рвота;
- гастрит;
- слабость;
- болезненность молочных желез;
- приливы крови к лицу;
- депрессия;
- парестезии.

Обычно эти симптомы умеренно выражены, появляются в течение первых 2 недель приема и в дальнейшем проходят самостоятельно.

В настоящее время данных об исходе беременности на фоне приема каберголина нет, поэтому целесообразна барьерная контрацепция в течение всего периода лечения и 1 месяца после отмены ЛС.

## Ошибки и необоснованные назначения

**Противопоказания к применению агонистов дофаминовых рецепторов:**

- выраженные нарушения функции печени;
- послеродовый психоз в анамнезе;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата или алкалоидам спорыньи;
- беременность и лактация.

Ввиду отсутствия значимых различий в частоте восстановления овуляций и наступления беременности в зависимости от применяемого ЛС назначение **каберголина** в качестве основного ЛС для лечения бесплодия у пациенток с ГП нецелесообразно.

---

## Прогноз

---

Нормализация уровня пролактина при лечении различными агонистами дофаминовых рецепторов достигается в 60—100% случаев, частота восстановления менструаций — в 70—100%, восстановления овуляций — в 52—80%, частота наступления беременности — до 80%, прекращение галактореи — в 78—100%, уменьшение размеров пролактином — в 48—83%, исчезновение опухолей — до 26% случаев.

---

## Литература

---

1. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии, успехи медикаментозной терапии. *Нейроэндокринология: Клинические очерки*. Под ред. Е.И. Маровой. Ярославль, 1999.
2. Марова Е.И., Вакс В.В., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. *Pharmacia & Upjohn*.
3. Осипова А.А. Гиперпролактинемия и функции репродуктивной системы у женщин. *Консилиум-медикум*, 2002; 10: 19—23.
4. Сметник В.П., Осипова А.А. Пробл. репрод., 2000; 6: 30—36.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. 2003; 206—224.

# Глава 48. Климактерический период и менопауза

## Указатель описаний ЛС

### Гестагены

Дидрогестерон	
<i>Дюфастон</i> . . . . .	953
Левоноргестрел	
<i>Мирена</i> . . . . .	995
Медروксипрогестерон	
Прогестерон	
<i>Утрожестан</i> . . . . .	1035

### Комбинированные эстроген-андрогенные ЛС

Эстрадиол/прастерон\*\*

### Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/дидрогестерон	
<i>Фемостон</i> . . . . .	1040
Эстрадиол/диеногест	
<i>Климодиен</i> . . . . .	972
Эстрадиол/левоноргестрел	
<i>Климонорм</i> . . . . .	973
Эстрадиол/ медроксипрогестерон	
Эстрадиол/норэтистерон	
<i>Паузогест</i> . . . . .	1010

Эстрадиол/ципротерон

*Климен* . . . . . 971

Эстрогены конъюгированные/медроксипрогестерон

### ЛС с эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами

Тиболол

### Эстрогены

Эстрадиол	
<i>Климара</i> . . . . .	970
Эстрадиола валерат	
Эстрогены конъюгированные	

**Климактерический период** (климакс, климактерий) — физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе.

**Климактерический синдром (КС)** — патологическое состояние, возникающее у части женщин в климактерическом периоде и характеризующееся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-трофическими расстройствами.

## Эпидемиология

Менопауза наступает в возрасте в среднем около 50 лет.

**Ранней менопаузой** называется прекращение менструации в 40—44 года. **Преждевременная менопауза** — прекращение менструации в 37—39 лет.

У 60—80% женщин в пери- или постменопаузе возникает КС.

## Классификация

В климактерическом периоде выделяют следующие фазы:

- **пременопауза** — период от появления первых менопаузальных симптомов до последней самостоятельной менструации;
- **менопауза** — последняя самостоятельная менструация, обусловленная функцией яичников (дата устанавливается ретроспективно, а именно после 12 месяцев отсутствия менструации);
- **постменопауза** начинается с менопаузы и заканчивается в 65—69 лет;
- **перименопауза** — период, объединяющий пременопаузу и 2 первых года после менопаузы.

Временные параметры фаз климактерического периода в некоторой степени условны и индивидуальны, однако они отражают морфофункциональные изменения в различных звеньях репродуктивной системы. Выделение этих фаз более важно для клинической практики.

## Этиология и патогенез

В течение репродуктивного периода, длящегося 30—35 лет, организм женщины функционирует в условиях циклического воздействия различных концентраций женских половых гормонов, которые оказывают воздействие на различные органы и ткани, участвуют в обменных процессах. Различают репродуктивные и нерепродуктивные органы-мишени для половых гормонов.

### Репродуктивные органы-мишени:

- половой тракт;
- гипоталамус и гипофиз;
- молочные железы.

### Нерепродуктивные органы-мишени:

- головной мозг;
- сердечно-сосудистая система;
- костно-мышечная система;
- мочеиспускательный канал и мочевой пузырь;
- кожа и волосы;
- толстая кишка;
- печень: метаболизм липидов, регуляция синтеза ГСПГ, конъюгация метаболитов.

Климактерический период характеризуется постепенным снижением и «выключением» функции яичников (в первые 2—3 года постменопаузы в яичниках обнаруживаются лишь единичные фолликулы, в последующем они полностью исчезают). Развившееся в результате этого состояние гипергонадотропного гипогонадизма (прежде всего эстрогенная недостаточность) может сопровождаться изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейрогормонов, поражением органов-мишеней.

## Клинические признаки и симптомы

В **пременопаузе** менструальные циклы могут варьировать от регулярных овуляторных до длительных задержек менструаций и/или меноррагий.

В **перименопаузу** еще возможны колебания уровней эстрогенов в крови, что клинически может проявляться предмен-

струальноподобными ощущениями (нагрубанием молочных желез, тяжестью внизу живота, в пояснице и др.) и/или приливами и другими симптомами КС.

По характеру и времени появления климактерические расстройства делятся на:

- ранние;
- отсроченные (через 2—3 года после наступления менопаузы);
- поздние (более 5 лет менопаузы).

**Ранние симптомы КС** включают:

- вазомоторные:
  - приливы жара;
  - ознобы;
  - повышенная потливость;
  - головные боли;
  - артериальная гипо- или гипертония;
  - учащенное сердцебиение;
- эмоционально-вегетативные:
  - раздражительность;
  - сонливость;
  - слабость;
  - беспокойство;
  - депрессия;
  - забывчивость;
  - невнимательность;
  - снижение либидо.

**Через 2—3 года после наступления менопаузы** могут возникать следующие симптомы:

- урогенитальные расстройства (*см. главу «Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде»*);
- поражение кожи и ее придатков (сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос).

**К поздним проявлениям КС** относятся обменные нарушения:

- сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца);
- остеопороз в постменопаузе (*см. главу «Остеопороз в постменопаузе»*);
- болезнь Альцгеймера.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Постменопауза характеризуется следующими **гормональными изменениями**:

- низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови (менее 30 нг/мл);

Таблица 48.1. Менопаузальный индекс Куппермана

Симптомы	Степень тяжести симптомов			
	Отсутствуют	Слабо выражены	Умеренно выражены	Тяжелые
Вазомоторные <sup>1</sup>	0	1	2	3
Парестезии	0	1	2	3
Бессонница	0	1	2	3
Нервозность	0	1	2	3
Меланхолия	0	1	2	3
Головокружение	0	1	2	3
Слабость (утомляемость)	0	1	2	3
Артралгия и миалгия	0	1	2	3
Головная боль	0	1	2	3
Учащенное сердцебиение	0	1	2	3
Формикация (ощущение ползания мурашек)	0	1	2	3

<sup>1</sup> Степень тяжести вазомоторных симптомов оценивается по числу приливов в сутки: менее 10 раз — легкое течение; от 10 до 25 раз — средняя степень тяжести; более 25 — тяжелое течение.

- высокий уровень ФСГ в сыворотке крови, индекс ЛГ/ФСГ < 1;
- индекс эстрадиол/эстрон < 1; возможна относительная гиперандрогения;
- низкий уровень ГСПГ в сыворотке крови;
- низкий уровень ингибина, особенно ингибина В, в сыворотке крови.

Диагноз КС может быть установлен на основании симптомокомплекса, характерного для эстрогендефицитных состояний.

#### Необходимые методы обследования в амбулаторной практике:

- балльная оценка симптомов КС с помощью индекса Куппермана (табл. 48.1). Тяжесть остальных симптомов оценивают на основании субъективных жалоб пациентки. Далее суммируют баллы по всем показателям;
- цитологическое исследование мазков из шейки матки (мазок по Папаниколау);
- определение уровня ЛГ, ПРЛ, ТТГ, ФСГ, тестостерона в крови;
- биохимический анализ крови (креатинин, АЛАТ, АсАТ, ЩФ, глюкоза, билирубин, холестерин, триглицериды);
- липидный спектр крови (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, липопротеид (-а), индекс атерогенности);

- коагулограмма;
- измерение уровня АД и пульса;
- маммография;
- трансвагинальное УЗИ (критерием отсутствия патологии в эндометрии в постменопаузе служит ширина М-эхо 4—5 мм);
- остеоденситометрия.

#### Дифференциальный диагноз

Климакс — физиологический период жизни женщины, поэтому дифференциальная диагностика не требуется.

#### Клинические рекомендации

Так как большинство заболеваний в климактерическом периоде возникают в результате дефицита половых гормонов, то патогенетически обосновано назначение ЗГТ, целью которой является замещение гормональной функции яичников у женщин, испытывающих дефицит половых гормонов. Важно достичь таких уровней гормонов в крови, кото-

рые бы реально улучшили общее состояние, обеспечили профилактику поздних обменных нарушений и не вызывали побочных эффектов.

#### **Показания к применению ЗГТ в перименопаузе:**

- ранняя и преждевременная менопауза (в возрасте моложе 40 лет);
- искусственная менопауза (хирургическая, рентгенотерапия);
- первичная аменорея;
- вторичная аменорея (более 1 года) в репродуктивном возрасте;
- ранние вазомоторные симптомы КС в перименопаузе;
- урогенитальные расстройства (УГР);
- наличие факторов риска развития остеопороза (см. главу «Остеопороз в постменопаузе»).

В постменопаузе ЗГТ назначают с **лечебной и профилактической целью**: с лечебной — для коррекции нейровегетативных, косметических, психологических расстройств, УГР; с профилактической — для предотвращения остеопороза.

В настоящее время достоверных данных об эффективности ЗГТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний нет.

#### **Основные принципы ЗГТ:**

- используются лишь натуральные эстрогены и их аналоги. Доза эстрогенов небольшая и соответствует таковой в ранней и средней фазе пролиферации у молодых женщин;
- обязательное сочетание эстрогенов с прогестагенами (при сохраненной матке) предотвращает развитие гиперплазии эндометрия;
- все женщины должны быть информированы о возможном влиянии кратковременного и длительного дефицита эстрогенов на организм. Следует также информировать женщин о положительном влиянии ЗГТ, противопоказаниях и побочных эффектах ЗГТ;
- для обеспечения оптимального клинического эффекта с минимальными побочными реакциями крайне важно определить наиболее приемлемые оптимальные дозы, типы и пути введения гормональных ЛС.

Существуют **3 основные режима ЗГТ**:

- монотерапия эстрогенами или гестагенами;
- комбинированная терапия (эстроген-гестагенные ЛС) в циклическом режиме;
- комбинированная терапия (эстроген-гестагенные ЛС) в монофазном непрерывном режиме.

С лечебной целью ЗГТ назначают сроком до 5 лет. При более длительном применении в каждом конкретном случае должна соизмеряться эффективность (например, снижение риска перелома шейки бедренной кости вследствие остеопороза) и безопасность (степень риска развития рака молочной железы) этой терапии.

#### **Монотерапия эстрогенами и гестагенами**

Монотерапия эстрогенами рекомендуется **женщинам с удаленной маткой**:

**А** Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно **или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно **или**

Эстрогены конъюгированные внутрь 0,625 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно.

Эстрогены можно также вводить чрескожно:

**В** Эстрадиол, гель, нанести на кожу живота или ягодиц 0,5–1 мг 1 р/сут, постоянно, или пластырь, приклеить на кожу 0,05–0,1 мг 1 р/нед, постоянно.

#### **Показания к чрескожному введению эстрогенов:**

- нечувствительность к пероральным ЛС;
- заболевания печени, поджелудочной железы, синдром мальабсорбции;
- нарушения в системе гемостаза, высокий риск развития венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия, развившаяся до перорального применения эстрогенов (особенно конъюгированных) или на его фоне;

- гиперинсулинемия;
- артериальная гипертензия;
- повышенный риск образования камней в желчных путях;
- курение;
- мигрень;
- для снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе;
- для более полного выполнения больными схемы ЗГТ.

Монотерапию гестагенами назначают в пременопаузе **женщинам с миомой матки и аденомиозом, при которых не требуется оперативное лечение, с дисфункциональными маточными кровотечениями:**

- С** Дидрогестерон *внутри* 5–10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день *или* с 11-го по 25-й день менструального цикла **или**
- С** Левоноргестрел, внутриматочная система<sup>1</sup>, ввести в полость матки, однократно **или**
- С** Медроксипрогестерон *внутри* 10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день *или* с 11-го по 25-й день менструального цикла **или**
- С** Прогестерон *внутри* 100 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день *или* с 11-го по 25-й день менструального цикла *или* во влагалище 100 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день *или* с 11-го по 25-й день менструального цикла.

При нерегулярных циклах гестагены можно назначать только с 11-го по 25-й день менструального цикла (для его регуляции); при регулярных подходят обе схемы применения ЛС.

### Комбинированная терапия двух- или трехфазными эстроген-гестагенными ЛС в циклическом или непрерывном режиме

Такая терапия показана женщинам в перименопаузе с сохраненной маткой.

<sup>1</sup>Внутриматочная система — Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут. (Примеч. ред.)

### Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС в циклическом режиме

**А** | Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг 1 р/сут, 9 сут

+

(после завершения курса)

**Эстрадиола валерат/левоноргестрел** *внутри* 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

**или**

**А** | Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг, 11 сут

+

(после завершения курса)

**Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон** *внутри* 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

**или**

**А** | Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+

(после завершения курса)

**Эстрадиола валерат/ципротерон** *внутри* 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

### Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС в непрерывном режиме

**А** | Эстрадиол *внутри* 2 мг 1 р/сут, 14 сут

+

(после завершения курса)

**Эстрадиол/дидрогестерон** *внутри* 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут

**или**

**А** | Эстрогены конъюгированные *внутри* 0,625 мг 1 р/сут, 14 сут

+

(после завершения курса)

**Эстрогены конъюгированные/медроксипрогестерон** *внутри* 0,625 мг/5 мг 1 р/сут, 14 сут.

### Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС с пролонгированной эстрогенной фазой в непрерывном режиме

**В** | Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг 1 р/сут, 70 сут

+

(после завершения курса)



Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон *внутри* 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

+ (после завершения курса)

Плацебо 1 р/сут, 7 сут.

### Применение трехфазных эстроген-гестагенных ЛС в непрерывном режиме

**A** Эстрадиол *внутри* 2 мг 1 р/сут, 12 сут

+ (после завершения курса)

Эстрадиол/норэтистерон *внутри* 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут

+ (после завершения курса)

Эстрадиол *внутри* 1 мг 1 р/сут, 6 сут.

### Терапия комбинированными монофазными эстроген-гестагенными ЛС в непрерывном режиме

Показана женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой. Данный режим ЗГТ рекомендуется также женщинам, перенесшим гистерэктомию по поводу аденомиоза или рака внутренних половых органов (матки, шейки матки, яичников) не ранее чем через 1—2 года после операции (назначение согласуют с онкологами). Показания — тяжелый КС после излечения начальных стадий рака эндометрия и злокачественных опухолей яичников (излеченный рак шейки матки, вульвы и влагалища не считается противопоказанием к применению монофазных эстроген-гестагенных ЛС):

**B** Эстрадиола валерат/диеногест *внутри* 2 мг 1 р/сут, постоянно **или**

**A** Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон *внутри* 2 мг/5 мг 1 р/сут, постоянно **или** 1 мг/2,5 мг 1 р/сут, постоянно **или**

**A** Эстрадиол/дидрогестерон *внутри* 1 мг/5 мг 1 р/сут, постоянно **или**  
Эстрадиол/норэтистерон *внутри* 2 мг/1 мг 1 р/сут, постоянно **или**

**B** Эстрогены конъюгированные/медроксипрогестерон *внутри* 0,625 мг/5 мг 1 р/сут, постоянно **или** 0,625/2,5 мг 1 р/сут, постоянно.

### Терапия ЛС с эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами

К альтернативным ЛС у женщин в постменопаузе относятся комбинированное эстроген-андрогенное ЛС эстрадиол/прастерон и тиболон, дающий эстрогенный, гестагенный и андрогенный эффекты. Эстрадиол/прастерон показан в первую очередь женщинам после овариэктомии, поскольку у них развивается эстроген- и андрогендефицитное состояние:

**A** Тиболон *внутри* 2,5 мг 1 р/сут, постоянно **или**

Эстрадиол/прастерон *в/м* 4 мг/200 мг 1 раз в 40 сут, постоянно.

### Фитотерапия, терапия гомеопатическими ЛС

При наличии противопоказаний к ЗГТ или нежелании женщины принимать ЗГТ возможно назначение растительных (фитогормонов, фитоэстрогенов) и гомеопатических ЛС.

Фитогормоны — вещества растительного происхождения, оказывающие терапевтический эффект благодаря изофлавиновой структуре. Они содержатся в таких растениях, как цимицифуга, мельбразия, рапонтицин.

### Оценка эффективности лечения

Об эффективности ЗГТ свидетельствуют:

- уменьшение выраженности клинических проявлений КС;
- снижение риска развития переломов, обусловленных остеопорозом.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Длительная ЗГТ увеличивает риск развития рака молочной железы и тромбоэмболических осложнений.

#### Другие побочные эффекты ЗГТ:

- нагрубание и болезненность молочных желез;
- кожно-аллергические реакции (на фоне использования пластыря);

- тошнота;
- тромбофлебит;
- головная боль, головокружение;
- холелитиаз;
- депрессия;
- кровотечения «прорыва» (на фоне непрерывного комбинированного режима);
- обильные и длительные менструальные кровотечения (на фоне циклического режима);
- увеличение массы тела;
- пигментация кожи;
- появление угрей.

Все указанные побочные эффекты встречаются крайне редко и, как правило, обусловлены назначением ЛС без учета индивидуальных особенностей женщин.

## Ошибки и необоснованные назначения

**Абсолютные противопоказания к назначению ЗГТ:**

- острый гепатит;
- острый тромбоз глубоких вен;
- тромбоз легочной артерии;
- нелеченные опухоли половых органов и молочных желез;
- менингиома.

**Относительные противопоказания к назначению ЗГТ:**

- миома матки;
- эндометриоз;
- мигрень<sup>1</sup>;
- венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии в анамнезе<sup>1</sup>;
- семейная гипертриглицеридемия<sup>1</sup>;
- желчнокаменная болезнь<sup>1</sup>;
- эпилепсия;
- повышенный риск развития рака молочной железы;

- рак молочной железы, яичников и шейки матки (в анамнезе).

**Противопоказания к применению эстрогенов:**

- рак молочной железы (в анамнезе);
- рак эндометрия (в анамнезе);
- тяжелая дисфункция печени;
- порфирия;
- эстрогенозависимые опухоли (в анамнезе).

Применение **гестагенов** противопоказано при менингиомах.

## Прогноз

Суммарный положительный эффект ЗГТ характеризуется:

- уменьшением типичных климактерических симптомов у 90—95% женщин;
- уменьшением выраженности депрессии;
- уменьшением выраженности симптомов УТР у 85% женщин;
- улучшением состояния волос, кожи и мышечного тонуса;
- снижением риска переломов шейки бедренной кости и позвонков на 34%, общей частоты переломов — на 24%;
- снижением частоты развития болезни Альцгеймера на 30—60%;
- снижением частоты развития рака толстой кишки на 37%.

## Литература

1. *Руководство по климактерию. Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М.: МИА, 2001.*
2. *Henderson V.W. 4 European congress on menopause. M. Birkhauser, H. Rosebaum, editors. Vienna: ESKA 1999; 47—54.*
3. *Writing Group for the Women's Health Initiative Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2002; 288: 321—333.*

<sup>1</sup>Предпочтительнее назначение форм для чрескожного или интравагинального введения эстрогенных, гестагенных или комбинированных эстроген-гестагенных ЛС.



## Фемостон — препарат для гормональной заместительной терапии

Идея заместительной терапии в постменопаузе эстрогенами возникла давно, но вначале препятствием стали ее побочные эффекты — гиперплазия и рак эндометрия. Использование комбинированной заместительной гормональной терапии, с добавлением к эстрогену прогестагена, позволило существенно снизить этот риск. Однако стало ясно, что необходимо тщательно выбирать тип прогестагена, дозу и длительность его применения, т.к. недостаточные дозы и/или слишком короткий курс приема прогестагена не обеспечивают надежной защиты эндометрия (Зайдиева Я.З.).

Существенный прогресс в гормональной заместительной терапии был достигнут в последние годы, после разработок комбинированных средств, в состав которых входят вдвое меньшие дозы половых стероидов (эстрогена и прогестагена) в сравнении с так называемыми стандартными лекарствами. К таким «низкодозированным» монофазным препаратам принадлежит **Фемостон 1/5** компании Solvay Pharma (Зайдиева Я.З.).

Фирма Solvay Pharma разработала несколько вариантов препарата Фемостон, содержащего эстроген и прогестаген в различных дозировках и соотношениях. Фемостон 1/5 предназначен для проведения гормональной заместительной терапии у женщин, находящихся в постменопаузе дольше года. Препарат содержит 1 мг  $17\beta$ -эстрадиола (эстрогена, идентичного вырабатываемому женскими яичниками) и 5 мг дидрогестерона (аналога натурального прогестерона). Эстрадиол уменьшает многие симптомы климакса, защищает от остеопороза и нормализует липидный состав крови. В такой низкой дозе (1 мг) эстрадиол хорошо переносится, может применяться в течение длительного времени. Дидрогестерон, прини-

маемый в постоянной дозе 5 мг, не снижает действия эстрадиола и почти не вызывает побочных эффектов, поскольку не обладает ни андрогенным, ни эстрогенным, ни минералокортикоидным действием. Дидрогестерон обеспечивает надежную защиту эндометрия (Bergeron C., Ferenczy A.), не вызывая периодических кровотечений, что важно для ощущения комфорта и приемлемости длительного лечения.

Согласно современным воззрениям, в постменопаузе эстроген дается непрерывно, а прогестаген назначается либо тоже непрерывно (так называемый монофазный режим), либо с перерывами. При втором варианте прогестаген применяется в течение 10—14 дней во второй половине 28-дневного цикла лечения («двухфазный» режим). Для лечения по прерывистой схеме фирма Solvay предлагает препарат **Фемостон 2/10**. Обычно при использовании этой схемы у женщин в конце цикла возникают реакции, подобные менструации, причиняющие неудобства при долгосрочной терапии. В этих случаях предпочтительно использовать монофазный препарат Фемостон 1/5. При его постоянном приеме атрофированный эндометрий неактивен и циклические кровотечения не возникают (Bergeron C., Ferenczy A.).

Фармакологические характеристики половых гормонов, входящих в состав препарата Фемостон, хорошо изучены. Используемый в нем  $17\beta$ -эстрадиол идентичен человеческому эстрогену, вырабатываемому яичниками. Этот ингредиент производится из растительного сырья и не содержит компонентов животного происхождения. В препарате Фемостон используется микронизированный  $17\beta$ -эстрадиол, который в отличие от кристаллического эстрадиола хорошо всасывается при приеме внутрь.

Прогестагенным компонентом в препарате является дидрогестерон, который очень близок к натуральному прогестерону, но при этом небольшие отличия его химической структуры повышают активность при приеме внутрь, придают метаболическую стабильность, а также обеспечивают отсутствие эстрогенных, андрогенных, анаболических или минералокортикоидных свойств. Дидрогестерон обладает мощным антиэстрогенным действием на эндометрий, снижая его пролиферативную активность (Bergeron С., Ferenczy А.).

Новые препараты для гормональной заместительной терапии в постменопаузе должны оказывать положительные эффекты без повышения риска нежелательных изменений эндометрия. При этом основная идея может быть сформулирована следующим образом: оптимальная доза эстрогена при минимальном количестве гестагена (Зайдиева Я.З.). Все существующие в настоящее время прогестагены в адекватных дозах при адекватной длительности лечения эффективно защищают эндометрий от пролиферативного эффекта эстрогенов. Поэтому выбор препарата для гормональной заместительной терапии определяется преимущественно его безопасностью и переносимостью. Дидрогестерон в дозах, обеспечивающих защиту эндометрия, не снижает положительного действия эстрогенов на углеводный обмен и липидный состав крови (Шестакова И.Г.). Он не влияет на массу тела и артериальное давление, не снижает положительного действия эстрогена на чувство тревоги, на физическое и психологическое самочувствие. Таким образом, дидрогестерон — прогестаген выбора при проведении гормональной заместительной терапии.

За последние несколько лет проведено большое число проспективных открытых клинических испытаний, а также многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (Million Women Study) с целью изучения эффективности и безопасности препаратов, содержащих низкие дозы гормонов, у женщин в постменопаузе.

Эффективность гормональной заместительной терапии в лечении менопаузального синдрома подтверждена многими рандомизированными исследованиями (Shumaker S.A. и соавт.). Клинически доказано достоверное снижение через 12 недель терапии Фемостоном 1/5 острых климактерических симптомов. Кроме того, установлена более высокая эффективность непрерывного приема эстрогена (как предусматривает схема лечения препаратом Фемостон 1/5) по сравнению с прерывистым лечением. Добавление дидрогестерона к заместительной эстрогенной терапии не снижает положительного действия эстрогена на острые климактерические симптомы. Напротив, доказано синергичное действие дидрогестерона и эстрадиола на соматические и психологические расстройства.

Лечение 17β-эстрадиолом в комбинации с дидрогестероном положительно влияет на недержание мочи и никтuriю, улучшает трофику влагалища, у многих женщин восстанавливает ощущение оргазма и половое влечение. Bergeron С., Ferenczy А. изучали реакцию эндометрия у женщин в постменопаузе, получавших 1 или 2 мг 17β-эстрадиола в сочетании с непрерывным приемом разных доз дидрогестерона (от 2 до 20 мг), и обнаружили, что минимальная доза дидрогестерона, обеспечивающая надежную защиту эндометрия, составляет 5 мг. При лечении 1 мг 17β-эстрадиола в сочетании с 5 мг дидрогестерона (Фемостон 1/5) атрофическая или неактивная слизистая обнаружена авторами у 97,1% женщин, случаев гиперплазии эндометрия не наблюдалось (Lane G. и соавт.). В открытом многоцентровом исследовании аналогичные результаты получены при лечении Фемостоном 1/5 в течение года 290 женщин в постменопаузе: адекватная реакция эндометрия выявлена у 94,8% из 248 женщин, которым была произведена биопсия; отмечен лишь один случай гиперплазии эндометрия.

Как показали предварительные результаты клинического исследования,

проведенного De Jonge и соавт., на фоне приема 17 $\beta$ -эстрадиола в сочетании с дидрогестероном (монофазный режим) прироста жировой массы не происходит, средний показатель массы тела в течение года терапии остается стабильным.

Терапия эстрогенами без добавления прогестагенов существенно повышает риск рака молочной железы (на 30%). Комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами приводит к небольшому увеличению частоты рака молочных желез, при этом ее продолжительность влияет на величину данного показателя. Кратковременная (до 5 лет) монотерапия эстрогеном или комбинированная терапия эстрогеном в сочетании с неандрогенным прогестагеном не вызывает заметно повышения риска рака молочной железы у здоровых женщин. Долгосрочное лечение (более 5 лет) может быть сопряжено с повышенным риском рака (Largo-Janssen T. и соавт.). До настоящего времени плацебо-контролируемых исследований по изучению долгосрочного влияния препарата Фемостон 1/5 на молочные железы не проводилось.

Клинические данные свидетельствуют о том, что Фемостон 1/5 (монофазный режим) уменьшает резорбцию костной ткани, предупреждает потерю костной массы и снижает риск переломов, вызванных остеопорозом в постменопаузе. Проведенное Ettinger и соавт. проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что 17 $\beta$ -эстрадиол в дозе 1 мг в сутки надежно предотвращает развитие остеопороза. При этом дидрогестерон не меняет защитного действия эстрогенов на костную ткань (Stevenson J.C. и соавт.).

Фемостон благоприятно влияет на липидный обмен. В исследовании, включавшем 112 женщин, терапия этим препаратом приводила к повышению уровня ЛПВП на 8%, снижению концентрации ЛПНП — на 9%, общего холестерина — на 7% (Godsland I.F. и соавт.). Кроме того, 17 $\beta$ -эстрадиол поддерживает уровень глюкозы в плазме крови в соответствии с низ-

ким уровнем инсулина, снижая резистентность к инсулину (Григорян О.Р. и Анциферов М.Б.). У женщин в менопаузе повышается концентрация гомоцистеина, фактора VII и фибриногена в крови (Repina M.A. и соавт.). Гомоцистеин повреждает клетки эндотелия, увеличивая риск тромбоза. Фемостон снижает уровень гомоцистеина у женщин в постменопаузе (Smolders R.G. и соавт.) уже через 3 месяца после начала терапии.

Дидрогестерон не противодействует положительному эффекту эстрогена. Проллиферация эндотелия, возникающая под влиянием эстрогена, эффективно тормозится непрерывным приемом дидрогестерона (Lane G. и соавт.). Комбинация 17 $\beta$ -эстрадиола с дидрогестероном, используемая в препарате Фемостон 1/5, сводит к минимуму риск развития гиперплазии и рака эндометрия. У большинства женщин на фоне такого режима не наблюдается маточных кровотечений, что является предпочтительным для пациенток в постменопаузе.

Таким образом, Фемостон 1/5 (монофазный режим) можно считать препаратом выбора для длительного лечения женщин, больше года находящихся в постменопаузе и предпочитающих заместительную гормональную терапию без периодических кровотечений (Зайдиева Я.З.). Микронизированный 17 $\beta$ -эстрадиол, эстрогенный компонент препарата Фемостон 1/5, положительно влияет на все симптомы пери- и постменопаузы, связанные с нарастающей нехваткой эндогенных эстрогенов (вазомоторные симптомы, изменения настроения, атрофические изменения кожи и влагалищного эпителия, недержание мочи, увеличение массы тела центрального генеза). Дидрогестерон не препятствует этим положительным эффектам.

Препарат хорошо переносится, побочные эффекты его редки (болезненность молочных желез, легкая тошнота) и проходящи. Индивидуальная оценка преимуществ и недостатков препарата Фемостон и соответствующая информация

помогут женщине сделать правильный выбор в пользу сохранения здоровья.

## Литература

1. Григорян О.П., Анциферов М.Б. Влияние заместительной гормональной терапии на углеводный и жировой обмен у больных в постменопаузе с нарушениями углеводного обмена. *Акушерство и гинекология*, 2002; 5: 51—54.
2. Зайдиева Я.З. Новые тенденции гормональной терапии климактерических расстройств в постменопаузе — низкодозированные режимы. *Фарматека*, 2004; 15: 16—24.
3. Шестакова И.Г. Влияние заместительной гормональной терапии препаратом Фемостон на массу тела и углеводный обмен у женщин в перименопаузе. *Проблемы репродукции*, 2001; 7: 18—24.
4. Bergeron C., Ferenczy A. Endometrial safety in continuous combined hormone replacement therapy with 17 $\beta$ -estradiol (1 or 2 mg) and didrogestosterone. *Maturitas* 2001; 37: 191—199.
5. Godsland I.F., Manassiev N.A., Felton C.V., et al. Effects of low and high dose estradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 541—549.
6. Lagro-Janssen T., Rosser W.W., van Weel C. Breast cancer and hormone-replacement therapy: up to general practice to pick up the pieces. *Lancet* 2003; 362: 414—415.
7. Lane G., Siddle N.C., Ryder T.A., et al. Effects of dydrogesterone on the oestrogenized postmenopausal endometrium. *Br. J. Obst. Gynaecol.* 1986; 93: 55—62.
8. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419—427.
9. Repina M.A., Korzo T.M., Zinina T.A. Effect of hormone replacement therapy with femoston on hemostasis in peri- and postmenopausal women. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8: 178—184.
10. Shumaker S.A., Legault C., Rapp S.R., et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative memory study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651—2662.
11. Smolders R.G., de Meer K., Kenemans P., et al. Hormone replacement influences homocysteine levels in the methionine-loading test: a randomized placebo controlled trial in postmenopausal women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 117: 55—59.
12. Stevenson J.C., Teter P., Lees B. 17beta-estradiol (1 mg/day) continuously combined with dydrogesterone (5, 10 or 20 mg/day) increases bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas* 2001; 38: 197—203.

# Глава 49. Меноррагии

## Указатель описаний ЛС

### Агонисты ГнРГ

Бусерелин	
Гозерелин	
Лейпрорелин	
Люкрин депо	.....983
Трипторелин	
Диферелин	.....951

### Гестагены

Дидрогестерон	
Дюфастон	.....953
Левоноргестрел	
Мирена	.....995
Медроксипрогестерон	
Норэтистерон**	
Прогестерон	
Утрожестан	.....1035

### Ингибиторы фибринолиза

Аминокапроновая кислота	
Аминометилбензойная кислота	
Транексамовая кислота	

### КПК (монофазные)

Этинилэстрадиол/гестоден	
Линдинет 20	.....977
Логест	.....981
Фемоден	.....1039
Этинилэстрадиол/дезогестрел	
Новинет	.....1002
Регулонр	.....1016
Этинилэстрадиол/диеногест	
Жанин	.....955
Этинилэстрадиол/ципротерон	
Диане-35	.....950

### ЛС с антигонадотропным действием

Гестринон	
Даназол	

### ЛС, оказывающие ангиопротективное действие и улучшающие микроциркуляцию

Этамзилат	
НПВС	
Диклофенак	
Вольтарен	.....943
Мефенамовая кислота**	
Напроксен	
Флурбипрофен	

### Эстрогены

Эстрадиола валерат	
Эстрогены конъюгированные	

**Меноррагии (гиперменорея) — регулярные, длительные (более 7 дней) и обильные (более 80 мл) маточные кровотечения.**

## Эпидемиология

Частота меноррагий составляет 10—15%, хотя почти 1/3 женщин предъявляют жалобы на обильные менструации.

## Классификация

Классификация меноррагий основывается на этиологическом принципе; выделяют:

- **органические меноррагии**, связанные с патологией матки, яичников и маточных сосудов;
- **дисфункциональные меноррагии** (овуляторные и ановуляторные);
- **меноррагии, обусловленные экстрагенитальными заболеваниями** (коагулопатии, цирроз печени, гипотиреоз);
- **ятрогенные меноррагии**, связанные с неблагоприятным влиянием гормональных и негормональных ЛС.

## Этиология и патогенез

### Причины органических меноррагий:

- полипы эндометрия;
- гиперплазия эндометрия;
- хронический эндометрит;
- рак эндометрия;
- подслизистая миома матки;
- аденомиоз;
- гормонопродуцирующие опухоли яичников;
- злокачественные новообразования яичников;
- дисплазия маточных сосудов;
- артериовенозные шунты.

Длительность и обильность кровотечений может быть обусловлена нарушением механизмов начала и остановки менструального кровотечения и нарушениями в системе гемостаза.

В отсутствие органических причин и системных заболеваний к меноррагиям может приводить:

- повышение экспрессии медиаторов воспаления и увеличение активности протеолитических ферментов в эндометрии;
- активация местного фибринолиза;
- нарушение ангиогенеза;
- дисбаланс простагландинов и недостаточная вазоконстрикция;
- замедленная регенерация эндометрия;
- ятрогенное влияние гормональных (непрерывный режим применения пероральных и инъекционных прогестагенов; низкодозированные КПК) и негормональных ЛС.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Меноррагии клинически проявляются обильными, длительными (более 7 дней) менструальными кровотечениями. Нередко они сочетаются с **альгодисменореей**, при которой менструации не только обильны, но и болезненны.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

**Обязательные методы обследования** при меноррагии:

- клиничко-анамнестическое обследование (уточнение характера и интенсивности кровотечения);
- определение уровня  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГ) в сыворотке крови (исключение осложненной беременности);
- клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты);
- биохимический анализ крови (определение уровня сывороточного железа, билирубина, печеночных ферментов);
- развернутая коагулограмма;
- определение в сыворотке крови уровня половых гормонов (ЛГ, ФСГ, ГСПГ, эстрадиол, прогестерон);
- трансвагинальное УЗИ (на 5—7-й день менструального цикла);
- обследование для выявления инфекций, передающихся половым путем.

### Дополнительные методы обследования:

- определение в сыворотке крови уровня гормонов щитовидной железы (при подозрении на патологию щитовидной железы);
- определение в сыворотке крови маркеров СА-125, СА-19-9 (при опухолях яичников);
- ультразвуковая цветовая доплерография органов малого таза;
- гистеросальпингография;
- МРТ органов малого таза;
- ангиография сосудов малого таза (при подозрении на патологию сосудов матки);
- биопсия эндометрия (при подозрении на патологию эндометрия);
- гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание эндометрия и эндометрикса (при внутриматочной патологии) с последующим морфологическим исследованием.

---

### Дифференциальный диагноз

---

Наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику между дисфункциональными меноррагиями и меноррагиями, являющимися симптомами различных гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Приведенный выше комплекс клиничко-лабораторных обследований (см. «*Диагноз и рекомендуемые клинические исследования*») позволяет исключить органические причины меноррагий.

---

### Клинические рекомендации

---

**Терапия меноррагии всегда включает 2 этапа:**

- 1-й этап — остановка маточного кровотечения;
- 2-й этап — лечение выявленной патологии (медикаментозное или хирургическое) с целью профилактики рецидивов кровотечения.

Выбор метода лечения на этих этапах зависит от причины, приведшей к меноррагии.



### Методы остановки маточного кровотечения:

- симптоматическая гемостатическая терапия или гормональный гемостаз — при дисфункциональных меноррагиях;
- лечение основного заболевания (помимо консервативной гемостатической терапии) при экстрагенитальной патологии:
  - гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание стенок полости матки, резектоскопия или гистерэктомия — при наличии внутриматочной патологии;
  - оперативное лечение — часто при осложненной маточной и внематочной беременности;
  - эмболизация или склерозирование маточных сосудов — при их аномалиях.

При дисфункциональных меноррагиях лечение начинают с **симптоматической гемостатической терапии**.

Применяют ЛС следующих групп:

- НПВС;
- ингибиторы фибринолиза;
- ЛС, оказывающие ангиопротективное действие и улучшающие микроциркуляцию.

Наиболее рационально комплексное использование ЛС всех 3 групп.

### Терапия НПВС

Применение НПВС способствует **уменьшению менструальной кровопотери и выраженности альгодисменореи**:

*Диклофенак* внутрь 50 мг 2 р/сут, до остановки кровотечения **или**

*Мефенамовая кислота* внутрь 0,5 г 3 р/сут, до остановки кровотечения **или**

*Напроксен* внутрь 0,5 г 3 р/сут, до остановки кровотечения **или**

*Флурбипрофен* внутрь 50 мг 4 р/сут, до остановки кровотечения.

### Терапия ингибиторами фибринолиза

Применение ингибиторов фибринолиза приводит к выраженному **уменьшению кровопотери, повышению уровня гемоглобина крови**:

*Аминокaproновая кислота* внутрь 4—8 г/сут, до остановки кровотечения **или**

*Аминометилбензойная кислота* внутрь 750 мг/сут, до остановки кровотечения **или**

*Транексамовая кислота* внутрь 3—6 г/сут, до остановки кровотечения.

### Терапия ЛС, оказывающими ангиопротективное действие и улучшающими микроциркуляцию

Данные ЛС применяют в комплексе с другими ЛС, оказывающими **гемостатическое действие**:

*Этамзилат* внутрь 0,25—0,5 г 4 р/сут, до остановки кровотечения.

### Гормональная терапия

В отсутствие эффекта от негормональной гемостатической терапии в течение 3 дней с момента ее начала с целью остановки кровотечения проводят **гормональный гемостаз**:

*Эстрадиола валерат* внутрь 2 мг каждые 4—6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по 1/2 табл. в день до 2 мг 1 р/сут, 14 сут **или**

*Эстрогены конъюгированные* внутрь 0,625 мг каждые 4—6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по 1/2 табл. в день до 0,625 мг 1 р/сут **или** в/в 20—25 мг, затем внутрь по схеме, описанной выше, 14 сут

+

(после окончания курса)

*Дидрогестерон* внутрь 10 мг 1 р/сут, 10—14 сут **или**

*Медроксипрогестерон* внутрь 10 мг 1 р/сут, 10—14 сут

**или**

*Этинилэстрадиол/гестоден* внутрь 30 мкг/75 мкг каждые 4—6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по 1/2 табл. в день до 30 мкг/75 мкг 1 р/сут, 21 сут **или**

*Этинилэстрадиол/дезогестрел* внутрь 30 мкг/150 мкг каждые 4—6 ч до остановки кровотечения, затем

снижение дозы по  $1/2$  табл. в день до 30 мкг/150 мкг 1 р/сут, 21 сут **или**  
 Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг каждые 4–6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по  $1/2$  табл. в день до 30 мкг/2 мг 1 р/сут, 21 сут **или**  
 Этинилэстрадиол/ципротерон внутрь 35 мкг/2 мг каждые 4–6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по  $1/2$  табл. в день до 35 мкг/2 мг 1 р/сут, 21 сут

или

Медروксипрогестерон внутрь 10 мг каждые 6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по  $1/2$  табл. в день до 10 мг 1 р/сут, 14–21 сут.

При выборе схемы лечения предпочтение отдают КПК.

При тяжелых меноррагиях целесообразно «выключение» менструации путем введения внутриматочной рилизинг-системы с левоноргестрелом, назначения ЛС с антигонадотропным действием или агонистов ГнРГ:

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут, 6 мес **или**

Гестринон внутрь 2,5 мг 2 р/нед, 6 мес **или**

Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес **или**

Даназол внутрь 200 мг 2–3 р/сут, 6 мес **или**

Левоноргестрел, внутриматочная система<sup>1</sup>, ввести в полость матки на 3–5-й день менструального цикла, однократно **или**

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 р/28 сут, 6 мес **или**

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 р/28 сут, 6 мес.

В отсутствие эффекта от гормонотерапии показано хирургическое лечение — абляция эндометрия или гистерэктомия.

<sup>1</sup> Внутриматочная система — Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут. (Примеч. ред.)

## Профилактика рецидива меноррагий

После остановки кровотечения при дисфункциональных меноррагиях с целью профилактики их рецидива можно применять КПК или гестагены.

Длительность терапии определяется ее эффективностью и заинтересованностью женщины в беременности и может варьировать от 3 до 12 месяцев и более.

### Профилактическая терапия КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла **или**

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла **или**

Этинилэстрадиол/ципротерон внутрь 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла.

### Профилактическая терапия гестагенами:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла **или**

Медроксипрогестерон внутрь 10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла **или**

Норэтистерон 5 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла **или**

Прогестерон внутрь 200–300 мг/сут в 2–3 приема с 5-го по 25-й день менструального цикла.

В дни менструации можно проводить негормональную гемостатическую терапию по схемам, указанным выше. Длительность ее может варьировать от 3 до 12 месяцев и более.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность гемостатической терапии оценивают по степени уменьшения кровопотери.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

На фоне приема НПВС могут возникать диспепсия, дискомфорт в эпигастрии, диарея.

Побочные эффекты ингибиторов фибринолиза зависят от дозы и включают:

- нарушения функции ЖКТ;
- головокружение;
- увеличение риска тромбообразования (редко при длительном использовании).

## Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее частыми ошибками, приводящими к отсутствию эффекта от гормонального гемостаза, являются:

- проведение гормонального гемостаза при не исключенной внутриматочной патологии;
- резкое снижение дозы гормональных ЛС после остановки кровотечения.

## Прогноз

Меноррагии являются одной из ведущих причин возникновения железодефицитной анемии у женщин. Использование ингибиторов фибринолиза позволяет снизить величину менструальной кровопотери на 45—60%, НПВС — на 20—25%, этамзилата — менее чем на 10%; КПК — примерно на 50%. Прогноз при **органических меноррагиях** зависит от течения основного заболевания, клиническим проявлением которого они являются.

## Литература

1. Anon. *The Initial Management of Menorrhagia. Evidence-based Clinical Guidelines № 1*, London: The Royal College of Obstetricians and Gynecologist 2001; 98: 1185—1186.
2. Bonnar J., Sheppard B.L. *Treatment of menorrhagia during menstruation: randomized controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. BMJ* 1996; 313: 579—582.
3. Ferenczy A. *Pathophysiology of endometrial bleeding. Maturitas* 2003; 45: 1—14.
4. Fraser I.S., Hickey M. *Dysfunctional uterine bleeding*. In: I.S. Frase, R.P.S. Jansen, R.A. Lobo, M.I., editors. *Whitehead Estrogens and Progestogens in Clinical Practice* 1998; 419—436.
5. Kadir R.A., Economides D.L. *Menorrhagia and bleeding disorders*. In: J. Bonnar, W. Dunlop, editors. *Recent advances in obstetrics and gynaecology* 2003, 22: 109—122.
6. Samsioe G. *Bleeding problems in middle aged women. Maturitas* 2002; 43 (1): 27—33.
7. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. *Dysfunctional uterine bleeding. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 1994; 531—546.
8. Stewart A., Gold L., Jordan R., Phillips W. *The effectiveness of the levonorgestrel — releasing intra-uterine system in menorrhagia: a systematic review. Br. J. Obstet Gynecol.* 2001; 108: 74—86.
9. Xiao B., Wu S., Chong J., et al. *Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. Fertil. Steril.* 2003; 79: 4: 963—969.

# Глава 50. Полип эндометрия

## Указатель описаний ЛС

### Агонисты ГнРГ

Бусерелин	
Гозерелин	
Лейпрорелин	
Люкрин депо	.....983
Трипторелин	
Диферелин	.....951

### Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/норгестрел

### ЛС с антигонадотропным действием

Гестринон

Даназол

### Противомикробные ЛС

Клиндамицин

Клиндацин .....975

### Другие синтетические антибактериальные ЛС

Метронидазол

### Эстрогены

Эстрадиола валерат

**Полип эндометрия (ПЭ)** — доброкачественное, узловатой формы, возвышающееся над поверхностью эндометрия образование, состоящее из желез эндометрия и стромы. Последняя, как правило, содержит очаговые фиброзные изменения и толстостенные кровеносные сосуды.

ПЭ является одним из вариантов гиперпластических процессов в эндометрии.

## Эпидемиология

Частота ПЭ варьирует и среди различных групп пациенток гинекологических стационаров составляет 0,5—35,7%.

Наиболее часто ПЭ встречается в репродуктивном возрасте и пременопаузе, реже — в пубертатном возрасте и постменопаузе.

## Классификация

ПЭ могут быть **одиночными** и **множественными**.

В зависимости от соотношения стромального и железистого компонентов, пролиферативной активности эпителия различают:

- железистые ПЭ;
- железисто-фиброзные ПЭ;
- фиброзные ПЭ;
- аденоматозный ПЭ (АПЭ);
- полипы, покрытые функциональным слоем эндометрия.

**Железистые ПЭ** отличаются преобладанием железистого компонента над стромальным. Железы располагаются беспорядочно, имеют различную форму и величину.

**Железисто-фиброзные ПЭ** могут являться как самостоятельной патологией, так и сочетаться с другими гинекологическими заболеваниями (миома матки, аденомиоз и др.). Характерная особенность гистологического строения полипов данного вида — преобладание стромального компонента над железистым. Они могут определяться на фоне эндометрия различного морфофункционального состояния: стадии секреции, пролиферации, гиперплазии и атрофии. Нередко в них отмечаются признаки нарушения кровообращения и/или воспаления.

В **фиброзных ПЭ** (встречаются редко) либо содержатся единичные железы, либо они отсутствуют, эпителий их не функционирующий.

**Полипы с очаговым аденоматозом** часто возникают на фоне гиперплазии эндометрия (ГЭ) и в основном наблюдаются у пациенток старше 40 лет. Нерезко выраженный очаговый аденоматоз в ПЭ характеризуется интенсивной пролиферацией части желез и их эпителия, а выраженный — еще и атипией.

**АПЭ** нерезко выраженной и выраженной формы представляют собой округлые образования размерами от 0,5 до 3 см, тускло-серого цвета, иногда с неровной поверхностью. Гистологически характеризуются обилием желез, при выраженной форме отмечается структурная перестройка их эпителия.

**ПЭ, покрытые функциональным слоем** (соответствует той фазе, в которой находится окружающий его эндометрий), встречаются только у пациенток репродуктивного возраста с сохраненным двухфазным менструальным циклом.

## Этиология и патогенез

Этиология и патогенез ПЭ сложны и недостаточно изучены.

До недавнего времени большинство клиницистов и исследователей отводили ведущую роль в патогенезе ПЭ нарушениям гормональной функции яичников, протекающих по типу избыточного образования эстрогенов и недостаточности прогестерона. Однако убедительных подтверждений этой гипотезы при гормональных исследованиях не получено. Против этого свидетельствует выявление ПЭ у женщин с ненарушенным (овуляторным) менструальным циклом и клиническими проявлениями гиперандрогении (у пациенток с синдромом поликистозных яичников, болезнью Иценко—Кушинга), а также развитие полипов на фоне атрофического эндометрия.

В настоящее время большинство авторов придерживаются воспалительной теории, согласно которой длительно текущий про-

дуктивный воспалительный процесс в эндометрии приводит к дегенеративно-пролиферативным изменениям с нарушением репарации и дифференцировки клеточных структур, развитием очагов гиперплазии его базального слоя и формирования ПЭ.

По-видимому, эту теорию дополняют и полученные рядом исследователей данные о патологическом изменении сосудов базального слоя (утолщение и склерозирование их стенок вплоть до развития гиалиноза) с последующими изменениями тканевого обмена, а также локальными нарушениями рецепторного аппарата эндометрия, возникающих вследствие травматических повреждений его при многочисленных абортах и диагностических выскабливаниях.

## Клинические признаки и симптомы

### Основные клинические проявления ПЭ:

- маточные кровотечения (однократные или рецидивирующие):
  - меноррагии;
  - менометроррагии;
- боли внизу живота тянущего или схваткообразного характера (при больших размерах полипов);
- бели (при наличии некробиоза и дистрофических изменений в ПЭ);
- ухудшение общего самочувствия (при массивном кровотечении за счет развития постгеморрагической анемии).

В 12,8% случаев ПЭ клинически не проявляются и могут быть случайной находкой при профилактическом УЗИ.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

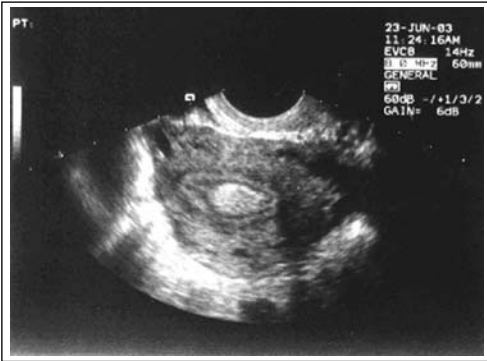
Диагностика ПЭ представляет определенные трудности. Комплексное обследование пациенток должно включать как детальную оценку состояния репродуктивной системы, так и углубленное изучение анамнеза, выявление сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, наличие которых влияет на выбор

тактики лечения. **Бимануальное исследование и осмотр шейки матки в зеркалах** позволяет обнаружить ПЭ в случаях его крупных размеров, когда он выступает за пределы наружного зева шейки матки. **Кольпоскопия** в этих случаях дает возможность дифференцировать ПЭ от полипа канала шейки матки (последний покрыт эндоцервикальным эпителием, ножка определяется в наружном зеве шейки матки).

**Рекомендуемые последовательные дополнительные методы диагностики ПЭ:**

- трансвагинальное УЗИ;
- гистероскопия;
- гистеросальпингография;
- морфологическое исследование соскобов эндометрия.

**Трансвагинальное УЗИ:** ПЭ определяют как средней или повышенной эхогенности образования 0,3—3,5 см в диаметре, однородной структуры (в ряде случаев с множественными точечными анэхогенными включениями) (рис. 50.1).



**Рис. 50.1. Железисто-фиброзный полип эндометрия (трансвагинальное продольное сканирование)**

**Ультразвуковые признаки ПЭ:**

- наличие в полости матки единичных или множественных образований (округлой или овальной формы);
- четкие границы между последними и окружающими тканями;
- деформация срединной линейной гиперэхогенной структуры (М-Эхо);
- расширение полости матки и заполнение ее жидкостью (чаще у пациенток в постменопаузе — серозометра).

Диагностическая точность данного метода при ПЭ достигает 91,4%.

**Гистероскопия** позволяет уточнить локализацию, детально изучить структуру, провести не только дифференциальную диагностику ПЭ, но также различного рода лечебные вмешательства, оценить эффективность фармакотерапии. Диагностическая точность этого метода достигает 100%.

ПЭ при гистероскопии выявляются как овальные, вытянутой формы образования на ножке с гладкой поверхностью, подвижные при изменении скорости вводимой в полость матки жидкости. Размеры их варьируют от 0,5 до 3 см (иногда встречаются крупные ПЭ длиной до 6—8 см). Чаще всего ПЭ располагаются в области дна и углов, реже — в верхних и средних отделах матки. Цвет их варьирует от бледно-розового до яркого красного.

В отличие от ПЭ, подслизистые миоматозные узлы имеют овальную или округлую форму; они плотные, неподвижные, с поверхностно расположенными расширенными кровеносными сосудами.

**Гистеросальпингография** в качестве самостоятельного метода диагностики ПЭ в настоящее время потеряла свою актуальность, т.к. диагностическая точность ее невысока, полное совпадение рентгенологических данных с результатами гистологического исследования не превышает 50%. Мелкие и свободно перемещающиеся в полости матки ПЭ часто не выявляются, а средние и крупные нередко ошибочно интерпретируются как подслизистые миоматозные узлы или ГЭ.

**Морфологическое исследование соскобов эндометрия** является решающим методом для постановки диагноза ПЭ, выбора тактики лечения и определения прогноза.

**Затруднение гистологической верификации диагноза ПЭ** возможно в следующих ситуациях:

- при дроблении полипов на мелкие фрагменты во время их удаления кюреткой;
- при ПЭ, покрытых функциональным слоем.

## Дифференциальный диагноз

Следует проводить дифференциальную диагностику ПЭ со следующими заболеваниями:

- полипами слизистой оболочки канала шейки матки;
- подслизистыми миоматозными узлами.

## Клинические рекомендации

### Хирургическое лечение

**Удаление ПЭ, раздельное выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и тела матки** (под гистероскопическим контролем) с последующим морфологическим исследованием полученного материала являются **обязательным этапом лечения**.

Наиболее эффективный метод оперативного лечения ПЭ — электрохирургическая гистерорезектоскопия, при которой глубокое срезание ножки полипа размером до 1 см осуществляют игольным электродом на границе базального слоя и миометрия. Резекцию более крупных ПЭ производят фрагментарно петлевидным электродом.

Рецидивы АПЭ на фоне атрофии эндометрия, как и впервые выявленные АПЭ и полипы с очаговым аденоматозом (особенно выраженной формы), при наличии ГЭ и/или другой гинекологической патологии являются показанием к хирургическому лечению — надвлагалищной ампутации матки или экстирпации матки (при наличии измененной шейки матки) у женщин в менопаузе. Придатки матки чаще всего удаляют в связи с высокой частотой у таких пациенток гиперпластических процессов в яичниках.

АПЭ у женщин в постменопаузе служат абсолютным показанием к удалению матки с придатками.

### Гормональная терапия

Тактика ведения больных после радикального удаления ПЭ определяется возрастом пациентки, строением полипа, функциональным состоянием эндомет-

рия и яичников, сопутствующей гинекологической, экстрагенитальной патологией и наличием обменно-эндокринных нарушений.

В 10% случаев в репродуктивном возрасте ПЭ обнаруживается на фоне воспалительных изменений эндометрия (объективизация гистологических признаков которых возможна лишь при проведении биопсии эндометрия в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла). В этих ситуациях в послеоперационном периоде назначают ЗГТ. С этой целью используют ЛС, содержащие натуральные эстрогены и способствующие улучшению процессов регенерации эндометрия.

**У женщин с регулярным менструальным циклом** (уровень прогестерона на 21-й день 28-дневного менструального цикла более 30 нмоль/л) применяют «чистые» эстрогены:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
1 р/сут с 5-го по 25-й день  
менструального цикла, 3 мес.

**В случае недостаточности лютеиновой фазы** назначают комбинированные эстроген-гестагенные ЛС:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
1 р/сут с 5-го по 15-й день  
менструального цикла

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/норгестрел  
внутри 2 мг/0,5 мг 1 р/сут с 16-го по  
25-й день, затем перерыв 7 сут, 3 мес.

Пациенткам репродуктивного возраста и особенно в менопаузе с железистыми и железисто-фиброзными ПЭ на фоне ГЭ и других гинекологических заболеваний проводят лечение последних.

**После удаления АПЭ** пациенткам репродуктивного возраста показаны агонисты ГнРГ/ЛС с антигонадотропным действием:

Бусерелин, спрей, 150 мкг в каждую  
ноздрю 3 р/сут со 2—4-го дня  
менструального цикла, 3—6 мес  
**или**

Гестринон внутри 2,5 мг 2 р/нед  
непрерывно со 2—4-го дня  
менструального цикла, 3—6 мес  
**или**

Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес **или**

Даназол внутрь 100—200 мг 1 р/сут непрерывно со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес **или**

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес **или**

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес.

### Антимикробная терапия

В связи с тем что при ПЭ в микробиоценозе полости матки превалирует облигатно-анаэробная флора и, в частности, анаэробные кокки, как в монокультуре, так и в составе аэробно-анаэробных ассоциаций всем пациенткам после хирургического удаления ПЭ показана антибактериальная терапия с учетом чувствительности выявленного возбудителя, обязательным компонентом которой является метронидазол, оказывающий, помимо антибактериального, противовоспалительное действие:

Метронидазол в/в капельно 100 мл 2 р/сут, 3 сут.

**В сроки двух предполагаемых последующих менструаций** также проводят курсы антибактериальной терапии, преимущественно:

Клиндамицин в/м 300 мг 2 р/сут, 7 сут.

### Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: отсутствие клинических проявлений и ультразвуковых признаков ПЭ при динамическом мониторинге; при АПЭ — в т.ч. и отсутствие гистологических признаков при контрольном раздельном диагностическом выскабливании под гистероскопическим контролем, произведенном через 1 месяц после прекращения гормональной терапии и восстановления самостоятельных менструаций.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты лечения подробно описаны в 1 разделе этой книги.

### Ошибки и необоснованные назначения

Используемое до недавнего времени традиционное удаление ПЭ с помощью кюретки в настоящее время не может полностью удовлетворять клиницистов, т.к. в ряде случаев (при особенно крупных ПЭ на широком основании или небольших с локализацией в области устьев трубных углов) возникают технические трудности в их радикальном удалении.

Кроме того, в отсутствие гистероскопического контроля полное удаление ПЭ даже высококвалифицированными гинекологами достигает лишь 35%.

Гормональная терапия после удаления фиброзного, железисто-фиброзного полипа или полипа, покрытого функциональным слоем эндометрия, не показана женщинам с регулярным менструальным циклом, если гистологическое строение удаленного эндометрия полностью соответствует фазе менструального цикла.

Динамическое наблюдение (УЗИ 1 раз в 6—12 месяцев в течение 2—3 лет) показано также пациенткам в постменопаузе без другой гинекологической патологии после удаления фиброзных и железисто-фиброзных полипов.

### Прогноз

Вопрос о малигнизации ПЭ однозначно не решен.

Аденоматозные ПЭ и полипы с очаговым аденоматозом относятся к предраковым изменениям эндометрия.

### Литература

1. Адамян Л.В., Белоглазова С.Е. Роль гистероскопии и гистерорезектоскопии



- в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. В кн.: Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 1998; 1: 63—69.
2. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство. М.: Медицина, 1990; 453—456.
  3. Василевская Л.Г., Панкина Г.И., Шкоденко В.А. Клинико-морфологические аспекты гиперпластических процессов эндометрия больных с миомой матки репродуктивного возраста. Факторы риска гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины: Тез. докл. Всесоюз. симпозиума. Рига, 1985; 20—21.
  4. Газазян М.Г., Иванова Г.С. и др. Эндоскопическая диагностика и лечение бесплодия при внутриматочной патологии. В кн.: Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 1998; 1: 117.
  5. Гус А.И. Современные принципы ранней дифференцированной диагностики и мониторинга больных с опухолевидными образованиями и доброкачественными опухолями яичников, гиперпластическими процессами мио- и эндометрия: Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1996.
  6. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н., Лебедев В.А. Акуш. гин., 1988; 11: 73—77.
  7. Каппушева Л.М. Полипы эндометрия (диагностика, тактика ведения). В кн.: Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 1998; 594—596.
  8. Марченко Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1997.
  9. Пальцев М.А., Пауков В.С., Улумбекова Э.Г. Патология. М., 2002; с. 499.
  10. Перфильева Г.Н., Усальцева В.Е., Хамидуллина Г.Г. Доклиническая диагностика патологии эндо- и миометрия в постменопаузе. В кн.: Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 2000; с. 523.
  11. Петрова Е.Н. Гистологическая диагностика заболеваний матки. М., 1964.
  12. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. Значение гистероскопии для диагностики и лечения внутренней патологии у женщин периода постменопаузы. В кн.: Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 1998; 1: 70—71.
  13. Саркисов С.Э. Гистероскопическая эндохирургия матки: Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1999.
  14. Сениашивили Ш.М. Клинико-морфологические особенности полипов эндометрия и их роль в развитии рака: Автореф. дис. ... к.м.н. Краснодар, 1981.
  15. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Гистерорезектоскопия. М.: Медицина, 1997.
  16. Табакман Ю.Ю., Васильева И.А. О патогенезе гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе. Акуш. гин., 1987; 9: 53—57.
  17. Ткаченко Э.Р. Современные подходы к хирургическому лечению внутриматочной патологии: Автореф. дис. ... д.м.н. М., 2002.
  18. Хужокова И.Н. Диагностика и лечебная тактика при полипах эндометрия в постменопаузе: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2001.
  19. Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J., et al. Histological Typing of Female Genital Tract Tumours. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest 1994; p. 14.

# Глава 51. Остеопороз в постменопаузе

## Указатель описаний ЛС

<b>Бисфосфонаты</b>	
Алендронат натрия	
Ризендроновая кислота	
Этидроновая кислота	
<b>Препараты кальцитонина</b>	
Кальцитонин	
<i>Миакальцик</i> . . . . .	.989
<b>Препараты кальция</b>	
Кальция карбонат	
<b>Препараты витамина D и D-витаминоподобные ЛС</b>	
Альфакальцидол	
Кальцитриол	
Коллекальциферол	
<b>Регуляторы кальциево-фосфорного обмена</b>	
Оссеин-гидроксипатитное соединение	
<i>Остеогенон</i> . . . . .	1006
<b>Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов</b>	
Ралоксифен	
<b>Фториды</b>	
Натрия фторид	
<b>Эстрогены</b>	
Тиболон	
Эстрадиол	
<i>Климара</i> . . . . .	.970
Эстрадиол/дидрогестерон	
<i>Фемостон</i> . . . . .	1040
Эстрадиол/левоноргестрел	
<i>Климонорм</i> . . . . .	.973
Эстрадиол/медроксипрогестерон	
Эстрадиол/норэтистерон	
<i>Паузогестз</i> . . . . .	1010
Эстрадиол/ципротерон	
<i>Климен</i> . . . . .	.971
Эстрадиола валерат	
Эстрогены конъюгированные	
Эстрогены конъюгированные/медроксипрогестерон	

**Остеопороз в постменопаузе (ОПП)** — системное заболевание скелета, возникающее у женщин в период постменопаузы как следствие дефицита половых гормонов и, прежде всего, эстрогенов, которое характеризуется снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к повышению хрупкости костей и увеличению риска переломов.

ОПП является одной из форм первичного остеопороза.

## Эпидемиология

Доля ОПП среди всех форм остеопороза составляет 85%. В экономически высокоразвитых странах ОПП выявляют у 15% женщин в возрасте моложе 60 лет, к 80-летнему возрасту его частота достигает 38%.

Установлено, что имеются расовые, национальные и географические различия в уровне минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и скорости ее возрастного снижения. Наиболее часто ОПП выявляют у женщин европеоидной расы (в странах Скандинавии).

**Остеопоретические переломы** — одна из основных причин инвалидности и сокращения продолжительности жизни у лиц пожилого возраста.

Перелом дистального отдела предплечья — наиболее частый перелом у женщин в возрасте 60—70 лет.

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что переломы позвонков — самые частые переломы у женщин в течение первых 10—20 лет после наступления менопаузы. В этом возрасте у каждой восьмой женщины в Европе и каждой четвертой в США выявляются рентгенологические признаки перелома по крайней мере одного позвонка. Установлено, что перелом позвонка в 4 раза увеличивает риск повторных переломов позвонков и в 2 раза — переломов шейки бедренной кости (ШБК).

В многоцентровом эпидемиологическом исследовании, проведенном в 16 городах России в 1992—1997 гг., выявлена более высокая частота переломов ШБК у женщин по сравнению с мужчинами (77 на 100 000 мужчин и 115,5 на 100 000 женщин), что приближается к показателям, характерным для стран Восточной Европы.

Предполагается, что увеличение продолжительности жизни женщин до 80 лет приведет к увеличению частоты переломов ШБК до 6,25 млн в 2050 г. и превысит показатели 1990 г. (1,66 млн) более чем в 3 раза.

## Этиология и патогенез

ОПП относится к многофакторным заболеваниям, в его основе лежит прогрессирующая потеря костной ткани, начинающаяся после наступления менопаузы.

### Факторы риска развития ОПП:

- генетические:
  - принадлежность к европеоидной расе;
  - низкий индекс массы тела (менее 20);
  - низкая пиковая масса кости (максимальная масса костной ткани, которую человек может достичь в своей жизни; определяется по результатам определения МПКТ);
  - семейный анамнез остеопороза;
- гормональные:
  - позднее менархе;
  - ранняя естественная или хирургическая менопауза (моложе 45 лет);
  - аменорея (более 1 года);
  - бесплодие (ановуляция);
  - недостаточность функции желтого тела в пременопаузе;
- стиль жизни:
  - недостаточное потребление продуктов, содержащих кальций и витамин D; высокобелковая диета, напитки с повышенным содержанием фосфатов;
  - низкая или избыточная физическая активность;
  - вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем);
- ятрогенные причины:
  - применение ГнРГ глюкокортикоидных средств (ГКС).

### Ключевую роль в развитии ОПП играет дефицит половых гормонов и, прежде всего, эстрогенов.

Механизмы влияния половых гормонов на костную ткань до конца не изучены. Однако известно, что эти гормоны наряду с физической активностью и полноценным питанием входят в число основных факторов, определяющих массу и качество костной ткани. Роль половых гормонов и их дефицита особенно важна в пубертатном, репродуктивном и климактерическом периодах. Эстрогены и андрогены играют важную роль в процессах роста скелета и достижении пиковой костной массы, а так-

же защите от ее потерь. Пик костной массы достигается в третьем десятилетии жизни женщины. В возрасте старше 40 лет начинается физиологическое снижение МПКТ, составляющее 0,7—1,3% в год.

Дефицит половых гормонов в первые годы постменопаузы приводит к ускорению костного обмена со смещением равновесия в сторону усиления резорбции кости. **Патогенетические механизмы, участвующие в этом процессе:**

- повышение продукции костномозговыми клетками цитокинов, стимулирующих резорбтивную активность остеокластов;
- увеличение числа остеокластов за счет их усиленного образования и сниженного апоптоза.

К другим механизмам влияния половых гормонов на метаболизм костной ткани относятся:

- влияние на секрецию паратиреоидного гормона и кальцитонина;
- влияние на абсорбцию кальция в кишечнике;
- влияние на продукцию витамина D.

У женщин, находящихся в постменопаузе, выделяют **2 фазы потери костной ткани:**

- быстрая фаза — наблюдается в первые 3—5 лет после наступления менопаузы, когда ежегодная потеря МПКТ в позвоночнике составляет 3—5%;
- в последующие годы начинается медленная потеря, составляющая 0,5—1% ежегодно в зависимости от участка скелета.

При ОПП наблюдается постоянное разрушение структуры кости, которая приобретает вид губки. Изменения архитектоники способствуют развитию микропереломов даже при обычной активности (повороты, сгибание туловища), а при незначительной травме (например, падении) приводят к перелому костей.

Максимальные повреждения при развитии ОПП отмечаются в трабекулярных костях.

## Клинические признаки и симптомы

Для ОПП характерна скудная клиническая симптоматика.

Основными жалобами, независимо от длительности менопаузы, являются боль в крестце и поясничной области, усиливающаяся при физической нагрузке и ходьбе, общая слабость, повышенная утомляемость.

Пациентки нередко указывают на ощущение тяжести между лопатками, необходимость отдыха в течение дня в положении лежа.

Болевой синдром усиливается по мере прогрессирования остеопороза: появляются интенсивные, не прекращающиеся в покое боли в позвоночнике, области таза, большеберцовых костях. Чаще причиной резкого усиления болей являются микропереломы трабекул, возникающие после поднятия тяжести, неловкого движения.

Другой особенностью болей при ОПП является отсутствие эффекта от приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Заболевание характеризуется **переломами, которые развиваются в местах с повышенным содержанием губчатой кости:**

- компрессионные переломы позвонков;
- переломы дистального отдела лучевой кости (перелом Коллиса);
- переломы лодыжек.

Установлено, что более половины переломов позвонков протекают бессимптомно. Уменьшение роста на 1 см и более — важный клинический признак возможного перелома позвонка.

По мере развития деформаций тел позвонков нарастает мышечная слабость, изменяется осанка, формируется кифоз грудного отдела позвоночника («горб вдовы»), ограничиваются движения в поясничном отделе позвоночника.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обследование пациентки с подозрением на ОПП включает стандартный набор диагностических тестов. Объем обследования зависит от возраста женщины, тяжести заболевания и наличия переломов позвонков. Данные подробного анамнеза

и осмотра пациенток, лабораторных исследований позволяют:

- исключить заболевания (эндокринологические, органов пищеварения и т.д.) и применение ЛС (ГКС, агонисты ГнРГ), которые могут привести к развитию вторичного остеопороза;
- выявить причины остеопороза и predisposing факторы;
- оценить тяжесть остеопороза;
- провести дифференциальную диагностику с заболеваниями, имеющими сходную с ОПП клиническую картину;
- выбрать оптимальную тактику лечения.

В настоящее время главным критерием диагноза остеопороза является МПКТ, которую определяют с помощью **двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии**. Этот метод считается «золотым стандартом» среди неинвазивных методов исследования и позволяет определять МПКТ в наиболее важных с точки зрения остеопоретических переломов участках скелета — позвоночнике и бедренной кости.

**Показания к определению МПКТ у женщин:**

- остеопения по данным рентгенологического исследования;
- индекс массы тела менее 20 кг/м<sup>2</sup>;
- ранняя менопауза (моложе 45 лет);
- вторичная аменорея (более 1 года);
- первичная аменорея;
- постменопауза и перелом любой локализации (после 45 лет) в анамнезе;
- постменопауза (моложе 65 лет) в сочетании с одним фактором риска или более;
- постменопауза (старше 65 лет) независимо от факторов риска.

Метод обладает высокой чувствительностью и воспроизводимостью.

Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностика остеопороза проводится на основании **Т-критерия** — числа стандартных отклонений (СО) от среднего значения МПКТ, определяемого у здоровых лиц молодого возраста:

- **норма** — Т-критерий менее -1 СО;
- **остеопения (низкая костная масса)** — Т-критерий находится в диапазоне от -2,5 до -1 СО;

- **остеопороз** — Т-критерий более  $-2,5$  СО;
- **тяжелый (развивающийся) остеопороз** — Т-критерий более  $-2,5$  СО в сочетании с одним нетравматическим переломом костей или более.

Для ранней диагностики остеопороза и оценки эффективности проводимой терапии предпочтительнее определение МПКТ поясничного отдела позвоночника, динамические изменения в котором более выражены, чем в бедренной кости или костях предплечья. Однако оценка МПКТ в позвоночнике может осложняться наличием остеохондроза, перенесенных в прошлом переломов, дегенеративных поражений позвоночника. Поэтому у женщин старше 65 лет большое клиническое значение (для оценки риска перелома ШБК) имеет определение МПКТ проксимального отдела бедренной кости.

При низкой МПКТ, не соответствующей возрасту женщины, требуется поиск «вторичных» факторов. При осмотре следует обращать внимание на размеры щитовидной железы, печени, кожную сыпь, желтуху, кушингоидную конституцию (преимущественное развитие подкожной жировой клетчатки на туловище, стрии на коже живота и т.д.), признаки гипогонадизма, наличие галактореи.

При клиническом обследовании следует проводить пальпацию молочных желез, лимфатических узлов для исключения новообразований, обращать внимание на деформации позвоночника.

Для исключения переломов позвонков и опухолей показана **рентгенография позвоночника**.

У пациенток с переломами позвонков следует провести следующие **лабораторные и инструментальные исследования**:

- клинический анализ крови;
- биохимическое исследование крови (кальций, фосфор, креатинин, щелочная фосфатаза, общий белок);
- электрофорез белков сыворотки крови;
- тест на протеинурию;
- определение в сыворотке крови уровня пролактина, ТТГ, ФСГ, паратиреоидного гормона, эстрадиола, 25-гидроксиви-

тамина D (для дифференциальной диагностики с вторичным остеопорозом);

- рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в переднезадней и боковой проекциях (позволяет выявить перелом и его возможную этиологию);
- определение биохимических маркеров костного ремоделирования — резорбции (дезоксипиридинолина, N- и C-телопептиды), формирования (костный изофермент щелочной фосфатазы, остеокальцин).

## Дифференциальный диагноз

**ОПП и/или переломы на фоне остеопороза** следует дифференцировать от следующих заболеваний:

- метастазов в кости при злокачественных новообразованиях;
- деформации позвонков при остеомаляции;
- болезни Педжета;
- травматического перелома;
- фиброзной дисплазии;
- периферической нейропатии;
- деформаций позвоночника, обусловленных другими заболеваниями (сколиоз, остеохондроз, болезнь Шейермана—Мау — остеохондропатия позвоночника).

## Клинические рекомендации

Для лечения ОПП применяют ЛС, оказывающие антирезорбтивное действие:

- препараты половых гормонов;
- кальцитонин;
- бисфосфонаты;
- селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов.

## Заместительная гормональная терапия

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) является эффективным методом профилактики потери костной ткани в перименопаузе у женщин с повышенным риском развития остеопороза.

Кроме того, доказана эффективность ЗГТ для снижения частоты переломов позвонков и ШБК (уровень доказательности А).

#### Дополнительные преимущества использования ЗГТ в перименопаузе:

- лечение психовегетативных симптомов климактерического синдрома;
- профилактика и лечение урогенитальных расстройств;
- улучшение состояния кожи и волос, повышение мышечного тонуса;
- снижение частоты развития рака толстой кишки на 20—37%.

Вопрос о длительности ЗГТ, оптимальной для профилактики ОПП, продолжает обсуждаться. Считается, что **продолжительность этой терапии должна составлять 3—5 лет** и начинать ее наиболее целесообразно в перименопаузе или в первые годы постменопаузы.

#### Монотерапия эстрогенами

Монотерапия эстрогенами рекомендует-ся **женщинам с удаленной маткой**:

- А** | Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно **или**
- Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно **или**
- Эстрогены конъюгированные внутрь 0,625 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно.

Эстрогены можно также вводить чрескожно:

- В** | Эстрадиол, гель, нанести на кожу живота или ягодиц 0,5—1 мг 1 р/сут, постоянно, или пластырь, приклеить на кожу 0,05—0,1 мг 1 р/нед, постоянно.

#### Показания к чрескожному введению эстрогенов:

- нечувствительность к пероральным ЛС;
- заболевания печени, поджелудочной железы, синдром мальабсорбции;
- нарушения в системе гемостаза, высокий риск развития венозного тромбоза;

- гипертриглицеридемия, развившаяся до перорального применения эстрогенов (особенно конъюгированных) или на его фоне;
- гиперинсулинемия;
- артериальная гипертония;
- повышенный риск образования камней в желчных путях;
- курение;
- мигрень;
- для снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе;
- для более полного выполнения больными схемы ЗГТ.

#### Комбинированная терапия двух- или трехфазными эстроген-гестагенными ЛС в циклическом или непрерывном режиме

Такая терапия показана **женщинам в перименопаузе с сохраненной маткой**.

#### Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС в циклическом режиме:

- А** | Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

+ (после завершения курса)

- Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

**или**

- А** | Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

+ (после завершения курса)

- Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

**или**

- А** | Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+ (после завершения курса)

- Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

#### Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС в непрерывном режиме:

- А** | Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, 14 сут

+ (после завершения курса)

Эстрадиол/дидрогестерон *внутри*  
2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут

или

**А** Эстрогены конъюгированные *внутри*  
0,625 мг 1 р/сут, 14 сут

+  
(после завершения курса)

Эстрогены конъюгированные/медрокси-  
прогестерон *внутри* 0,625 мг/5 мг  
1 р/сут, 14 сут.

**Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС с пролонгированной эстрогенной фазой в непрерывном режиме:**

**В** Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг  
1 р/сут, 70 сут

+  
(после завершения курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогес-  
терон *внутри* 2 мг/20 мг 1 р/сут,  
14 сут

+  
(после завершения курса)

Плацебо 1 р/сут, 7 сут.

**Применение трехфазных эстроген-гестагенных ЛС в непрерывном режиме:**

**А** Эстрадиол *внутри* 2 мг 1 р/сут, 12 сут

+  
(после завершения курса)

Эстрадиол/норэтистерон *внутри*  
2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут

+  
(после завершения курса)

Эстрадиол *внутри* 1 мг 1 р/сут,  
6 сут.

**Терапия комбинированными монофазными эстроген-гестагенными ЛС в непрерывном режиме**

Показана женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой. Данный режим ЗГТ рекомендуется также женщинам, перенесшим гистерэктомию по поводу аденомиоза или рака внутренних половых органов (матки, шейки матки, яичников), не ранее чем через 1—2 года после операции (назначение согласуют с онкологами). Показания — тяжелый КС после излечения начальных стадий рака эндометрия и злокачественных опухолей яичников (излеченный рак шейки матки, вульвы и влагалища не считается противопоказанием к при-

менению монофазных эстроген-гестагенных ЛС):

**В** Эстрадиола валерат/диеногест *внутри*  
2 мг/2 мг 1 р/сут, постоянно **или**

**А** Эстрадиола валерат/медроксипрогес-  
терон *внутри* 2 мг/5 мг 1 р/сут,  
постоянно **или** 1 мг/2,5 мг 1 р/сут,  
постоянно **или**

**А** Эстрадиол/дидрогестерон *внутри*  
1 мг/5 мг 1 р/сут, постоянно **или**  
Эстрадиол/норэтистерон *внутри*  
2 мг/1 мг 1 р/сут, постоянно **или**

**В** Эстрогены конъюгированные/медрокси-  
прогестерон *внутри* 0,625 мг/5 мг  
1 р/сут, постоянно, **или** 0,625/2,5 мг  
1 р/сут, постоянно.

**Терапия ЛС с эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами К альтернативным ЛС у женщин в постменопаузе относятся комбинированное эстроген-андрогенное ЛС эстрадиол/прастерон и тиболон, дающие эстрогенный, гестагенный и андрогенный эффекты. Эстрадиол/прастерон показан в первую очередь женщинам после овариэктомии, поскольку у них развивается эстроген- и андрогендефицитное состояние:**

**А** Тиболон *внутри* 2,5 мг 1 р/сут, постоянно **или**

Эстрадиол/прастерон *в/м* 4 мг/200 мг  
1 раз в 40 сут, постоянно.

У пациенток старше 60 лет при ЗГТ дозы ЛС следует снизить вдвое: установлено, что у пожилых женщин и половинные дозы гормональных ЛС надежно защищают кости.

В последующие годы при наличии остеопороза выбор ЛС для его лечения осуществляют индивидуально. ЗГТ не является терапией выбора для профилактики и терапии ОПО у пациенток без климактерических симптомов.

**Терапия бисфосфонатами**

Бисфосфонаты — ЛС терапии первой линии для лечения остеопороза. Их назначают для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе и лечения ОПШ, особенно при наличии переломов позвонков:

**А** Алендронат натрия *внутри* в положении стоя, не разжевывая, за 30 мин

до первого приема пищи, запивая только водой, 10 мг/сут, не менее 3—5 лет **или**

- A** Ризедроновая кислота внутрь в положении стоя, за 30 мин до или через 2 ч после еды и не менее чем за 30 мин до сна, запивая стаканом воды, 5 мг 1 р/сут, не менее 3—5 лет **или**
- D** Эtidроновая кислота внутрь 1 ст. л. 2—3 р/сут, длительно.

### Терапия селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов оказывают антиэстрогенный эффект на ткань молочной железы и эндометрий, но дают эстрогенные эффекты в отношении костной ткани и липидного обмена:

Ралоксифен внутрь 60 мг 1 р/сут, длительно.

#### Показания к применению:

- профилактика потерь костной ткани у женщин в постменопаузе с низкой МПКТ, а также у женщин с высоким риском развития рака молочной железы и наличием противопоказаний к ЗГТ;
- лечение ОПП и профилактика переломов позвонков.

### Терапия кальцитонином

Кальцитонин назначают для лечения остеопороза в постменопаузе и купирования острых болей, обусловленных переломами позвонков на фоне остеопороза:

Кальцитонин, спрей, интраназально 200 МЕ/сут ежедневно, не менее 3—5 лет.

### Терапия препаратами кальция и витамина D

Препараты кальция и витамина D используют для профилактики остеопороза. Кроме того, ЛС данной группы являются обязательными компонентами комплексной антиостеопоретической терапии. Они составляют базовую терапию во всех случаях и используются для профилактики и терапии ОПП. Для пожилых

людей часто терапия препаратами кальция и витамина D бывает достаточной:

- C** Альфакальцидол внутрь 0,5—1 мкг/сут, длительно **или**
- C** Кальцитриол внутрь 0,25 мкг 2—3 р/сут, длительно **или**
- C** Колекальциферол внутрь 400—800 МЕ/сут, длительно (для профилактики) или 200 000 МЕ каждые 15 дней в течение 3 мес (при лечении остеопороза)
- +
- C** Кальция карбонат внутрь 500 мг/сут, длительно.

Эффективность монотерапии витамином D для профилактики переломов, обусловленных остеопорозом при ОПП, не доказана (уровень доказательности D).

### Терапия препаратами фтора

**Препараты фтора** стимулируют остеогенез и влияют на процесс минерализации кости. Он заключается в замещении ионами фтора гидроксильных ионов в гидроксипатите, с образованием плохо растворимого фтористого апатита, кристаллы которого более устойчивы к действию остеокластов. За счет этого замедляется резорбция фторированной кости, однако нефторированная кость подвергается усиленному разрушению. При повышении содержания фторидов в костной ткани и увеличении массы последней не наблюдается улучшения одного из основных свойств нормальной кости — механической прочности, т.е. ее качества. Препараты фтора применяют для лечения и профилактики ОПП:

- D** Натрия фторид внутрь после еды 0,04 г 2 р/сут, 1—4 года постоянно или курсами (3 мес лечение, 2—3 мес перерыв).

Прерывистый курс рекомендуется в случаях появления артралгий на фоне постоянной терапии препаратом. Данные об эффективности различных вмешательств в первичной профилактике ОПП представлены в **таблице 51.1**.

Данные о сравнительной эффективности различных вмешательств при ОПП представлены в **таблице 51.2**.



**Таблица 51.1. Сравнительная эффективность различных вмешательств в первичной профилактике ОПП**

Вмешательство	Влияние на МПКТ	Влияние на частоту переломов позвонков	Влияние на частоту переломов другой локализации
Физические упражнения	Да	— <sup>1</sup>	—
Алендронат натрия	Да	Да	Да
ЗГТ	Да	Да	Да
Препараты кальция + препараты витамина D	Да	Да	Да
Ралоксифен	Да	Да	Нет
Ризендроновая кислота	Да	—	Да
Этидроновая кислота (циклически)	Да	—	—

<sup>1</sup> «—» означает, что эффект не оценивался.

**Таблица 51.2. Сравнительная эффективность различных вмешательств в лечении ОПП (по данным многоцентровых плацебо-контролируемых испытаний)**

Вмешательство	Влияние на МПКТ	Влияние на частоту переломов позвонков	Влияние на частоту переломов другой локализации
Алендронат натрия	Да	Да	Да
Кальцитонин	Да	Да	Нет
Препараты витамина D и D-витаминоподобные ЛС	Да	Нет	Нет
Ралоксифен	Да	Да	Нет
Ризендроновая кислота	Да	Да	Да
Фториды	Да	Нет	Нет
Этидроновая кислота (циклически)	Да	Да	Нет

## Оценка эффективности лечения

Основным критерием эффективности ЛС для лечения ОПП является снижение частоты переломов в течение 3—5 лет терапии.

Первое контрольное обследование после начала ЗГТ проводят через 3 месяца, в последующем — каждые 6 месяцев.

**Обязательные ежегодные обследования включают:**

- мазок по Папаниколау;
- остеоденситометрию;
- маммографию;
- УЗИ половых органов.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

### Побочные эффекты бисфосфонатов:

- желудочно-кишечные нарушения (эзофагит, гастрит, дуоденит, диспепсия, тошнота);
- транзиторная гипокальциемия и гипофосфатемия.

### Побочные эффекты селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов:

- риск развития венозного тромбоза;
- вегетативные симптомы (приливы жара).

### Нежелательные эффекты кальцитонина:

- аллергический ринит;
- вегетативные симптомы при в/в введении (тошнота, рвота, головокружение, приливы к лицу, сопровождающиеся ощущением жара, озноб).

#### **Побочные эффекты альфакальцидола:**

- гиперкальциемия;
- гиперкальциурия.

### **Ошибки и необоснованные назначения**

Применение **препаратов кальция и витамина D** в качестве монотерапии ОПП не обоснованно. Данные ЛС используют лишь в комплексной терапии ОПП в сочетании с ЛС первого ряда (бисфосфонатами, кальцитонином, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, ЗГТ).

Противопоказанием к использованию **бисфосфонатов и кальцитонина** является гипокальциемия.

#### **Противопоказаниями к ЗГТ являются:**

- рак молочной железы и/или эндометрия;
- опухоли яичников;
- тромбоз, тромбоэмболия в анамнезе;
- маточное кровотечение неясного происхождения;
- тяжелые формы сахарного диабета;
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность.

К **относительным противопоказаниям** относятся:

- миома матки;
- эндометриоз;
- семейная гипертриглицеридемия;
- желчнокаменная болезнь;
- эпилепсия;
- повышенный риск развития рака молочной железы (в анамнезе);
- излеченный рак яичников и шейки матки.

Среди относительных противопоказаний в настоящее время выделены заболевания, при которых может быть применена парентеральная ЗГТ. К ним относятся заболевания печени и поджелудочной железы, мигрени, врожденная гипертриглицеридемия.

### **Прогноз**

ОПП сопровождается снижением качества жизни женщин и значительным увеличением риска переломов костей скелета, возникающих при незначительных травмах.

К числу наиболее тяжело протекающих переломов относятся переломы шейки бедренной кости, которые в большинстве случаев приводят к инвалидности, а в 15—20% случаев — к смерти в течение первого года.

### **Литература**

1. Лесняк О.М., Кузнецова Е.В., Кузнецова Н.А., Кузнецова Н.И. Эпидемиологические характеристики переломов дистального предплечья в старших возрастных группах жителей Екатеринбурга. *Научно-практическая ревматология*, 2000; 3: 12—17.
2. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Аникин С.Г. Частота остеопоретических переломов основных локализаций среди городского населения России. *Научно-практическая ревматология*, 2001; 3: 75.
3. *Руководство по остеопорозу*. Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: Бином, 2003; 217—244.
4. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: МИА, 2002; 57—72.
5. Ahmed A.I., Ilic D., Blake G., et al. Review of 3,530 referrals for bone density measurements of spine and femur: evidence that radiographic osteopenia predicts low bone mass. *Radiology* 1998; 207: 619—624.
6. Cauley J.A., Seeley D.G., Ensrud K., et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 9—16.
7. Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P.D., Meunier P.J. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Br. Med. J.* 1994; 308: 1081—1082.
8. Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F., et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip

- fractures in the elderly women. *New Engl. J. Med.* 1992; 327: 1637—1642.
9. Charpurlat R.D., Garnero P., Sornay-Rendri E., et al. Longitudinal study of bone loss in perimenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2000; 11 (6): 493—498.
  10. Chesnut C.H., Silverman S., Andriano K., et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am. J. Med.* 2000; 109: 267—276.
  11. Citron J.T., Ettinger B., Genant H.K. Spinal bone mineral loss in estrogen-repleted, calcium-repleted postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 1995; 5: 228—233.
  12. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *J. Am. Med. Assoc.* 1998; 280: 2077—2082.
  13. Eastell R., Reid D.M., Compston J., et al. Secondary prevention of osteoporosis: when should a non-vertebral fracture be a trigger for action? *Quart. J. Med.* 2001; 94: 575—597.
  14. Ettinger B., Black M., Mitlak B.H., et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women treated with raloxifen. *J. Am. Med. Assoc.* 1999; 282: 637—645.
  15. Ismail A.A., Cooper C., Felsenberg D., et al. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *European Vertebral Osteoporosis Study Group. Osteoporosis Int.* 1999; 9: 206—213.
  16. Kanis J.A., McCloskey E.V. Effect of calcitonin on vertebral and other fractures. *Quart. J. Med.* 1999; 92: 143—149.
  17. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J., et al. The effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New Engl. J. Med.* 1995; 333: 1437—1443.
  18. Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C., et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *J. Am. Med. Assoc.* 2001; 285: 320—323.
  19. Melton L.J. How many women have osteoporosis now (Review). *J. Bone Miner. Res.* 1995; 10: 175—177.
  20. Melton L.J. III, Amadio P.C., Crowson C.S. Long-term in the incidence of distal forearm fractures. *Osteoporosis Int.* 1998; 8: 341—348.
  21. Mikhailov E., Benevolenskaya L. Incidence of new fractures of peripheral skeletal bones in populational selection of subjects ages 50 years and over (a prospective 10-year epidemiological study). *Gerontologija* 2001; 2: 139—145.
  22. O'Neill T.W., Cooper C., Finn J.D. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. *Osteoporosis Int.* 2002; 12: 555—558.
  23. O'Neill T.W., Felsenberg D., Barlow J. and The European Vertebral osteoporosis Study Group. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.* 1996; 11: 1010—1017.
  24. Pols H.A., Felsenberg D., Hanley D.A., et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Fosamax International Trial Study Group. Osteoporosis Int.* 1999; 9: 461—468.
  25. Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J. Sex skeleton. *J. Cell. Biochem.* 2002; 23: 279—302.
  26. Stris E.S., Miller P.D., Barret-Connor E., et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J. Am. Med. Assoc.* 2001; 286: 353—358.



## Миакальчик — настоящее и будущее

Одной из важнейших проблем здравоохранения в экономически развитых странах является остеопороз. В США ежегодно возникает 44 млн новых случаев заболевания, приводящих к 1,5 млн переломов [1]. Примерно 40% женщин и 13% мужчин европеоидной расы в возрасте старше 50 лет переносят по крайней мере один клинически выраженный перелом [2]. Частота остеопоретических переломов позвоночника у женщин после 50 лет достигает 25% и более, а к 90-му году жизни остеопоретические переломы бедра переносят треть женщин и 17% мужчин [4]. В связи с постарением населения ожидается, что к 2050 году количество переломов бедра увеличится в 4 раза по сравнению с 1990 годом [2].

Остеопороз и остеопоретические переломы обычно рассматривают как патологию, характерную для женщин в постменопаузе и лиц пожилого возраста. Однако он достаточно часто встречается и у мужчин [5, 6], на долю которых приходится примерно 20% всех случаев данной патологии и около 30% обусловленных ею переломов бедра [7]. Риск остеопороза повышен у лиц, страдающих ревматическими заболеваниями [8], и у мужчин с раком предстательной железы [9]. Развитию остеопороза могут способствовать и другие эндокринные, воспалительные, гематологические, онкологические и желудочно-кишечные заболевания, неправильное питание, вредные привычки и лекарственные средства [8]. Так, по данным Национального центра статистики здоровья США, у 20% больных, страдающих остеопорозом, его причиной являются кортикостероиды [8]. Согласно результатам мета-анализа, включавшего в общей сложности около 90 клинических исследований, к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и повышению риска переломов приводит прием глюкокортикоидов в дозе, эквивалентной более 5 мг

преднизолона в сутки на протяжении 3—6 месяцев [10]. Анализ британской базы данных General Practice Research (UK GPRD), включающей 244 235 пациентов, получавших пероральную терапию глюкокортикоидами, показал, что повышенный риск позвоночных и непозвоночных переломов наблюдается даже при приеме низких доз этих препаратов (менее 2,5 мг преднизолона в сутки). В дозах свыше 2,5 мг в день также повышается риск переломов бедра [11]. Риск переломов в большей степени зависит от суточной, а не кумулятивной дозы глюкокортикоидов, поэтому даже короткий курс лечения высокими дозами этих препаратов может быть чреват серьезными последствиями [12]. Частота переломов при стероидном остеопорозе достигает 30—50%.

Остеопоретические переломы ассоциируются с высоким уровнем инвалидизации и смертности: 14—36% лиц пожилого возраста, перенесших переломы бедра на фоне остеопороза, умирают в течение первого года [3]. Эти переломы являются причиной смерти 2,8% людей среднего возраста. Переломы позвоночника ассоциируются у женщин с выраженным увеличением смертности от сопутствующих заболеваний, например патологии легких вследствие развития кифоза, приводящего к увеличению нагрузки на легкие. У лиц, перенесших перелом позвоночника, в 4 раза увеличивается риск повторных переломов позвоночника и в 2 раза — переломов бедра [3].

В США только прямые затраты здравоохранения, связанные с остеопорозом, составляют около 17 млрд долларов в год [1].

Учитывая множественные факторы риска и медицинские, социальные и экономические последствия остеопороза, в настоящее время его выявлению и лечению придается большое значение. Этим обусловлен и поиск эффективных препаратов

с антирезорбтивным и стимулирующим костеобразование действием. Важное место среди них принадлежит синтетическому кальцитонину лосося, выпускаемому фармацевтической компанией Новартис под торговым названием **Миакальцик**.

Синтетический кальцитонин лосося уже на протяжении более 25 лет успешно используется для лечения остеопороза, болезни Педжета и гиперкальциемии.

Он представляет собой полипептид, в состав которого входят 32 аминокислоты, и по активности примерно в 40 раз превосходит кальцитонин человека — эндогенный гормон, секретируемый парафолликулярными клетками щитовидной железы. Основной функцией кальцитонина является поддержание гомеостаза кальция. Он угнетает резорбцию костной ткани за счет прямого влияния на остеокласты и их предшественники. Механизм действия кальцитонина обусловлен взаимодействием со специфическими рецепторами на остеокластах. Наряду со снижением костной резорбции он оказывает и остеогенный эффект [13]. Установлено, что кальцитонин стимулирует репаративные процессы при переломах костей [14]. Лечение синтетическим кальцитонином лосося приводит к повышению МПКТ, снижению количества маркеров костного обмена и снижению риска переломов.

В экспериментах на животных показан ряд других положительных эффектов кальцитонина, в т.ч. противовоспалительный и антиатеросклеротический. Продемонстрировано анаболическое действие кальцитонина на регенерацию хряща при модели остеоартрита [15]. Полагают, что анаболический эффект кальцитонина может быть обусловлен ингибирующим действием на апоптоз остеоцитов и остеобластов [16].

Очень важным преимуществом Миакальцика перед другими препаратами является наличие анальгезирующего эффекта, не зависящего от влияния на костную резорбцию. Механизм анальгезирующего действия до конца не выяснен. Предполагают, что он связан с непосред-

ственным влиянием кальцитонина на специфические рецепторы в ЦНС. Кроме того, показано, что препарат способствует продукции эндогенных опиатов ( $\beta$ -эндорфина, динорфина, энкефалинов) и периферических альдогенных факторов (гистамина, серотонина, кининов, простагландинов, ацетилхолина и др.), вызывает изменение уровня внутриклеточного кальция в ЦНС и медиаторов, принимающих участие в передаче болевых импульсов [13]. Следует отметить, что обезболивающее действие Миакальцика проявляется раньше, чем наступает изменение биохимических показателей метаболизма костной ткани [8].

Эффективность и безопасность Миакальцика доказаны в двойных слепых рандомизированных исследованиях. Так, в 5-летнем многоцентровом плацебо-контролируемом (42 центра США и 5 центров Великобритании) исследовании PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures), участниками которого были более 1250 женщин в постменопаузальном периоде (45—95 лет), применение Миакальцика в виде назального спрея в дозе 200 МЕ/сут привело к снижению на 36% ( $p = 0,03$ ) риска переломов позвонков у женщин с остеопоретическими переломами в анамнезе ( $p = 0,03$ ) [18]. У женщин, получавших кальцитонин лосося, также наблюдалось увеличение МПТК в поясничном отделе позвоночника, снижение показателей костной резорбции и прослеживалась тенденция к снижению на 48% частоты переломов шейки бедра (дизайн исследования не предусматривал оценку влияния препарата на риск переломов бедра). По переносимости кальцитонин лосося существенно не отличался от плацебо. Единственным побочным эффектом, который чаще встречался у женщин, принимавших активный препарат, был ринит, который в 97% случаев носил легкий или умеренный характер и не требовал отмены лечения.

Аналогичные результаты были получены и в других меньших по масштабам исследованиях. Согласно результатам мета-

анализа 14 клинических исследований, кальцитонин позволяет снизить частоту переломов тел позвонков на 55%, а внепозвоночных переломов — на 66% [19]. Наряду с переломами позвонков и бедра кальцитонин лосося позволяет предотвратить и переломы дистального отдела лучевой кости (переломы Коллиса), которые у женщин старше 60 лет обусловлены преимущественно остеопорозом и встречаются чаще, чем переломы бедра [19, 20].

В многочисленных клинических исследованиях доказана эффективность Миакальцика в профилактике и лечении постменопаузального, постовариэктомического, сенильного, иммобилизационного и стероидного остеопороза. В последнем случае она подтверждена и результатами мета-анализа [21]. Еще в одном мета-анализе показана более высокая затратная эффективность назального кальцитонина по сравнению с этидронатом при применении у женщин в постменопаузе с остеопоретическими переломами в анамнезе [22].

По данным различных авторов, кальцитонин лосося приводит к повышению МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 1,7—8% [23]. Следует подчеркнуть, что даже при небольшом приросте МПКТ на фоне лечения кальцитонином лосося наблюдается существенное снижение частоты переломов. Это объясняют благоприятным влиянием Миакальцика на микроархитектонику костной ткани и органический матрикс кости [16, 24]. Улучшение качества кости, определяемого с помощью МР-микроскопии в области запястья и бедра, при ежедневном применении 200 МЕ спрея Миакальцика (в сочетании с 500 мг кальция) подтверждено в двухлетнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании QUEST (Qualitative Effects of Salmon Calcitonin Therapy) [25]. По данным гистоморфометрических тестов у пациентов, получавших Миакальцик, отмечено существенное повышение числа остеобластов на единицу поверхности кости, что свидетельствует о стимулирующем действии препарата на процесс костеобразования.

Кальцитонин лосося занимает важное место в терапии больных ревматическими заболеваниями, у которых развитию остеопороза способствует как хроническое воспаление, так и применение лекарственных средств, прежде всего глюкокортикоидов [8]. У этой категории больных, помимо антиостеопоретической активности Миакальцика, могут иметь значение и его другие системные эффекты. В частности, в экспериментах на животных продемонстрированы противовоспалительные и хондропротективные свойства препарата [15, 26], что позволяет предположить не только симптоматический, но и модифицирующий эффект Миакальцика у пациентов с остеоартрозом и его способность замедлять прогрессирование заболевания [8]. В ряде работ показано наличие у кальцитонина лосося иммуномодулирующего действия, что способствует нормализации уровня цитокинов, играющих важную роль в патогенезе воспаления и остеопороза при ревматических заболеваниях [27, 28]. Большое значение придают болеутоляющим свойствам препарата. У больных с ревматическими заболеваниями анальгезирующий эффект может быть обусловлен не только прямым действием кальцитонина на рецепторы в ЦНС, но и способностью уменьшать воспаление [8].

Быстрый и выраженный анальгетический эффект кальцитонина лосося при острых и хронических болях доказан в многочисленных клинических исследованиях, включая двойные слепые и плацебо-контролируемые, у больных с остеопорозом и другой патологией [29]. Результаты открытых контролируемых исследований показали, что анальгетический эффект кальцитонина лосося сохраняется в течение длительного срока (6—12 месяцев). Кроме того, во многих исследованиях применение кальцитонина лосося приводило к значительному снижению потребности в анальгетиках [29], что имеет особое значение для ревматических больных, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в плане предотвращения и лечения НПВС гастропатии [8].

Важно, что анальгетический эффект кальцитонина не зависит от пути его введения. Это было доказано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 204 больных остеопорозом, недавно перенесших переломы позвонков, которые получали кальцитонин лосося в течение 30 дней подкожно (50 МЕ/сут) или интраназально (200 МЕ/сут) [30]. Возможность применения назального спрея Миакальцик позволяет назначать препарат на длительный срок и существенно сокращать риск развития побочных эффектов. Кроме того, такой режим лечения значительно удобнее для пациентов, что является важным фактором их приверженности терапии.

Разнообразные фармакологические свойства Миакальцика обуславливают неугасающее внимание исследователей к этому препарату уже на протяжении четверти века. Он изучался у пациентов с бронхиальной астмой и острым панкреатитом. Высокая эффективность Миакальцика отмечена у больных псориатическим артритом, причем она не зависела от пути его введения (интраназальный или внутримышечный) [31]. Исследователи объясняют терапевтический эффект кальцитонина лосося у данной категории больных комплексным действием препарата — антикатаболическим, анальгетическим, иммуномодулирующим и противовоспалительным и рекомендуют его применение в виде монотерапии или в сочетании с другими лекарственными средствами как при активных, пролиферативно-воспалительных формах псориатического артрита, так и поздних, костно-деструктивных вариантах течения заболевания.

Накопленный к настоящему времени опыт клинического применения Миакальцика свидетельствует в пользу его назначения по крайней мере двум категориям онкологических больных [32]:

- больным с умеренным, тяжелым остеопорозом с наличием переломов (в т.ч. свежих компрессионных переломов тел позвонков) и/или болевого синдрома;
- больным с костными метастазами, миеломной болезнью, с наличием болевого

синдрома — для быстрого «симптоматического» влияния на боль и гиперкальциемию коротким курсом (до 15 дней) перед назначением патогенетических средств.

В настоящее время зарегистрированными показаниями к применению интраназального спрея Миакальцик являются: остеопороз; боли в костях, обусловленные остеолизом и/или остеопенией; костная болезнь Педжета; нейродистрофические заболевания (болезнь Зудека). Инъекции препарата дополнительно рекомендуются при гиперкальциемии и острым панкреатите (в составе комбинированной терапии). Однако вышеприведенные исследования позволяют предположить, что показания к применению кальцитонина лосося будут расширяться. Этому способствует и наличие удобной назальной лекарственной формы Миакальцика, не уступающей по эффективности во многих ситуациях инъекционной, и хорошая переносимость препарата, особенно в виде спрея. В настоящее время разрабатываются и другие лекарственные формы — для перорального и трансдермального введения.

Таким образом, Миакальцик благодаря множественным благоприятным свойствам, по-видимому, ожидает большое будущее.

## Литература

1. Lewiecki E.M. *Management of osteoporosis. Clinical and Molecular Allergy* 2004; 2: 9.
2. Lips P. *Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. Am. J. Med.* 1997; 103 (2A): 3—11.
3. Насонова В.А., Насонов Е.Л. *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003; 512 с.*
4. Gullberg B., Johnell O., Kanis J. *Worldwide projections for hip fracture. Osteoporosis Int.* 1997; 7: 407—413.
5. Bilezikian J.P. *Osteoporosis in men. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 3431—3434.

6. Orwoll E.S. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 349—367.
7. Cooper C., Campion G., Melton L.J. 3<sup>rd</sup>. Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. *Osteoporos Int.* 1992; 2: 285—289.
8. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Александрия Л.А. Миокальцик в ревматологии. *РМЖ*, 2003; 11 (23).
9. Gilbert S.M., McKiernan J.M. Epidemiology of male osteoporosis and prostate cancer. *Curr. Opin. Urol.* 2005 Jan; 15 (1): 23—27.
10. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002, 13: 777—787.
11. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenhaim L., Zhang B., Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15: 993—1000.
12. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenhaim L., Zhang B., Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative dosing. *Rheumatology* 2000; 39: 1383—1389.
13. Azria M., Copp D., Zanelli Y. 25 years of salmon calcitonin: from synthesis to therapeutic use. *Calcif. Tissue Int.* 1995; 57: 405—408.
14. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003.
15. Wallach S., Rousseau G., Marti L., Azria M. Effect of calcitonin on animal and in vitro models of skeletal metabolism. *Bone* 1999; 25 (5): 509—516.
16. Plotkin L.I., Weinstein R.S., Parfitt A.M., et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 1363—1374.
17. Manicourt D.H., Altman R., Williams J., et al. Treatment with calcitonin suppresses the responses of bone, cartilage and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1159—1167.
18. Chesnut III C., Silverman S., Andriano K. and PROOF Study Group. A randomised trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am. J. Med.* 2000; 109: 267—276.
19. Kanis J.A., Oden A., Johnell O., et al. The burden of osteoporotic fractures a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 417—427.
20. Crespo R., Revilla M., Crespo E., Villa L.F., Rico H. Complementary medical treatment for Colles' fracture: a comparative, randomized, longitudinal study. *Calcif Tissue Int.* 1997 Jun; 60 (6): 567—570.
21. Amin S., Lavalley M.P., Simms R.W., Felson D.T. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J. Bone Miner. Res.* 2002 Aug; 17 (8): 1512—1526.
22. Coyle D., Cranney A., Lee K.M., Welch V., Tugwell P. Cost effectiveness of nasal calcitonin in postmenopausal women: use of Cochrane Collaboration methods for meta-analysis within economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2001; 19 (5/2): 565—575.
23. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Постменопаузальный остеопороз — новые подходы к оценке эффективности антирезорбтивной терапии Миокальциком. *РМЖ*, 2004; 12 (2).
24. Рожинская Л.Я. Концепция качества кости: влияние на параметры качества кости антирезорбтивных препаратов, результаты исследования QUEST (Лекция по материалам 6-й конференции экспертов по Миокальцику, Стамбул, 6—7 сентября 2003 г., представленная на I Российском конгрессе по остеопорозу 22 октября 2003 г.). *Остеопороз и остеопатии*, 2003; 3: 25—29.
25. Chesnut Ch.H. Bone Quality Versus Quantity in Osteoporosis. June 19 2002. <http://www.hss.edu/Professionals/Conditions/Osteoporosis/Bone-Quality-Versus-Quantity>.



26. Manicourt D.H., Altman R., Williams J., et al. Treatment with calcitonin suppresses the responses of bone, cartilage and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1159—1167.
27. Aida S., Shimaji K. Effects of calcitonin on rheumatoid arthritis and the relation with corticosteroids. *Pain Red.* 1990; 5L: 85—89.
28. Aida S., Shimaji K., Abo T. Calcitonin affects the expression of adhesion molecules on T-cell receptor (TCR) cells. *Int. J. Immunopharmacol.* 1995; 11: 107—113.
29. Рожинская Л.Я., Мусеев С.В. Анальгетический эффект кальцитонина у пациентов с остеопорозом. *Consilium Medicum* 2004; 6 (4).
30. Combe B., Cohen C., Aubin F. Equivalence of nasal spray and subcutaneous formulations of salmon calcitonin. *Calcif. Tissue Int.* 1997; 61, 10—15. rabbit. *Experientia*, 1975; 31, 332—333.
31. Никулин Н.К., Шебашова Н.В., Курников Г.Ю., Клеменова И.А., Комарова В.Д., Копытова Т.В., Ратушная С.Е. Применение Миакальцика (кальцитонина лосося) в лечении псориатического артрита. <http://www.novartis.ru>.
32. Макаренко Н.П. Проблема остеопороза и возможности применения Миакальцика в онкологии. *Современная онкология*, 2000; 2 (2): 59—60.

# Глава 52. Синдром предменструального напряжения

## Указатель описаний ЛС

<b>Агонисты ГнРГ</b>	
Бусерелин	
Гозерелин	
Лейпрорелин	
Люкрин депо	.....983
Трипторелин	
Диферелин	.....951
<b>Агонисты дофаминовых рецепторов</b>	
Бромокриптин	
Каберголин	
Хинаголид	
<b>Анксиолитики</b>	
Алпразолам	
Диазепам	
Клоназепам	
Тетраметилтетраазобициклооктандион <sup>1</sup>	
Медазепам	
Тиоридазин	
<b>Антидепрессанты</b>	
Сертралин	
Тианептин	
Флуоксетин	
Циталопрам	
<b>Антиэстрогены</b>	
Тамоксифен	
<b>Гестагены</b>	
Дидрогестерон	
Дюфастон	.....953
Левоноргестрел	
Мирена	.....995
Медроксипрогестерон	
Прогестерон	
Утрожестан	.....1035
<b>Агонисты серотониновых рецепторов</b>	
Золмитриптан	
<b>КПК</b>	
Этинилэстрадиол/гестоден	
Линдинет 20	.....977
Логест	.....981
Фемоденр	.....1039
Этинилэстрадиол/дезогестрел	
Новинет	.....1002
Регулон	.....1016
Этинилэстрадиол/диеногест	
Жанин	.....955
Этинилэстрадиол/чипротерон	
Диане-35	.....950
<b>Мочегонные ЛС</b>	
Спиронолактон	
<b>НПВС</b>	
Диклофенак	
Вольтарен	.....943
Ибупрофен	
Индометацин	
Напроксен	
<b>Растительные и гомеопатические ЛС</b>	
Зверобоя травы экстракт	
Прутьяка обыкновенного плодов экстракт	
<b>Эстрогены</b>	
Эстрадиол	
Климара	.....970
Эстрадиола валерат	
Эстриол	
Эстрогены конъюгированные	

<sup>1</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Мебикар.

Синдром предменструального напряжения (предменструальный синдром, ПМС) — циклическое изменение настроения и физического состояния женщины, наступающее за 2—3 дня и более до менструации, нарушающее привычный образ жизни или работы и чередующееся с периодом ремиссии, связанной с наступлением менструации, продолжающейся не менее 7—12 дней.

## Эпидемиология

Частота ПМС в популяции варьирует от 5 до 40%, увеличивается с возрастом и не зависит от социально-экономических, культурных и этнических различий. В среднем в различных странах частота ПМС среди женщин репродуктивного возраста не превышает 8,2—12%.

## Классификация

Выделяют следующие клинические формы ПМС:

- психовегетативная;
- отечная;
- цефалгическая;
- кризовая;
- атипичные.

В зависимости от выраженности клинических проявлений ПМС разделяют на легкую и тяжелую степень.

Выделяют также 3 стадии ПМС:

- компенсированная — симптомы заболевания с годами не прогрессируют и с наступлением менструации прекращаются;
- субкомпенсированная — тяжесть ПМС с годами усугубляется, симптомы исчезают только с прекращением менструации;
- декомпенсированная — симптомы ПМС продолжают в течение нескольких дней после прекращения менструации, причем промежутки между прекращением и появлением симптомов постепенно сокращаются.

## Этиология и патогенез

Этиология и патогенез заболевания до конца не изучены. ПМС чаще наблюдается у женщин с регулярным овуляторным циклом.

Существует множество теорий возникновения различных проявлений ПМС:

- нарушение функции системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники;
- гиперпролактинемия;
- изменения секреции минералокортикоидов и глюкокортикоидов надпочечниками;
- увеличение содержания простагландинов;
- снижение уровня эндогенных опиоидных пептидов;
- изменения обмена биогенных аминов и/или расстройств хронобиологических ритмов в организме.

По-видимому, определяющим является не уровень половых гормонов, который может быть нормальным, а колебания их содержания в течение менструального цикла.

**Эстрогены и прогестерон** оказывают значительное воздействие на ЦНС, причем не только на центры, регулирующие репродуктивную функцию, но и на лимбические структуры, ответственные за эмоции и поведение. При этом эффект половых гормонов противоположен. **Эстрогены** воздействуют на серотонинергические, норадренергические и опиоидные рецепторы, оказывают «возбуждающее» действие и положительно влияют на настроение. **Прогестерон**, точнее его активные метаболиты, воздействуя на гаммакергические механизмы, оказывают седативное действие, что у некоторых женщин может привести к развитию депрессии в лютеиновую фазу.

В основе патогенеза ПМС лежат нарушения центральных нейрорегуляторных механизмов, нейробиологическая «уязвимость» этих женщин, предрасположенных к возникновению симптомов этого заболевания в ответ на гормональные сдвиги в организме, которые могут усугубляться под влиянием неблагоприятных внешних воздействий.

## Клинические признаки и симптомы

**Основные симптомы классических форм ПМС** (по В.П. Сметник, Ю.А. Комаровой, 1988):

- **психовегетативная:**
  - раздражительность;
  - депрессия;
  - плаксивость;
  - обидчивость;
  - агрессивность;
  - онемение рук;
  - сонливость;
  - забывчивость;
- **отечная:**
  - отечность лица, голеней, пальцев рук;
  - вздутие живота;
  - зуд кожи;
  - увеличение массы тела на 4—8 кг;
  - нагрубание и болезненность молочных желез;
  - увеличение размера обуви (на 2 и более);
  - ограниченные отеки (например, отеки передней брюшной стенки или стоп, коленей);
- **цефалгическая:**
  - головные боли по типу мигреней;
  - головные боли напряжения;
  - сосудистые головные боли;
  - сочетанные формы головных болей;
- **«кризовая» — синдром панических приступов:**
  - артериальная гипертония;
  - ощущение сдавления за грудиной;
  - парестезии в конечностях;
  - тахикардия;
  - озноб;
  - учащение мочеиспускания после окончания приступа.

**При легкой течения** за 2—10 дней до начала менструации появляется 3—4 из перечисленных симптомов, причем только 1 или 2 из них значительно выражены.

**При тяжелой форме ПМС** за 3—14 дней до менструации начинают беспокоить одновременно 5—12 из перечисленных симптомов, причем более 2 из них резко выражены.

### Атипичные формы ПМС:

- гипертермическая характеризуется циклическим повышением температуры тела до 37,2—38° С в лютеиновую фазу цикла и снижением ее с началом менструации; изменения в показателях крови, характерные для воспаления, отсутствуют;

- офтальмоплегическая форма мигрени характеризуется циклическим «гемипарезом» в лютеиновую фазу цикла, односторонним закрытием глаза.
- гиперсомническая характеризуется циклической сонливостью в лютеиновую фазу цикла;
- циклические аллергические реакции вплоть до отека Квинке;
- язвенный гингивит и стоматит;
- циклическая бронхиальная астма;
- циклическая неукротимая рвота;
- циклический иридоциклит;
- «менструальная мигрень» характеризуется приступами мигрени лишь в дни менструации. Улучшение обычно отмечается с наступлением беременности или при «выключении» менструации с помощью агонистов ГнРГ.

Выраженность симптомов мешает работе, обычной деятельности или взаимоотношениям.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

### Основные диагностические критерии ПМС:

- симптомы временно зависят от менструального цикла, появляются во время последней недели лютеиновой фазы и прекращаются или становятся менее выраженными после начала менструации (требуется подтверждение ухудшения тяжести симптомов в течение 5 дней перед менструацией примерно на 30% по сравнению с 5 днями последующих менструаций);
- наличие по крайней мере 5 из следующих симптомов при обязательном включении одного из первых четырех:
  - эмоциональная лабильность (внезапная печаль, слезливость, раздражительность или злобность);
  - постоянная выраженная злобность и раздражительность;
  - выраженная тревожность или напряжение;
  - резко сниженное настроение, ощущение безнадежности;

- пониженный интерес к обычной деятельности;
- легкая утомляемость или значительный дефицит энергии;
- невозможность сосредоточиться;
- заметное изменение аппетита, переедание;
- патологическая сонливость или бессонница;
- соматические симптомы, характерные для определенной клинической формы ПМС.

Диагностика ПМС включает регистрацию симптомов обязательно циклического характера, которые предпочтительнее всего отмечать в специальном дневнике с ежедневным отражением в нем симптомов заболевания в течение 2—3 циклов.

### Обследование при различных формах ПМС:

- **психовегетативная форма:**
  - консультация невропатологом и/или психиатром;
  - рентгенография черепа;
  - эхоэнцефалография (ЭхоЭГ);
- **отечная форма:**
  - измерение диуреза и количество выпитой жидкости в течение 3—4 дней в обе фазы цикла;
  - маммография в 1-ю фазу менструального цикла (до 8-го дня) — при болезненности и нагрубании молочных желез;
  - оценка выделительной функции почек (определение уровня в азота мочевины, креатинина сыворотке крови и др.);
- **цефалгическая форма:**
  - ЭхоЭГ, реоэнцефалография;
  - оценка состояния глазного дна и периферических полей зрения;
  - рентгенография черепа, турецкого седла и шейного отдела позвоночника;
  - МРТ головного мозга (по показаниям);
  - консультация невропатологом, окулистом;
  - определение уровня пролактина в сыворотке крови в обе фазы цикла;
- **«кризовая» форма:**
  - измерение диуреза и количества выпитой жидкости;

- измерение уровня артериального давления;
- определение уровня пролактина в сыворотке крови в обе фазы цикла;
- ЭхоЭГ, реоэнцефалография;
- оценка состояния глазного дна, полей зрения;
- МРТ головного мозга;
- консультация терапевтом и невропатологом;
- в целях дифференциальной диагностики с феохромоцитомой (определение содержания катехоламинов в крови или моче, УЗИ или МРТ надпочечников).

## Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику клинических проявлений, обусловленных ПМС, с хроническими заболеваниями, течение которых ухудшается во 2-й фазе менструального цикла:

- психическими заболеваниями (маниакально-депрессивный психоз, шизофрения, эндогенная депрессия);
- хроническими заболеваниями почек;
- классической мигренью;
- опухольями головного мозга;
- арахноидитом;
- пролактинсекретирующей аденомой гипофиза;
- кризовой формой гипертонической болезни;
- феохромоцитомой.

В случае выявления этих заболеваний назначение терапии, направленной на уменьшение выраженности симптомов ПМС, не приведет к существенному улучшению состояния.

## Клинические рекомендации

**Перед началом фармакотерапии** необходимо:

- выделить преобладающие симптомы и доказать, что их появление связано с фазой менструального цикла;
- изменить стиль жизни (ограничение потребления жирной, острой, соленой пи-

щи, кофе, крепкого чая, алкоголя; разумные занятия спортом, отдых без резкой смены климатической зоны).

**Фармакотерапию при ПМС** проводят при неэффективности поведенческих мер.

Применяются ЛС следующих групп:

- патогенетические ЛС:
  - агонисты ГнРГ;
  - антиэстрогены;
  - монофазные КПК;
  - гестагены;
  - эстрогены;
- симптоматические ЛС:
  - психотропные ЛС (анксиолитики, антидепрессанты);
  - НПВС;
  - растительные и гомеопатические ЛС;
  - мочегонные и др.

## Терапия гестагенами

**Показания к назначению гестагенов:**

- симптомы недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла;
- гиперпластические процессы эндометрия;
- непереносимость КПК.

Применяют следующие ЛС:

*Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 14-го по 26-й день менструального цикла, 6—12 мес **или***

*Левоноргестрел, внутриматочная система<sup>1</sup>, ввести в полость матки на 4—6-й день менструального цикла, однократно **или***

*Медроксипрогестерон в/м 150 мг 1 раз в 3 мес, 6—12 мес **или***

*Прогестерон внутрь 200—300 мг/сут в 2—3 приема с 14-го по 26-й день менструального цикла, 6—12 мес.*

## Антидепрессантная терапия

Во все схемы лечения рекомендуются включать в качестве симптоматической

<sup>1</sup>Внутриматочная система — Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут. (Примеч. ред.)

терапии антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина:

*Сертралин* внутрь 50 мг 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

*Тианептин* внутрь 12,5 мг 2–3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

*Флуоксетин* внутрь 20–40 мг утром, длительность терапии определяют индивидуально **или**

*Циталопрам* внутрь 10–20 мг утром, длительность терапии определяют индивидуально.

### Терапия анксиолитиками

Симптоматические ЛС назначают в зависимости от преобладающих клинических проявлений. Анксиолитики применяют при выраженных эмоциональных нарушениях:

*Алпразолам* внутрь 0,25–0,5 мг 3 р/сут, 6–12 мес **или**

*Диазепам* внутрь 5–15 мг/сут в 1–3 приема, 6–12 мес **или**

*Клоназепам* внутрь 0,5 мг 2–3 р/сут, 6–12 мес **или**

*Мебикар* внутрь 0,3–0,6 мг 3 р/сут, 6–12 мес **или**

*Медазепам* внутрь 10 мг 1–3 р/сут, 6–12 мес **или**

*Тиоридазин* внутрь 10–25 мг/сут, 6–12 мес.

### Терапия растительными и гомеопатическими ЛС

Данная терапия может быть эффективной при масталгии, гиперпролактинемии, психовегетативных нарушениях:

*Зверобоя травы экстракт* внутрь 1 драже 3 р/сут, 3–6 мес (при эмоционально-психическом дискомфорте) **или**

Комбинированные фитопрепараты, оказывающие дофаминергическое действие, внутрь 30 капель 2 р/сут, 3–6 мес (при масталгии, гиперпролактинемии).

### Терапия агонистами дофаминовых рецепторов

Данные ЛС назначают при гиперпролактинемии.

### ЛС выбора:

**А** Бромокриптин внутрь 0,625–1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи с последующим повышением на 0,625–1,25 мг каждые 3–4 дня до дозы 2,5–5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625–1,25 мг до 12,5 мг/сут) **или**

**А** Хинаголид внутрь 25 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 50 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 75 мкг 1 р/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 75 мкг/сут до 600 мкг/сут).

Каберголин относится к наиболее эффективным ингибиторам секреции пролактина; его назначают при неэффективности терапии бромокриптином и хинаголидом или при опухолевой ГП.

**Альтернативные ЛС при ГП неопухолевой природы:**

**А** Каберголин внутрь 0,125 мг 2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед).

**В случаях легкой и у части больных со среднетяжелой патологией возможно применение растительных препаратов:**

**С** Сухой экстракт плодов прутняка обыкновенного 3,2–4,8 мг (40 капель или 1 табл. 1 р/день) утром в течение 3 мес (табл. не следует разжевывать).

**При ГП опухолевой природы:**

**А** Каберголин внутрь 0,25 мг 2 р/нед (при необходимости доза ежемесячно увеличивается на 0,5 мг/нед до 4 мг/нед).

### Терапия КПК

**При всех формах ПМС** в качестве патогенетической терапии применяют монофазные КПК:

*Этинилэстрадиол/гестоден* внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3–6 мес **или**

*Этинилэстрадиол/дезогестрел* внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3–6 мес **или**

Этинилэстрадиол/диеногест *внутрь*  
30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го  
по 21-й день менструального цикла,  
3—6 мес **или**

Этинилэстрадиол/ципротерон  
*внутрь* 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го  
по 21-й день менструального цикла,  
3—6 мес.

## Терапия агонистами ГнРГ и эстрогенами

При тяжелых формах ПМС применяются агонисты ГнРГ:

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую  
ноздрю 3 р/сут со 2-го дня  
менструального цикла, 6 мес **или**

Гозерелин п/к в переднюю брюшную  
стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес **или**

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут,  
6 мес **или**

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут,  
6 мес.

Одновременно с агонистами ГнРГ на весь период лечения назначают эстрогены, позволяющие **уменьшить выраженность психовегетативных симптомов, снижение минеральной плотности костной ткани:**

Эстрадиол *внутрь* 2 мг 1 р/сут или  
гель, нанести на кожу живота либо  
ягодиц, 0,5—1 мг 1 р/сут или пласт-  
тырь, приклеить на кожу,  
0,05—0,1 мг 1 р/нед, 6 мес **или**

Эстрадиола валерат *внутрь* 2 мг  
1 р/сут, 6 мес **или**

Эстрогены конъюгированные *внутрь*  
0,625 мг 1 р/сут, 6 мес.

## Терапия антиэстрогенами

При циклической масталгии применяют антиэстрогены:

Тамоксифен *внутрь* 10 мг 1 р/сут,  
3—6 мес.

## Противовоспалительная терапия

При цефалгической форме ПМС в качестве симптоматической терапии назначают НПВС (за 2—3 дня до очередной менструации) или селективный агонист серотониновых (5HT<sub>1D/1B</sub>) рецепторов — золмитриптан:

Золмитриптан *внутрь* 2,5 мг 1 р/сут  
(при появлении боли), длительность  
терапии определяют индивидуально **или**

Диклофенак *внутрь* 50—100 мг  
1—2 р/сут, длительность терапии  
определяют индивидуально **или**

Ибупрофен *внутрь* 200—400 мг  
1—2 р/сут, длительность тера-  
пии определяют индивидуально **или**

Индометацин 25—50 мг 2—3 р/сут,  
длительность терапии определяют  
индивидуально **или**

Напроксен *внутрь* 250 мг 2 р/сут,  
длительность терапии определяют  
индивидуально.

## Терапия мочегонными ЛС

При отеочной форме ПМС эффективны мочегонные ЛС:

Спиронолактон *внутрь*  
25—100 мг/сут в 1—2 приема,  
3—6 мес.

❖ **Диклофенак** (Вольтарен) признан врачами всех специальностей золотым стандартом НПВС [Consilium Medicum 2004; 4 (2); Reumatizam 2000; 47 (2): 29—31]. Его преимуществами перед другими ЛС данной группы являются мощная противовоспалительная и выраженная анальгезирующая активность, благоприятное соотношение ингибирующего влияния на изоформы ЦОГ, высокая эффективность по всем зарегистрированным показаниям к применению, хорошая переносимость, разнообразие лекарственных форм, длительный (с 1974 г.) опыт применения в медицинской практике и выгодное отношение стоимости/рентабельности (cost-benefit) [Reumatizam. 2000; 47 (2): 29—31].

## Оценка эффективности лечения

Проводится по дневникам менструаций с ежедневной оценкой симптомов в баллах:

- 0 — симптомов нет;
- 1 — беспокоит слегка;
- 2 — беспокоит умеренно, но не нарушает повседневную жизнь;
- 3 — тяжелые симптомы, вызывающие обеспокоенность ими и/или их влиянием на повседневную жизнь.

Снижение в результате лечения интенсивности симптомов до 0—1 балла свидетельствует о правильности выбора терапии.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Левоноргестрел дает анаболический и незначительный андрогенный эффекты, это ЛС следует с осторожностью назначать пациенткам с признаками андрогенизации, метаболическими нарушениями, в частности при ожирении, а также женщинам старше 45 лет.

## Ошибки и необоснованные назначения

В случаях недостаточного обследования, недиагностированных соматических и психических заболеваний (см. «Дифференциальная диагностика») назначение терапии, направленной на уменьшение выраженности симптомов ПМС, не приведет к существенному улучшению состояния.

## Прогноз

Прогноз благоприятный.

## Литература

1. Комарова Ю.А. Предменструальный синдром у женщин переходного возраста: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1987.
2. Сметник В.П., Комарова Ю.А. *Акуш. гин.*, 1988; 3: 35—38.
3. Casper R.F., Hearn H.T. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 105—109.
4. Casson P., Halm P.M., van Vung D.A., Reid R.L. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 99—105.
5. Chandler M.H.H., Schuldheisz S., Phillips B.A., Muse K.N. *Pharma-cotherapy* 1997; 17: 224.
6. Frank R.T.I. *Arch Neurol Psychiatry* 1931; 36: 1053—1057.
7. Kendler K.S., Karkowski L.M., Corey L.A., et al. *Am. J. Psychiatry.* 1998; 155 (9): 1234—1240.
8. Keye W.R. In: I.S. Fraser, R.P.S. Jansen, R.A. Lobo, M. Whitehead, editors. *Estrogens and Progestogens.* 1998; 387—403.
9. Kraemer G.R., Kraemer R.R. *J. Women Health* 1998; 7 (7): 893—907.
10. Ramcharan S., Love E.J., Pick G.H., et al. *Year book of Obstet & Gynecol* 1993; 530—531.
11. Trott A., Trott E. *Del. Med. J.* 1996; 68 (7): 357—363.
12. Ugarriza D.N., Linger S., Obrlen S. *Nurse. Pract.* 1998; 23 (9): 40, 45, 49—52.



# Глава 53. Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела

## Указатель описаний ЛС

### Агонисты ГнРГ

Бусерелин	
Гозерелин	
Лейпрорелин	
Люкрин депо	983
Трипторелин	
Диферелин	951

### Гестагены

Дидрогестерон	
Дюфастон	953
Левоноргестрел	
Мирена	995
Линестрелон	
Норэтистерон	

### КПК

Этинилэстрадиол/гестоден	
Линдинет 20	977
Логест	981
Фемоден	1039
Этинилэстрадиол/дезогестрел	
Новинет	1002
Регулон	1016
Этинилэстрадиол/левоноргестрел	
Микрогинон	993
Триквилар	1033
Этинилэстрадиол/норгестимат	
Этинилэстрадиол/норэтистерон	
Этинилэстрадиол/ципротерон	
Диане-35	950

### ЛС с антигонадотропным действием

Гестринон	
Даназол	

### НПВС

Ацеклофенак	
Диклофенак	
Вольтарен	943
Ибупрофен	
Индометацин	
Кетопрофен	
Мелоксикам	
Мефенамовая кислота**	
Напроксен	
Пироксикам	
Сулиндак**	
Теноксикам	
Тиaproфеновая кислота**	
Фенилбутазон	
Фенопрофен**	

**Фолликулярная киста яичника (ФКЯ) и киста желтого тела (КЖТ)** — функциональные доброкачественные ретенционные образования яичников, возникающие вследствие накопления жидкости в фолликуле или желтом теле.

## Эпидемиология

ФКЯ и КЖТ в основном встречаются у женщин репродуктивного возраста, наиболее часто в возрасте 20—44 лет. Детальных эпидемиологических исследований не проводилось. Частота госпитализаций по поводу ФКЯ и КЖТ в США составляет 500 на 100 000 женщин ежегодно.

## Классификация

Выделяют ФКЯ и КЖТ с неосложненным и осложненным течением.

## Этиология и патогенез

Единая причина образования ФКЯ не определена.

### Факторы, предрасполагающие к развитию ФКЯ и КЖТ:

- курение (риск образования у курящих женщин в 2 раза выше, чем у некурящих);
- хронические стрессовые ситуации;
- инфекционные заболевания (особенно вирусной этиологии, чаще нейроинфекции).

Считается, что эти и другие факторы приводят к эндогенной стимуляции яичников и, как следствие, образованию функциональных кист.

## Клинические признаки и симптомы

Нередко ФКЯ и КЖТ протекают бессимптомно и выявляются лишь при гинекологическом обследовании.

**Общее состояние** женщины при неосложненном течении кист остается удовлетворительным, температура тела не повышается, клинический анализ крови остается без изменений.

**Менструальный цикл** чаще не нарушен, но могут отмечаться задержки менструаций или ациклические кровянистые выделения.

**Осложнениями ФКЯ и КЖТ** являются:

- разрыв кисты;
- перекрут кисты.

Чаще всего **разрыву** подвергается КЖТ, причем правого яичника. Провоцирует разрыв кисты, как правило, половой акт в период между 20-м и 26-м днем менструального цикла. Особенно высок риск у женщин с врожденным или приобретенным дефицитом факторов свертывания крови, а также у лиц, получающих антикоагулянты.

**Симптомы разрыва КЖТ** очень похожи на клинические проявления внематочной беременности:

- внезапная острая боль, часто сопровождающаяся головокружением или потерей сознания (при гемоперитонеуме);
- возможно развитие гиповолемии;
- повышение температуры тела и лейкоцитоз не характерны;
- при обильном кровотечении из разрыва кисты отмечается снижение гематокрита.

**Факторами, провоцирующими разрыв ФКЯ**, являются:

- травма;
- поднятие тяжести;
- занятие спортом;
- половой акт.

Для **разрыва ФКЯ** характерны:

- боль внизу живота (небольшое количество крови, попадающее в брюшную полость, и высокие концентрации простагландинов в содержимом кисты вызывают слабо или умеренно выраженную боль);
- симптомы раздражения брюшины;
- в отсутствие нарушений в системе гемостаза гемоперитонеум не возникает.

**Клинические проявления перекрута кисты:**

- сильные боли внизу живота, возникающие при физической нагрузке или половом акте;
- симптомы раздражения брюшины;
- тошнота, рвота;
- ортостатический коллапс (часто);

- повышение температуры тела;
- лейкоцитоз и повышенная СОЭ (в клиническом анализе крови).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ФКЯ и КЖТ устанавливают на основании данных гинекологического осмотра и УЗИ.

**При бимануальном исследовании** выявляется образование округлой формы, плотноэластичной консистенции, подвижное, безболезненное при пальпации, расположенное справа или слева от матки. ФКЯ могут быть различного диаметра, как правило, менее 8 см. Диаметр КЖТ обычно более 3 см.

**Трансвагинальное УЗИ** органов малого таза является надежным методом диагностики ФКЯ и КТЯ:

- при **ФКЯ** выявляют тонкостенное жидкостное образование;
- **КЖТ** определяется как жидкостное образование «сетчатой» структуры, которая может занимать как часть, так и всю полость кисты.

**Рекомендуемые исследования при осложненном течении ФКЯ или КЖТ:**

- бимануальное исследование;
- клинический анализ крови;
- определение уровня  $\beta$ -ХГ в сыворотке крови (для исключения беременности);
- трансвагинальное УЗИ органов малого таза.

**Диагностические критерии** осложненной кисты:

- болезненность в проекции кисты или наличие перитонеальных симптомов при пальпации живота;
- наличие болезненного образования округлой или неправильной формы, плотно- или мягкоэластичной консистенции (по данным бимануального исследования), болезненность при пальпации заднего свода влагалища и смещении шейки матки;
- свободная жидкость (кровь) в брюшной полости на фоне типичных признаков функциональной кисты (по данным трансвагинального УЗИ).

## Дифференциальный диагноз

При неосложненном течении ФКЯ и КЖТ следует дифференцировать между собой и от других кист яичников (паровариальная или эндометриоидная киста), а также от доброкачественных и злокачественных кистом яичников. Дифференциальную диагностику проводят на основании ультразвуковых признаков, характерных для кистозного образования каждого типа.

При осложнениях ФКЯ и КЖТ необходимо исключить другие заболевания, сопровождающиеся симптомами острого живота (аппендицит, воспалительные заболевания органов малого таза). При разрыве КЖТ необходимо прежде всего исключить внематочную беременность.

## Клинические рекомендации

ФКЯ и КЖТ нередко исчезают без лечения.

При неосложненном течении и небольших размерах кист (менее 4 см в диаметре) в отсутствие нарушений менструального цикла возможно наблюдение в течение 3 месяцев.

При осложненном течении в остром периоде рекомендуется:

- постельный режим;
- холод на низ живота;
- в/в введение изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы.

## Оперативное лечение

Показания к оперативному вмешательству (лапароскопия или лапаротомия):

- гемоперитонеум при разрыве кисты;
- перекрут кисты;
- уменьшение размеров кисты менее чем в 2 раза через 3 месяца после начала фармакотерапии.

## Противовоспалительная терапия

При осложненном течении ФКЯ и КЖТ в острый период назначают НПВС:

**D** Ацеклофенак внутрь 100 мг 2–3 р/сут, 2–3 сут **или**

Диклофенак внутрь 100 мг 2–3 р/сут, 2–3 сут, или в/м 75 мг 2–3 р/сут, 2–3 сут, или свечи ректальные 50–100 мг 2–3 р/сут, 2–3 сут **или**

Ибупрофен внутрь 200–600 мг 1–2 р/сут, 2–3 сут **или**

Индометацин внутрь 25 мг 2–4 р/сут, 2–3 сут или свечи ректальные 50–100 мг 2–4 р/сут, 2–3 сут **или**

Кетопрофен внутрь 50 мг 1–3 р/сут, 2–3 сут, или в/м 100 мг 1–3 р/сут, или свечи ректальные 100 мг 3 р/сут, 2–3 сут **или**

Мелоксикам внутрь 7,5–15 мг 1–2 р/сут, 2–3 сут **или**

Мефенамовая кислота внутрь 500 мг 3–4 р/сут, 2–3 сут **или**

Напроксен внутрь 250 мг 1–3 р/сут, 2–3 сут **или**

Пироксикам внутрь 10–20 мг

1–3 р/сут, 2–3 сут или свечи ректальные 10–20 мг 1–3 р/сут, 2–3 сут **или**

Сулиндак внутрь 200 мг 1–2 р/сут, 2–3 сут **или**

Теноксикам внутрь 20 мг 1–3 р/сут, 2–3 сут **или**

Тиaproфеновая кислота внутрь 100–300 мг 1–3 р/сут, 2–3 сут **или**

Фенилбутазон внутрь 200 мг 1–2 р/сут, 2–3 сут **или**

Фенопрофен внутрь 200 мг 1–2 р/сут, 2–3 сут.

## Гормональная терапия

После исчезновения боли и нормализации общего состояния назначают ЛС, направленные на выключение функции яичников. Как правило, 3–6-месячный курс терапии высокодозированными КПК эффективен для лечения как ФКЯ, так и КЖТ (кроме того, прием этих ЛС снижает риск возникновения таких кист в последующем):

**C** Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3–6 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3–6 мес **или**

Этинилэстрадиол/левоноргестрел  
внутри 50 мкг/250 мкг 1 р/сут  
с 5-го по 25-й день менструального  
цикла, 3—6 мес **или**

Этинилэстрадиол/норгестимат  
внутри 35 мкг/250 мкг 1 р/сут  
с 5-го по 25-й день менструального  
цикла, 3—6 мес **или**

Этинилэстрадиол/норэтистерон  
внутри 50 мкг/1 мг 1 р/сут  
с 5-го по 25-й день менструального  
цикла, 3—6 мес **или**

Этинилэстрадиол/ципротерон  
внутри 35 мкг/2 мг 1 р/сут  
с 5-го по 25-й день менструального  
цикла, 3—6 мес.

**При КЖТ** эффективно применение гестагенов:

**Д** Дидрогестерон внутри 10—20 мг  
1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального  
цикла, 3—6 мес **или**

Левоноргестрел внутри 30 мкг 1 р/сут  
с 5-го по 25-й день менструального  
цикла, 3—6 мес **или**

Линестренол внутри 500 мкг 1 р/сут  
с 5-го по 25-й день менструального  
цикла, 3—6 мес **или**

Норэтистерон внутри 5 мг 1 р/сут  
с 5-го по 25-й день менструального  
цикла, 3—6 мес.

**При тяжелом течении**, не требующем оперативного вмешательства, частых рецидивах кист показано назначение ЛС, обладающих антигонадотропным действием:

**Д** Бусерелин, спрей, 150 мкг в каждую  
ноздрю 3 р/сут со 2—4-го дня  
менструального цикла, 3—6 мес **или**

Гестринон внутри 2,5 мг 2 р/нед  
непрерывно со 2—4-го дня менструального  
цикла, 6—8 мес **или**

Гозерелин п/к в переднюю брюшную  
стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут  
со 2—4-го дня менструального цикла,  
3—6 мес **или**

Даназол внутри 100—200 мг 1 р/сут  
непрерывно со 2—4-го дня  
менструального цикла, 6—8 мес  
**или**

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут  
со 2—4-го дня менструального цикла,  
3—6 мес **или**

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут  
со 2—4-го дня менструального цикла,  
3—6 мес.

**При неосложненных кистах** диаметром более 4 см, нарушениях менструального цикла (задержки менструаций или ациклические кровянистые выделения) назначают КПК или гестагены по схемам, приведенным выше (длительность лечения обычно составляет 3 месяца).

## Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности лечения кисты в остром периоде основана на динамике болевого синдрома, а в последующем определяется динамикой размеров кисты по данным бимануального исследования и УЗИ органов малого таза. Для оценки эффективности терапии необходимо проводить УЗИ органов малого таза в первую фазу менструального цикла ежемесячно в течение 3 месяцев.

При рецидивирующем осложненном течении ФКЯ и КЖТ в отсутствие эффекта от проводимой фармакотерапии показано выполнение лапароскопии для исключения эндометриоза, воспалительных заболеваний, способствующих постоянной эндогенной стимуляции яичников.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочными эффектами в случае применения **НПВС** являются тошнота, рвота, анорексия, метеоризм, запоры, диарея, редко эрозивно-язвенные поражения желудка и кишечника. Возможно возникновение головокружения, головной боли и бессонницы.

На фоне приема **КПК** могут отмечаться тошнота, рвота, субфебрилитет, нарушение функции печени, болезненность и увеличение молочных желез, головные боли, гиперпигментация кожи, ухудшение переносимости контактных линз, отечность, депрессия, изменение либидо, гиперкоагуляция.

При использовании **гестагенов** нередко отмечаются тошнота, рвота, вздутие живота, увеличение молочных желез, отечность, депрессия, головные боли. При длительном использовании гестагенов с андрогенной активностью (левоноргестрел, норэтистерон) возможно усиление роста волос на теле, угревая сыпь, повышенная жирность кожи.

На фоне применения **агонистов ГнРГ** возникает медикаментозная менопауза: отсутствуют менструации, появляются приливы, повышенная потливость, изменяется либидо, возможны головные боли, депрессия, сухость влагалища.

На фоне применения **ЛС с антигонадотропным действием** возможны отсутствие менструаций, приливы, повышенная потливость, изменение либидо, головные боли, депрессия, увеличение массы тела, отечность, угревая сыпь, усиленный рост волос на теле и повышенная жирность кожи.

## Ошибки и необоснованные назначения

При осложненных ФКЯ предпочтительнее назначение парентеральных форм НПВС.

Лечение рецидивирующих осложненных кист яичников следует начинать с КПК и лишь при неэффективности этих средств применять ЛС с антигонадотропным действием и агонисты ГнРГ.

## Прогноз

Прогноз благоприятный. При неосложненном течении как ФКЯ, так и КЖТ исчезает через 4—8 недель, при осложненном течении — через 2—3 месяца приема КПК.

Своевременная и адекватная терапия ФКЯ в остром периоде, как правило, способствует быстрому исчезновению болей (в течение нескольких часов или 1—2 суток).

## Литература

1. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3-е изд., стереотип. М.: Медицинское информационное агентство, 2002.*
2. Grimes D.A., Hughes J.M. *Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalization of women with functional ovarian cysts in the United States. Obstet. Gynecol. 1989; 73: 1037—1039.*
3. Hallatt J.G., Steel C.H., Snyder M. *Ruptured corpus luteum with hemoperitoneum: a study of 173 surgical cases. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 139: 6.*
4. Holt V.L., Daling J.R., McKnight B., et al. *Functional ovarian cysts in relation to use of monophasic and triphasic oral contraceptives. Obstet. Gynecol. 1992; 79: 529—533.*

# Глава 54. Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде

## Указатель описаний ЛС

### $\alpha_1$ -адреноблокаторы

Тамсулозин  
Теразозин

### $\alpha_1$ -адреномиметики

Мидодрин

### Антидепрессанты

Сертралин  
Тианептин  
Флуоксетин  
Циталопрам

### Препараты для местного применения

Гели, восполняющие  
влагалищный секрет  
Монтавит гель . . . . .996

### ЛС, улучшающие микроциркуляцию

Пентоксифиллин

### М-, Н-холиномиметики

Дистигмина бромид

### М-холинолитики

Оксибутинин  
Толтеродин  
Троспия хлорид

### Ноотропные ЛС

Пирацетам

### НПВС

Диклофенак  
Вольтарен . . . . .943

Ибупрофен  
Индометацин  
Напроксен

### Эстрогены

Эстриол

**Урогенитальные расстройства (УГР) в климактерическом периоде** — симптомокомплекс вторичных осложнений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогенозависимых тканях и структурах нижней трети мочепоолового тракта: мочевом пузыре, мочеиспускательном канале (уретре), влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна.

**Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП)** — состояние, характеризующееся непроизвольными сокращениями детрузора во время его заполнения, которые могут быть как спонтанными, так и спровоцированными.

**Императивный позыв к мочеиспусканию** — появление сильного, неожиданно возникшего позыва к мочеиспусканию, который в случае невозможности его реализации приводит к недержанию мочи (императивное, или ургентное, недержание мочи).

**Истинное недержание мочи (НМ) при напряжении (так называемое стрессовое недержание мочи<sup>1</sup>)** — непроизвольная потеря мочи, связанная с физическим напряжением, объективно доказуемая и вызывающая социальные или гигиенические проблемы.

## Эпидемиология

УГР встречаются у 30% женщин, достигших возраста 55 лет, и у 75% женщин, достигших возраста 70 лет. 70% женщин с ГАМП отмечают наличие взаимосвязи между появлением УГР и наступлением климактерического периода.

<sup>1</sup> В последнее время данный термин стал широко использоваться в периодической медицинской литературе, что связано с заимствованием из англоязычной литературы термина stress incontinence. Однако с точки зрения патофизиологии термин «стрессовое недержание мочи» является безграмотным, т.к. в данном случае речь идет не о стрессе (стресс: англ. stress, напряжение, стресс — состояние напряжения реактивности организма, возникающее у человека при действии чрезвычайных или патологических раздражителей и проявляющееся адаптационным синдромом [Энциклопедический словарь медицинских терминов: В 3 тт. М.: Советская энциклопедия, 1984; 3: 156]), а всего лишь о физическом напряжении, возникающем при кашле, смехе и т.п. (Примеч. ред.)

К специфическим факторам риска развития УГР в климактерическом периоде относятся:

- дефицит эстрогенов;
- наследственная предрасположенность (при различных видах НМ).

## Классификация

Единой классификации УГР не существует. По степени тяжести выделяют:

- УГР легкого течения;
- УГР среднетяжелого течения;
- тяжелые УГР.

## Этиология и патогенез

В основе развития УГР в климактерическом периоде лежит дефицит половых гормонов и прежде всего эстрогенов.

Доказано, что рецепторы к эстрогенам, андрогенам и прогестерону имеются практически во всех структурах урогенитального тракта, таких как:

- нижняя треть мочеоточников;
- мочевого пузыря;
- мышечный слой сосудистых сплетений мочеиспускательного канала и уретелий;
- матка;
- мышцы и эпителий влагалища;
- сосуды влагалища;
- мышцы тазового дна и связочный аппарат малого таза.

Распределение их не везде одинаково, а плотность значительно ниже, чем в эндометрии.

Одновременное развитие атрофических процессов, связанных с прогрессирующим дефицитом эстрогенов в этих тканях, обуславливает столь частое сочетание симптомов атрофии влагалища (АВ) и цистоуретрита у большинства пациенток.

### Основные звенья патогенеза УГР:

- нарушение пролиферации эпителия влагалища и мочеиспускательного канала, уменьшение синтеза гликогена, изменение характера влагалищного секрета (исчезновение *Lactobacillus*, повышение pH), возможное присоединение вторичной инфекции;

- нарушение кровоснабжения стенки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, стенки влагалища, развитие ишемии детрузора, мочеиспускательного канала, влагалища, уменьшение транссудации;
- нарушения синтеза и обмена коллагена в связочном аппарате малого таза, деструктивные изменения в нем, потеря эластичности, ломкость. Как следствие — опущение стенок влагалища и нарушение подвижности и положения мочеиспускательного канала, развитие НМ при напряжении;
- уменьшение количества  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов в мочеиспускательном канале, шейке и дне мочевого пузыря;
- изменение чувствительности мускариновых рецепторов к ацетилхолину, снижение чувствительности миофибрилл к норадреналину, уменьшение объема мышечной массы и сократительной активности миофибрилл, их атрофия.

Сочетание указанных изменений приводит к развитию симптомов АВ, цистоуретрита, НМ при напряжении и ГАМП.

## Клинические признаки и симптомы

В клинической картине УГР в климактерическом периоде выделяют:

- симптомы, связанные с АВ;
- расстройства мочеиспускания.

### Симптомы, связанные с АВ:

- сухость, зуд, жжение во влагалище;
- диспареуния (болезненность при половом акте);
- рецидивирующие выделения из влагалища;
- контактные кровянистые выделения;
- опущение передней и задней стенок влагалища.

### Расстройства мочеиспускания включают:

- поллакиурию (мочеиспускание более 6 раз в сутки);
- никтурию (преобладание ночного диуреза над дневным);
- цисталгию (частые, болезненные мочеиспускания в отсутствие объективных признаков поражения мочевого пузыря);

Таблица 54.1. Индекс состояния влагилица

ИСВ	Эластичность	Транссудат	pH	Состояние	Влажность эпителия
1 балл — высшая степень атрофии	Отсутствует	Отсутствует	Более 6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла — выраженная атрофия	Слабая	Скудный поверхностный, желтый	5,6—6	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3 балла — умеренная атрофия	Средняя	Поверхностный, белый	5,1—5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4 балла — незначительная атрофия	Хорошая	Умеренный, белый	4,7—5	Нерыхлый, тонкий эпителий	Умеренная
5 баллов — норма	Отличная	Достаточный белый	Менее 4,6	Нормальный эпителий	Нормальная

- НМ при напряжении;
- императивные позывы к мочеиспусканию;
- императивное НМ.

#### Характерные симптомы ГАМШ:

- поллакиурия;
- никтурия;
- императивные позывы к мочеиспусканию и/или императивное НМ.

У 78% пациенток симптомы АВ сочетаются с расстройствами мочеиспускания.

При легкой степени УТР симптомы АВ сочетаются с поллакиурией, никтурией, цисталгией.

К УТР средней степени тяжести относятся состояния, при которых сочетаются симптомы АВ, цистоуретрита и истинного НМ при напряжении.

Тяжелая степень УТР характеризуется сочетанием симптомов АВ, цистоуретрита, истинного НМ при напряжении и/или императивного НМ.

#### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В диагностике АВ помимо характерных клинических симптомов важное значение имеют:

- pH влагилицного содержимого, равное 6—7;
- истончение слизистой оболочки влагилица с неравномерной окраской раствором Люголя, обширная капиллярная сеть в подслизистой основе (по данным кольпоскопии);
- индекс состояния влагилица (ИСВ) (табл. 54.1).

При диагностике нарушений мочеиспускания используют:

- 5-балльную шкалу D. Barlow (для определения интенсивности поллакиурии, никтурии, цисталгии):
  - 1 балл — минимальные нарушения, не влияющие на повседневную жизнь;
  - 2 балла — дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь;
  - 3 балла — умеренные нарушения;
  - 4 балла — выраженные нарушения;
  - 5 баллов — крайне выраженные нарушения;
- дневники мочеиспускания (оценивают частоту поллакиурии, никтурии, подтекание мочи при напряжении или императивных позывах к мочеиспусканию);
- комплексное уродинамическое исследование (оценивается физиологический



и цистометрический объем мочевого пузыря, максимальная скорость потока мочи, максимальное давление в мочеиспускательном канале, индекс сопротивления мочеиспускательного канала, наличие или отсутствие внезапных подъемов давления мочеиспускательного канала и детрузора).

## Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику УГР со следующими заболеваниями и состояниями:

- неспецифическими и специфическими вагинитами;
- бактериальными циститами, бактериурией;
- внутрипузырной обструкции, вызванной органическими причинами;
- заболеваниями, приводящими к нарушению иннервации мочевого пузыря:
  - сахарный диабет;
  - энцефалопатии различной этиологии;
  - заболевания позвоночного столба и спинного мозга;
  - болезнь Альцгеймера;
  - болезнь Паркинсона;
  - нарушения мозгового кровообращения.

## Клинические рекомендации

Выбор схемы лечения зависит от преобладания тех или иных клинических проявлений и их сочетания с различными видами НМ.

**ЗГТ является основой лечения УГР.**

Схемы лечения подбирают индивидуально, с учетом показаний и противопоказаний, стадии климактерического периода, типа наступления менопаузы (хирургическая или естественная).

Комплексное лечение различных расстройств мочеиспускания помимо ЗГТ включает применение различных ЛС, оказывающих селективное действие на М-холино- и  $\alpha$ -адренорецепторы мочевого тракта.

## Заместительная гормональная терапия

**Продолжительность системной ЗГТ при УГР составляет 5—7 лет.**

### Основные принципы ЗГТ:

- используются лишь натуральные эстрогены и их аналоги. Доза эстрогенов небольшая и соответствует таковой в ранней и средней фазе пролиферации у молодых женщин;
- обязательное сочетание эстрогенов с прогестагенами (при сохраненной матке) предотвращает развитие гиперплазии эндометрия;
- все женщины должны быть информированы о возможном влиянии кратковременного и длительного дефицита эстрогенов на организм. Следует также информировать женщин о положительном влиянии ЗГТ, противопоказаниях и побочных эффектах ЗГТ;
- для обеспечения оптимального клинического эффекта с минимальными побочными реакциями крайне важно определить наиболее приемлемые оптимальные дозы, типы и пути введения гормональных ЛС.

Существуют **3 основные режима ЗГТ:**

- монотерапия эстрогенами или гестагенами;
- комбинированная терапия (эстроген-гестагенные ЛС) в циклическом режиме;
- комбинированная терапия (эстроген-гестагенные ЛС) в монофазном непрерывном режиме.

В дополнение или как альтернатива системной ЗГТ может проводиться **местная терапия эстрогенами:**

*Эстриол, крем или свечи, во влагалище  
0,25—1 мг через сутки, 3 мес, затем  
2 р/нед постоянно.*

Противопоказаний к местной терапии эстрогенами нет, данное лечение при необходимости может проводиться пожизненно.

## Терапия ЛС, напрямую влияющими на функциональное состояние мочевого пузыря и мочеиспускательного канала

**М-холинолитики** дают спазмолитический эффект, нормализуют тонус мочево-

го пузыря и мочеиспускательного канала, применяются при симптомах ГАМП. Длительность лечения устанавливают индивидуально:

Оксибутинин внутрь до еды 5 мг  
1—3 р/сут, 1—12 мес **или**  
Толтеродин внутрь 2 мг 2 р/сут,  
1—12 мес **или**  
Троspия хлорид внутрь 5—15 мг/сут  
в 2—3 приема, 1—12 мес.

**α<sub>1</sub>-адреноблокаторы** показаны при инфравезикальной обструкции и нестабильности мочеиспускательного канала:

Тамсулозин внутрь после завтрака  
0,4 мг 1 р/сут, 1—12 мес **или**  
Теразозин внутрь перед сном 1—10 мг<sup>1</sup>  
1 р/сут, 1—12 мес.

**α<sub>1</sub>-адреномиметики** повышают тонус мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря, применяются для лечения НМ при напряжении:

Мидодрин внутрь 2,5 мг 2 р/сут,  
1—2 мес.

**М-, Н-холиномиметики** повышают тонус мочевого пузыря, назначаются при гипо- и атонии детрузора:

Дистигмина бромид внутрь за 30 мин  
до завтрака 5—10 мг 1 р/сут,  
длительность лечения определяют  
индивидуально.

<sup>1</sup> Терапию теразозином начинают с дозы 1 мг/сут, при необходимости ее постепенно повышают. (Примеч. ред.)

## Другие ЛС, применяемые в комплексной терапии урогенитальных расстройств

В комплексной терапии различных видов НМ применяют также ЛС, улучшающие микроциркуляцию, ноотропные ЛС, антидепрессанты и НПВС (при симптомах ГАМП, особенно в сочетании с АВ):

Пентоксифиллин внутрь 100—400 мг  
2—3 р/сут, 1—3 мес

±

Пирацетам внутрь 400—800 мг  
3 р/сут, 1—3 мес

±

Сертралин внутрь 50 мг 1 р/сут,  
1—3 мес **или**

Тианептин внутрь 12,5 мг 2—3 р/сут,  
1—3 мес **или**

Флуоксетин внутрь утром  
20—40 мг/сут, 1—3 мес **или**

Циталопрам внутрь 10—20 мг 1 р/сут,  
1—3 мес

±

Диклофенак натрия внутрь, начальная  
доза 50—100 мг/сут за 1—2 приема  
**или**

Ибупрофен внутрь 200—400 мг  
1—2 р/сут, 1—3 мес **или**

Индометацин внутрь по 25—50 мг  
2—3 р/сут, 1—3 мес

**или**

Напроксен внутрь 250 мг 2 р/сут,  
1—3 мес.

❖ Согласно результатам мета-анализа почти 300 рандомизированных и обсервационных исследований, применение низких доз диклофенака не ассоциируется с повышенным риском диспепсии [Arthritis Rheum. 2003 Aug 15; 49 (4): 508—518]. Результаты другого мета-анализа свидетельствуют, что по показателю желудочно-кишечной безопасности диклофенак в дозах, оказывающих противовоспалительный эффект, уступает только низким (анальгезирующим) дозам ибупрофена [Br ed J. 1996; 312: 1563—1566]. Частота язвенных осложнений при длительном (более 6 месяцев) лечении диклофенаком не отличалась от таковой при лечении селективным ингибитором ЦОГ-2 целекоксибом [Age and Ageing. 2004; 33: 100—104]. При применении диклофенака в отличие от селективных ингибиторов ЦОГ-2 не выявлено повышенного риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений и кардиоваскулярной смертности.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают по динамике клинических проявлений и данных обследования (через 3 месяца):

- дневник мочеиспускания;
- количество баллов по шкале D. Barlow;
- ИСВ;
- кольпоскопическое исследование;
- комплексное уродинамическое исследование (через 3 и 6 месяцев лечения).

## Побочные эффекты лечения

Зависят от вида применяемых ЛС и относятся к побочным действиям каждого конкретного ЛС.

Побочные эффекты конкретных ЛС подробно описаны в I разделе этой книги.

## Ошибки и необоснованные назначения

Неправильная оценка причин заболевания, недооценка роли дефицита эстрогенов приводят к неэффективности лечения и рецидиву всех симптомов УГР.

## Прогноз

При правильном подборе терапии прогноз благоприятный.

## Литература

1. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климатерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия): Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1998.
2. Гаджиева З.К. Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климатерии: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2001.
3. Зайдиева Я.З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе: Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1997.
4. Bachman G.A. *Maturitas* 1995; 22 (Suppl.): 155.
5. Barlow D.H. *Towards better recognition of urogenital aging. Swizerland* 1995.
6. Steers W.D. *Overactive bladder (OAB): What We Thought We Knew and What We Know Today. Europ. Urology. Supp.* 2002; 1 (4): 3–10.

# Глава 55. Гинекологические заболевания

<b>Бактериальный вагиноз</b> .651
<b>Урогенитальный кандидоз</b> .....657
<b>Генитальный герпес</b> ....677
<b>Папилломавирусная инфекция половых органов</b> .....682
<b>Урогенитальный микоплазмоз</b> .....687
<b>Урогенитальный хламидиоз</b> .....692
<b>Экзо- и эндоцервициты</b> .....705
<b>Эндометриоз шейки матки</b> .....718
<b>Воспалительные заболевания органов малого таза</b> .....724

Инфекционно-воспалительные заболевания половых органов занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости (60—65%). Скачкообразный рост заболеваемости в России за последние годы связан с увеличением миграции населения, урбанизацией, повышением сексуальной активности населения, проведением синдромальной терапии без этиологической диагностики, самолечением.

Подавляющее большинство больных с генитальными инфекциями — женщины репродуктивного периода, причем три четверти из них — в возрасте от 15 до 25 лет.

На сегодняшний день инфекционные заболевания женских половых органов отличаются смешанной этиологией, стертой или бессимптомной клинической картиной, высокой частотой микстинфекций и склонностью к рецидивированию.

Осложнения, связанные с инфекциями половых органов, многочисленны и разнообразны, среди них: бесплодие, фоновые и предраковые заболевания шейки матки, внематочная беременность, хроническая тазовая боль, инфекционные осложнения после оперативных вмешательств.

Знание эпидемиологии, патогенеза, клинической картины и методов лабораторной диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний способствует их своевременному выявлению, эффективному лечению и профилактике осложнений.

# Бактериальный вагиноз

## Указатель описаний ЛС

### Антисептические ЛС

Повидон-йод	
Вокадин	.....942
Йодоксид	.....963
Хлоргексидин	
Гексикон	.....945

### Комбинированные ЛС с противогрибковым и антибактериальным действием

Метронидазол/миконазол	
Нео-Пенотран	.....1001
Неомицин/полимиксин В/нистатин	
Полижинакс	.....1014
Нистатин/нифурател	
Макмирор Комплекс	.....988
Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон	
Тержинан	.....1030

### ЛС, нормализующие микрофлору

Бифидобактерии бифидум	
Лактобактерии ацидофильные	

### НПВС для местного применения

Бензидамин	
Тантум роза	.....1028

### Противомикробные ЛС

Клиндамицин	
Клиндацин	.....975
Метронидазол	
Орнидазол	
Тинидазол	

Клинические рекомендации	.....651
Бактериальный вагиноз у небеременных женщин	.....652
Бактериальный вагиноз и беременность	.....652

**Бактериальный вагиноз (БВ)** — общий инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа, характеризующийся чрезмерно высокой концентрацией облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и резким снижением или отсутствием *Lactobacillus* spp. в отделяемом влагалища.

## Эпидемиология

Инфекционные поражения влагалища относятся к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Среди них одно из ведущих мест принадлежит БВ. По данным различных авторов, на долю БВ приходится от  $1/3$  до  $1/2$  всех вульвовагинальных инфекций.

## Классификация

Различают 2 клинические формы заболевания:

- бессимптомное течение;
- клинически проявляющееся заболевание.

## Этиология и патогенез

Микрофлора влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста включает в себя грамположительные, грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы. При этом в микробиоценозе преобладают *Lactobacillus* spp., продуцирующие  $H_2O_2$ , на долю которых приходится 95—98% всей микрофлоры влагалища.

Известно, что в норме влагалищное содержимое имеет кислую реакцию (рН 3,8—4,5), что объясняется наличием молочной кислоты, образующейся в результате расщепления гликогена эпителия влагалища в процессе жизнедеятельности *Lactobacillus* spp. Такое значение рН препятствует чрезмерному росту других микроорганизмов, которые входят в микробиоценоз влагалища.

БВ можно рассматривать как синдром с полимикробной этиологией.

Основная роль в возникновении этого заболевания отводится нарушениям микробиотоза влагалища, которые возникают в ответ на воздействие различных неблагоприятных факторов:

- гормональные сдвиги (нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, недостаточность лютеиновой фазы, эстрогендефицитные состояния);
- применение антибиотиков;
- снижение иммунной реактивности организма;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- патология шейки матки и др.

В результате воздействия этих факторов количество *Lactobacillus* spp. резко уменьшается (вплоть до полного исчезновения), во влагалищном отделяемом начинает преобладать *Gardnerella vaginalis*. При изменении pH влагалищного отделяемого (за счет уменьшения количества *Lactobacillus* spp. и увеличения количества *G. vaginalis*) создаются условия для размножения во влагалище анаэробов (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp.). Анаэробы, в свою очередь, декарбоксилируют аминокислоты, увеличивая тем самым концентрацию аминов во влагалищном секрете, которые также способствуют увеличению pH и придают влагалищным выделениям неприятный запах.

## Клинические признаки и симптомы

**Основное клиническое проявление БВ** — обильные выделения из половых путей белого или серого цвета (бели) с неприятным запахом, который может усиливаться/появляться после полового акта или во время менструации. Количество белей варьирует от умеренного до весьма обильного.

Длительность существования этих выделений может исчисляться годами. При прогрессирующем течении выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, пеня-

щимися, слегка тягучими и липкими, равномерно распределяются по стенкам влагалища.

Такие клинические проявления, как зуд, дизурия, диспареуния, встречаются реже или могут отсутствовать.

БВ с клиническими проявлениями часто сочетается с доброкачественными новообразованиями шейки матки и характеризуется рецидивирующим течением.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

### Диагностические критерии БВ:

- гомогенные выделения из половых путей;
  - обнаружение в мазках, окрашенных по Граму, «ключевых» клеток (эпителиальные клетки влагалища, покрытые бактериями);
  - положительный аминотест (появление запаха тухлой рыбы после добавления к влагалищному отделяемому 10% раствора КОН);
  - pH влагалищного содержимого более 4,5.
- Диагноз БВ является достоверным при наличии трех из вышеперечисленных критериев.

## Дифференциальный диагноз

Следует проводить дифференциальную диагностику БВ со следующими заболеваниями:

- неспецифическими вагинитами;
- урогенитальным кандидозом;
- трихомониазом;
- гонореей;
- атрофическим вагинитом (вагинальная атрофия) и др.

## Клинические рекомендации

### Основные задачи фармакотерапии БВ:

- ликвидация условно-патогенных микроорганизмов и анаэробов;
- восстановление нормального микробиотоза влагалища;

- предупреждение развития суперинфекции (грибы, энтеробактерии и др.).

## Бактериальный вагиноз у небеременных женщин

### Антимикробная терапия

Для ликвидации условно-патогенных микроорганизмов и анаэробов можно назначать как ЛС для местного применения, так и системные противомикробные ЛС:

*Клиндамицин во влагалище 100 мг (1 свеча) на ночь, 3 сут, или 5 г 2% крема на ночь, 6 сут, или внутрь 300 мг 2 р/сут, 7 сут **или***

*Метронидазол во влагалище 1 свеча 2 р/сут, 5 сут, или 5 г 0,75% геля на ночь, 5 сут, или внутрь 500 мг 2 р/сут, 7 сут **или***

*Метронидазол/миконазол во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут **или***

*Нифурател/нистатин во влагалище 1 свеча на ночь, 8 сут **или***

*Орнидазол внутрь 500 мг 2 р/сут, 7 сут **или***

*Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 6—12 сут **или***

*Тинидазол внутрь 2 г, однократно.*

**В случае подозрения на смешанную инфекцию до идентификации возбудителя целесообразно местно применять антисептические средства:**

*Повидон-йод во влагалище 1 свеча 0,2 г 2 р/сут, 7 дней или 1 свеча 1 р/сут, 14 дней **или***

*Хлоргексидин во влагалище 1 свеча 0,016 г 2 р/сут, 7—10 дней.*

### Нормализация микрофлоры влагалища

ЛС, нормализующие микрофлору влагалища, назначают после окончания курса антибактериальной терапии:

*Бифидобактерии бифидум во влагалище 1 свеча на ночь, 10 сут **или***

*Лактобактерии ацидофильные во влагалище 1 свеча на ночь, 10 сут.*

## Бактериальный вагиноз и беременность

Особенности лечения БВ при беременности описаны в соответствующей главе.

■ *См. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный вагиноз и беременность».*

## Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают через 7—14 суток после окончания фармакотерапии по следующим критериям:

- отсутствие клинических проявлений;
- отрицательные результаты лабораторных исследований (см. «*Диагноз и рекомендуемые клинические исследования*»).

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение метронидазола может приводить к появлению диспепсии, тошноты, рвоты, болей в эпигастральной области.

Побочным эффектом применения клиндамицина может быть диарея.

## Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие подходы:

- одновременное назначение противомикробных ЛС для местного и системного применения;
- применение в качестве монотерапии ЛС, нормализующих микрофлору;
- применение комбинированного ЛС неомицин/полимиксин В/нистатин (неэффективен в отношении анаэробного компонента микрофлоры влагалища).

## Прогноз

Прогноз благоприятный.

**Литература**

1. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз. *Акуш. гин.*, 1995; 6: 13—16.
2. Байрамова Г.Р. Клинические особенности и эффективность различных методов терапии бактериального вагиноза: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1996.
3. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбиозах. М., 1999.
4. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. Пер. с англ. М.: Медицина, 1991; 1: 656.
5. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Студеная Л.Б. Вагиниты. *Вестн. акуш. гин.*, 1992; 4: 35—43.
6. Муравьева В.В. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1997.
7. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза. *Рус. мед. журн.*, 2002; 18: 795—797.
8. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am. J. Med.* 1983; 1: 14—22.
9. Boeke A.J., Dekker J.H., et al. Effect of lactic acid suppositories compared with oral metronidazole and placebo in bacterial vaginosis: a randomised clinical trial. *Genitourin. Med.* 1993; 5: 388—392.





## Макмирор Комплекс — препарат выбора для рациональной терапии инфекционных вульвовагинитов<sup>1</sup>

Проблема совершенствования медицинской помощи женщинам с нарушениями в репродуктивной системе, вызванными генитальной инфекцией, является важнейшей медицинской проблемой, актуальность которой обусловлена высоким уровнем и постоянным ростом заболеваемости, хроническим течением инфекционного процесса и большой частотой рецидивов.

Высокий процент рецидивов обусловлен тем обстоятельством, что проводимая антибиотикотерапия, ликвидируя патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, одновременно угнетает и препятствует росту и быстрому восстановлению нормальной микрофлоры влагалища.

Широкое использование различных новейших антибиотиков способствовало увеличению частоты развития дисбактериоза влагалища и различных дисбиотических состояний как осложнений этой терапии. В свою очередь, развитие дисбактериоза приводит к уменьшению количества лакто- и бифидобактерий, снижению кислотности влагалищной среды, нарушению физиологических механизмов защиты и как результат — к резкому увеличению числа рецидивов заболеваний.

В то же время защитная роль физиологической микрофлоры влагалища (и в первую очередь лактобацилл) в профилактике инфекционных заболеваний и их рецидивов чрезвычайно велика.

Поэтому препарат выбора для рациональной терапии инфекционных вульвовагинитов, имеющих смешанную бакте-

риально-грибково-трихомонадную этиологию, должен:

- обладать широким спектром антимикробного действия (включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, различные грибы рода *Candida* и влагалищные трихомонады);
- способствовать нормализации влагалищного микробиоценоза (для этого препарат не должен подавлять нормальную микрофлору влагалища: лактобактерии, бифидобактерии);
- быть удобным в применении и иметь короткий курс лечения (не более 7—8 дней), что позволяет больным легко соблюдать предписанную врачом схему;
- как результат вышеперечисленного — лечение препаратом выбора должно давать минимальный процент рецидивов.

Этим требованиям полностью соответствуют препараты **Макмирор** и **Макмирор Комплекс**, что было показано в сравнительном исследовании, в котором было изучено влияние различных схем терапии вульвовагинитов смешанной этиологии на состояние микробиоценоза влагалища у женщин. Лечение 178 женщин основной группы проводили препаратами Макмирор и Макмирор Комплекс, а 52 женщины контрольной группы получали тинидазол и свечи с нистатином. Было показано, что применение препаратов Макмирор и Макмирор Комплекс приводит не только к быстрому клиническому и бактериологическому излечению, но и создает условия для восстановления нормоценоза влагалища и нормального уровня кислотности влагалищной среды (**табл. 1**). В отличие от этого использование схемы с тинидазолом и нистатином позволяет добиться клинического излечения больных, но после окончания лечения биотоп влагалища у таких женщин продолжает ос-

<sup>1</sup> Полностью результаты клинического исследования опубликованы в статье: Серов В.Н., Шаповаленко С.А. Микробиоценоз влагалища и инфекционные вульвовагиниты: выбор препарата для рациональной терапии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2004; 3 (4): 20—24.

таваться нарушенным, и для его восстановления требуется реабилитационное лечение эубиотиками (табл. 2).

Быстрое восстановление уровня лактобактерий на фоне лечения препаратом Макмирор Комплекс и после него объясняется тем обстоятельством, что компоненты, входящие в препарат (нифуратель и нистатин), в отличие от антибиотиков, входящих в другие аналогичные препараты, не обладают угнетающим действием на лактобактерии. Поэтому после подавления патогенных (*Trichomonas v.*) и условно-патогенных микроорганизмов (*Gardnerella v.*, *Candida alb.* и др.) освобождается биологическое пространство для роста лактофлоры и таким образом создаются условия и предпосылки для быстрого восстановления нормофлоры и микробиоценоза влагалища.

Таким образом, лечение больных с вульвовагинитами смешанной бактериально-грибково-трихомонадной этиологии препаратами Макмирор и Макмирор Комплекс, в отличие от комбинированной терапии тинидазолом и нистатином, не только приво-

дит к исчезновению возбудителя заболевания и клиническому выздоровлению, но и создает условия для восстановления нормоценоза влагалищной среды, о чем свидетельствует восстановление до нормальных значений концентрации лактобактерий и pH вагинального содержимого.

При этом создаются условия для разрыва порочного круга перехода бактериальной или протозойной инфекции в микоз и обратно с возможным изменением физиологической флоры. Подобное состояние возникает при применении противобактериальных или трихомонацидных препаратов.

Применение препаратов Макмирор и Макмирор Комплекс не требует проведения дополнительных реабилитационных курсов эубиотиками и обеспечивает низкий процент рецидивов заболевания.

### Заключение

Препараты Макмирор и Макмирор Комплекс в отличие от других аналогичных не содержат антибиотиков, угнетающих физиологическую флору, и не усугубляют

**Таблица 1. Содержание лактобактерий (в КОЕ/мл) и pH влагалищной среды у больных основной группы до лечения и после лечения препаратом Макмирор и Макмирор Комплекс**

	Норма (по Klebanoff S.J., 1991; Кира Е.Ф., 1995)	До лечения	После лечения (на 10-й день)	Через 1 месяц после окончания лечения
Лактобактерии	$8,4 \times 10^6$	$3,6 \times 10^3$	$5,7 \times 10^5$	$7,8 \times 10^6$
pH вагинального содержимого	4—4,5	$5,49 \pm 0,03$	$4,64 \pm 0,02^*$	$4,34 \pm 0,02^*$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем до лечения.

**Таблица 2. Содержание лактобактерий (в КОЕ/мл) и pH влагалищной среды у больных контрольной группы до лечения и после лечения тинидазолом и нистатином**

	Норма (по Klebanoff S.J., 1991; Кира Е.Ф., 1995)	До лечения	После лечения (на 10-й день)	Через 1 месяц после окончания лечения
Лактобактерии	$8,4 \times 10^6$	$4,1 \times 10^3$	$3,8 \times 10^3$	$4 \times 10^3$
pH вагинального содержимого	4—4,5	$5,46 \pm 0,02$	$5,48 \pm 0,03$	$5,47 \pm 0,03$

дисбиоз влагалища. При их применении по мере подавления патогенной и условно-патогенной флоры наблюдается рост лактобактерий и восстановление нормоценоза влагалища и нормального уровня кислотности влагалищной среды. Поэтому после курса лечения этими препаратами не требуется дополнительного проведения ре-

билитационной терапии эубиотиками для восстановления нормальной микрофлоры. Быстрое и полноценное включение физиологического защитного механизма (кислая среда и колонизационная резистентность влагалища) обуславливает быстрое излечение и низкий процент рецидивов заболевания.

# Урогенитальный кандидоз

## Указатель описаний ЛС

### Антисептические ЛС

Повидон-йод	
Вокадин	.942
Йодоксид	.963
Хлоргексидин	
Гексикон	.945

### Комбинированные ЛС с противогрибковым и антибактериальным действием

Метронидазол/миконазол	
Нео-Пенотран	.1001
Неомицин/полимиксин В/нистатин	
Полижинакс	.1014
Нистатин/нифурадел	
Макмирор Комплекс	.988
Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон	
Тержинан	.1030

### Противогрибковые ЛС

Бутоконазол	
Гинофорт	.948
Изоконазол	
Итраконазол	
Румикоз	.1022
Кетоконазол	
Ливарол	.977
Клотримазол	
Миконазол	
Натамицин	
Пимафуцин	.1013
Нистатин	
Омоконазол	
Флуконазол	
Дифлазон	.952
Медофлюкон	.989
Микосист	.990
Циклопирокс	
Эконазол	

Клинические рекомендации	.659
Неосложненное течение урогенитального кандидоза	.659
Осложненное течение урогенитального кандидоза	.660
Урогенитальный кандидоз и беременность	.660

**Урогенитальный кандидоз (УК)** — инфекционное поражение кожи и слизистых оболочек органов мочеполовой системы, вызванное грибами рода *Candida*.

## Эпидемиология

УК — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний, с которыми приходится сталкиваться в своей практике акушерам и гинекологам. Вульвовагиниты, обусловленные грибковой инфекцией, занимают, по данным различных авторов, от 30 до 40% в структуре инфекционных поражений наружных половых органов (вульвы) и влагалища, и число их неуклонно продолжает расти.

### Факторы риска развития УК:

- физиологические:
  - беременность;
- механические:
  - применение внутриматочных средств (ВМС), особенно длительное;
  - первый половой контакт;
  - тесное синтетическое нижнее белье;
- эндокринные:
  - сахарный диабет;
  - патология щитовидной железы;
- ятрогенные:
  - применение антибиотиков, ГКС, ЛС, оказывающих иммуносупрессивное действие, комбинированных пероральных контрацептивов;
  - иммунодефицитные состояния, в т.ч. заболевания, передающиеся половым путем.

## Классификация

Выделяют следующие **клинические формы кандидозного поражения органов мочеполовой системы:**

- бессимптомное носительство;
- острый УК;
- хронический (рецидивирующий) УК.

В настоящее время одна из современных классификаций предложена Эшенбах, 2004 (табл. 55.1).

**Таблица 55.1. Классификация кандидозного вагинита (Эшенбах, 2004)**

	Неосложненный <sup>1</sup>	Осложненный <sup>2</sup>
Тяжесть проявлений	Легкий, умеренный	Тяжелый
Частота	Нечастый, спорадический	Рецидивирующий
Микроорганизм	<i>Candida albicans</i>	Не <i>albicans</i>
Фактор хозяина:		
Иммунная функция	Нормальная	Ненормальная <sup>3</sup>
Беременность	Отсутствует	Имеется

<sup>1</sup> Пациент должен иметь все указанные характеристики.

<sup>2</sup> Достаточно иметь хотя бы один любой из этих признаков.

<sup>3</sup> Диабет, иммуносупрессия.

## Этиология и патогенез

Возбудителями УК являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*, насчитывающего более 170 видов. В 80—90% случаев возбудителем УК является *C. albicans*; в остальных случаях выявляют *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *Saccharomyces cerevisiae*, редко — *C. kefyr*, *C. guilliermondi*.

Выделяют следующие этапы развития инфекционного процесса при проникновении в организм грибов рода *Candida*:

- прикрепление (адгезия) грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией;
- внедрение (инвазия) в эпителий;
- преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, проникновение в соединительную ткань собственной пластинки;
- преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов;
- проникновение в сосуды;
- гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

## Клинические признаки и симптомы

При УК инфекционный процесс чаще всего ограничивается поверхностными слоями эпителия влагалища.

**Основные клинические проявления УК:**

- жжение в области наружных половых органов и во влагалище.

- зуд;
- выделения различной консистенции из половых путей (творожистые, хлопьевидные, сливкообразные);

Нередко в патологический процесс вовлекается мочевая система с развитием клинических проявлений цистита и уретрита.

**Острый УК** характеризуется ярко выраженной картиной воспаления: гиперемия, отек, высыпания в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища. Длительность заболевания не превышает 2 месяца.

Для **хронического УК** характерна длительность заболевания более 2 месяцев, на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофии тканей.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика УК в настоящее время не представляет больших трудностей.

Ведущая роль при постановке диагноза наряду с клиническими признаками принадлежит **микробиологическим методам** исследования, которые, помимо идентификации гриба и определения его чувствительности к основным противогрибковым ЛС, позволяют выявить сопутствующую бактериальную флору и определить ее видовую принадлежность:

- посев материала на питательную среду (культуральное исследование) с после-

- дующей идентификацией полученной культуры гриба и определением его чувствительности к противогрибковым ЛС;
- микроскопическое исследование влагалищного отделяемого (нативных и окрашенных препаратов);

Возможно использование методов **экспресс-диагностики**, которые позволяют при помощи готовых тест-систем с благоприятными для роста грибов средами в минимально короткое время с высокой точностью выявить наличие гриба в патологическом материале.

**Кольпоскопия** при УК носит вспомогательный характер; при этом на экзоцервиксе выявляют йод-негативные участки с расплывчатыми границами.

В зависимости от состояния микроценоза влагалища выделяют следующие **формы кандидозного поражения влагалища**:

- бессимптомное носительство — клинические проявления заболевания отсутствуют, грибы рода *Candida* выявляются в низком титре (менее  $10^4$  КОЕ/мл), во влагалищном микробиоценозе абсолютно доминируют *Lactobacillus* spp. в умеренно большом количестве ( $10^6$ — $10^8$  КОЕ/мл);
- истинный кандидоз — при клинически выраженной картине вульвовагинита во влагалищном микробиоценозе выявляются грибы рода *Candida* в высоком титре (более  $10^4$  КОЕ/мл) в сочетании с *Lactobacillus* spp. в высоком титре (более  $10^6$  КОЕ/мл), диагностически значимые титры других условно-патогенных микроорганизмов отсутствуют;
- сочетание УК и бактериального вагиноза — дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживают на фоне большого количества (более  $10^9$  КОЕ/мл) облигатно-анаэробных бактерий и *Gardnerella vaginalis* при резком снижении титра или в отсутствие *Lactobacillus* spp.

## Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику УК со следующими заболеваниями:

- бактериальным вагинозом;
- герпетическим поражением наружных половых органов;
- кожными заболеваниями (красный плоский лишай, болезнь Бехчета и др.).

## Клинические рекомендации

- Элиминация возбудителя.
- Устранение факторов, поддерживающих рецидивирующий характер заболевания.
- Лечение сопутствующих заболеваний, утяжеляющих течение УК.

Основное место в фармакотерапии УК принадлежит противогрибковым ЛС, назначать которые необходимо с учетом выявленного вида *Candida* и данных о чувствительности к основным ЛС.

Вопрос о необходимости фармакотерапии при бессимптомном носительстве в настоящее время до конца не решен. Возможно назначение противогрибковых ЛС перед предстоящими диагностическими вмешательствами.

## Неосложненное течение урогенитального кандидоза

При неосложненном течении УК возможно проведение эмпирической фармакотерапии, однако выполнение микроскопического и культурального исследований перед началом лечения предпочтительно.

Применяют следующие ЛС:

Изоконазол во влагалище 1 свеча, 3 сут

**или**

Кетоконазол во влагалище 400 мг

(1 свеча) 1 р/сут, 3—5 дней **или**

Итраконазол внутрь 200 мг 1 р/сут,

3 сут **или**

Клотримазол во влагалище 100 мг (1 ва-

гинальная табл.) на ночь, 6—12 сут

**или** крем, наносится снаружи тон-

ким слоем 2 р/сут, до 4 мес<sup>1</sup> **или**

<sup>1</sup> При сочетании поражения слизистых оболочек и кожных покровов вагинальные таблетки можно применять совместно с кремом.

Метронидазол/миконазол во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут **или**  
 Миконазол во влагалище 1 свеча на ночь, 7 сут **или**  
 Натамицин во влагалище 100 мг (1 свеча) на ночь, 6–9 сут **или**  
 Неомидин/полимиксин В/нистатин во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут **или**  
 Нистатин во влагалище 250 000 ЕД (1 свеча) на ночь, 14 сут **или** 500 000 ЕД (1 свеча) на ночь, 7 сут **или**  
 Нифурател/нистатин во влагалище 1 свеча на ночь, 8 сут **или**  
 Ококоназол во влагалище 150 мг (1 свеча) на ночь, 6 сут, **или** 300 мг (1 свеча) на ночь, 3 сут, **или** 900 мг (1 свеча) на ночь, однократно **или**  
 Повидон-йод во влагалище 200 мг (1 свеча) 2 р/сут, 7 дней **или** 1 раз перед сном, 14 дней **или**  
 Тернидазол/неомидин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 6–12 сут **или**  
 Флуконазол внутрь 150 мг, однократно **или**  
 Хлоргексидин во влагалище 0,016 г (1 свеча) 2 р/сут 7–10 дней **или**  
 Циклопирокс во влагалище 1 свеча на ночь, 6 сут **или**  
 Эконазол во влагалище 1 свеча на ночь, 3–6 сут.

С целью профилактики рецидивов УЖ ЛС для местного применения рекомендовано назначать за 6 дней до менструации и в течение 6 дней после нее.

### Осложненное течение урогенитального кандидоза

При осложненном течении УЖ длительность фармакотерапии увеличивается, как правило, в 2 раза. Предпочтительны противогрибковые ЛС для системного применения. Для предотвращения рецидивов лечение продолжается в течение 6 месяцев:

Итраконазол внутрь 200 мг 1 р/сут, 3 сут, затем 200 мг в 1-й день менструального цикла, 6 мес **или**  
 Флуконазол внутрь 150 мг на 1-е и 4-е сут лечения, затем 150 мг в 1-й день менструального цикла, 6 мес.

### При подозрении на системные резервуары гриба в ЖКТ:

Натамицин внутрь 100 мг 4 р/сут, 5–10 сут **или**  
 Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 14 сут.

### Урогенитальный кандидоз и беременность

Схемы фармакотерапии УЖ при беременности подробно описаны в соответствующей главе.

▣ См. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный кандидоз и беременность».

### Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является исчезновение симптомов заболевания в сочетании с отрицательными результатами микробиологического исследования через 14 дней после окончания лечения.

### Осложнения побочные эффекты лечения

Побочные эффекты противогрибковых ЛС для системного применения:

- тошнота, рвота;
- боли в эпигастральной области.

При местном применении противогрибковых ЛС возможно появление зуда и жжения во влагалище, связанных с гиперчувствительностью к определенным ЛС.

### Ошибки и необоснованные назначения

Назначение эубиотиков после проведенного курса терапии противогрибковыми ЛС нецелесообразно.

## Прогноз

Этиотропная терапия противогрибковыми ЛС, как правило, приводит к быстрому улучшению самочувствия пациенток и уменьшению выраженности симптомов заболевания.

## Литература

1. Байрамова Г.Р. Кандидозная инфекция. Полиеновые антибиотики в лечении вагинального кандидоза. *Гинекология*, 2001; 6: 212—214.
2. Кунцевич Л.Д., Борщевская Р.П. Генитальный кандидоз у женщин в амбулаторной практике врача-венеролога. *Вестн. дерматол. венерол.*, 1996; 5: 65—67.
3. Мирзабалаева А.К. Основные принципы лечения хронического кандидоза гениталий у женщины. *Вестн. дерматол. венерол.*, 1994; 2: 20—22.
4. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза: Клиническая лекция. *Гинекология*, 2001; 6 (3): 201—205.
5. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 1997.
6. Прилепская В.Н., Пикуза В.В. Клиника, диагностика и лечение кандидозного вульвовагинита. *Вестн. акуш. гин.*, 1993; 1—2: 12—16.
7. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. М., 2003.
8. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Современное лечение кандидозного вульвовагинита. *Рус. мед. журн.*, 2001.
9. Eschenbach D.A. Chronic Vulvovaginal Candidiasis. *New England Journal of Medicine* 2004; 351, 9, 851—852.
10. Mardh P.A. The vaginal ecosystem. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 4: 1163—1168.
11. Sobel J.D. Vulvovaginitis — when Candida becomes a problem. *Dermatol. Clin.* 1998; 16: 763—768.





## Флуконазол — современный стандарт лечения вульвовагинального кандидоза, вызванного *Candida albicans*

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) был и остается актуальнейшей проблемой гинекологии. На сегодняшний день он является одной из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью. За последние 10 лет частота ВВК увеличилась в 2 раза [9]. Среди всех инфекций влагалища эта инфекция занимает второе место. Около 75% женщин в течение жизни переносят как минимум 1 эпизод ВВК, 40—45% — 2 эпизода и более [13]. 10—20% женщин являются бессимптомными носителями [10].

ВВК не угрожает жизни, но значительно снижает ее качество из-за характерных клинических симптомов [11]. Кроме того, ВВК может привести к нарушениям иммунной системы, в результате чего повышается риск развития аутоиммунных эндокринных заболеваний, а также изменяется метаболизм гормонов, их биоактивность, синтез нейромедиаторов и нейротрансмиттеров в ЦНС. Подтверждением неблагоприятного воздействия кандидозной инфекции на гормональный гомеостаз является выявление у 75% (!) женщин с хроническим рецидивирующим ВВК патологических состояний, связанных с дисфункцией яичников.

Исследованиями Татарчук Т.Ф. и соавт. (1999) показано, что наличие хронического рецидивирующего ВВК является фактором высокого риска развития предменструального синдрома, тогда как системное лечение кандидоза способствует положительной динамике клинических проявлений предменструального синдрома [8].

Особенностью современного патоморфоза ВВК является приобретение способности к распространению, длительному и рецидивирующему течению, а также частому развитию у возбудителей ВВК ус-

тойчивости ко многим ЛС, что создает значительные трудности при лечении. Так, после проведенной терапии у 5—25% женщин рецидивы возникают в среднем через 1—3 месяца после завершения курса лечения, у 5% кандидозная инфекция приобретает рецидивирующий характер течения [7].

Согласно клинической классификации, выделяют первичный и рецидивирующий ВВК (последняя форма диагностируется при наличии 4 и более рецидивов в год). Лечение первичных и рецидивирующих форм включает назначение противогрибковых ЛС различных групп.

Как отмечалось выше, 10—20% женщин являются бессимптомными носителями. Согласно Европейским рекомендациям (2001 г.), лечение таким женщинам проводить не следует [10].

Доказано, что так называемая антигрибковая диета (ограничение сахара, молочных продуктов и продуктов, содержащих дрожжи) для профилактики и лечения ВВК неэффективна [3].

Для лечения первичного и рецидивирующего ВВК препаратами выбора являются противогрибковые ЛС из группы имидазолов (клотримазол, изоконазол, миконазол, эконазол) и триазолов (флуконазол, кетоконазол, итраконазол). Альтернативными ЛС являются производные полиенового ряда (нистатин, леворин, натамицин).

**При первичном эпизоде ВВК** назначают имидазолы интравагинально (изоконазол или клотримазол) или внутрь (флуконазол). Продолжительность лечения имидазолами составляет 3—6 суток, флуконазол (**Дифлазон®**) же назначается однократно в дозе 150 мг [4]. Одновременное назначение системных и местных ЛС не

оправдано. Лечение азолами эффективно в 80—90% случаев.

Ни европейские специалисты, ни специалисты ВОЗ не рекомендуют проводить рутинное обследование или лечение половых партнеров-мужчин при отсутствии у них жалоб, т.к. это не предупреждает развитие рецидивов ВВК у женщин. ВОЗ также не рекомендует профилактическое назначение антимикотиков при обнаружении грибов рода *Candida* в ЖКТ.

**При рецидивирующем ВВК**, согласно рекомендациям Американского центра по контролю и предупреждению заболеваний (2002 г.), следует назначать имидазолы местно в течение 7—14 суток или флуконазол (Дифлазон®) внутрь 2 дозы по 150 мг с интервалом в 3 суток. В качестве альтернативной схемы лечения рецидивирующего ВВК согласно Европейским рекомендациям (2001 г.) можно назначить флуконазол (Дифлазон®) по 100—150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев [10].

**Для предотвращения рецидивов ВВК** также проводят профилактическое лечение флуконазолом (Дифлазон®) по 150 мг 1 раз в месяц в первые сутки менструального цикла в течение 6 циклов [1].

По мнению ВОЗ, при лечении рецидивирующего ВВК основное внимание следует уделять выявлению и уменьшению или устранению факторов риска, таких как сахарный диабет, использование интравагинальных противомикробных ЛС, системных антибиотиков, ГКС и других иммуносупрессантов.

При рецидивирующем ВВК, в отличие от первичного эпизода заболевания, целесообразно провести обследование и лечение полового партнера, а также определить видовую принадлежность и чувствительность грибов к ЛС [5].

Исходя из вышесказанного, в настоящее время для лечения ВВК возможно проведение как местной, так и системной терапии. Интравагинальное лечение нередко проводится нерегулярно и может сопровождаться раздражением, учащением мочеиспускания, что ухудшает приверженность лечению. Преимуществом систем-

ных антимикотиков является удобство применения и распределение их во многие органы и ткани, что обеспечивает воздействие на возбудителя при любой локализации. Системные антимикотики по сравнению с местными ЛС повышают долю излеченных больных.

Среди системных противогрибковых ЛС, используемых для лечения ВВК, приоритет, несомненно, принадлежит флуконазолу (Дифлазону®) [5]. Это единственный системный антимикотик, который ВОЗ рекомендует в качестве ЛС выбора.

Рандомизированное клиническое исследование, проведенное в Финляндии, показало, что однократная доза флуконазола (150 мг) сравнима по эффективности (клинической и микробиологической) с трехдневным местным лечением миконазолом [12].

Флуконазол (Дифлазон®) обладает выраженным и специфическим ингибирующим влиянием на синтез грибковых стеролов. Установлена его высокая активность при микозах, вызванных условно-патогенными грибами, особенно рода *Candida*. Механизм действия связан с тем, что азол азольного кольца связывается с генной частью грибкового фермента цитохрома P450 ланостерина 14-диметилазы, нарушая проницаемость мембраны клеточной стенки гриба. При применении флуконазола (Дифлазона®) угнетается биосинтез стеролов мембраны грибов, нарушается ферментативный синтез эргостерола, что приводит к повреждению мембраны и гибели клетки гриба.

При приеме внутрь флуконазол (Дифлазон®) хорошо абсорбируется в ЖКТ, и при одновременном приеме с пищей его абсорбция не меняется, поэтому нет необходимости связывать еду и прием ЛС, что увеличивает приверженность пациентов к лечению. Препарат обладает наибольшей биодоступностью при приеме внутрь среди других азолов. Высокая биодоступность обеспечивает при приеме внутрь такую же концентрацию, как при в/в введении. Пик концентрации в плазме крови при приеме натошак достигается через

0,5—1,5 ч, период полувыведения составляет 30 ч. Концентрация флуконазола в плазме крови и репродуктивной системе даже через 50 ч после приема превышает минимальную ингибирующую концентрацию [6]. Эти особенности фармакокинетики обеспечивают 72-часовое (3-дневное) действие препарата. Выводится флуконазол из организма в основном почками: 80% принятой дозы элиминируются с мочой в неизмененном виде.

Флуконазол (Дифлазон®), как правило, хорошо переносится. При применении этого ЛС иногда могут встречаться желудочно-кишечные нарушения: диарея, метеоризм, индивидуальная непереносимость препарата [2]. При этом флуконазол обладает наибольшей безопасностью среди азолов. Так, по сравнению с итраконазолом он в значительно меньшей степени взаимодействует с другими препаратами, влияющими на цитохром P450. Вследствие этого флуконазол безопаснее для пациентов, принимающих другие ЛС. В отличие от других противогрибковых ЛС, флуконазол (Дифлазон®) не оказывает влияния на метаболизм гормонов. Исследования показывают, что препарат при применении в дозе 50 мг/сут в течение 28 суток не изменяет концентрации тестостерона в крови у мужчин и содержание стероидов у женщин детородного возраста. Таким образом, флуконазол является наиболее безопасным ЛС среди других азолов.

Итак, современная концепция лечения ВВК подразумевает широкое использование системной антимикотической терапии, в которой ведущее место занимает флуконазол (Дифлазон®). Главными факторами, позволяющими считать флуконазол (Дифлазон®) ЛС выбора при ВВК являются удобство применения, оптимальное соотношение эффективности/безопасность и накопленный опыт использования данного препарата во всем мире.

## Литература

1. *Гинекологические заболевания: Иллюстрированный справочник. Под ред. В.Н. Прилепской. Пер. с англ. М.: Медпресс-информ, 2002; 304 с.*
2. Глазкова Л.К. и др. *Журн. акуш. и жен. бол., 1998; 5: 98.*
3. *Доказательная медицина: Ежегодный справочник. Часть 4. М.: Медиасфера, 2003; 1344—1357.*
4. *Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медицинская литература, 2002; 202 с.*
5. Кисина В.И. *Первичный и рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: патогенез, терапия и профилактика. Гинекология, 2003; 5: 5.*
6. Кузьмин В.Н. *Современные аспекты терапии кандидозного вульвовагинита. Гинекология, 2003; 5: 3.*
7. Ленцнер А.А. и др. *Журн. акуш. и жен. бол. Спец. выпуск «Актуальные вопросы инфекций в акушерстве и гинекологии». СПб., 26—28 мая 1998; 85—86.*
8. Майоров М.В. *Урогенитальный кандидоз в акушерско-гинекологической практике. Провизор, 2003; 16 с.*
9. Carsio H.A., et al. *Pract. Forum. 1992; 3 (3): 125—144.*
10. Sherrard J. *Candidiasis International Journal of STD & AIDS. 2001; 12 (3): 73—77.*
11. Shopova E. *Akush. Ginecol. Sofiia 1996; 35 (1—2): 36—37.*
12. Timonen H. *Shorter treatment for vaginal candidosis: comparison between single-dose oral fluconazole and three-day treatment with local miconazole. Mycoses. 1992; 35: 11—12, 317—320.*
13. Workowski K.A. *William C.L. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002.*



## Ливарол — высокоэффективный препарат для лечения и профилактики вагинального кандидоза

В конце XX в. грибковые инфекции приобрели значение одной из наиболее актуальных проблем медицины. Их частота значительно увеличилась за последние два десятилетия и продолжает постоянно расти. Распространенность кандидоза в экономически развитых странах достигает 24—36%. Более 70% всех случаев заболевания приходится на вульвовагинальный кандидоз, который вышел на второе место среди всех инфекций влагалища и является одной из наиболее распространенных причин обращения к гинекологу. Его развитию способствует широкое использование лекарственных средств, в т.ч. антибиотиков широкого спектра действия, кортикостероидов, цитостатиков, иммунодепрессантов, гормональных ЛС и оральных контрацептивов, пребывание ВМС в полости матки более 2 лет, воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды и нарушение экологического равновесия. К факторам риска заболевания также относятся беременность и сахарный диабет.

Наиболее часто вульвовагинальный кандидоз поражает женщин репродуктивного возраста, но может встречаться как в менопаузе, так и у детей. К 25 годам более чем половине современных женщин хотя бы один раз ставился диагноз вульвовагинального кандидоза. По данным зарубежных исследований, по крайней мере, один эпизод заболевания на протяжении жизни наблюдается у 75% женщин, у 40—50% возникают рецидивы, а у 20—55% имеется бессимптомная колонизация влагалища грибами рода *Candida*. Колонизация и заболеваемость возрастают во время беременности, встречаясь не менее чем у 30% и 20% женщин соответственно.

Одной из самых активных групп ЛС, применяемых для лечения вульвовагинального кандидоза, являются азолы, в частности кетоконазол. Он обладает широким спектром противогрибкового действия, оказывая фунгицидное или фунгистатическое действие в отношении дерматофитов и дрожжей, включая всех возбудителей вульвовагинального кандидоза (*Candida albicans* + *non albicans*). Наряду с грибами кетоконазол активен и в отношении широко распространенных бактериальных возбудителей — стафилококков и стрептококков. Очень важным фактором является сохранение высокого уровня чувствительности кандид к кетоконазолу. Кетоконазол высокоэффективен при разных формах вагинального кандидоза, а при рецидивирующем течении, по литературным данным, превосходит по активности все другие противогрибковые средства.

Следует отметить, что все противогрибковые средства системного действия могут вызывать разнообразные побочные эффекты, в т.ч. тяжелые, поэтому предпочтение при лечении острых неосложненных случаев вагинального кандидоза рекомендуют отдавать местной терапии. К преимуществам местных лекарственных форм относятся высокая безопасность, создание высоких концентраций антимикотиков на поверхности слизистой оболочки и меньший риск развития резистентности возбудителей.

Важным фактором, определяющим успех терапии любого заболевания, является приверженность пациентов лечению. В многочисленных исследованиях показано, что наиболее высокая комплаент-

ность наблюдается при применении короткого курса лечения с использованием ЛС, предназначенных для однократного введения в сутки. Кроме того, режим применения ЛС не должен нарушать привычный образ жизни пациента.

Всем вышеизложенным требованиям отвечает **Ливарол** (вагинальные свечи) — новое средство, разработанное компанией ОАО «Нижфарм». Он стал первым на российском фармацевтическом рынке местным антимикотиком для лечения вагинального кандидоза, активным веществом которого является кетоконазол. Ливарол выпускается в форме вагинальных свечей и содержит уникальную основу — полиэтиленоксиды. Являясь высокомолекулярными соединениями, полиэтиленоксиды обладают дегидратирующим действием в отношении как тканей человека, так и микроорганизмов. Они активно адсорбируют экссудат и очищают влажную поверхность, создают условия для более быстрого проникновения действующего вещества в ткани и активно подавляют рост патогенных микроорганизмов в очаге воспаления, обеспечивая таким образом дополнительный антимикробный эффект и быстрое обратное развитие клинической симптоматики.

К достоинствам Ливарола относится и минимальное всасывание (менее 1%), что, с одной стороны, способствует повышению концентрации кетоконазола в месте поражения, исключает риск развития резистентности грибов, обеспечивая быстрый клинический эффект, а с другой стороны, сводит к минимуму потенциальную возможность развития системных побочных эффектов.

При применении вагинальных суппозитория Ливарол быстрее наступает облегчение и исчезновение симптомов заболевания, чем при применении антимикотиков системного действия. Это обусловлено не только созданием высоких концентраций активного действующего вещества в очаге воспаления, но и благоприятным влиянием основы суппозитория Ливарол.

Ливарол прошел тщательное доклиническое и клиническое изучение. Изучение

его эффективности и безопасности проводилось в специализированных медицинских учреждениях 10 городов Российской Федерации, включая клинические базы кафедр акушерства и гинекологии медицинских вузов. Результаты исследований свидетельствуют, что практически все пациентки отмечали значительную положительную динамику симптомов уже в первые дни лечения Ливаролом. Наиболее быстро купировались такие симптомы, как зуд, жжение, дискомфорт и дизурия. В целом клиническая эффективность Ливарола превышала 90%, бактериологическая — приближалась к 100%. Необходимо отметить, что Ливарол оказывал санитизирующий эффект не только у женщин с инфекцией, вызванной одними кандидами, но и у больных со слизисто-гнойными выделениями, у которых, наряду с грибами, при микробиологическом исследовании в составе микробиоценоза влажной поверхности определялись патогенные бактерии (*E. coli*, *S. aureus*, *Streptococcus* spp.). Последующее наблюдение позволило выявить у женщин, получивших курс лечения Ливаролом, снижение частоты рецидивов заболевания и повторных обращений к врачу.

Ливарол отличался прекрасной переносимостью как по оценкам врачей, так и самих пациенток (из 600 пациенток, применявших вагинальные суппозитории Ливарол, не было ни одного случая отказа от терапии по причине наличия системных побочных эффектов). Таким образом, клиническое изучение эффективности и безопасности вагинальных суппозитория Ливарол продемонстрировало его высокую эффективность, безопасность и отличную переносимость.

Преимуществом Ливарола является удобный режим применения, не нарушающий ритм жизни пациентов (однократное введение вагинальных свечей на ночь, короткий курс лечения), что может значительно улучшить аккуратность соблюдения режима лечения и, следовательно, повысить его эффективность. Благоприятные фармакокинетические свойства (мини-

мальное всасывание) обеспечивают безопасность ЛС и возможность его применения у разных категорий пациентов, в т.ч. с нарушениями функции печени и почек. Единственным абсолютным противопоказанием к назначению Ливарола является повышенная чувствительность к компонентам ЛС. При решении вопроса о назначении Ливарола беременным и кормящим грудью женщинам, как и всегда в этих ситуациях, следует тщательно взвешивать соотношение польза/риск.

Результаты клинического изучения эффективности и безопасности вагинальных суппозиторий Ливарол позволяют отнести его к средствам, отвечающим всем требованиям, предъявляемым к современным противогрибковым ЛС. Ливарол может рассматриваться в качестве ЛС первого выбора для лечения и профилактики кандидозной инфекции репродуктивной системы женщины.

Вагинальные свечи Ливарол предназначены для лечения острого и хронического рецидивирующего микоза влагалища, а также для профилактики грибковых инфекций влагалища у женщин с факторами риска, в т.ч. получающих антибактериальную терапию и другие ЛС, нарушающие нормальную микрофлору влагалища. Схема лечения вагинального кандидоза: Ливарол по 1 вагинальной свече на ночь в течение 5 дней. При упорных рецидивирующих формах вагинального кандидоза Ливарол необходимо применять в течение 10 дней, возможно его сочетание с ЛС системного действия.

Ливарол является современным эффективным и безопасным противогрибковым средством для лечения и профилактики вагинального кандидоза. Он отличается быстрым эффектом и прекрасной переносимостью, позволяет снизить рост заболеваемости и частоту рецидивов.



## Микосист в терапии вульвовагинального кандидоза<sup>1</sup>

На протяжении последнего десятилетия интерес к проблеме заболеваемости инфекционными процессами нижнего отдела гениталий, в частности вульвовагинального кандидоза (ВК), не только не ослабел, но и значительно возрос ввиду тенденции к неуклонному их росту, частому рецидивированию процесса, трудностей терапии. Важно отметить, что среди генитальных инфекций ВК прочно занимает одно из ведущих мест, и его, несомненно, можно отнести к заболеваниям современной цивилизации, т.к. ВК поражает, как правило, женщин репродуктивного возраста, т.е. наиболее трудоспособную часть нашего общества.

Кроме того, следует отметить, что нередко длительное и упорное течение заболевания, порой необоснованное применение различных лекарственных средств, отсутствие желаемого эффекта от проводимой терапии приводят к развитию у пациенток различных психосоматических нарушений, что, безусловно, оказывает неблагоприятное воздействие на состояние организма в целом.

По данным мировой статистики, вульвовагиниты, обусловленные грибковой инфекцией, занимают от 15—20 до 40—45% инфекционных поражений вульвы и влагалища.

Большинство исследователей считают, что ситуация в мире в отношении частоты встречаемости вульвовагинального кандидоза не контролируется из-за высокого процента самолечения пациенток. Вместе с тем показано, что кандидозные вульвовагиниты являются наиболее часто встречающейся генитальной инфекцией в Европе и США (Sobel J., 2000). За последние годы резко возросла частота

вульвовагинального кандидоза и у нас в стране. Так, по данным ряда авторов (Сергеев Ю.В. и соавт., 2003; Анкирская А.С., 2001), ВК встречается до 20—30% в структуре инфекций влагалища. При этом у 75% женщин в течение жизни отмечен один эпизод ВК, почти у 50% женщин наблюдаются повторные эпизоды заболевания, у 5% пациенток частота эпизодов ВК достигает 4 и более раз в год, что принято относить к хроническим рецидивирующим формам заболевания.

Основным возбудителем ВК является *C. albicans*. За последние 10 лет отмечена четкая тенденция к увеличению распространения ВК, обусловленная *C. non-albicans* видами, которая ассоциируется с хроническими формами заболевания и трудно поддается терапии. Однако данные о частоте встречаемости *C. non-albicans* видов при хроническом рецидивирующем ВК разноречивы и требуют дальнейшего изучения.

Грибы рода *Candida* могут вызывать целый ряд инфекционных поражений — от локального поражения слизистых оболочек и кожи до угрожающих жизни диссеминированных инфекционных процессов с обширным поражением внутренних органов и систем, требующих проведения диагностических и медикаментозных мероприятий в условиях стационара.

Таким образом, особую значимость в настоящее время приобретает проблема терапии грибковой инфекции в целом и вульвовагинального кандидоза в частности.

Появление и широкое внедрение в клиническую практику азолов явилось значительным шагом вперед в лечении вульвовагинального кандидоза.

Одним из препаратов, который широко используется в клинической практике для лечения вульвовагинального кандидоза, является препарат **Микосист**, относящийся к триазоловому ряду противо-

<sup>1</sup> Авторы: Прилепская В.Н., д.м.н., профессор,  
Байрамова Г.Р., к.м.н.

грибковых препаратов и содержащий в своем составе флуконазол.

Флуконазол — это синтетическое соединение из группы триазолов, механизм действия которого направлен на торможение активности связанного с цитохромом P450 3A грибкового фермента C-14-деметилазы, который превращает ланостерол в эргостерол. В результате действия флуконазола в грибковой клетке накапливается 14-метилстеролы и снижается концентрация эргостерола, который является основным компонентом клеточной стенки гриба. Это приводит к нарушению проницаемости клеточной мембраны, угнетению роста и деления клетки гриба.

Биодоступность флуконазола высока и достигает более 90%. Флуконазол хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, независимо от факторов, влияющих на изменение кислотности желудка. Это особенно важно у тех пациенток, которые имеют пониженную кислотность желудка.

Важно отметить, что абсорбция препарата из кишечника не зависит от приема пищи, следовательно, пациентка может принимать препарат до, во время или после еды. Учитывая длительный период полувыведения флуконазола из плазмы (около 30 ч), его можно назначать однократно, что определяет его преимущество перед другими антимикотическими средствами (уже через 2 ч после приема препарата достигается терапевтическая концентрация в плазме, а через 8 ч — во влагалищном содержимом). Активность сохраняется по крайней мере в течение 3 дней.

Флуконазол выводится из организма в основном почками, при этом метаболитов в периферической крови не обнаруживается. Около 80% введенной дозы выделяется с мочой в неизменном виде. Связывание флуконазола с белками плазмы невелика и составляет 11—12%. Следовательно, практически все поступающие в кровь молекулы лекарственного средства сразу распределяются по тканям и жид-

костям организма, оказывая терапевтический эффект.

Кроме того, рядом исследователей было показано, что применение флуконазола в дозе 150 мг не влияет на эффективность параллельно принимаемых оральных контрацептивов.

Исследования ряда авторов показали, что однократное применение флуконазола при остром вульвовагинальном кандидозе не уступает по эффективности режиму многократных доз других антимикотических средств при пероральном и локальном путях его введения. Несмотря на то что локальные формы противогрибковых препаратов не уступают по эффективности пероральным формам, при опросе пациенток было показано, что большинство женщин предпочитают применение флуконазола ввиду высокой клинической эффективности, безопасности и удобства применения. Анализ результатов 14 исследований, которые были суммированы в Экспертном обзоре средств лечения инфекций (2004 г.), показал, что при применении флуконазола в дозе 150 мг однократно и других различных противогрибковых средств независимо от пути их применения при остром ВК различия по клинической и микробиологической эффективности сразу после лечения не превышали 7%, а по показателям отдаленных результатов такие различия отсутствовали.

Данные исследования (Ткаченко Л.В. и соавт., 2003) показали: эффективность применения препарата Микосист в дозе 150 мг двукратно при остром ВК составила 95%. Терапия рецидивирующего ВК состояла в назначении помимо препарата Микосист в дозе 150 мг двукратно локальной терапии препаратом Клион-Д 100. У 4 из 36 женщин (11%) были выявлены дрожжевые грибы в небольшом количестве, у остальных посевы на грибы были отрицательные.

Поликлиника МЦАГиП имеет клинический опыт применения препарата Микосист у пациенток с острым вульвовагинальным кандидозом. В связи с этим было обследо-



вано 45 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, которым по данным клинико-лабораторных методов исследования был поставлен диагноз острого ВК. Пациентам был рекомендован препарат Микосист в дозе 150 мг однократно. Контрольное исследование проводилось через 7—10 дней после окончания терапии. Данные опроса показали, что большинство пациенток (77,8%) через 24—42 ч после приема препарата Микосист отмечали уменьшение клинических симптомов ВК, в частности значительно уменьшилось количество выделений; зуд, жжение носили менее выраженный характер. В последующем — через 3—7 дней симптомы ВК исчезли у большинства пациенток. Эффективность Микосиста через 7—10 дней после окончания терапии составила 91,1%. При этом побочные реакции в виде тошноты и головной боли были выявлены у 2 пациенток и не требовали назначения сопутствующей терапии.

Рецидивирующие формы ВК требуют применения более длительных курсов терапии и проведения поддерживающей противорецидивной терапии. Так, исследования Sobel J.D. и соавт. (2001 г.) показали высокую терапевтическую эффективность при лечении рецидивирующего ВК флуконазолом в дозе 150 мг дважды с интервалом в 72 ч. Было показано, что терапевтическая концентрация флуконазола (> 0,5 мкг/мл) в вагинальных выделениях поддерживалась в течение 72—96 ч. Следовательно, ежедневное применение препарата необоснованно, и две дозы флуконазола с интервалом в 72 ч обеспечивают 7-дневное терапевтическое действие препарата. Проведенное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, в котором пациентки с ХРВК еженедельно получали поддерживающую дозу флуконазола 150 мг в течение 6 меся-

цев, показало высокую терапевтическую эффективность, которая составила 93%. Данные ряда авторов показали, что профилактическая терапия флуконазолом является безопасной и хорошо переносится пациентками.

Таким образом, базируясь на данных зарубежных и отечественных авторов и на личном опыте, следует отметить, что **Микосист** является эффективным препаратом для лечения различных форм вульвовагинального кандидоза ввиду высокой клинико-микробиологической эффективности, низкого процента побочных реакций, удобства применения.

## Литература

1. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 1997; 40 с.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. М., 2000; 472 с.
3. Ткаченко Л.В. и соавт. Эффективные схемы лечения острых рецидивирующих кандидозных вульвовагинитов. РМЖ, 2003; 11 (16).
4. Sobel J.D., Kapernick P.S., Zervos M., et al. Treatment of complicated *Candida vaginitis*: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185 (2): 363—369.
5. Sobel J.D. Management of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Drugs* 2003; 63 (11): 1059—1066.
6. Schuman P., Capps L., Peng G., et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. Ann. Intern. Med.*; 126 (9): 689—696, 1997.



## Румикоз® — новый противогрибковый препарат в лечении кандидозного вульвовагинита

В структуре инфекционных заболеваний вульвы и влагалища кандидозный вульвовагинит составляет 30—45%. В настоящее время это заболевание по частоте занимает второе место среди всех инфекций влагалища и является одной из наиболее распространенных причин обращения женщин за медицинской помощью.

По эпидемиологическим данным, 75% женщин переносят в течение жизни хотя бы один эпизод кандидозного вульвовагинита и у 40—45% из них развивается по крайней мере один рецидив.

Возбудителем кандидозного вульвовагинита служат дрожжеподобные грибы рода *Candida*. К настоящему времени описано более 190 биологических видов дрожжеподобных грибов, из которых наиболее частыми возбудителями вульвовагинального кандидоза являются *C. albicans* (у 85—90% пациенток). На долю других видов (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilhermondii*, *C. parapsilosis*, *Saccharomyces cerevisiae*) приходится 5—6% случаев заболевания. Этиологическая неоднородность кандидоза, увеличение доли редких видов — *C. glabrata* и *C. krusei*, устойчивость штаммов к лечению нередко обуславливают рецидивирование кандидозной инфекции.

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенным микроорганизмам. Частота обнаружения этих микроорганизмов у здоровых женщин колеблется в пределах 8—12%, достигая в некоторых группах 30—40%. Однако под воздействием провоцирующих факторов может изменяться микробиоценоз влагалища и могут нарушаться барьерные механизмы местного иммунитета, в результате чего грибы рода *Candida* начинают активно размножаться.

Провоцирующими факторами развития кандидозного вульвовагинита явля-

ются: длительный и/или бессистемный прием антибиотиков, использование комбинированных оральных контрацептивов, внутриматочная контрацепция, беременность, сахарный диабет, гиповитаминоз, лечение иммунодепрессантами (в т.ч. ГКС), лучевая терапия, иммунодефицит (тяжелые инфекционные заболевания, травмы, операции), ношение синтетической облегающей одежды.

Половым путем кандидозный вульвовагинит не передается.

Клинические проявления кандидозного вульвовагинита характеризуются большим разнообразием: выделения из половых путей (часто творожистые), зуд, жжение во влагалище и в области наружных половых органов, возможна дизурия, гиперемия и отечность вульвовагинальной и перианальной областей.

Диагностика кандидозного вульвовагинита основана на особенностях клинической картины и результатах лабораторных методов: микроскопического исследования влагалищного отделяемого и посева материала на питательную среду (культуральное исследование) с последующей идентификацией полученной культуры гриба и определением его чувствительности к противогрибковым ЛС.

Лечение острых и хронических форм заболевания предусматривает применение антимикотических ЛС различных групп системного действия. Выбор метода лечения и препарата зависит от клинической формы заболевания и вида возбудителя. Следует заметить, что преимущество системных антимикотиков является удобство применения и распределение их во многие органы и ткани, что обеспечивает воздействие на возбудителя при любой локализации.

Препаратами выбора являются ЛС с противогрибковой активностью из группы имидазолов (клотримазол, изоконазол, миконазол, эконазол) и триазолов (флуконазол, кетоконазол, итраконазол). Альтернативными препаратами являются полиены — природные антибиотики с фунгицидным действием (нистатин, леворин, натамицин).

Одним из наиболее эффективных ЛС для лечения кандидозного вульвовагинита является итраконазол. Этот препарат проявляет высокую активность не только в отношении *C. albicans*, но и других дрожжеподобных грибов (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *Candida* spp.), при этом чувствительность многих видов превышает таковую у флуконазола (табл. 1).

От кетоконазола итраконазол отличается более широким спектром действия и значительно меньшей токсичностью. К достоинствам итраконазола относится редкое развитие устойчивости микроорганизмов.

Щелковский витаминный завод выпустил на российский фармацевтический рынок новый препарат итраконазола —

**Румикоз®**. Это ЛС системного действия выпускается в виде капсул по 100 мг (по 6 и 15 шт. в упаковке). Действие Румикоза® направлено на ингибирование синтеза эргостерола посредством взаимодействия с ферментными системами цитохрома P450 грибковых клеток. Румикоз® обладает высокой липофильностью, вследствие чего имеет более высокое сродство к мембране грибковой клетки и, следовательно, дольше взаимодействует с микросомальной системой цитохрома P450, чем и объясняется его высокая противогрибковая активность.

После однократного приема максимальная концентрация препарата Румикоз® в плазме достигается через 3—4 ч. ЛС хорошо распределяется в тканях, которые подвержены грибковым поражениям. Концентрации в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и в мышцах в 2—3 раза превышают соответствующие концентрации в плазме крови. Терапевтические концентрации препарата Румикоз® в тканях влагалища сохраняются в течение 2 суток после окончания 3-дневного курса лечения в дозе 200 мг в сутки и 3 суток — после окончания однодневного курса лечения в дозе 200 мг дважды в сутки.

**Таблица 1. Чувствительность грибов рода *Candida* на основе стандартов NCCLS (Sutton et al., 1998)**

Вид <i>Candida</i>	Флуконазол		Итраконазол	
	МПК, мкг/мл	% чувствительных штаммов	МПК, мкг/мл	% чувствительных штаммов
<i>C. albicans</i>	≤ 0,125—64	81	≤ 0,015—8	86
<i>C. glabrata</i>	≤ 0,125—64	85	≤ 0,015—8	52
<i>C. parapsilosis</i>	0,25—64	97	0,015—8	99
<i>C. tropicalis</i>	0,25—64	59	≤ 0,015—8	77
<i>C. ciferrii</i>	64	0	0,125	100
<i>C. guilliermondii</i>	≤ 0,125—64	92	0,125—2	80
<i>C. kefir</i>	0,5—2	100	0,06	100
<i>C. krusei</i>	16—64	50	0,125—8	85
<i>C. lusitanae</i>	0,25—64	97	0,03—1	95
<i>C. rugosa</i>	0,5—32	100	≤ 0,015—0,06	100
<i>C. zeylanoides</i>	2—64	75	≤ 0,015—0,06	100

В НИИ медицинской микологии (Санкт-Петербург) [1] было проведено сравнительное исследование *in vitro* препаратов Румикоз® и Орунгал® — оригинального ЛС итраконазола. Методом серийных разведений (согласно ГФ XI) определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК) итраконазола. В специально проведенном исследовании с использованием субстанции итраконазол серии 1103004 в качестве контроля была выявлена следующая устойчивая закономерность: в серии опытов Румикоз® был активнее субстанции в отношении 4 испытуемых культур микромицетов. Подобная закономерность сохранялась и для красного трихофитона — основного возбудителя онихомикоза. Исследования показали, что Румикоз® превосходит по активности не только субстанцию итраконазол, но даже и оригинальный препарат — Орунгал®.

Высокая активность препарата Румикоз®, значительно превосходящая таковую у субстанции итраконазол, может объясняться синергизмом входящих в его состав действующего и адьювантных веществ. Этот интереснейший феномен заслуживает дальнейшего пристального внимания и изучения.

В исследовании, проведенном на базе кафедры акушерства и гинекологии ле-

чебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета [2], проводилась клиническая оценка эффективности применения Румикоза® для лечения острого кандидозного вульвовагинита.

Были проведены клинико-лабораторные и инструментальные обследования у 30 пациенток репродуктивного возраста (24 пациентки — в возрасте до 30 лет; 6 пациенток — в возрасте от 30 до 40 лет) с острым первичным кандидозным вульвовагинитом (подтвержденным клинически и лабораторно).

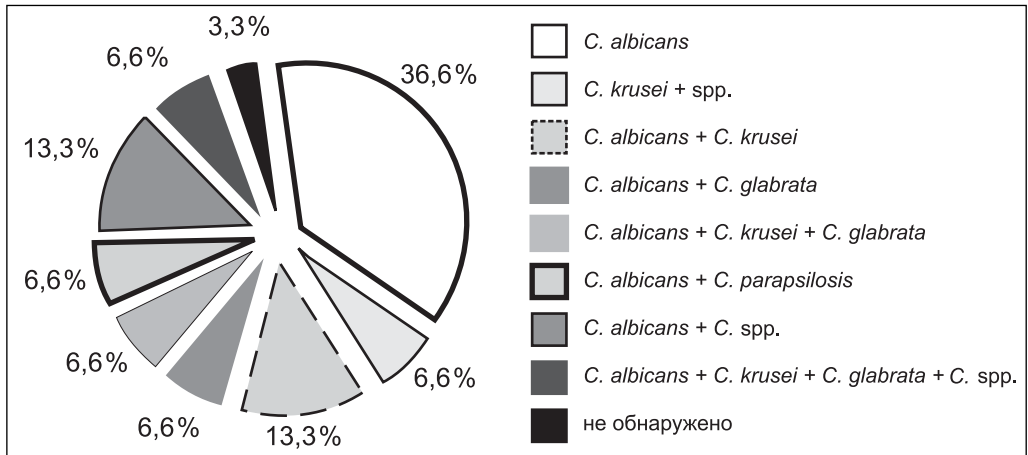
Диагноз базировался на оценке данных анамнеза, субъективных и объективных клинических признаках, результатах лабораторных и инструментальных исследований.

У всех обследуемых пациенток длительность заболевания колебалась от 5—7 суток до 1 месяца, что указывало на острый воспалительный процесс.

Результаты исследований, проведенных до лечения, показали, что возбудителями острого первичного кандидозного вульвовагинита могут быть не только *Candida albicans*, но и прочие виды грибов, при этом смешанные формы преобладают.

Так, по данным культурального исследования (**диаграмма 1**) только *Candida*

**Диаграмма 1. Результаты культурального исследования (до лечения)**



*albicans* является возбудителем заболевания у 36,6% больных, в то время как у 53% больных наряду с *Candida albicans* выявлялись также другие виды дрожжеподобных грибов:

- *C. albicans* + *C. krusei* — в 13,3% случаев;
- *C. albicans* + *C. glabrata* — в 6,6%;
- *C. albicans* + *C. parapsilosis* — в 6,6%;
- *C. albicans* + *C. spp.* — в 13,3%;
- *C. albicans* + *C. krusei* + *C. glabrata* — в 6,6%;
- *C. albicans* + *C. krusei* + *C. glabrata* + *C. spp.* — в 6,6%.

В других случаях (6,6%) были выявлены *C. krusei* + *C. spp.*, что указывает на не *albicans* кандидозный вульвовагинит.

В одном случае (3,3%) *Candida* как возбудитель при бактериологическом исследовании не выявлена, однако при этом клиническая картина и микроскопия мазка были типичными для кандидозного вульвовагинита.

Все пациентки после клинико-лабораторного подтверждения диагноза получили системную терапию препаратом Румикоз® — по 200 мг (2 капсулы) внутрь после еды 1 раз в сутки в течение 3 суток. Режим лечения соблюдался во всех случаях.

Улучшение состояния большинства пациенток (до 60%) отметили уже к концу 2-х суток лечения: исчезли выделения, зуд и жжение в области гениталий.

Контроль эффективности лечения на 7-е и 30-е сутки после окончания курса терапии проводился на основании тех же клинико-лабораторных тестов.

Анализ результатов клинико-лабораторного обследования, проведенного на 7—8-е сутки после завершения лечения позволил диагностировать отсутствие субъективных и объективных клинических признаков у 26 пациенток (87%). У 13% больных сохранились вагинальные бели, без зуда и жжения. Второе контрольное обследование, проведенное через 30 суток после завершения лечения, показало, что у 29 больных (96,7%) отсутствовали субъективные и объективные клинические признаки воспалительных изменений слизистой влагалища.

Кольпоскопическая картина у всех пациенток уже к 7-м суткам характеризовалась отсутствием признаков воспаления: слизистая влагалища и шейки матки розового цвета, без отека и васкуляризации, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

Исчезновение грибов *Candida* в результате лечения препаратом Румикоз® сопровождалось значительным улучшением микробиологического пейзажа влагалища. Количество бактериальных клеток (кокков и палочек) существенно уменьшилось и соответствовало допустимым значениям, прекратилось слущивание эпителия, снизилось до нормальных значений содержание лейкоцитов.

Микологическое обследование у 87% пациенток не выявило роста колоний *Candida*. У 13% пациенток при отсутствии субъективных клинических симптомов и воспалительных изменений слизистой влагалища выявлено кандидоносительство, не требующее повторного курса лечения. В последующий период наблюдения повторных случаев обращения наблюдаемых пациенток по поводу обострения заболевания не было.

Препарат хорошо переносился и в 93,4% случаев не имел побочных эффектов. У одной больной в первые сутки приема отмечался желудочный дискомфорт (в анамнезе дискинезия желчных путей), который прошел самостоятельно. У другой больной в первые сутки лечения отмечалась умеренная головная боль. Эти ситуации не потребовали отмены препарата.

Таким образом, предложенная схема системного лечения острого кандидозного вульвовагинита препаратом Румикоз® внутрь по 200 мг в день в течение 3 суток имеет высокую клиническую эффективность (до 96,7%) и приводит к микологической санации в 87% случаев. Дополнительным преимуществом указанной схемы можно считать достаточно быстрое купирование симптомов.

В другом исследовании, проведенном на базе кафедры акушерства и гинекологии Российского университета дружбы наро-

дов [3], под наблюдением находилось 30 женщин в возрасте 18—40 лет с острым кандидозным вульвовагинитом (соответствующие клинические симптомы были подтверждены результатами микроскопического и микробиологического исследования).

83,3% пациенток ранее неоднократно, но, как правило, безуспешно лечились по поводу вульвовагинального кандидоза. Ни одна женщина в течение 6 месяцев до начала лечения Румикозом® не применяла фунгицидные ЛС.

У наблюдаемой группы пациенток была изучена микроэкология влагалища. У всех пациенток были обнаружены грибы рода *Candida* в концентрации выше  $10^7$  КОЕ/мл. В 36,7% это были *Candida albicans*. В 53,3% случаев причиной вульвовагинального кандидоза стало сочетание *Candida albicans* с другими видами *Candida*.

При первом контрольном обследовании на 7-е сутки от начала лечения все женщины отмечали исчезновение жалоб и указывали на значительное улучшение самочувствия. Через месяц от начала лечения 96,7% женщин отмечали исчезновение жалоб. При гинекологическом осмотре пациенток уже на 7-е сутки исчезали гиперемия, отечность вульвы и влагалища, к концу лечения выделения становились светлыми и слизистыми. После лечения рН вагинального отделяемого у всех пациенток был в пределах нормы. Коль-

поскопическая картина приобретала нормальный характер.

Результаты микробиологического исследования подтвердили эффективность проводимой терапии (табл. 2).

Результаты культурального исследования показали, что во время второго контрольного визита микологическое излечение было отмечено у 3 пациенток, у которых во время первого контрольного визита результат культивирования был положительным.

Что касается переносимости препарата, то побочные эффекты имели место у 3 пациенток. Чаще всего это боль в эпигастрии, тошнота, желудочный дискомфорт. Во всех случаях побочные эффекты были легкие и непродолжительные (в первый день лечения) и спонтанно исчезали.

Румикоз® является эффективным ЛС для лечения инфекций слизистой влагалища и вульвы, вызванных разными видами грибов рода *Candida*, особенно смешанных форм, что подтверждает его широкий спектр антимикотической активности.

Высокая эффективность препарата объясняется прежде всего его выраженной липофильностью и более высоким сродством к мембране грибковой клетки по сравнению с другими противогрибковыми ЛС.

Данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что Румикоз® можно рекомендовать для широкого применения при кандидозном вульвовагините, особен-

**Таблица 2. Результаты микроскопического исследования**

	До лечения	Через 7 суток после лечения	Через 1 месяц после лечения
I степень чистоты	10%	13,3%	36,7%
II степень чистоты	26,7%	86,7%	63,3%
III степень чистоты	46,7%	—	—
IV степень чистоты	20%	—	—
Единичные лейкоциты в поле зрения	—	40%	56,7%
До 10 лейкоцитов в поле зрения	16,7%	36,7%	33,3%
11 и более лейкоцитов в поле зрения	83,3%	26,7%	10%
Обнаружены грибы	70%	30%	3,3%
Грибы не обнаружены	30%	70%	96,7%

но при невозможности видовой идентификации возбудителя.

Высокая эффективность Румикоза® при коротком курсе лечения, его хорошая переносимость, широкий спектр антимикотического действия и удобство в применении позволяют считать этот препарат наиболее перспективным в лечении кандидозных вульвовагинитов.

### **Литература.**

1. Елинов Н.П. Влияние некоторых азоловых препаратов на микромицеты — патогены и условные патогены. Симпозиум: Микозы. Рациональная фармакотерапия. Всероссийская научно-практическая конференция по медицинской микологии (VII Кашкинские чтения). *Consilium medicum*. Экстра-выпуск. 2004.
2. Манухин И.Б., Захарова Т.П. Опыт клинического применения препарата Румикоз® в лечении острого кандидозного вульвовагинита. *Гинекология*, 2004; 1: 19—22.
3. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Вульвовагинальный кандидоз. Новые подходы к лечению. *Гинекология*, 2004.

# Генитальный герпес

## Указатель описаний ЛС

### Антисептические ЛС

Повидон-йод	
Вокадин	.....942
Йодоксид	.....963

### Вакцины

Вакцина герпетическая

### Иммуноглобулины

Специфический противогерпетический иммуноглобулин

### Иммуномодуляторы

Двуспиральная РНК лизата дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*

Интерферон альфа-2b

Виферон .....941

Метилглукамина

акридонат<sup>1</sup>

Синтетический гексапептид

Синтетический

мурамилдипептид

### Противовирусные ЛС

Ацикловир

Валацикловир

Фамцикловир

**Генитальный герпес (ГГ; герпес половых органов)** — одна из форм герпетической инфекции, передающаяся половым путем, характеризующаяся появлением высыпаний в области половых органов.

## Эпидемиология

По данным МЗ РФ, распространенность ГГ неуклонно растет, в 1995 г. она составила 8,8%, в 2000 г. — 18,5%, а в 2001 г. — 19%. В Москве распространенность ГГ составляет 19,7%.

## Классификация

Выделяют следующие **клинико-морфологические формы ГГ**:

- первый клинический эпизод первичного ГГ;
- первый клинический эпизод при существующем ГГ;
- рецидивирующий ГГ;
- бессимптомный (атипичный) ГГ.

## Этиология и патогенез

ГГ вызывают **2 типа вируса простого герпеса (ВПГ)**:

- ВПГ-2 — наиболее часто;
- ВПГ-1 — обычно вызывает поражение губ, лица, рук, туловища, однако в последние годы увеличилась частота ГГ, вызванного этим вирусом, что, по всей видимости, связано с возросшей популярностью орального секса.

Инфицирование происходит при половом контакте с партнером, у которого имеется клинически проявляющаяся или бессимптомная герпетическая инфекция.

Первичное заражение сопровождается размножением вируса в месте инвазии, затем он перемещается по нервному стволу или распространяется гематогенным путем.

Установлено, что ВПГ может длительно персистировать в коже и слизистых оболочках, а также в половых секретах.

В латентном состоянии вирус находится в паравертебральных ганглиях пояснично-крестцового отдела позвоночника на протяжении всей жизни человека.

<sup>1</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Циклоферон.



В механизме реактивации герпетической инфекции важная роль отводится состоянию местного и общего иммунитета, при угнетении которого создаются благоприятные условия для репродукции вируса.

## Клинические проявления и симптомы

**Первый клинический эпизод первичного ГГ** — истинное проявление первичной герпетической инфекции.

У пациенток, которые никогда не отмечали у себя симптомы ГГ и у которых в крови отсутствуют антитела к ВПГ, в среднем через 3—9 суток после полового контакта с инфицированным в области наружных половых органов появляются сгруппированные болезненные пузырьки, которые превращаются в пустулы, вскрывающиеся с образованием язв и серых корочек.

У женщин герпетические высыпания располагаются во влагалище, на половых губах и в области наружного отверстия мочеиспускательного канала. Внешний вид шейки матки обычно не изменен, однако иногда поверхность ее может быть гиперемированной, рыхлой, покрытой эрозиями и гнойным экссудатом. Новые высыпания могут появляться на протяжении 7—10 суток от начала заболевания, сопровождаются болью, зудом, парестезией, повышением температуры тела, ознобом, недомоганием, лимфаденитом, дизурическими явлениями (в 80% случаев возникают до появления высыпаний). Важно подчеркнуть, что выраженность клинических проявлений и общей интоксикации зависит от состояния общего и местного иммунитета пациенток. Продолжительность первого эпизода без лечения составляет 2—3 недели, тогда как продолжительность рецидива заболевания обычно не превышает 5—7 дней.

В 13—35% случаев может наблюдаться асептический менингит с тошнотой, рвотой, онемением затылка, светобоязнью, головной болью.

У 80% пациенток инфицирование ВПГ не сопровождается клиническими проявлениями.

К **первичному клиническому эпизоду при существующей герпетической инфекции** относятся те случаи, когда симптомы заболевания появляются у лиц, у которых ранее уже выявлялись антитела к ВПГ. Выявленность их, как правило, менее интенсивна, чем при первом эпизоде первичной инфекции, однако провести дифференциальную диагностику между этими клиническими формами затруднительно, и при необходимости уточнения типа ГГ требуются лабораторные тесты.

■ *См. «Диагноз и рекомендуемые клинические исследования».*

**Рецидивирующий ГГ** наблюдается в 50—70% случаев.

Факторы, провоцирующие рецидивы:

- стрессы;
- переутомление;
- менструация.

Клинические проявления рецидивирующего ГГ варьируют от бессимптомного выделения вируса из половых путей до очень болезненных сливных изъязвлений.

В большинстве случаев в продромальном периоде за несколько часов до появления высыпаний пациентки ощущают зуд, жжение, болезненность или покалывание в зоне поражения, в некоторых случаях боль ирадирует в ногу, паховую область и ягодицы. Чаще во время рецидива вместо истинной язвы образуются микроскопические везикулезно-язвенные очаги. В ряде случаев типичные высыпания отсутствуют, а в области наружных половых органов появляются отечность, чувство дискомфорта, боль и лимфаденит.

В зависимости от частоты обострений выделяют **3 степени тяжести рецидивирующего ГГ**:

- легкого течения — ремиссия не менее 4 месяцев;
- средней тяжести — ремиссия от 2 до 3 месяцев;
- тяжелое течение — ремиссии от нескольких дней до 6 недель.

**Атипичная форма ГГ** характеризуется реактивацией инфекции, вызванной ВПГ, без развития клинических признаков заболевания, и наблюдается у пациенток с неполноценным специфическим

противогерпетическим иммунитетом или системным иммунодефицитом. Установлено, что в 40—75% случаев ГГ протекает атипично, без типичных герпетических высыпаний не только во время рецидивов заболевания, но и при первом эпизоде.

Наиболее **значимыми жалобами** в этих случаях являются:

- обильные, без запаха выделения из половых путей, не поддающиеся традиционной антибактериальной терапии (85%);
- упорная вульводиния (78,4%);
- тазовый ганглионеврит (30%);
- рецидивирующие фоновые заболевания шейки матки (27,8%);
- кандиломы вульвы (17%).

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ГГ, независимо от клинического варианта течения и уровня поражения половой системы, базируется на выявлении возбудителя или его компонентов непосредственно в очаге поражения — половом тракте.

**Материалом для исследования** служат соскобы эпителиальных клеток наружных половых органов (вульвы) и/или влагаллица, цервикального канала, эндометрий.

Лабораторная диагностика инфекции, вызванной ВПГ, не требуется только в том случае, если клиническая картина поражения столь типична, что позволяет поставить диагноз с высокой степенью достоверности.

Для обнаружения ВПГ могут использоваться следующие **методы**:

- вирусологические;
- цитологические;
- иммунологические:
  - выявление антигена ВПГ (реакции прямой и непрямой иммунофлуоресценции, иммуноферментный анализ);
  - выявление антител в сыворотке крови (иммуноферментный анализ);
- молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция (ПЦР), дот-гибридизация).

Наиболее приемлемыми для клинической практики методами экспресс-диагности-

ки герпетической инфекции у женщин являются тест-системы, с помощью которых непосредственно в очаге поражения выявляются специфические нуклеотидные последовательности вирусной ДНК (метод дот-гибридизации, ПЦР) или вирусный антиген.

Диагностические системы для определения вирус-специфических антител в крови нельзя использовать в качестве самостоятельного метода диагностики ГГ, однако в комплексе с ранее описанными методами определение титра антител в сыворотке крови может явиться дополнительным маркером заболевания.

### Дифференциальный диагноз

При ГГ необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:

- сифилисом;
- красным плоским лишаем;
- болезнью Бехчета;
- урогенитальным кандидозом;
- болезнью Крона;
- чесоткой;
- пузырьчаткой;
- стрептококковым импетиго.

### Клинические рекомендации

**Основные задачи противогерпетической терапии:**

- уменьшение выраженности клинических проявлений;
- предупреждение развития рецидивов;
- профилактика передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

Выделяют **3 основные схемы лечения ГГ**:

- применение противовирусных ЛС;
- иммунотерапия;
- комбинация противовирусных ЛС с иммуномодуляторами.

При выборе схем лечения ориентируются на:

- частоту рецидивов и тяжесть клинического течения ГГ;

- состояние иммунной системы;
- психосоциальные последствия инфекции;
- наличие факторов риска передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

### Терапия противовирусными ЛС

В настоящее время существуют 2 схемы применения противовирусных ЛС:

- эпизодическая терапия;
- превентивная супрессивная терапия.

**Эпизодическая терапия** подразумевает прием ЛС во время обострения инфекции и показана пациентам с редкими, клинически невыраженными обострениями при наличии четкого продромального периода, во время которого необходимо начать прием ЛС:

Ацикловир внутрь 200 мг 5 р/сут, 5 сут **или**  
 Валацикловир внутрь 500 мг 2 р/сут, 5 сут **или**  
 Фамцикловир внутрь 250 мг 2 р/сут, 5 сут.

**Для санации влагалища при подозрении на смешанную инфекцию** целесообразно применение:

Повидон-йод во влагалище 200 мг (1 свеча) 2 р/сут, 7 дней **или** 1 раз перед сном, 14 дней.

**Превентивная супрессивная терапия** показана в следующих ситуациях:

- пациенткам с тяжелыми и частыми рецидивами ГГ (более 6 обострений в год, менструальный герпес);
- в парах, в которых один из партнеров не инфицирован ГГ и у которого отсутствуют антитела в крови, с целью профилактики передачи инфекции;
- при наличии выраженных психосоциальных и психосексуальных реакций на рецидивы;
- при значительном влиянии инфекции на качество жизни пациента.

ЛС применяют ежедневно, в непрерывном режиме, в течение длительного времени (от 4—6 месяцев до 1—2 лет и более):

Ацикловир внутрь 200 мг 4 р/сут **или** 400 мг 2 р/сут, длительно **или**  
 Валацикловир внутрь 500 мг 1 р/сут, длительно.

### Иммунная терапия

На стадии клинико-иммунологической ремиссии пациенткам с ГГ показана **стимуляция неспецифической резистентности организма иммуномодуляторами** (перед началом лечения необходимо оценить интерфероновый статус и определить чувствительность клеток пациентки к различным интерфероногенам):

Двухспиральная РНК лизата дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* в/м 2 мл 1 р/сут через сутки, 5 инъекций **или**

Интерферон альфа-2b в прямую кишку 1 млн МЕ (1 свеча) 1 р/сут, 10 сут **или**

Синтетический гексапептид в/м 1 мл 1 р/сут через сутки, 5 инъекций **или**

Синтетический мурамилдипептид внутрь 1 табл. 2 р/сут, 10 сут **или**

Циклоферон в/м 0,25 г 1 р/сут через сутки, 10 инъекций.

В фазе ремиссии возможно также применение **герпетической вакцины** (при тяжелых формах ГГ):

Герпетическая вакцина в/к 0,25 мл 1 раз в 3 дня, 5 инъекций, перерыв 2 нед, затем 0,25 мл 1 раз в 7 дней, 5 инъекций.

#### Цели вакцинации:

- профилактика инфицирования;
- предупреждение рецидивов ГГ;
- уменьшение выраженности клинических проявлений ГГ.

Через 6 месяцев по такой же схеме проводят ревакцинацию.

### Комбинированная терапия

**При планировании беременности у пациенток с тяжелым течением ГГ, при невынашивании беременности и выявлении в крови аутоиммунных маркеров** (волчаночный антикоагулянт, антитела к хорионическому гонадотропину) показана комбинированная терапия с применением иммуноглобулинов (противовирусные ЛС + иммуноглобулин):

Специфический противогерпетический иммуноглобулин в/м 3 мл 1 раз в 3—5 дней, 6 инъекций.

---

## Оценка эффективности лечения

---

Критерий эффективности лечения — уменьшение частоты рецидивов ГГ и их продолжительности.

---

## Осложнения и побочные эффекты лечения

---

Противовирусные ЛС обычно хорошо переносятся пациентами.

Из побочных эффектов наиболее часто встречаются тошнота и головная боль.

---

## Литература

---

1. Борисенко К.К. Генитальный герпес. В кн.: *Неизвестная эпидемия: герпес.*

Под ред. Л.Н. Хахалина. М.: Фармагرافикс, 1997; 75—82.

2. Генитальная герпетическая инфекция. Под ред. В.И. Кулакова. М., 2001; с. 29.
3. Манухин И.Б., Захарова Т.П. Клиника, диагностика и лечение генитального герпеса у женщин. В кн.: *Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы.* М.: МЕДпресс, 2000; с. 427.
4. Марченко Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1997.
5. Марченко Л.А., Шуришалина А.В. Обоснование принципов современной терапии генитального герпеса. *Гинекология*; 3: 76—79.
6. Шуришалина А.В. Оптимизация методов лечения генитального герпеса у женщин вне беременности: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2001.

# Папилломавирусная инфекция половых органов

## Указатель описаний ЛС

### Иммуномодуляторы

Интерферон альфа  
Интерферон альфа-2b  
*Виферон* .....941

Метилглукамина  
акридоацетат<sup>1</sup>  
Синтетический  
мурамилдипептид

### Химические коагулянты

Азотная кислота/кислоты  
органические/меди нитрат  
Карболовая кислота/трикрезол  
Трихлоруксусная кислота\*

### Цитостатики

Подofilлотоксин  
*Кондилин* .....976  
Подofilлотоксин/  
 $\alpha$ - и  $\beta$ -пеллатины  
Фторурацил

**Папилломавирусная инфекция (ПВИ) половых органов** — инфекция, передаваемая половым путем, характеризующаяся появлением экзофитных разрастаний на внутренних и наружных половых органах, промежности и в перианальной области, а также другими различными поражениями кожи и слизистых оболочек.

ПВИ привлекает внимание различных специалистов ввиду высокой контагиозности и способности некоторых типов вируса папилломы человека (ВПЧ) инициировать злокачественные процессы.

## Эпидемиология

Ежегодно распространенность ПВИ увеличивается, и в настоящее время это одно из наиболее распространенных заболеваний, передающихся половым путем.

При скрининговых обследованиях ВПЧ выявляют у 10—68% молодых женщин.

## Классификация

Выделяют следующие **формы обусловленных ВПЧ поражений половых органов**:

- клинические формы (видимые невооруженным глазом):
  - экзофитные кондиломы (типичные остроконечные, папиллярные, папуловидные);
- субклинические формы (не видимые невооруженным глазом и бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом или гистологическом исследовании):
  - плоские кондиломы (типичная структура с множеством койлоцитов);
  - малые формы (различные поражения многослойного плоского и метапластического эпителия с единичными койлоцитами);
  - кондиломатозный цервицит/вагинит;
  - инвертированные кондиломы (с локализацией в криптах);
- латентные формы (отсутствие клинических, морфологических или гистологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ);
- цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) (или плоскоклеточное интраэпителиальное поражение):

<sup>1</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Циклоферон.

- ЦИН I — слабо выраженная дисплазия ± койлоцитоз, дискератоз;
- ЦИН II — выраженная дисплазия ± койлоцитоз, дискератоз;
- ЦИН III — тяжелая дисплазия или карцинома *in situ* ± койлоцитоз, дискератоз;
- микроинвазивная плоскоклеточная карцинома.

## Этиология и патогенез

ВПЧ — ДНК-содержащий вирус, который относится к семейству паповавирусов. Характерная особенность этих вирусов заключается в способности вызывать пролиферацию эпителия кожи и/или слизистых оболочек.

В настоящее время описаны более 100 различных типов ВПЧ, характеризующихся тканевой и видовой специфичностью. Установлено, что поражение эпителия урогенитального тракта может вызывать ВПЧ около 30 типов, среди которых выделяют типы низкого (6, 11, 42, 43, 44), среднего (31, 33, 35, 51, 52, 58) и высокого (16, 18, 45, 36) онкологического риска.

Заражение происходит преимущественно половым путем, однако возможно инфицирование при медицинских манипуляциях, новорожденного при прохождении родовых путей матери. В настоящее время не исключен и бытовой путь инфицирования ВПЧ низкоонкогенных типов (при совместном купании или через инфицированную одежду).

Внедрение вируса происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой). Экспрессия вирусом онкопротеидов приводит к снижению способности эпителиальных клеток к апоптозу. В результате на месте внедрения происходит пролиферация клеток эпителия с возникновением разнообразных по форме, величине и структуре экзофитных и эндофитных образований.

Нередко инфицирование не сопровождается появлением клинических проявлений, хотя вирус при этом легко передается половому партнеру.

Активизация ПВИ, как правило, связана с дисбалансом в иммунной системе.

## Клинические признаки и симптомы

Проявления ПВИ разнообразны. Наиболее характерны следующие **жалобы**:

- зуд и жжение в области половых органов;
- наличие образования в области наружных половых органов и перианальной области;
- выделения из влагалища;
- диспареуния;
- дизурические явления.

Нередко инфекция протекает бессимптомно, а очаги ПВИ выявляются случайно при осмотре врачом.

**Экзофитная форма ПВИ (кондиломы)** — наиболее характерный для ПВИ признак. Они представляют собой разрастания соединительной ткани с сосудами внутри, покрытые плоским эпителием, которые выступают над поверхностью кожи и слизистой оболочки, имеют тонкую ножку или широкое основание. Кондиломы проявляются в самых разнообразных вариантах: от маленького бугорка на поверхности кожи/слизистых оболочек (беловатого или коричневого цвета — на коже, бледно-розового или красноватого цвета — на слизистых оболочках) до гигантского опухолевидного образования. Поверхность их не изъязвляется и нередко бывает ороговевшей; основание подвижно, не спаяно с подлежащими тканями; консистенция мягкая или плотная.

На шейке матки экзофитные кондиломы могут иметь вид розовых или сероватых возвышений, которые располагаются как в пределах, так и вне зоны трансформации. Если они небольшие, сливные и кератинизированные, то их бывает трудно отличить от лейкоплакии.

Визуально экзофитные кондиломы можно разделить на 3 разновидности: остроконечные, папиллярные, папуловидные. В клинической практике их нередко объединяют под названием остроконеч-

ная кондилома, что не всегда соответствует клинической картине.

У 18—85% пациенток с экзофитными кондиломами наружных половых органов имеются очаги инфекции во влагалище и на шейке матки в субклинической форме или в сочетании с ЦИН.

**Субклиническая форма ПВИ** характеризуется поражением плоского эпителия без экзофитного роста. Наиболее часто при этой форме заболевания выявляют изменения на слизистой оболочке шейки матки (типичная плоская кондилома, малая форма с наличием единичных койлоцитов, инвертированная кондилома с локализацией в криптах, кондиломатозный цервицит/вагинит). Это наиболее сложный для идентификации вариант морфологических изменений. В клинической практике все гистологические формы таких поражений объединяют под названием плоская кондилома.

ПВИ может сочетаться с различными гинекологическими заболеваниями:

- вульвовагинитом;
- цервицитом;
- хроническим сальпингоофоритом;
- нарушениями менструального цикла.

Почти закономерно сочетание ПВИ с другими инфекционными заболеваниями, для которых характерно поражение половых органов: сифилисом, гонореей, хламидиозом, генитальным герпесом, трихомонозом, уреаплазмозом, СПИДом, бактериальным вагинозом, уrogenитальным кандидозом.

Одной из клинических разновидностей ПВИ, развитие которой связывают с ВПЧ типа 16, является **бовеноидный папулез**. Очаги поражения при этой форме представлены красноватыми или пигментированными пятнами, возможно также появление различных размеров плоских папулезных элементов, которые могут сливаться в бляшки. Поверхность элементов гладкая или бархатистая. Очаги могут быть как одиночными, так и располагаться группами. Заболевание поражает кожу и слизистые оболочки половых органов, реже — перианальную область, промежность и бедра. У женщин чаще всего поражаются малые и большие половые губы,

клитор. Описаны случаи поражения слизистой оболочки ротоглотки. В противоположность болезни Боуэна бовеноидные папулы считаются доброкачественными и спонтанно регрессируют, хотя изредка могут принимать злокачественную форму.

**Верруциформная эпидермодисплазия** — редкое наследственное заболевание, при котором ПВИ приобретает генерализованное хроническое течение. Элементы сыпи при верруциформной эпидермодисплазии напоминают плоские бородавки, а при локализации на туловище — разноцветный лишай. Высыпания на коже обычно крупные, многочисленные, сливающиеся между собой и напоминающие географическую карту. Цвет элементов обычно соответствует цвету нормальной кожи, но может быть розовым или светло-коричневым. В последнем случае элементы напоминают старческие или солнечные кератомы. Для верруциформной эпидермодисплазии довольно характерно возникновение линейных элементов в местах травм (феномен Кебнера). Локализация заболевания может быть разной — лицо, туловище, конечности и т.д., но излюбленными местами можно назвать тыльную поверхность кистей, руки, ноги, лицо и переднюю поверхность туловища.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

**Минимальный набор диагностических исследований при подозрении на ПВИ** включает:

- сбор анамнеза (необходимо обращать внимание на упоминание следующих фактов: наличие бородавок на половых органах, кондилом у полового партнера; заболевание шейки матки в анамнезе, большое число половых партнеров);
- анализ клинических проявлений заболевания;
- расширенную кольпоскопию (обращают внимание на ацетобелый эпителий, йод-негативные участки, мозаику, пунктацию и др.);

- диагностику с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления ДНК ВПЧ (соскоб щеткой с места поражения);
- исследование мазков из шейки матки (мазок по Папаниколау);
- гистологическое исследование биоптатов (показания — нетипичные формы экзофитных кондилом или атипичные кольпоскопические признаки).

Наиболее **специфические признаки ПВИ** по данным гистологического исследования:

- обнаружение койлоцитов, дискератозитов;
- акантоз (утолщение шиповатого слоя);
- папилломатоз (разрастание соединительнотканых сосочков);
- гиперплазия базального слоя эпидермиса.

## Дифференциальный диагноз

Существуют значительные трудности в дифференциальной диагностике эндофитных форм ПВИ и атипичных изменений эпителия, ассоциированных с ВПЧ.

Как правило, при первых отмечается выраженный акантоз с менее характерным дискардиозом, чем при ЦИН. По мере нарастания тяжести ЦИН выраженность койлоцитарной атипии уменьшается.

В связи с трудностями в дифференциальной диагностике в последние годы внедряется новая классификация системы Бетесда, в которой ЦИН I и субклиническая ПВИ объединены термином «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени».

Кроме того, ПВИ иногда приходится дифференцировать от болезни Боуэна, разноцветного лишая, плоских бородавок, солнечного кератоза.

## Клинические рекомендации

### Деструкция кондилом

#### Методы деструкции:

- механическое разрушение (уровень доказательности В):

- физические методы (криодеструкция, лазерокоагуляция, диатермокоагуляция, радиоволновая терапия, электрохирургическое иссечение);
- прижигание кондилом химическими веществами;

- применение цитостатических ЛС (уровень доказательности С).

Так как полного излечения от ПВИ в настоящее время достичь невозможно, то целью терапии является **деструкция экзофитных кондилом и атипично измененного эпителия**:

*Азотная кислота/кислоты органические/меди нитрат, р-р, нанести на поверхность кондилом 1–3 р/нед, при необходимости обработку повторить **или***

*Карболовая кислота/трикрезол, р-р, нанести на поверхность кондилом однократно, при необходимости обработку повторить через 1 нед **или***

*Пододфилоксин, 0,5% р-р, смазывать пораженные участки кожи и слизистой оболочки 2 р/сут, 3 сут, затем перерыв 4 сут, длительность курса 5 нед **или***

*Пододфилоксин/α- и β-пелтатины, 10–20% спиртовой р-р, смазывать пораженные участки кожи и слизистой оболочки 1–2 р/нед, 4–5 нед **или***

*Трихлоруксусная кислота, 80–90% р-р, нанести на поверхность кондилом однократно (при необходимости повторно через 3–6 сут) **или***

*Фторурацил, 5% крем, смазывать пораженные участки кожи и слизистой оболочки 1 р/сут на ночь в течение 1 нед **или** 1 р/нед, 10 нед.*

### Иммунная терапия

В ряде случаев целесообразно применение иммуномодуляторов (**при обширных поражениях, рецидивирующих и осложненных формах**). Эти ЛС назначают за 7–10 дней до применения деструктивных методов лечения (иногда терапию продолжают после деструкции):

*Интерферон альфа в/м 100 000 МЕ через 2–3 дня, 10 инъекций **или***

*Интерферон альфа-2b, мазь **или** гель, нанести на пораженные поверхности*



1—2 р/сут, 7—10 сут или свечи  
в прямую кишку или во влагалище  
500 000—1500 000 ЕД 2 р/сут, 10 сут  
**или**

Синтетический мурамилдипептид  
10—20 мг/сут, 10 сут **или**

Циклоферон в/м 0,25 г через сутки,  
10 инъекций.

При сочетании ПВИ с другими ИППП  
показано лечение последних.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- клиническое излечение;
- снижение числа рецидивов.

Женщинам, у которых ранее был выявлен ВПЧ типов 16 и 18, в дальнейшем с целью раннего выявления предраковых изменений шейки матки показано проводить профилактический осмотр, включающий кольпоскопию, ПЦР и мазок по Папаниколау, 2 раза в год.

## Ошибки и необоснованные назначения

При изолированной ПВИ назначение **антибактериальных ЛС** нецелесообразно.

## Прогноз

В большинстве случаев с течением времени ВПЧ спонтанно исчезает.

Доказано, что 90—100% случаев рака шейки матки связаны с ВПЧ высокоонкогенных типов, при этом заражение в основном происходит в юношеском, а малигнизация — в более зрелом возрасте.

## Литература

1. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция шейки матки. *Гинекология*, 2001; 3: 77—81.
2. Дубенский В.В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции и методы лечения. *Рос. журн. кожн. венер. бол.*, 2001; 1: 51—56.
3. Козаченко В.П. Рак шейки матки. *Совр. онкол.*, 2001; 2: 2—4.
4. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. *Предрак шейки матки*. М.: Аэрограф-медиа, 2001.
5. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижнего отдела гениталий: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д.м.н. 2003.
6. Calinisan J.H., Chan S.R., King A., Chan P.J. Human Papillomavirus and Blastocyst Apoptosis. *J. Assisted Reproduction and Genetics* 2002; 3: 132—136.
7. Zur Hausen H. Viruses in human tumors — reminiscences and perspectives. *Adv. Cancer. Res.* 1996; 68: 1—22.
8. Russomano F., Reis A., Camargo M., et al. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infections without CIN. *Systemic review. San. Paulo. Mtd. J. Rev. Paul. Med.* 2000; 118 (4): 109—115.

# Урогенитальный микоплазмоз

## Указатель описаний ЛС

**Протеолитические ферменты**  
Химотрипсин

### Противогрибковые ЛС

Итраконазол  
Румикоз .....1022  
Нистатин  
Флуконазол  
Дифлазон .....952  
Медофлюкон .....989  
Микосист .....990

### Противомикробные ЛС

Азитромицин  
Азивок .....935  
Зитролид .....958  
Хемомицин .....1046  
Гентамицин  
Джозамицин  
Вильпрафен .....940  
Доксициклин  
Юнидокс Солютаб .....1054  
Кларитромицин  
Клабакс .....966  
Клацид СР .....966  
Клеримед .....969  
Фромилид .....1044

Метациклин  
Мидекамицин  
Рокситромицин  
Роксид .....1021

Тетрациклин

Эритромицин

### Синтетические антибактериальные ЛС

Метронидазол  
Офлоксацин  
Заноцин .....957  
Заноцин ОД .....957

### Системные энзимы

Панкреатин/папаин/бромелаин/  
трипсин/химотрипсин/амилаза/  
липаза/рутозид  
Вобэнзим .....942

**В группу микоплазмозов объединяют заболевания человека, вызываемые микоплазмами.**

Выделяют следующие клинические формы микоплазмозов:

- респираторный микоплазмоз;
- урогенитальный микоплазмоз (УГМ);
- заболевания суставов микоплазменной этиологии.

## Эпидемиология

По различным данным, распространенность УГМ варьируют от 15 до 80%. УГМ в 13—15% выявляют у клинически здоровых людей, в 60—75% случаев — у пациенток с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов:

- при циститах — в 60—75% случаев;
- при сальпингоофоритах — в 70—85%;
- при эндометритах — до 40%.

### Факторы риска развития УГМ:

- беспорядочная половая жизнь;
- гиперэстрогения;
- иммунодефицитное состояние.

## Классификация

Классификация УГМ:

- свежий (острый, подострый, вялотекущий);
- хронический;
- носительство микоплазменной инфекции.

По преобладающим клиническим проявлениям выделяют:

- цистит, уретрит;
- вульвовагинит;
- эндоцервицит;
- эндометрит;
- сальпингит и т.д.

## Этиология и патогенез

Термином «микоплазмы», как правило, обозначают все микроорганизмы семейств *Mycoplasmataceae* и *Acholeplasmataceae*.

В настоящее время известно более 100 видов микоплазм.

Человек является хозяином по крайней мере 14 видов микоплазм, большинство из которых, по-видимому, являются комменсалами.

Патогенными свойствами обладают следующие микоплазмы:

- *Mycoplasma genitalium*;
- *M. fermentans*;
- *M. hominis*;
- *M. penetrans*;
- *M. pneumoniae*;
- *Ureaplasma urealyticum*.

В настоящее время этиологическая роль *M. hominis*, *M. genitalium*, *M. fermentans*, *U. urealyticum* считается доказанной в развитии следующих заболеваний:

- негонококкового уретрита у мужчин, эпидидимита, простатита;
- цистита, бесплодия, воспалительных процессов в органах малого таза, невынашивания беременности, преждевременных родов, перинатальной патологии, мертворождений у женщин.

Внедрение микоплазм в макроорганизм происходит воздушно-капельным или контактно-бытовым и половым путем через слизистые оболочки. **Преимущественный путь распространения УГМ** — половой. Возможны также различные пути передачи инфекции от матери плоду.

☒ См. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях», протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный микоплазмоз и беременность».

Один из основных факторов, обуславливающих патогенность микоплазм, — их способность прикрепляться к мембране клетки хозяина. Контакт между мембранами микоплазм и клеток хозяина настолько тесный, что можно сделать предположение о слиянии контактирующих мембран. В результате взаимодействия микоплазм и клеток возможно изменение антигенного состава взаимодействующих мембран и как следствие — индукция различных аутоиммунных реакций. Адсорбция микоплазм на лимфоцитах приводит к иммуносупрессивному эффекту.

### **Инфекции, вызываемые микоплазмами, имеют следующие характерные черты:**

- по клинико-морфологическим признакам микоплазменные инфекции сходны с заболеваниями, вызываемыми другими микроорганизмами: хламидиями, вирусами, грибами, а также химическими веществами, т.е. сходны с другими полиэтиологическими заболеваниями; они не имеют собственных клинических проявлений, что весьма осложняет диагностику и свидетельствует о необходимости применения лабораторной диагностики и получения эпидемиологических данных;
- микоплазменные инфекции могут протекать остро, но чаще характеризуются хроническим рецидивирующим течением;
- развитие микоплазмозов в значительной степени определяется чувствительностью хозяина к этой инфекции;
- характер патологического процесса зависит от входных ворот инфекции;
- микоплазменные инфекции часто сопровождаются различными иммунопатологическими реакциями, которые осложняют и во многом определяют течение заболевания;
- микоплазмы могут вызывать локальную инфекцию и не проникать в подлежащие ткани. Однако часто наблюдается диссеминация возбудителя в тканях и органах, что приводит к распространению процесса;
- для микоплазменных инфекций характерна длительная персистенция возбудителя в инфицированном организме. Причинами являются широкая вариабельность мембранных белков, генетическое разнообразие микоплазм и, следовательно, их способность ускользать от иммунного надзора хозяина.

Ниже представлены **основные характеристики микоплазм**, наиболее часто вызывающие УГМ:

- *M. hominis* способна адсорбироваться на различных эукариотических клетках организма человека, в т.ч. на сперматозоидах, и вызывать в клетках хромосомные аберрации;

- *M. genitalium* содержит мембранный антиген, сходный с таковым у *M. pneumoniae*, в силу чего имеет сходные свойства. Обнаруживается не только в урогенитальном тракте, но и в зеве;
- *M. fermentans* обладает выраженными иммунопатологическими свойствами, способна сливаться с лимфоцитами человека, индуцировать синтез интерлейкинов;
- *U. urealyticum* — гетерогенная группа микроорганизмов. В настоящее время выделяют 14 серотипов, которые можно объединить в 2 биовара: Parvo и T-960. Однако роль отдельных серотипов остается невыясненной из-за отсутствия стандартных методик их определения и присутствия нескольких различных серотипов у одного человека. *U. urealyticum* обладают протеазной активностью против IgA человека, в результате чего иммуноглобулины теряют способность связывать антигены уреоплазм и предотвращать развитие инфекции.

## Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления УГМ не имеют характерных признаков. Наиболее частыми жалобами пациенток являются легкий зуд и жжение в области половых органов, дизурические явления.

При обследовании в 40—50% выявляется вульвовагинит, в 45—50% — бактериальный вагиноз, в 50—60% — эндоцервицит, в 40—45% — цистит.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основное место в диагностике УГМ принадлежит лабораторным методам.

Применяют 3 группы методов:

- культуральное исследование;
- иммунологические методы выявления антигенов микоплазм и антител к ним в сыворотке крови;
- молекулярно-биологические методы.

**Материал для исследования:** мазки из влагалища, цервикального канала, сыворотка крови (для некоторых иммунологических методов).

**Достоинство культурального метода** — 100% специфичность и возможность получения чистой культуры для дальнейшего исследования выделенных штаммов и, в частности, определения их чувствительности к основным противомикробным ЛС.

**Недостатки** — низкая чувствительность, связанная с трудностью подбора питательных сред, большим числом штаммов, неспособностью некоторых из них расти в отсутствие живых клеток и длительностью культивирования.

**Иммунологические методы, направленные на выявление антигенов:**

- реакция агрегат-гемагглютинации позволяет выявить антигены микоплазм в сыворотке крови пациенток. Минимальный диагностический титр 1:8;
- иммуноферментный анализ — минимальный диагностический титр 1:200;
- реакция непрямой иммунофлуоресценции — результат считается положительным при выявлении не менее 10 светящихся гранул (микоплазм на мембранах клеток);
- реакция прямой иммунофлуоресценции.

**Антитела к микоплазмам** в сыворотке крови могут быть выявлены с помощью различных реакций. Однако при УГМ данные методы малоинформативны из-за слабой антигенности возбудителей и сопутствующего этому заболеванию иммунодефицитного состояния.

**К молекулярно-биологическим методам диагностики** относится полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая выявить фрагменты ДНК возбудителя в исследуемом материале (считается наиболее информативным методом диагностики УГМ).

## Дифференциальный диагноз

Так как УГМ не имеет специфических клинических проявлений, необходимо проводить дифференциальную диагностику

с другими заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП).

## Клинические рекомендации

**Критериями для назначения этиотропной терапии** при выявлении УГМ следует считать:

- клинические проявления воспалительного процесса уrogenитального тракта;
- предстоящие оперативные или инвазивные вмешательства (роды, аборт, введение ВМС и т.д.);
- бесплодие, если все другие причины устранены;
- беременность с отягощенным акушерским анамнезом (выкидыши, преждевременные роды, мертворождение, перинатальная патология) и осложненным течением данной беременности.

При выявлении уrogenитальных микоплазм в низких титрах (менее 1000 КОЕ/мл) и в отсутствие клинических проявлений патологического процесса возможно рассматривать наличие микоплазм как носительство, при этом антибактериальная терапия не требуется.

## Противомикробная терапия

Представители семейства *Mycoplasma-taceae* чувствительны к противомикробным ЛС следующих фармацевтических групп:

- тетрациклинам;
- макролидам;
- линкозамидам;
- аминогликозидам;
- фторхинолонам.

С учетом этого проводят лечение уrogenитального микоплазмоза:

*Азитромицин* внутрь 0,25 мг 1 р/сут, 6 сут **или**

*Гентамицин* в/м 0,08 г 3 р/сут, 7 сут **или**

*Джозамицин* внутрь 500 мг 3 р/сут, 7—10 сут **или**

*Доксициклин* внутрь 0,1 г 2 р/сут, 10 сут **или**

*Кларитромицин* внутрь 0,25 мг 2 р/сут, 10 сут **или**

*Метациклин* внутрь 0,3 г 4 р/сут, 10 сут **или**

*Мидекамицин* внутрь 0,4 г 3 р/сут, 10 сут **или**

*Офлоксацин* внутрь 0,2—0,4 г 3 р/сут, 10 сут **или**

*Рокситромицин* внутрь 0,15 г 2 р/сут, 10 сут **или**

*Тетрациклин* внутрь 0,5 г 4 р/сут, 10 сут **или**

*Эритромицин* внутрь 0,5 г 4 р/сут, 10 сут.

Учитывая частое сочетание УГМ с инфекцией, вызванной бактероидами, анаэробами и грибами, в схемы антибактериальной терапии должны быть включены метронидазол и противогрибковые ЛС:

*Метронидазол* внутрь 0,25 г 3 р/сут, 10 сут

+

*Итраконазол* внутрь 100 мг 2 р/сут, 5—10 сут **или**

*Нистатин* внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 5—10 сут **или**

*Флуконазол* внутрь 150 мг, однократно.

## Энзимная терапия

Антибактериальную терапию целесообразно проводить на фоне применения протеолитических ферментных препаратов или системных энзимов, потенцирующих действие антибиотиков:

*Системные энзимы* внутрь 1—5 драже 3 р/сут, не менее 10 сут **или**

*Химотрипсин* в/в 5—10 мг 2 р/сут, 10 сут.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается через 3—4 недели после его окончания.

Критерии излеченности — отрицательные результаты лабораторного исследования в отсутствие клинических признаков заболевания.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Соответствуют таковым при применении конкретных антибиотиков.

## Ошибки и необоснованные назначения

Сульфаниламиды, пенициллины и цефалоспорины — антибактериальные ЛС, применение которых при УГМ необоснованно, т.к. микоплазмы не обладают клеточной стенкой, на которую направлено воздействие этих ЛС.

10—25% *U. urealyticum* не чувствительны к тетрациклину; *M. hominis* не чувствительна к эритромицину.

## Прогноз

Для УГМ в большинстве случаев характерно длительное рецидивирующее течение.

Для уреаплазменной инфекции характерна длительная персистенция возбудителя. Специфическая терапия, приводящая к клиническому улучшению, часто не обеспечивает элиминации возбудителя, который может активизироваться под влиянием различных факторов:

- присоединение другой инфекции, вызванной как патогенными, так и условно-патогенными микроорганизмами;
- изменение гормонального фона (гиперэстрогения и др.);
- изменение иммунного состояния организма.

## Литература

1. Макагян В.С. Патофизиологические, нейроэндокринные, перинатальные особенности невынашивания беременности, обусловленные негонококковой урогенитальной инфекцией: Автореф. дис. ... к.м.н. Ереван, 1993.
2. Подзолкова Н.М., Истратов В.Г. и др. Инфекционные аспекты неразвивающейся беременности. III Российский форум «Мать и дитя»: Тезисы докладов. М., 2001.
3. Раковская И.В. Микоплазмы и микоплазмозы человека: Руководство для врачей. М., 1999.
4. Танаков А.И. Структурно-функциональные особенности внеплацентарных оболочек при беременности, отягощенной микоплазменной инфекцией: Автореф. дис. ... к.м.н. СПб., 1992.
5. Туманова Ю.В., Кудашов Н.И. Роль микоплазменной инфекции в клиническом течении смешанных вирусно-бактериальных инфекций у новорожденных. III Российский форум «Мать и дитя»: Тезисы докладов. М., 2001.
6. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции: Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2002.
7. Шаджил Кизхакку Витил Педин Хара Поаял. Результаты обследования новорожденных со смешанной и микоплазменной инфекцией: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1998.
8. Barile M.F., Crabowski M.W., Stephens E.B., et al. *Mycoplasma hominis*-tissue cell interactions: a review with new observations on phenotypic and genotypic properties. *Sexually Trans. Dis.*; 10: 345—344.
9. Ghezzi F., Gomez R., et al. Elevated interleukin-8 concentration in amniotic fluid of mother whose neonates subsequently developed bronchopulmonary distress. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998; 78 (1).
10. Rasin S., Yogeve D., Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 1998; 1094—1156.
11. Stephens E.B., Aulakh G.S., Rose D.L., Tully J.G., Barile M.F. Interspecies and intraspecies DNA homology among established species of *Acholeplasma*: a review *Yale. J. Biol. Med.* 1983; 56: 729—735.

# Урогенитальный хламидиоз

## Указатель описаний ЛС

### Антисептические ЛС

Хлоргексидин  
Гексикон .....945

### Иммуномодуляторы

Кислый пептидогликан  
с молекулярной  
массой 1000—40 000 кД<sup>1</sup>  
Комбинация синтетических  
производных фталгидрозида<sup>2</sup>  
Метилглукамина  
акридонатацетат<sup>3</sup>  
Аргинил-альфа-аспартил-  
лизил-валил-тирозил-аргинин<sup>4</sup>

### Противомикробные ЛС

Азитромицин  
Азивок .....935  
Зитролид .....958  
Хемомицин .....1046

Амоксициллин  
Флемоксин Солютаб ....1042

Джозамицин  
Вильпрафен .....940

Доксициклин  
Юнидокс Солютаб .....1054

Кларитромицин  
Клабакс .....966  
Клацид СР .....966  
Клеримед .....969  
Фромилид .....1044

Офлоксацин  
Заноцин .....957  
Заноцин ОД .....957

Спарфлоксацин  
Спарфло .....1024

Рокситромицин  
Роксид .....1021

Эритромицин

Клинические рекомендации .....695  
Неосложненный урогенитальный хламидиоз .....695  
Осложненный урогенитальный хламидиоз .....695  
Персистирующая инфекция .....696  
Урогенитальный хламидиоз и беременность .....696

**Урогенитальный хламидиоз (УХ) — высококонтагиозное инфекционное заболевание, передающееся половым путем, ведущее к развитию воспалительных изменений органов мочеполовой системы и оказывающее существенное влияние на генеративную функцию.**

## Эпидемиология

В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к повышению заболеваемости хламидиозом, особенно среди молодых женщин, только что вступивших в период половой активности.

В США и странах Скандинавии распространенность хламидийной инфекции среди всех заболеваний, передающихся половым путем, составляет 5%, в России — 19%.

Статистика, основанная на регистрации заболеваемости УХ в России и проводимая с 1993 г., свидетельствует о ежегодном увеличении числа пациенток. Лишь в 2000 г. зафиксировано незначительное снижение числа случаев впервые установленного диагноза хламидийной инфекции.

## Классификация

Выделяются следующие **клинические формы УХ** у женщин:

- острый (свежий, неосложненный) хламидиоз нижних отделов мочеполового тракта:
  - цервицит;
  - бартолинит;
  - уретрит;
  - парауретрит;
- хронический (длительно текущий, персистирующий или рецидивирующий, осложненный) хламидиоз органов малого таза и других мочеполовых органов:
  - эндометрит;
  - сальпингит;
  - сальпингоофорит;

<sup>1</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Иммуномакс.

<sup>2</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Тамерит.

<sup>3</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Циклоферон.

<sup>4</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Имунофан.

- перигепатит;
- периаппендицит;
- пельвиоперитонит;
- носительство хламидийной инфекции.

## Этиология и патогенез

Возбудитель УХ *Chlamydia trachomatis* серотипов D-K — грамтрицательные облигатные внутриклеточные бактерии небольших размеров. *C. trachomatis* характеризуется наличием в своем жизненном цикле двух форм, различающихся по морфологическим и биологическим свойствам:

- внеклеточные формы (элементарные тельца) — метаболически неактивные формы возбудителя, устойчивые к антибактериальным ЛС, ответственные за передачу инфекции от одного хозяина другому;
- внутриклеточные формы (ретикулярные тельца) — метаболически активные неинфекционные внутриклеточные формы, обеспечивающие размножение *C. trachomatis*.

Продолжительность полного цикла развития *C. trachomatis* составляет 48—72 ч.

**Источником инфекции** являются лица с клинически проявляющимся или бессимптомным УХ.

**Механизм передачи** инфекции — контактный, **пути передачи** — половой и контактно-бытовой. Возможно также вертикальное инфицирование плода (см. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный хламидиоз»).

Возбудитель *C. trachomatis* обладает высокой тропностью к цилиндрическому эпителию, в связи с чем первичный очаг инфекции, как правило, локализуется в мочеиспускательном и цервикальном каналах.

**В патогенезе УХ** можно условно выделить следующие **стадии**:

- инфицирование;
- формирование первичного очага инфекции;

- внутриклеточное размножение *C. trachomatis*, ведущее к развитию воспалительного процесса в пораженных клетках и распространению инфекции (эта стадия характеризуется появлением клинических проявлений заболевания);
- органические и функциональные изменения различных органов и систем на фоне развившихся иммунных реакций.

**Инфицированию органов малого таза способствуют следующие факторы:**

- истмико-цервикальная недостаточность;
- искусственное прерывание беременности;
- оперативные вмешательства гинекологического профиля;
- прием контрацептивов;
- установка внутриматочных средств.

## Клинические признаки и симптомы

**Инкубационный период** варьирует от 5 до 30 дней (в среднем 14—21 день).

Самая частая клиническая форма УХ — **хламидийный цервицит**, протекающий у большинства женщин (до 80%) бессимптомно. Лишь у 1/3 пациенток наблюдаются:

- дизурические явления;
- зуд и жжение в области промежности;
- слизисто-гнойные выделения из влагалища;
- тянущие боли внизу живота.

**При осмотре с помощью зеркал:**

- шейка матки может быть как нормальной, так и гиперемированной окраски, отечной;
- вокруг наружного зева обнаруживаются эрозии, нередко лимфоидные фолликулы, характерные только для хламидийного цервицита;
- выделения из цервикального канала обильные, слизисто-гнойные.

Одновременно с шейкой матки возможно поражение мочеиспускательного канала и парауретральных желез, реже — слизистой оболочки прямой кишки и боль-



ших желез преддверия влагалища (бартолиевых желез).

**Хламидийный бартолитит** протекает с маловыраженной клинической картиной. При пальпации воспаленной бартолиевой железы из устья выводного протока выделяется мутное содержимое. При распространении воспалительного процесса на прилежащие ткани образуется болезненный инфильтрат.

У 4,5% женщин с хламидийным цервицитом возможно развитие **перигепатита**, у 2% — **периаппендицита** (воспаление брюшины, покрывающей данные органы). При этом температура тела не повышена, СОЭ увеличена, имеются выделения из влагалища, разной степени выраженности боли в области указанных органов, симптомы раздражения брюшины.

**Хламидийный эндометрит** развивается медленно, характерны следующие клинические проявления:

- боли внизу живота;
- мено- и метрорагии;
- при бимануальном исследовании: пальпация матки болезненна, пальпация областей придатков безболезненна.

Изолированный хронический хламидийный эндометрит встречается редко, чаще он сочетается с хроническим сальпингитом или сальпингоофоритом, для которых характерны:

- тупые, ноющие боли внизу живота, крестцовой области, усиливающиеся при напряжении;
- болезненность придатков при бимануальном исследовании.

**Хламидийный пельвиоперитонит** развивается как осложнение сальпингита и сальпингоофорита. На фоне жалоб, характерных для сальпингита, появляются резкие боли внизу живота, отмечается напряжение мышц передней брюшной стенки, симптомы раздражения брюшины, задержка стула, метеоризм, повышенные температуры тела до 38—40° С (однако температура тела может быть и субфебрильной), тахикардия, выраженный лейкоцитоз.

**Синдром Фитц—Хью—Куртиса** — сочетание острого хламидийного перитонита и острого фиброзного перигепатита.

Встречается у молодых сексуально активных женщин. Для этой формы заболевания характерно сочетание признаков перитонита и острого холецистита.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Клинические проявления УХ неспецифичны. Диагностика основывается на данных **лабораторных исследований**.

Используют методы, направленные на выявление *S. trachomatis* или его антигенов в материале, полученном из мочеиспускательного и цервикального каналов:

- метод прямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами;
- культуральное исследование;
- полимеразную/лигазную цепную реакцию;
- иммуноферментный анализ;
- ДНК-, РНК-гибридизацию.

Диагноз считается верифицированным в случае обнаружения *S. trachomatis* с помощью двух методов, один из которых — ПЦР.

Определение титра антител к *S. trachomatis* в сыворотке крови носит вспомогательный характер, однако при динамическом наблюдении позволяет судить об активности процесса.

При невыявленном источнике инфицирования необходима постановка комплекса серологических реакций на сифилис, определение антител к ВИЧ, гепатиту В и С (до начала лечения и через 3 месяца после него).

**Дополнительные исследования** при осложненном УХ:

- клинический анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови и общий анализ мочи;
- трансабдоминальное УЗИ органов малого таза;
- иммунный статус (интерфероновый статус с определением чувствительности интерферонпродуцирующих клеток к иммуномодуляторам);
- аспирация содержимого полости матки (при подозрении на хламидийный эндометрит);

- диагностическая лапароскопия с биопсией маточных труб, спаек, забором экссудата (для уточнения характера бесплодия, при необходимости — с целью дифференциальной диагностики с острой хирургической и гинекологической патологией).

### Дифференциальный диагноз

В комплекс диагностических мероприятий при дифференциальной диагностике хламидийной инфекции с другими заболеваниями, передающимися половым путем, у всех пациенток с УХ должны быть включены ПЦР (для выявления специфических возбудителей) и культуральное исследование отделяемого из влагалища и цервикального канала (для выявления условно-патогенной флоры).

### Клинические рекомендации

Пациенток с УХ следует информировать о том, что их половые партнеры подлежат обследованию, а при необходимости и лечению.

Следует рекомендовать воздерживаться от половых контактов без предохранения барьерным методом до микробиологически доказанного излечения.

Основное место в лечении УХ принадлежит противомикробным ЛС.

**Как способ первичной профилактики при незащищенном половом акте** используют:

Хлоргексидин во влагалище 0,016 г (1 свеча) не позднее 2 ч после незащищенного полового акта (независимо от фазы менструального цикла).

### Неосложненный уrogenитальный хламидиоз

#### ЛС выбора:

Азитромицин внутрь 1 г, однократно **или**  
Доксициклин внутрь 100 мг 2 р/сут, 7 сут.

#### Альтернативные ЛС:

Джозамицин внутрь 500 мг 3 р/сут, 7–10 сут **или**  
Кларитромицин внутрь 250 мг 2 р/сут, 7 сут **или**  
Кларитромицин пролонгированный внутрь 500 мг 1 р/сут, 10 сут **или**  
Офлоксацин внутрь 200 мг 2 р/сут, 7 сут **или**  
Рокситромицин внутрь 150 мг 2 р/сут, 7 сут **или**  
Эритромицин внутрь 500 мг 4 р/сут (основание) или 800 мг 2 р/сут (этилсукцинат), 7 сут.

### Осложненный уrogenитальный хламидиоз

При осложненном УХ применяются те же ЛС, что и при неосложненном. Длительность лечения обычно составляет не менее 14–21 суток.

Предпочтительно назначение азитромицина:

Азитромицин внутрь 1 г 1 р/нед, 3 нед.

**При хламидийном перитоните** необходимо стационарное лечение с использованием в/м и в/в форм антибиотиков, дезинтоксикационной терапии, в ряде случаев возможно хирургическое вмешательство.

**При лечении беременных женщин назначают ЛС выбора:**

Амоксициллин 500 мг п/о 3 р/день, 7 дней **или**

- ❖ **Клацид СР** (кларитромицин) является одним из самых активных макролидов в отношении *S. trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum*. По показателю МПК к хламидиям он превосходит азитромицин в 17 раз, рокситромицин — в 4 раза и джозамицин — в 2 раза. В отношении такого микроорганизма, как *U. Urealyticum*, кларитромицин демонстрирует один из лучших показателей в классе (Гинекология, приложение № 1, 2004).

❖ **Клацид СР** — это новая форма кларитромицина пролонгированного действия, которая принимается 1 раз в сутки. Улучшенный фармакокинетический профиль позволяет не только повысить комплаентность больных, но и снизить число побочных эффектов со стороны ЖКТ (Adam D. Clin. Ther. 2001; 23: 585—595).

Джозамицин 750 мг п/о 2 р/день, 7 дней  
**или**

Эритромицин (основание) 500 мг п/о  
4 р/день, 7 дней.

#### Альтернативные ЛС:

Азитромицин 1 г п/о, однократно **или**

Эритромицин (основание) 250 мг п/о  
4 р/день, 14 дней **или**

Эритромицин (этилсукцинат)  
800 мг п/о 4 р/день, 7 дней **или**  
400 мг п/о 4 р/день, 14 дней.

## Персистирующая инфекция

При персистирующей инфекции назначенные противомикробные ЛС нецелесообразно, т.к. в этом состоянии *S. trachomatis* не проявляют метаболическую активность, а эффективные против этих микроорганизмов антибиотики оказывают лишь бактериостатическое действие. В этих случаях рекомендуется **коррекция выявленных нарушений иммунного статуса:**

Иммуномакс в/м 100—200 ЕД 1 р/сут  
через день, 6 инъекций **или**

Имунофан п/к или в/м 0,05 мг  
1 р/сут через день, 10—15 инъекций **или**

Тамерит в/м 100 мг 1 р/сут, 10 сут,  
затем 100 мг 1 раз в 2—3 сут,  
15—20 инъекций **или**

Циклоферон в/м 0,25—0,5 г 1 р/сут  
на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и  
29-е сут.

## Урогенитальный хламидиоз и беременность

Особенности лечения УХ на фоне беременности описаны в соответствующей главе.

☒ См. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный хламидиоз и беременность».

## Оценка эффективности лечения

Критерий излечения УХ: отрицательные результаты лабораторного исследования в отсутствие клинических проявлений заболевания.

Контрольное культуральное исследование должно проводиться у обоих половых партнеров. Из-за риска получения ложноотрицательных результатов это исследование необходимо проводить не ранее чем через 14 суток после завершения терапии. Метод прямой иммунофлуоресценции или ПЦР следует применять не ранее чем через 4—6 недель после окончания терапии.

При выявлении *S. trachomatis* при контрольном обследовании необходим повторный курс антибактериальной терапии с использованием ЛС других фармацевтических групп.

❖ **Клацид СР** (кларитромицин) обладает собственным противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом. Кларитромицин обладает наибольшей ингибирующей активностью в отношении воспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, IL-2 и др.) в сравнении с другими макролидами (Morioka K., et al., International Journal of Antimicrobial Agents, Jan., 2002; 191, 53—59). А также повышает активность клеток Т-киллеров, Т-клеток, продуцирующих гамма-интерферон и интерлейкин 4 (Hamada K., et al., Chemotherapy, Jan. 2000; 46 (1): 49—61).

## Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ *Побочные эффекты противомикробных ЛС подробно описаны в I разделе этой книги.*

## Ошибки и необоснованные назначения

Сульфаниламиды, пенициллины и цефалоспорины I и II поколения — противомикробные ЛС, применение которых при УХ нерационально. Эти ЛС обладают низкой антибактериальной активностью против *S. trachomatis* и могут способствовать персистенции инфекции.

## Прогноз

В большинстве случаев прогноз благоприятный, однако при длительном хроническом течении возможно развитие спаечного процесса, трубно-перитонеального бесплодия.

## Литература

1. Гранитов В.М. Хламидиозы. М.: Медицинская книга, 2000; 21—146.
2. Делекторский В.В. Комплексный подход к лечению хламидийной и уреоплазменной и хламидийно-гарднереллезной инфекции урогенитального тракта. Вестн. дерматол., 1991; 9: 79—80, 147—148.
3. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс, 1999.
4. Прилепская В.Н., Абуд И.Ю. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии. Рус. мед. журн., 1998; 5: 284—289.
5. Савичева А.М., Баимакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. Под ред. Э.К. Айламазяна. М.: Медицинская книга, НГМА, 1998; 5—94.
6. Устюжанина Л.А. Хламидийная инфекция: клинические аспекты. Гинекология, 2000.



## Зитролид® — новый антибактериальный препарат в лечении урогенитального хламидиоза и микоплазмоза

Известно, что урогенитальный хламидиоз — наиболее распространенная в европейских странах бактериальная инфекция, передающаяся половым путем. Довольно часто, особенно у женщин, она является нераспознанной, приводя к заражению половых партнеров и к отдаленным осложнениям, включающим не только хронические воспалительные процессы, но и бесплодие, и нарушение фертильности.

*S. trachomatis* преимущественно поражает клетки цилиндрического эпителия. Даже при смешанной инфекции не всегда имеются заметные клинические симптомы. Выраженность хламидийной инфекции определяется вирулентностью возбудителя, длительностью заболевания, состоянием иммунной системы. Первичным и наиболее частым проявлением инфицирования у женщин являются цервициты. Выделения из цервикального канала мацерируют многослойный плоский эпителий, вызывая его десквамацию. Первичные кольпиты хламидийной этиологии встречаются реже, что обусловлено неспособностью хламидий развиваться в многослойном плоском эпителии. Среди поражений нижнего отдела урогенитального тракта встречаются хламидийные уретриты. Они редко имеют специфические проявления и не сопровождаются, как правило, дизурическими явлениями. Согласно современным европейским стандартам, азитромицин входит наряду с доксициклином как один из двух препаратов первичного выбора в рекомендуемую схему лечения взрослых, подростков и детей весом более 45 кг при урогенитальной инфекции, вызываемой *Chlamidia trachomatis*.

В настоящее время для клинического применения после государственной экспертизы разрешен новый отечественный препарат **Зитролид®** ОАО «Отечественные лекарства» (Щелковский витаминный завод), выпускаемый в желатиновых капсулах, содержащих 0,25 г азитромицина. Азитромицин обладает бактерицидным действием, а в дозе 1,0 г его концентрация в тканях в 10—100 раз выше, чем в сыворотке, и существенно превышает терапевтический уровень МПК (0,125 мкг/мл) для *Chlamidia trachomatis*.

Тест на биоэквивалентность Зитролида® оригинальному препарату Сумамед проведен в лаборатории фармакокинетики НТЦ «Лекбиотех». Полученные значения относительной биодоступности двух тестируемых препаратов позволяют сделать вывод о биоэквивалентности капсул Зитролида® оригинальному препарату.

Специалистами Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ (В.В. Гладько, С.А. Масюкова, О.Н. Померанцев) проведено клиническое изучение препарата Зитролид® в терапии урогенитального хламидиоза

Цель исследования — установить эффективность и безопасность Зитролида® при различных режимах дозирования. В исследовании были включены 30 пациентов (12 женщин и 18 мужчин) в возрасте от 18 до 30 лет с клинически и лабораторно подтвержденным диагнозом. По длительности заболевания пациенты распределились следующим образом: до 1 мес — 8, до 6 мес — 18 и более 1 года — 6 пациентов.

Распределение пациентов по топическому диагнозу было следующим. Женщины: у 3 обнаружен цервицит, у 6 — эндоцервицит, у 3 — сальпингоофорит; мужчины: у 9 — передний уретрит и у 9 — хронический простатит.

Больные были разделены на 3 подгруппы по 10 пациентов в каждой, сопоставимые по возрастному составу и топическому диагнозу. Зитролид® назначался в следующем порядке: в 1-й группе — по 1,0 г на 1-й, 7-й и 14-й день (курсовая доза — 3,0 г); во 2-й группе — по 1,0 г в 1-й день, а затем по 0,5 г в последующие 4 дня (курсовая доза — 3,0 г); в 3-й группе — по 1,5 г в 1-й день, а затем по 0,5 г в последующие 7 дней (курсовая доза — 5,0 г).

При использовании культурального метода золотого стандарта у наблюдаемых пациентов этиологическое излечение было подтверждено у 29 (96,6%). Оно отсутствовало только в одном случае осложненного хламидиоза (эндоцервицит, сальпингоофорит).

Клиническое излечение наступило у 27 (90%) пациентов. Его отсутствие (по данным ретроспективного анализа) у 3 пациентов было связано с хроническим простатитом.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- Зитролид® высокоэффективен в лечении урогенитального хламидиоза при всех режимах дозирования. При этом следует отметить: увеличение курсовой дозы препарата до 5,0 г может привести к ухудшению его переносимости пациентами в процессе лечения, а эффективность сопоставима с эффективностью курсовой дозы 3,0 г;
- Зитролид® может быть рекомендован как препарат выбора для лечения урогенитального хламидиоза.

Специалистами кафедры акушерства и гинекологии и кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова под руководством профессора Б.Н. Новикова и В.В. Тец было проведено сравнительное исследова-

ние эффективности и переносимости Зитролида® (азитромицин) и доксициклина (Юнидокс Соллютаб) в лечении урогенитального хламидиоза и микоплазмоза.

Пациенты были распределены на 2 группы по 30 человек в каждой.

Пациентам одной группы назначался Зитролид® (азитромицин) по следующей схеме: 1,0 г в 1-й день лечения однократно, затем по 0,5 г однократно в течение 4 дней. Курсовая доза — 3,0 г.

Пациентам второй группы был назначен доксициклин (Юнидокс Соллютаб) по схеме: 100 мг 2 р/день в течение 10 дней. Курсовая доза — 2 г.

Лечение Зитролидом®, как правило, хорошо переносилось больными. Большинство побочных эффектов было связано с реакцией ЖКТ и проявлялось тошнотой, изжогой, отрыжкой и чувством дискомфорта в области желудка. Эти эффекты имели легкий характер и не потребовали специального лечения, прекращения или приостановки антибактериальной терапии.

Анализируемые побочные эффекты в 2,8 раза чаще встречались при использовании доксициклина.

Оценки переносимости, данные больными и врачами Зитролиду®, значимо выше, чем оценки, данные доксициклину.

У больных, получавших Зитролид®, достоверно быстрее, чем у пациентов, получавших доксициклин, уменьшались субъективные ощущения заболевания.

С клинических позиций важным признаком ликвидации воспалительного процесса является уменьшение количества выделений, в первую очередь из цервикального канала и из влагалища. И по этому признаку Зитролид® был достоверно более эффективным.

Частота влагалищных выделений на II этапе наблюдения (сразу после окончания терапии) в группе больных, принимавших Зитролид®, уменьшилась в 2,4 раза, в группе больных, принимавших доксициклин, — в 1,5 раза. Разница между группами составила 1,58 раза в пользу

Зитролида® и является статистически значимой ( $p < 0,05$ ).

На III этапе наблюдения (через месяц после лечения) частота влагалищных выделений в группе Зитролида® уменьшилась в 1,6 раза, а в группе доксициклина — в 1,1 раза. Разница между группами составила 1,59 раза в пользу Зитролида® и является статистически значимой ( $p < 0,01$ ).

Антибактериальная терапия, в первую очередь Зитролидом®, курсовой дозой 3 г и в меньшей степени доксициклином в курсовой дозе 2 г приводит к уменьшению частоты жалоб в 5—10 раз при контрольном обследовании через 10—12 дней после реализации терапии.

Комплаентность в группе больных, принимавших Зитролид®, была оценена на 4,57—4,6 баллов, в группе больных, принимавших доксициклин, — на 4,13—4,3 балла. Есть основания полагать, что более высокая комплаентность в группе больных, получавших Зитролид®, обусловлена в первую очередь удобством его применения: кратностью приема и относительно небольшой продолжительностью курса лечения.

После лечения Зитролидом® число носителей хламидий снизилось на 88%. При

использовании доксициклина хламидии исчезали только у 70% больных.

По отношению к микоплазмам их эффект был одинаков и составил около 90%.

Таким образом, Зитролид® является удобным в применении и высокоэффективным препаратом для лечения урогенитального хламидиоза и микоплазмоза.

## Литература

1. Гладько В.В., Масюкова С.А., Померанцев О.Н. Зитролид в терапии урогенитального хламидиоза. В помощь практическому врачу. Вестник дерматологии и венерологии, 2002; 6: 42—43.
2. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медицинская литература, 2004.
3. Новиков Б.Н., Тец В.В. Сравнительное исследование эффективности и переносимости Зитролида® (азитромицин) и Доксициклина (Юнидокс Солютаб) у женщин с урогенитальным хламидиозом, микоплазмозом и уреаплазмозом.



## Место доксициклина в лечении уrogenитального хламидиоза и воспалительных заболеваний органов малого таза

В настоящее время уrogenитальный хламидиоз занимает первое место по распространенности среди всех бактериальных заболеваний, передающихся половым путем, причем его частота постоянно растет. Так, по данным ВОЗ, в 1989 г. в мире зарегистрировано 50 млн случаев уrogenитального хламидиоза, в 1995 г. — 89 млн, в 1999 г. — 92 млн [1, 2]. В США регистрируется примерно 500 000 новых случаев в год [3], однако, по оценке Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), истинная частота уrogenитального хламидиоза составляет 3—4 млн [3, 4]. Это связано с тем, что у 75—80% инфицированных женщин и 50% мужчин наблюдается бессимптомное течение заболевания.

В России регистрация уrogenитального хламидиоза началась в 1994 г. С тех пор официальные статистические данные свидетельствуют о ежегодном удвоении в стране числа случаев впервые установленной хламидийной инфекции [5]. Результаты опроса специалистов здравоохранения свидетельствуют, что в Пермской области распространенность уrogenитального хламидиоза колеблется от 5 до 50%, в Тверской области у практически здоровых лиц он выявляется в 5,5% случаев, у лиц с жалобами, обратившихся за медицинской помощью, — в 40% случаев, в Санкт-Петербурге инфицированность женщин составляет от 12 до 18% [6]. Согласно официальной статистике, заболеваемость уrogenитальным хламидиозом в России в 2—3 раза выше, чем заболеваемость гонореей [7].

*S. trachomatis* выявляется у 65% женщин с симптомами цервицита или уретрита [8], у 57% — страдающих бесплодием

[1] и у 87% — с невынашиванием беременности [1].

По данным ВОЗ (1993 г.), 40—50% детей, рожденных матерями с хламидийным цервицитом, имеют клинические признаки хламидиоза различной локализации (конъюнктивит, пневмония, уретрит, вульвовагинит, артрит и др.) [1]. У женщин, страдающих уrogenитальным хламидиозом, чаще рождаются мертвые дети и дети с пониженным весом [9].

Следует отметить, что заражение детей может происходить не только при прохождении через родовые пути матери, но и при бытовом контакте, например использовании общих предметов туалета (полотенце, мочалка) [1]. Отсутствие выраженных клинических симптомов приводит к поздней обращаемости детей за медицинской помощью, что, по мнению некоторых авторов, сопряжено с потенциальной опасностью последующего развития у них бесплодия вследствие рубцовых изменений фаллопиевых труб у девочек и орхоэпидидимита — у мальчиков [1].

Предполагают, что *S. trachomatis* может играть роль в развитии рака шейки матки [10] и повышать восприимчивость к ВИЧ-инфекции [11]. Кроме того, уrogenитальный хламидиоз является одной из основных причин еще одной социально значимой патологии — воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). При отсутствии специфического лечения ВЗОМТ развивается примерно у 40% женщин, страдающих уrogenитальным хламидиозом [3].

Точную частоту и распространенность ВЗОМТ определить сложно в связи с частым отсутствием симптомов и разнообразием клинической картины, осложняя-



ющих диагностику. В США ВЗОМТ является причиной 2,5 млн визитов к врачу, 200 000 госпитализаций и 100 000 хирургических вмешательств в год [12]. Острый эпизод ВЗОМТ ежегодно регистрируется более чем у 1 млн американских женщин. У подростков новые случаи ВЗОМТ встречаются с частотой 2,5% в год [13]. В России женщины с ВЗОМТ составляют 60—65% амбулаторных гинекологических больных и до 30% — госпитализированных [14].

К числу серьезных осложнений ВЗОМТ относятся бесплодие, эктопическая беременность, преждевременные роды и инфекция новорожденных. Пациентки с диагнозом ВЗОМТ в 6 раз чаще, чем в популяции, страдают эндометриозом и в 10 раз чаще — хроническим болевым синдромом. Частота внематочной беременности у женщин с ВЗОМТ в 10 раз превышает таковую у женщин в целом [15]. Бесплодие после одного острого эпизода ВЗОМТ наблюдается примерно в 10% случаев [16]. При каждом последующем эпизоде риск осложнений повышается. Ежегодные экономические затраты, связанные с ВЗОМТ, составляют в США 4,2 млрд долларов [17].

Таким образом, широкое распространение урогенитальной хламидийной инфекции и ВЗОМТ и их серьезные последствия для здоровья матери и ребенка диктуют необходимость активного выявления и лечения больных женщин и их половых партнеров.

ВЗОМТ имеют полимикробную этиологию, в структуре которой преобладают возбудители, передаваемые половым путем, — *N. gonorrhoeae* (25—50%) и *C. trachomatis* (25—30%) [18]. У женщин с ВЗОМТ также выделяются анаэробы, грамотрицательные бактерии и стрептококки. Спектр действия антибактериальных препаратов или их комбинаций, назначаемых для лечения ВЗОМТ, должен включать все вышеперечисленные возбудители и, прежде всего, *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*.

Выявление и лечение гонореи и урогенитального хламидиоза имеет важное значение и для профилактики ВЗОМТ. Следует отметить, что отрицательные ре-

зультаты эндоцервикального скрининга не исключают возможность инфицирования *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* верхних отделов репродуктивной системы.

Поскольку хламидии являются облигатными внутриклеточными микроорганизмами, для лечения хламидиоза и ВЗОМТ применяют антибиотики, создающие высокие внутриклеточные концентрации. Самыми эффективными из них являются тетрациклины и макролиды.

Среди тетрациклинов для терапии ВЗОМТ и урогенитального хламидиоза используют доксициклин. Этот препарат отличается от других представителей данной фармакологической группы рядом благоприятных фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Он обладает почти абсолютной биодоступностью при приеме внутрь, не изменяющейся под влиянием пищи, имеет длительный период полувыведения, позволяющий поддерживать терапевтические концентрации в крови при одно-двукратном приеме в сутки, двойной путь экскреции, обуславливающий отсутствие необходимости коррекции дозы больным с почечной недостаточностью. Доксициклин вызывает меньше побочных эффектов, чем тетрациклин, и более безопасен в отношении лекарственных и пищевых взаимодействий.

К достоинствам доксициклина следует также отнести наличие лекарственных форм для энтерального и парентерального введения и низкую стоимость лечения.

Особым преимуществом обладает растворимый доксициклин в виде моногидрата (**Юнидокс Солютаб**). Форма моногидрата переносится гораздо лучше, чем гидрохлорид (не раздражает желудочно-кишечный тракт), а возможность растворять таблетку гарантирует удобство приема.

В спектр антибактериальной активности доксициклина входит большинство возбудителей ВЗОМТ. Особенно следует отметить высокую активность доксициклина в отношении *C. trachomatis*, которая была доказана в многочисленных клинических исследованиях, систематических обзорах и мета-анализах. По результатам

мета-анализа, включавшего 12 рандомизированных клинических исследований, проведенных в течение 25 лет (с 1975 г. по 2001 г.), бактериологическая эффективность 7-дневного курса доксициклина в дозе 0,1 г 2 раза в сутки составила 97% [19]. При этом частота нежелательных явлений при применении доксициклина (23%) достоверно не отличалась от таковой при применении однократной дозы азитромицина 1 г (25%). У пациентов со смешанной инфекцией недельный курс терапии доксициклином приводил к успешной эрадикации возбудителей хламидиоза и гонореи [20].

В настоящее время доксициклин наряду с азитромицином рассматривается в качестве препарата выбора для лечения урогенитального хламидиоза у мужчин и небеременных женщин [21]. В североамериканских и европейских рекомендациях по лечению заболеваний, передающихся половым путем, доксициклину также отводится важное место в терапии ВЗОМТ [22—24]. В частности, в рекомендациях Центров по профилактике и контролю заболеваний (США) к схемам выбора у госпитализированных пациентов с ВЗОМТ относится комбинация доксициклина (100 мг в/в или внутрь каждые 12 ч) с цефалоспорином II поколения, обладающими высокой антианаэробной активностью, — цефотетаном или цефокситином [22]. В клинических исследованиях была показана равная эффективность и безопасность этих режимов доксициклина между собой и с комбинацией гентамицина и клиндамицина [25]. Поскольку в России цефотетан и цефокситин не используются, их рекомендуют заменять другими препаратами с сильной антианаэробной активностью, в частности ингибиторозащитными пенициллинами (амоксциллин/клавуланат) или нитроимидазолами (метронидазол) [21].

Амбулаторным пациентам в качестве схемы первой линии рекомендуется комбинация доксициклина (100 мг внутрь каждые 12 ч) с внутримышечным цефокситином или цефалоспорином III поколения [22]. В многоцентровом рандомизи-

рованном исследовании, включавшем 831 женщину с легкими и среднетяжелыми формами ВЗОМТ, комбинация однократной внутримышечной дозы цефокситина и 14-дневного перорального курса доксициклина не уступала по эффективности комбинации внутривенных препаратов цефокситина и доксициклина как в отношении непосредственных клинических и бактериологических результатов лечения, так и в отношении отдаленных исходов, таких как рецидивы заболевания, время до наступления беременности, частота хронической боли в малом тазу или эктопической беременности [26].

Таким образом, на сегодняшний день доксициклин сохраняет ведущие позиции в лечении таких широко распространенных и социально значимых заболеваний, как урогенитальный хламидиоз и ВЗОМТ. Высокая эффективность и хорошая переносимость перорального доксициклина позволяет лечить большинство больных ВЗОМТ в амбулаторных условиях, приводя таким образом к улучшению качества жизни пациентов и снижению расходов здравоохранения.

## Литература

1. Прилепская В.Н., Абуд И.Ю. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии. РМЖ, 1998; № 5.
2. Donovan B. Sexually transmissible infections other than HIV. *Lancet* 2004; 363: 545—556.
3. Marra F., Marra C.A., Patrick D.M. Cost effectiveness analysis of azithromycin and doxycycline for *Chlamydia trachomatis* infection in women: A Canadian perspective. *Inf. Dis. Med. Microbiol.* 1997; 8: 202—208.
4. Машикеллейсон А.Л., Гомберг М.А. Конгресс Международного союза по венерическим заболеваниям и трепонематозам, 1995. *Вестн. дерматологии*, 1995; 6: 57—60.
5. Мавров И.И. Оценка эффективности доксициклина моногидрата при лече-

- нии больных мочеполовым хламидиозом. *Consilium-medicum*, 2004; 6 (7).
6. Васильев М.М. Диагностика и лечение урогенитальной хламидийной инфекции. 20/06/2004. <http://urology.com.ua/modules.php.name=News&file=article&sid=592>.
  7. Машикеллейсон А.Л., Гомберг М.А., Соловьев А.М. К проблеме урогенитального хламидиоза. Заболевания, передающиеся половым путем. 1995; 5: 28—33.
  8. Kent G.P., Harrison H.R., Dphil M.D., et al. Screening for *Chlamydia trachomatis* infection in a sexually transmitted disease clinic: comparison of diagnostic tests with clinical and historical risk factors. *Sex. Transm. Dis.* 1988; 15: 51—56.
  9. Rastogi S., Kapur S., Salhan S., Mittal A. *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy: risk factor for an adverse outcome. *Br. J. Biomed. Sci.* 1999; 56 (2): 94—98.
  10. Smith J.S., Mucoz N., Eluf-Neto J. Evidence for *Chlamydia trachomatis* as a Human Papillomavirus Cofactor in the Etiology of Invasive Cervical Cancer in Brazil and the Philippines. *The Journal of Infectious Diseases* 2002; 185: 324—331.
  11. Low N., Cowan F. Genital chlamydial infection. *Clin Evid.* 2002 Dec; 8: 1601—1607.
  12. 2001 UpToDate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), Vol. 9.
  13. Cromwell P.F., Risser W.L., Risser J.M. Prevalence and incidence of pelvic inflammatory disease in incarcerated adolescents. *Sex. Transm. Dis.* 2002; 29: 391—396.
  14. Савельева Г.М., Антонова Л.В. Острые воспалительные заболевания внутренних половых органов женщин. М.: Медицина, 1987; 160 с.
  15. Buchan H., Vessey M., Goldacre M., Fairweather J. Morbidity following pelvic inflammatory disease. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1993 Jun; 100 (6): 558—562.
  16. Westrom L., Eschenbach D. Pelvic inflammatory disease. In Holmes K., Sparling P., Mardh P., et al. (Eds.). *Sexually transmitted diseases*. New York: McGraw-Hill. 1999; 783—810.
  17. Pletcher J. Slap. *Pelvic inflammatory disease*. *Pediatrics in Review* 1998; 363—367.
  18. Гомберг М.А. Современное лечение неосложненной урогенитальной хламидийной инфекции. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*, 2000; 2 (17).
  19. Chuen-Yen Lau, Azhar K. Qureshi. *Azithromycin Versus Doxycycline for Genital Chlamydial Infections: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials*. *Sexually Transmitted Diseases* 2002; 29: 497—502.
  20. Lassus A. Comparative studies of azithromycin in skin and soft-tissue infections and sexually transmitted infections by *Neisseria* and *Chlamydia* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990; 25 (A): 115—121.
  21. Никонов А.П., Сехин С.В., Анкирская А.С. Инфекции в акушерстве и гинекологии. В кн.: *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2002; 252—256.
  22. Centers for Disease Control and Prevention *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*, MMWR 2002; 51 (RR-6): 48—52.
  23. Ketchum P. *Canadian STD guidelines 1998 edition*. *Can. Fam. Physician.* 1998 Sep; 44: 1907—1909.
  24. Radcliffe K.W. Introduction. *European STD guidelines*. *Int. J. STD. AIDS.* 2001 Oct; 12 (3): 2—3.
  25. Hemsell D.L., Little B.B., Faro S., Sweet R.L. Comparison of three regimens recommended by the Centers for Disease Control and Prevention for the treatment of women hospitalized with acute pelvic inflammatory disease. *Clin. Infect. Dis.* 1994 Oct; 19 (4): 720—727.
  26. Ness R.B., Soper D.E., Holley R.L. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002 May; 186 (5): 929—937.

# Экзо- и эндоцервициты

## Указатель описаний ЛС

### Антисептические ЛС

Повидон-йод	
Вокадин	942
Йодоксид	963
Хлоргексидин	
Гексикон	945

### Препараты для местного применения

Бензидамин	
Тантум роза	1028
Бутконазол	
Гинофорт	948
Кетоконазол	
Ливарол	977
Клиндамицин	
Клиндацин	975
Метронидазол/миконазол	
Нео-Пенотран	1001
Натамицин	
Пимафуцин	1013
Неомицин/полимиксин В/ нистатин	
Полижинакс	1014
Нистатин/нифурател	
Макмирор Комплекс	988
Тернидазол/неомицин/ нистатин/преднизолон	
Тержинан	1030

### Противомикробные ЛС

Амоксициллин/клавулат	
Панклав	1008
Ранклав	1015
Гентамицин	
Доксициклин	
Юнидокс Солютаб	1054
Линкомицин	
Офлоксацин	
Заноцин	957
Заноцин ОД	957
Пефлоксацин	
Пелокс-400	1011
Рифампицин	
Рокситромицин	
Роксид	1021
Цефазолин	
Цефтазидим	
Ципрофлоксацин	
Ципролет	1048
Цифран ОД	1049
Ципрофлоксацин/тинидазол	
Цифран СТ	1050

Клинические рекомендации	707
Экзоцервициты	707
Эндоцервициты	707

**Экзоцервицит — инфекционно-воспалительное заболевание влагалищной части шейки матки.**

**Эндоцервицит — инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки цервикального канала шейки матки.**

Так как наружные половые органы (вульва), влагалище и шейка матки образуют единую экосистему, экзо- и эндоцервициты редко бывают изолированным состоянием; как правило, они сочетаются с вульвитом и вагинитом.

## Классификация

В зависимости от этиологического фактора выделяют:

- неспецифические экзо- и эндоцервициты;
- специфические экзо- и эндоцервициты (см. подглавы «Генитальный герпес», «Папилломавирусная инфекция», «Урогенитальный микоплазмоз», «Урогенитальный хламидиоз»);
- атрофические экзо- и эндоцервициты (см. главу «Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде»).

В зависимости от клинического течения выделяют следующие формы цервицитов:

- острую;
- хроническую.

## Эпидемиология

Экзо- и эндоцервициты диагностируют у 70% женщин, обращающихся в поликлинические отделения (в основном у женщин репродуктивного возраста). Неспецифические экзо- и эндоцервициты встречаются более чем в 70% случаев.

**Факторы риска развития неспецифических цервицитов:**

- нейроэндокринные нарушения (дисфункция яичников, климактерический синдром и др.);
- хронические заболевания (эндометрит, сальпингофорит).

## Этиология и патогенез

Условно-патогенные микроорганизмы, вызывающие неспецифические экзо- и эндоцервициты:

- микроаэрофильные бактерии:
  - *Gardnerella vaginalis* (вызывает бактериальный вагиноз, если доминирует в микробиоценозе влагалища);
- облигатно-анаэробные грамположительные бактерии:
  - *Clostridium* spp.;
  - *Propionibacterium acnes*;
  - *Mobiluncus* spp.;
- облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии:
  - *Bacteroides* spp.;
  - *Prevotella* spp.;
  - *Porphyromonas* spp.;
- факультативно-анаэробные грамположительные бактерии:
  - *Staphylococcus* spp. (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*);
  - *Streptococcus* spp. (*S. viridans*, *S. agalactiae*);
  - *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*;
  - *Escherichia coli*;
  - *Enterobacter* spp.;
  - *Klebsiella* spp.;
  - *Proteus* spp.;
  - *Pseudomonas aeruginosa*.

Наиболее частыми причинами специфических экзо- и эндоцервицитов являются:

- дрожжеподобные грибы рода *Candida*;
- *Chlamydia trachomatis*;
- *Ureaplasma urealyticum*;
- *Neisseria gonorrhoeae*;
- трихомонада;
- бледная трепонема;
- палочка Коха;
- вирус простого герпеса;
- вирус папилломы человека.

В результате колонизации слизистой оболочки микроорганизмами возникает воспалительная реакция, характеризующаяся повреждением эпителия.

**Острые неспецифические экзо- и эндоцервициты** характеризуются поражением слизистой оболочки влагалищной части шейки матки и церви-

кального канала без глубокой инвазии микроорганизмов в подслизистую основу и повреждением верхних слоев эпителия мочевых путей.

**При хронической форме** длительно протекающее воспаление способствует повреждению эпителия парабазальных и базальных слоев и развитию фоновых и предраковых заболеваний шейки матки (см. главу «Онкологические заболевания»). При этом микроорганизмы утрачивают свое основное значение, поражение приобретает многофакторный характер:

- снижается местный иммунитет;
- нарушаются процессы метаплазии эпителия шейки матки;
- повышается риск развития восходящей инфекции — эндометрит/сальпингоофорит.

В результате развивается сложная сосудисто-мезенхимальная реакция пораженной ткани.

## Клинические признаки и симптомы

Основные клинические проявления:

- обильные слизистые или гнойные выделения;
- зуд во влагалище;
- дискомфорт в области наружных половых органов, обусловленный обильными выделениями, раздражением наружных половых органов и влагалища, отеком и гиперемией тканей.

Нередко возможно восходящее инфицирование мочевой системы, что приводит к дизурическим явлениям.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика неспецифического экзо- и эндоцервицита не представляет сложностей и включает:

- исключение заболеваний, передающихся половым путем;
- микроскопическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала с окраской по Граму;

- эпителий влагалища представлен клетками поверхностного и промежуточного слоев, при выраженном воспалительном процессе встречаются парабазальные клетки;
- более 15 лейкоцитов в поле зрения;
- возможно выявление мицелия гриба, трихомонад, нетипичной микрофлоры без видовой идентификации;
- бактериологическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала;
- расширенная кольпоскопия:
  - отек;
  - гиперемия;
  - кровоточивость;
  - йод-негативные участки с расплывчатыми границами на экзоцервиксе;
  - истинные эрозии, дно которых покрыто гноевидными выделениями (редко).

Выделение условно-патогенных микроорганизмов из патологического материала или их индикация еще не является доказательством их этиологической роли, так как те же самые микроорганизмы колонизируют влагалище в норме. Только учет количественных соотношений отдельных видов микроорганизмов в составе микроценоза может характеризовать состояние и степень его нарушения. **Диагностический критерий этиологической значимости определенного микроорганизма** — рост его в высоком титре ( $10^5$ — $10^8$  КОЕ/мл).

## Дифференциальный диагноз

Следует проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:

- специфическими цервицитами;
- уретритом.

Для специфических цервицитов характерны:

- связь начала заболевания с вступлением в половые отношения с новым партнером;
- длительное сохранение симптомов без лечения;

- слизисто-гнойные выделения из половых путей.

При уретрите наблюдаются дизурические явления, выделения из мочеиспускательного канала.

Очень часто в клинической практике экзо- и эндоцервициты при проведении онкоцитологических исследований имитируют картины клеточной атипии.

## Клинические рекомендации

Принципы лечения неспецифических цервицитов:

- точная идентификация возбудителя;
- комбинированное использование ЛС для местного и системного применения с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов к основным противомикробным ЛС (в отсутствие возможности идентификации возбудителя терапия назначается эмпирически);
- устранение факторов, поддерживающих рецидивирующий характер заболевания (нейроэндокринных, иммунных, гиповитаминоз, обострение хронических экстрагенитальных заболеваний и т.д.);
- применение ЛС, нормализующих микрофлору влагалища.

## Экзоцервициты

При наличии хронического экзоцервицита, подтвержденного гистологически (биопсия выполняется в первую фазу менструального цикла), показана деструкция патологически измененного участка шейки матки (лазерная деструкция, криодеструкция).

## Эндоцервициты

### Антибактериальная терапия

Основное место в лечении эндоцервицитов принадлежит антибактериальной терапии:

- |          |  |                                     |
|----------|--|-------------------------------------|
| <b>C</b> |  | Метронидазол/миконазол во влагалище |
| <b>D</b> |  | 1 табл. на ночь, 10 сут <b>или</b>  |

- С** Неомидин/полимиксин В/нистатин  
**Д** во влагалище 1 табл. на ночь, 12 сут **или**  
 Нистатин/нифурател во влагалище  
 1 свеча на ночь, 8 сут **или**  
 Тернидазол/неомидин/нистатин/  
 преднизолон во влагалище 1 табл.  
 на ночь, 6—10 сут

+

- С** Амоксициллин/клавуланат внутрь  
**Д** 375 мг 3 р/сут, 5—7 сут **или**  
 Гентамицин в/м 3 мг/кг 1 р/сут,  
 5—7 сут **или**  
 Доксациклин внутрь 100 мг 2 р/сут,  
 5—7 сут **или**  
 Линколинин внутрь 500 мг 3 р/сут,  
 5—7 сут **или**  
 Офлоксацин внутрь 200 мг 2 р/сут,  
 5—7 сут **или**  
 Пефлоксацин внутрь 400 мг 2 р/сут,  
 5—7 сут **или**  
 Рифампицин внутрь 300 мг 2 р/сут,  
 5—7 сут **или**  
 Рокситромицин внутрь 150 мг 2 р/сут,  
 7 сут **или**  
 Ципрофлоксацин внутрь 250 мг 2 р/сут,  
 7 сут.

В ряде случаев используются антисептические средства:

- Повидон-йод во влагалище 200 мг  
 (1 свеча) 2 р/сут, 7 дней или 1 раз  
 перед сном, 14 дней **или**  
 Хлоргексидин во влагалище 0,016 г  
 (1 свеча) 2 р/сут, 7—10 дней.

## Нормализация микрофлоры влагалища

После окончания курса антибактериальной терапии назначают ЛС, применение которых способствует нормализации микрофлоры влагалища:

- С** Бифидобактерии бифидум во влагалище  
**Д** 1 свеча на ночь, 10 сут **или**  
 Лактобактерии ацидофильные  
 во влагалище 1 свеча на ночь,  
 10 сут.

## Оценка эффективности лечения

Критерии клинического излечения экзо- и эндоцервицитов:

- исчезновение клинических проявлений;
- I степень частоты мазка из влагалища и цервикального канала (число лейкоцитов до 2—5 в поле зрения);
- данные общего осмотра и кольпоскопического исследования (отсутствие признаков воспалительной реакции, таких как гиперемия, отек ткани, патологически измененного эпителия; характер и количество выделений).

## Осложнения и побочные эффекты лечения

- ▣ *Побочные эффекты противомикробных ЛС подробно описаны в I и III разделах этой книги.*

## Ошибки и необоснованные назначения

Противомикробные средства лечения, применение которых при лечении неспецифических экзо- и эндоцервицитах нерационально:

- сульфаниламиды (высокая устойчивость наиболее часто встречающихся возбудителей, токсичность);
- ампициллин (высокий уровень устойчивости *E. coli*).

Нерационально назначение ежедневных спринцеваний.

## Прогноз

Адекватная антибактериальная терапия, как правило, приводит к быстрому улучшению самочувствия больных и уменьшению выраженности симптомов заболевания. Обычно симптомы заболевания купируются полностью к 3-му дню лечения, однако необходимо завершение полного курса терапии.

Хронические экзо- и эндоцервициты характеризуются длительным, затяжным течением и трудно поддаются медикаментозному лечению.

Цервициты играют важную роль в возникновении и развитии патологических

процессов в шейке матки. Часто являются относительным противопоказанием к проведению биопсий, диагностических выскабливаний, лазеровапоризации, криодеструкции, диатермоконизации шейки матки.

## Литература

1. Бычков В.И. Консервативное лечение неспецифического цервицита при фоновых и предраковых процессах шейки слизистой оболочки шейки матки. *Акуш. гин.*, 1989; 4: 55—56.
2. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Диагностика и лечение экзо- и эндоцервицита. В кн.: *Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы*. М.: МЕДпресс, 2000; 201—203.
3. Тихомиров А.Л. Рулид в лечении эндоцервицита. *Медицина для всех*, 1999; 1: 26—27.
4. Черных С.Л. Клинико-микробиологическое обоснование использования препаратов, корригирующих гормональные нарушения, в комплексном лечении женщин с хроническими цервицитами: Автореф. дис. ... к.м.н. Челябинск, 2000.





## Гексикон

Инфекционные заболевания женских половых органов представляют серьезную медико-социальную проблему и занимают одно из первых мест в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости и смертности. Своевременная и адекватная терапия инфекционных заболеваний, развившихся на фоне урогенитальной инфекции, предупреждает инфицирование плода и развитие тяжелых осложнений у матерей и новорожденного.

К идеальному препарату для лечения инфекций нижних отделов урогенитального тракта предъявляют ряд жестких и трудно сочетаемых требований. Он должен обладать широким спектром антибактериального действия при отсутствии в составе антибиотиков; не влиять на функциональную активность лактобацилл и не подавлять их биологический цикл; хорошо переноситься пациентами, быть безопасным для матери и плода во всех триместрах беременности.

К редким ЛС, отвечающим всем вышеуказанным требованиям, относится **Гексикон** (Нижфарм). Препарат выпускается в форме вагинальных суппозиториях, действующим веществом которых является хлоргексидина биглюконат. Хлоргексидина биглюконат — одно из наиболее активных местных антисептических средств с широким спектром действия, включающим грамположительные и грамотрицательные бактерии. Он активен в отношении основных возбудителей заболеваний, передающихся половым путем: *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia* spp., *Ureaplasma* spp. и *Treponema pallidum*.

Эффективность и безопасность препарата подтверждена в сравнительном клиническом исследовании, включавшем 104 беременных женщины с урогенитальными инфекциями.

В результате сочетанного применения Гексикона (по 1 суппозиторию 2 раза в сут-

ки в течение 5 дней) с эубиотиком (*Lactobacillus acidophilus* ВКМ В-2020Д на стерильном оброте по 5 мл 2 раза в сутки) существенно менялся микробный пейзаж влагалища и цервикального канала: снижалась концентрация условно-патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибковой флоры, повышался уровень лактобактерий. Оптимизация pH влагалищной среды сопровождалась исчезновением субъективной клинической симптоматики. Отмечено достоверное снижение частоты субкомпенсированных форм почечной недостаточности.

Комплексная медикаментозная коррекция приводила к существенному снижению частоты тяжелых форм гестоза, нормализовала течение гестационных процессов и внутриутробное развитие плода. Достоверно реже развивался поздний гестоз и его осложнения (несвоевременное излитие околоплодных вод, хроническая фетоплацентарная недостаточность, преждевременное старение плаценты, послеродовые воспалительные заболевания у матери и новорожденного).

Частота рождения недоношенных детей в группе, получавшей Гексикон, составила 3,1%, в то время как в контрольной группе — 40%. Клинические проявления внутриутробной инфекции (конъюнктивит, ринит, омфалит, ранняя желтуха и патологический стул) выявлены у 60% новорожденных нелеченых матерей и только 12,5% новорожденных, матери которых получали во время беременности Гексикон.

Инфекционно-воспалительные осложнения в раннем послеродовом периоде наблюдались в 9,3% случаев при применении Гексикона и в 55% случаев — при отсутствии лечения. Частота вынужденного применения антибиотикотерапии в послеродовом периоде составила соответственно 34,3% и 80%, длительность

пребывания в послеродовом отделении — 7 и 8,3 суток.

Гексикон отлично переносился пациентами: не выявлено ни одного случая непереносимости препарата и ни одного побочного эффекта у матери и плода.

Проведенное исследование доказало высокую клиническую эффективность и безопасность вагинальных суппозиторий Гексикон в акушерской практике, что поз-

воляет рекомендовать его для санации влагалищного биотопа у беременных женщин группы высокого риска. Комплексная терапия Гексиконом в сочетании с эубиотиком позволяет эффективно предупреждать послеродовые осложнения, сокращать время пребывания женщин в послеродовом отделении и таким образом уменьшать экономические затраты, связанные с госпитализацией и антимикробной терапией.



## Комбинированный антимикробный препарат Полижинакс при современном течении вульвовагинитов и цервицитов<sup>1</sup>

Многочисленные социальные и медицинские факторы привели к росту числа женщин со сниженной противoinфекционной реактивностью организма. Особую роль в этиологии приобрели оппортунистические инфекции — представители нормальной и условно-патогенной флоры, источник которых находится в самом организме. В первую очередь речь идет о кандидозных и смешанных вагинитах. Очевидна несостоятельность представлений о вагинальных инфекциях как о моноинфекциях. Классический постулат «один микроб — одно заболевание» сегодня часто не находит подтверждения в клинической практике.

Существенно увеличилась частота смешанных форм (микст-инфекций). Накапливается все больше данных о роли полимикробных инфекций с различной этиологической значимостью ассоциатов.

Многие работы последних лет доказывают микст-природу неспецифического вагинита, часто сочетающегося с грибковым поражением влагалища. Смешанные инфекции или инфекции, развившиеся на фоне выраженного дисбаланса состава микрофлоры влагалища, наблюдаются в 20—30% случаев клинически выраженных инфекций влагалища. Неспецифические вагиниты с высеванием условно-патогенной флоры достигают 10%, а с учетом вульвовагинального кандидоза — 40% и более.

Указанные заболевания не только снижают качество жизни, но и повышают риск осложнений у женщин при беременности, родах, в раннем послеродовом периоде, у плода и новорожденного, при выполнении различных манипуляций, вмеша-

тельств, увеличивают риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем.

В повседневной практике, особенно вдалеке от медицинских центров, при клинике «обычного» неосложненного вагинита бактериологический анализ выделений проводят менее чем у 20% больных. Имеют место сложности этиологической диагностики. В этой связи повышенный интерес приобретают комбинированные препараты, имеющие широкий спектр антибактериального и противогрибкового действия.

**Полижинакс** в форме вагинальных (гинекологических) капсул — многокомпонентный препарат с поливалентным терапевтическим действием, включающим в себя 2 бактерицидных антибиотика — неомицин и полимиксин В, противогрибковый препарат нистатин, гель диметилполисилоксана.

Полижинакс практически не всасывается с поверхности слизистой, поэтому его системная токсичность не выражена. В состав Полижинакса входят неомицин (одна капсула Полижинакса содержит 35 000 МЕ), бактерицидный антибиотик-аминогликозид широкого спектра действия, комплекс неомицина А, В и С, образующихся в результате жизнедеятельности лучистого грибка актиномицета *Streptomyces fradiae* или родственных микроорганизмов. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных палочек, таких как коринебактерии и *Mycobacterium tuberculosis*, грамотрицательных бактерий, в частности *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*.

Его достоинство — широкий спектр бактерицидного действия на грамполо-

<sup>1</sup>Автор: Серов В.Н., д.м.н., профессор, академик РАН.

жительную и грамотрицательную флору. Он легко растворим в воде, эффективен при местном применении, хорошо зарекомендовал себя при лечении гнойных заболеваний кожи, устойчивость к нему развивается медленно. Однако препарат не действует на грибы, вирусы, анаэробную флору.

Полимиксин В (одна капсула Полижинакса содержит 35 000 МЕ в виде сульфата) — бактерицидный полипептидный антибиотик из группы полимиксинов, высокоактивен в отношении большинства грамотрицательных бактерий, таких как синегнойная палочка *Pseudomonas aeruginosa*, легко растворим в воде, при местном применении практически не всасывается. Устойчивость и повышенная чувствительность (сыпь, зуд) к полимиксину встречается редко. Препарат не действует на аэробную кокковую флору, анаэробы, большинство штаммов *Proteus* и *Neisseria*.

Потенцирование двух бактерицидных антибиотиков особенно важно для профилактики назокомиальных инфекций, часто вызываемых в последнее время грамотрицательной флорой.

В то же время применение Полижинакса не приводит к уменьшению числа лактобацилл.

Нистатин (одна капсула содержит 100 000 МЕ) — противогрибковый антибиотик полиеновой группы, продуцируемый актиномицетом *Streptomyces noersei*, сочетающий фунгицидное и фунгистатическое действие. Активен по отношению к дрожжеподобным грибам *Candida albicans*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*.

Гель диметилполисилоксана (одна капсула содержит 2 г геля) — активный эксципиент с местным противовоспалительным и гипосенсибилизирующим эффектом на воспаленную слизистую поверхность влагалища и вульвы, способствует равномерному и глубокому распространению и распределению действующих веществ по всей поверхности и их проникновению в вагинальные складки. Его умеренный противовоспалительный эффект развивается сразу, до начала антимикробного действия. Он обладает обволакивающим «закрывающим» меха-

низмом, защищая швы на промежности и во влагалище, обеспечивая заживление первичным натяжением в 100% случаев.

Все это определяет показания для Полижинакса как лечебного средства для местной терапии неспецифических бактериальных процессов (с присоединением кандидоза или без него) и грибковых, вызванных грибами рода *Candida* (в т.ч. осложненных вторичной инфекцией), вагинитов, вульвовагинитов, цервиковагинитов во время беременности, в послеродовом периоде и у гинекологических больных. Препарат показан также при невозможности полноценного микробиологического обследования.

Полижинакс показан как средство предоперационной профилактики перед хирургическими вмешательствами в области половых органов, до и после диатермокоагуляции шейки матки, перед внутриматочными диагностическими процедурами, перед родами и абортами, при установке внутриматочных средств, при внутриуретральных исследованиях у женщин.

Полижинакс хорошо зарекомендовал себя у женщин, страдающих нарушениями углеводного обмена (ожирение, диабет), склонных к пиодермии.

Хорошие результаты получены у рожениц с травмами мягких родовых путей при его применении с первых суток послеродового периода ежедневно, независимо от исходной вагинальной микрофлоры.

Препарат обеспечивает защитный эффект у рожениц после операции кесарева сечения, сдерживая проникновение условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в матку, обеспечивая профилактику эндометрита и других осложнений.

Высока целесообразность применения Полижинакса у беременных с клиникой вульвовагинита в течение 6—7 дней перед родами, что обеспечивает хорошую санацию родовых путей, профилактику инфекционно-воспалительных процессов в послеродовом периоде, защиту плода от интранатального инфицирования.

Имеется более чем 10-летний опыт применения препарата не только в Европе, но и в Российской Федерации. Наибольший ин-

терес и значимость здесь приобретает мультицентровое исследование эффективности Полижинакса при неспецифическом и грибковом вагините с рандомизацией групп по возрасту, паритету, гинекологическому анамнезу в 10 городах России — Москве, Санкт-Петербурге, Саратове, Ростове-на-Дону, Челябинске, Иркутске, Самаре, Волгограде, Томске, Хабаровске. Лечение проводилось у 320 больных, получавших Полижинакс по 1 капсуле на ночь в течение 12 дней. Контрольная группа из 320 больных получала плацебо.

В этом исследовании установлена клинико-бактериологическая эффективность Полижинакса при неспецифическом вагините 100%, смешанном бактериальном и кандидозном вагините — 92,3% и кандидозном вагините — 87,6%.

Уменьшение или исчезновение болевого синдрома, зуда, жжения, выделений, регресс воспалительного процесса на слизистых оболочках вульвы и влагалища отмечен во всех группах пациентов уже через 2—3 дня применения препарата, а к 9-му дню субъективное улучшение отмечено у 96% больных. К этому же времени уменьшалась отечность и гиперемия влагалища.

Рецидивы, соответствующие их частоте при применении аналогичных препаратов, возникали в течение месяца у 6—12% пациентов, что зависело в первую очередь от дисбиоза влагалищного биотопа, тесно связанного с дисбактериозом кишечника. Ведь доказано, что кандидоз — патологический процесс, основа которого — избыточный рост *Candida* первично в желудочно-кишечном тракте. Это так называемый кандидозный дисбиоз.

Внекишечный кандидоз — косвенное проявление системных процессов, берущих свое начало из кишечника — источника лимфогематогенного распространения вирулентных штаммов *Candida*.

## Литература

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Опыт микробиологической диагностики оп-

портунистических инфекций влагалища. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2001; 3 (2): 190—194.

2. Белоцерковцева Л.Д. Коррекция микроценоза влагалища и кишечника на фоне антибиотикотерапии. *Сургутский государственный университет, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета, профессор. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2003; 2 (4): 94—96.
3. Бруа М.Л. Место комбинированных антибиотиков местного действия в лечении грибковых и смешанных вагинитов. *Качество жизни. Медицина*; 3/04: 72—73.
4. Буданов П.В., Баев О.Р. Диагностика и варианты комплексного лечения нарушений микроценоза влагалища. *Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2002; 1 (2): 73—76.
5. Панкратов В.В. Роль комбинации системного и местного лечения при трихомонозе. *Сургутский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Л.Д. Белоцерковцева). Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2003; 2 (2): 85—88.
6. Репина М.А., Сафронова М.М. Лечение и профилактика инфекций нижнего отдела женских половых органов. М.А. Репина, д.м.н., проф., М.М. Сафронова. МАПО, кафедра акушерства и гинекологии № 2, Санкт-Петербург. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2004; 3 (2): 100—102.
7. Серов В.Н. Лечение неспецифических бактериальных и грибковых кольпитов Полижинаксом. *Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов*, 2001; 1: 64—67.
8. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника. *Терапевтический архив*, 2003; 11: 77—79.
9. Шульпекова Ю.О. Кандидоз кишечника. *Русский медицинский журнал*, 2002; 1: 23—27.



## Тержинан

В последнее время наблюдается увеличение частоты инфекций нижнего отдела половых путей, протекающих с участием микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры влагалища, которая при определенных условиях приобретает патогенные свойства [1]. Условно-патогенные микроорганизмы (кишечная палочка, стрептококки, стафилококки и др.) часто становятся причиной экзо- и эндоцервицитов. Воспаление экзо- и эндоцервикса также может быть обусловлено инфекционными заболеваниями, передающимися половым путем, — хламидиозом, трихомонадозом, вирусными заболеваниями и т.д.

В настоящее время инфекционные заболевания влагалища достаточно редко вызываются одним возбудителем [1]. До 80% женщин из числа гинекологических больных, обращающихся в женскую консультацию с различными видами вульвовагинитов, цервицитов, уретритов, имеют смешанную бактериально-грибково-трихомонадную инфекцию. Известно, что заболевания, вызванные смешанной инфекцией, имеют более длительное течение, протекают клинически тяжелее, часто рецидивируют, и на их фоне нередко возникают различные осложнения. Кроме того, если моноинфекция поддается лечению значительно легче, то при смешанной инфекции, особенно при хронизации процесса, добиться излечения без последующих рецидивов значительно труднее. В связи с этим особую значимость имеет поиск эффективных средств лечения вагинитов смешанной этиологии.

Для лечения инфекционных заболеваний влагалища применяются препараты как системного, так и местного действия. Учитывая то, что наряду с высокой эффективностью препараты системного действия нередко вызывают нежелательные побочные реакции, многие клиницисты отдают предпочтение влагалищному

пути введения препаратов, который не уступает по эффективности оральной терапии. Локальная терапия является более предпочтительной при банальной неспецифической инфекции или при сочетании ее, например, с грибковой инфекцией или бактериальным вагинозом, особенно если речь идет о локализованных формах инфекционного процесса: острых вульвитах, вагинитах и цервицитах или обострениях хронических процессов влагалища и шейки матки [2].

Преимуществами локальной терапии являются минимальный риск побочных реакций, простота и удобство применения, отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата), возможность применения у беременных и кормящих женщин и женщин с экстрагенитальной патологией.

В этой связи большой интерес представляет комбинированный препарат для местного применения **Тержинан**, разработанный лабораторией «Бушара-Рекордати» (Франция).

В состав этого препарата входят:

- тернидазол (200 мг) — препарат группы нитроимидазолов, близкий по своим свойствам к метронидазолу. Он обладает антибактериальным, антипротозойным, противотрихомонадным действиями и активен в отношении облигатных анаэробов микрофлоры влагалища;
- нистатин (100 000 ЕД) — антибиотик полиеновой группы, который обладает антимикотическим действием на грибы рода *Candida*;
- неомицина сульфат (100 мг) — аминокликозидный антибиотик широкого спектра действия, подавляющий грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы;
- метасульфобензоат преднизолона (3 мг) — водорастворимый кортикостероид с местным противовоспалительным действием, позволяющий быстро

купировать в острой стадии признаки воспаления (гиперемию, боль, зуд и т.д.);

- масло гвоздики и герани — природные противовоспалительные средства.

В соответствии с широким антимикробным спектром входящих в его состав компонентов Тержинан может применяться для лечения смешанных и бактериальных вагинитов (кольпитов, цервицитов), вызванных банальной флорой, бактериального вагиноза, вагинального кандидоза, а также трихомониаза, лечение которого должно сочетаться со специфической пероральной терапией.

Эффективность Тержинана была подтверждена в исследованиях на гинекологических больных с воспалительными процессами шейки матки и влагалища различной этиологии, в частности грибковой, трихомонадной и при смешанных вагинитах, а также при бактериальном вагинозе [3, 4, 5]. Оценки клинических данных, динамического кольпоскопического исследования и результатов микробиологического исследования свидетельствовали о высокой эффективности терапии Тержинаном, которая составила 92,6% и проявлялась нормализацией степени чистоты влагалищного содержимого, значительным снижением pH среды влагалища (4,3—4,7), субъективным и объективным улучшением, исчезновением симптомов цервицита и вагинита [3].

Назначение Тержинана женщинам с кольпитами, эндоцервицитами и вагинитами различной этиологии — III и IV степенями чистоты влагалища в 83,3% случаев приводило к первичному полному эффекту [5]. При контрольном исследовании, проведенном через 3 недели после окончания 10-дневного курса лечения, у всех обследованных сохранялась I и II степень чистоты влагалища.

Высокая эффективность Тержинана наблюдалась при лечении бактериальных кольпитов и эрозий шейки матки у женщин при сроке беременности 18—36 недель. Уже через 6 дней лечения у 15 беременных происходило снижение количества лейкоцитов с 20 до 6 в поле зрения, а к 10-му дню лече-

ния лейкоцитоз нормализовался у всех представителей группы [6].

Применение препарата перед биопсией и коагуляцией патологического очага на шейке матки способствует физиологическому течению посткоагуляционного периода, что обеспечивает нормальную эпителизацию шейки матки и уменьшает число осложнений [7]. У пролеченных больных отсутствовали сомнительные в плане наличия цервикальной интраэпителиальной неоплазии данные гистологического исследования биоптата шейки матки. Ни в одном из 68 случаев не понадобилось проведение дополнительного противовоспалительного лечения и повторения биопсии.

Наряду с подавлением патогенной микрофлоры положительным эффектом терапии Тержинаном является нормализация показателей местного гуморального иммунитета и снижение проницаемости стенок кровеносных сосудов шейки матки [4].

Эффективность Тержинана для лечения кандидозных поражений влагалища была подтверждена во многих исследованиях. Препарат был эффективен у 94—96% включенных в исследование небеременных женщин и у 75—100% беременных [6, 8, 9]. В отличие от бактериальных, микотические поражения требовали, как правило, более длительного лечения (до 20 дней). Однако улучшение состояния большинства пациенток отметили уже на 3—4-й день от начала приема препарата, что выражалось в уменьшении количества выделений, а также зуда и жжения в области гениталий.

Тержинан хорошо переносится. В единичных случаях наблюдались местные аллергические реакции, проявлявшиеся в усилении субъективных жалоб, — боль, зуд и жжение в области влагалища и вульвы, покраснение слизистых оболочек и усиление белей [3, 5].

Таким образом, препарат Тержинан отвечает современным требованиям противовоспалительной терапии бактериальных, грибковых, паразитарных и смешанных инфекций нижнего отдела половых путей.

При его применении получена высокая терапевтическая эффективность. Тержинан быстро и эффективно снимает неприятные ощущения и зуд, достаточно быстро нормализует состав влагалищной флоры, не оказывая угнетающего влияния на лактофлору влагалища. Препарат великолепно переносится, удобен в применении, не окрашивает выделения и не пачкает белье. Тержинан обладает широким спектром действия и исключает необходимость назначения антимикотических средств с целью профилактики кандидоза при лечении воспалений шейки матки и влагалища. Беременность не является противопоказанием к его назначению.

#### **Литература**

1. Прилепская В.Н. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения.
2. Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз. Опыт применения препарата *Тержинан* в лечении бактериального вагиноза.
3. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Экзо- и эндоцервициты. Возможности терапии.
4. Сенчук А.Я., Михальский Л.А., Рогачева В.П. Показатели местного гуморального иммунитета до и после лечения воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища препаратом *Тержинан*.
5. Венцовский Б.М. Использование препарата *Тержинан* в акушерстве и гинекологии.
6. Логутова Л.С., Новикова С.В. Лечение кольпитов и вагинитов различной этиологии у беременных препаратом *Тержинан*.
7. Костава М.Н. Роль воспаления в диагностике и лечении патологии шейки матки.
8. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Современное лечение кандидозного вульвовагинита.
9. Савичева А.М., Захаревич Н.Н., Михнина Е.А. Применение препарата *Тержинан* при вагинальном кандидозе.



## Эндометриоз шейки матки

### Указатель описаний ЛС

#### Агонисты ГнРГ

Бусерелин	
Гозерелин	
Лейпрорелин	
Люкрин депо	.....983
Трипторелин	
Диферелин	.....951

#### Гестагены

Дидрогестерон	
Дюфастон	.....953
Левоноргестрел	
Мирена	.....995
Медроксипрогестерон	
Норэтистерон	
Прогестерон	
Утрожестан	.....1035

#### Комбинированные ЛС

Этинилэстрадиол/гестоден	
Линдинет 20	.....977
Логест	.....981
Фемоден	.....1039
Этинилэстрадиол/дезогестрел	
Новинет	.....1002
Регулон	.....1016
Этинилэстрадиол/диеногест	
Жанин	.....955
Этинилэстрадиол/норгестимат	

#### ЛС с антигонадотропным действием

Гестринон	
Даназол	

#### Ферментные препараты (системные энзимы)

Панкреатин/папаин/бромелаин/трипсин/химотрипсин/амилаза/липаза/ рутозид	
Вобэнзим	.....942

Эндометриоз шейки матки (ЭШМ) — патологический процесс, характеризующийся появлением на влагалищной части шейки матки ткани, сходной по строению со слизистой оболочкой матки и подвергающейся циклическим изменениям соответственно менструальному циклу.

### Эпидемиология

Распространенность ЭШМ достигает 24% от всех случаев эндометриоза.

### Классификация

ЭШМ является одной из форм наружного генитального эндометриоза.

### Этиология и патогенез

Эндометриоз чаще развивается у женщин с нарушением гормонального гомеостаза, хроническими воспалительными процессами в области малого таза, имеющими генетическую предрасположенность.

**Факторы, способствующие развитию эндометриоза шейки матки:**

- аборт;
- патологические роды, большое число родов;
- диагностические манипуляции (РДВ, цервикоскопия, гистероскопия, гистеросальпингография);
- введение и удаление ВМС с неоднократным наложением пулевок на шейку матки;
- физио-хирургическое лечение патологии шейки матки (ДЭК, радиоволновая хирургия, криодеструкция, лазерная вапоризация, пластическая операция по восстановлению целостности шейки матки);
- надвлагалищная ампутиация матки по поводу миомы матки и аденомиоза (нерадикальное лечение).

Эндометриозидные гетеротопии располагаются не только на влагалищной части шейки матки, но нередко и в дистальном отделе слизистой оболочки цервикального канала.

## Клинические признаки и симптомы

Один из **основных симптомов ЭШМ** — кровянистые пред- и постменструальные выделения («мазня»).

В случае локализации эндометриoidных гетеротопий только во влагалищной части шейки матки болевой синдром, как правило, отсутствует. Лишь при их прорастании в цервикальный канал или при сочетании ЭШМ с эндометриозом другой локализации возникают тянущие боли внизу живота, меняющие свою интенсивность в течение цикла, диспареуния.

В ряде случаев клинические проявления отсутствуют.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ЭШМ устанавливают на основании данных:

- осмотра шейки матки с помощью зеркал;
- кольпоскопии (в предменструальный период);
- прицельной биопсии с последующим гистологическим исследованием;
- при подозрении на эндометриоз слизистой оболочки цервикального канала биопсии предшествует диагностическое выскабливание эндоцервикса.

**При осмотре шейки матки с помощью зеркал** на влагалищной части шейки матки выявляются очаги небольшой величины (2—5 мм в диаметре), красноватого цвета, выделяющиеся на бледно-розовой слизистой оболочке шейки матки. В лютеиновой фазе цикла, особенно в дни, предшествующие менструации, очаги эндометриоза приобретают сине-багровую окраску, размер их немного увеличивается. При локализации в области слизистой оболочки канала шейки матки очаги эндометриоза иногда имеют вид полипа, могут симулировать картину хронического эндоцервицита.

**Кольпоскопическая картина ЭШМ** характеризуется изменением цвета и объема участков эндометриoidной ткани в зависимости от фаз менструального цикла.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику эндометриоза шейки матки проводят со следующими заболеваниями:

- раком шейки матки;
- хроническим эндоцервицитом;
- телеагиозктазиями;
- кистами желез Набота с геморрагическим содержимым.

## Клинические рекомендации

Лечение зависит от степени распространенности процесса. Лечение ЭШМ у пациенток репродуктивного возраста с сохраненным менструальным циклом **комбинированное гормональное и оперативное**: наиболее целесообразна коагуляция очагов эндометриоза с применением CO<sub>2</sub>-лазера. Удаление очага необходимо производить в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла (6—7-й день, до 10-го дня цикла).

**При ЭШМ за 1 месяц до и после 3-го месяца коагуляции гетеротопий** назначают комбинированные пероральные контрацептивы (КПК) или гестагены:

*Этинилэстрадиол/гестоден внутрь*

*20 мкг/75 мкг или 30 мкг/75 мкг*

*1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут непрерывно, 6—9 мес*

**или**

*Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь*

*20 мкг/150 мкг или 30 мкг/150 мкг*

*1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут непрерывно, 6—9 мес*

**или**

*Этинилэстрадиол/диеногест внутрь*

*30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по*

*25-й день менструального цикла, затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут непрерывно, 6—9 мес* **или**

*Этинилэстрадиол/норгестимат*

*внутри 35 мкг/250 мкг 1 р/сут*

*с 5-го по 25-й день менструального цикла, затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут непрерывно, 6—9 мес.*

Применение гестагенов предпочтительнее (однако ввиду более частого развития побочных эффектов при малых формах эндометриоза со скудными клиническими проявлениями назначаются КПК):

*Дидрогестерон внутрь 10–20 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут непрерывно, 6–9 мес **или***

*Левоноргестрел, внутриматочная система<sup>1</sup>, ввести в полость матки на 4–6-й день менструального цикла, однократно **или***

*Медроксипрогестерон в/м 150 мг 1 раз в 2–3 мес, 6–9 мес **или***

*Норэтистерон внутрь 5–10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут непрерывно, 6–9 мес **или***

*Прогестерон внутрь 100 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6–9 мес.*

Схема терапии зависит от распространенности процесса и выраженности клинических симптомов.

Агонисты ГнРГ или ЛС с антигонадо-тропным действием показаны при распространенном ЭШМ или при его сочетании с внутренним эндометриозом:

*Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2-го дня менструального цикла непрерывно, 4–6 мес **или***

*Гестринон внутрь 2,5 мг 2 р/нед со 2-го дня менструального цикла непрерывно, 6–9 мес **или***

*Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут со 2-го дня менструального цикла, 3–6 мес **или***

*Даназол внутрь 200 мг 2–3<sup>2</sup> р/сут со 2-го дня менструального цикла непрерывно, 3–6 мес **или***

*Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со 2-го дня менструального цикла, 3–6 мес **или***

*Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со 2-го дня менструального цикла, 3–6 мес.*

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- отсутствие клинических проявлений заболевания;
- отсутствие эндометриоидных гетеротопий по данным кольпоскопии.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты **КПК, гестагенов, агонистов ГнРГ и ЛС с антигонадо-тропным действием** подробно описаны в I разделе этой книги в соответствующих главах.

## Ошибки и необоснованные назначения

Применение трехфазных ОК.

Коагуляция ЭШМ при II–III степени распространенного внутреннего эндометриоза.

## Прогноз

Рецидивы заболевания после адекватного удаления эндометриоидного очага встречаются крайне редко.

Установлено, что гормональное лечение, назначаемое непосредственно после проведения оперативного вмешательства, значительно улучшает результаты лечения и снижает частоту возникновения рецидивов заболевания.

Клиническое выздоровление наступает в 8 раз чаще в случае проведения гормонотерапии непосредственно после оперативного удаления очагов эндометриоза.

<sup>1</sup> Внутриматочная система — Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут. (Примеч. ред.)

<sup>2</sup> Прием даназола начинают с 400 мг/сут.

**Литература**

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. М., 1998.
2. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. М., 1990.
3. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. М., 1985.
4. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции. М., 2003.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М., 2003.
6. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз: клинические и терапевтические аспекты. М., 1996.
7. Anderbert A. Endometriosis a discussion document. *Human Reproduction* 1992; 7: 432—435.
8. Edwards R., et al. Эндометриоз. Международный конгресс по эндометриозу. М., 1996; 76—83.
9. Thomas E. Endometriosis 1995. Confusion or sense. *Int. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 48: 149—153.
10. Thomas E. К проблеме бессимптомно протекающего эндометриоза. В кн.: Аналогии ГНРГ в репродуктивной медицине. М., 1997; 113—124.



## Применение Люкрина депо при эндометриозе, миоме матки и других заболеваниях<sup>1</sup>

Сегодня наиболее эффективными и хорошо изученными препаратами для лечения эндометриоза и миомы матки считаются агонисты ГнРГ, к группе которых относится лейпрорелина ацетат в форме суспензии для парентерального применения (**Люкрин депо**, Abbott), обеспечивающий стойкий терапевтический эффект при подкожном или внутримышечном введении 1 раз в месяц (4 недели).

В сравнительных клинических исследованиях у больных эндометриозом и миомой матки показана равная или более высокая эффективность лейпрорелина по сравнению с препаратами других групп, а также его лучшая переносимость [1], а по результатам мета-анализа показана большая безопасность лейпрорелина ацетата по сравнению с даназолом у женщин с эндометриозом [2]. Снижение минеральной плотности костной ткани при длительном применении лейпрорелина удаётся успешно корректировать применением других препаратов, например тиболона [3], и применением препарата интермиттирующими курсами [4].

В открытом исследовании показано, что такое применение лейпрорелина позволяет длительно успешно контролировать симптомы лейомиомы матки и может стать альтернативой хирургическому вмешательству [4].

Применение лейпрорелина в предоперационном периоде способствует остановке кровотечения и коррекции анемии, уменьшению интраоперационной кровопотери, уменьшению размеров опухоли (по результатам Кокрановского мета-анализа терапия лейпрорелином в течение 3 месяцев ведет к уменьшению объема миомы на 40—60%) и облегчению (при необходимости) выполнения вагинальной гистерэк-

томии, а также облегчению проведения лапароскопических методов исследования и улучшению их результатов [5].

У женщин с эндометриозом лейпрорелин подавляет рост эндометриоидных имплантатов, позволяя выполнять щадящие хирургические вмешательства и сохранять детородную функцию. Он эффективно уменьшает боль примерно у 75—92% больных [6] и может быть рекомендован для эмпирического применения при хронической боли в малом тазу у женщин с подозрением на эндометриоз [7].

При эндометриозе лейпрорелин применяют для предоперационной подготовки, в т.ч. и к лапароскопическому лечению. У женщин, перенесших нерадикальное хирургическое вмешательство, его используют после операции для профилактики рецидива [8].

Лейпрорелин является эффективным вспомогательным средством для индукции овуляции у женщин, страдающих бесплодием [9]. Имеющиеся в настоящее время сведения позволяют предположить его благоприятное влияние на бесплодие, обусловленное эндометриозом [1].

Результаты продолжающихся исследований могут расширить применение лейпрорелина при других заболеваниях. Так, показан благоприятный эффект препарата у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями, синдромом поликистозных яичников, предменструальным синдромом, гирсутизмом, метастатическим раком молочной железы, раком эндометрия и яичников [9].

### Литература

1. Lessey B.A. Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2000; 73: 1089 — 1096.

<sup>1</sup> Автор: Ушкалова Е.А., д.м.н.

2. Sagsveen M., Farmer J.E., Prentice A., Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 4: CD001297.
3. Palomba S., Affinito P., Di Carlo C., Bifulco G., Nappi C. Long-term administration of tibolone plus gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of uterine leiomyomas: effectiveness and effects on vasomotor symptoms, bone mass, and lipid profiles. *Fertil. Steril.* 1999; 72: 889–895.
4. Scialli A.R., Levi A.J. Intermittent leuprolide acetate for the nonsurgical management of women with leiomyomata uteri. *Fertil. Steril.* 2000; 74: 540–546.
5. Lethaby A., Vollenhoeven B., Sowter M. Preoperative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; 2: CD000547.
6. Kiesel L., Bertges K., von Holst T.R., Runnebaum B. Treatment of endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 1989; 245 (1–4): 937–940.
7. Ling F.W. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Pelvic Pain Study Group. Obstet. Gynecol.* 1999 Jan; 93 (1): 51–58.
8. Кира Е.Ф., Ермолинский И.И., Мелько А.И. Эндометриозная болезнь. Современные принципы лечения. *Гинекологическая эндокринология*, 2004; 6 (5).
9. Plosker G.L., Brogden R.N. Leuprorelin. A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic cancer, endometriosis and other sex hormone-related disorders. *Drugs* 1994 Dec; 48 (6): 930–967.

## Воспалительные заболевания органов малого таза

### Указатель описаний АС

Амоксициллин/клавуланат	
Панклав . . . . .	1008
Ранклав . . . . .	1015
Гентамицин	
Доксициклин	
Юнидокс Солютаб . . . . .	1054
Клиндамицин	
Клиндацин . . . . .	.975
Левифлоксацин	
Таваник . . . . .	1026
Элефлоск . . . . .	1051
Метронидазол	
Офлоксацин	
Заноцин . . . . .	.957
Заноцин ОД . . . . .	.957
Цефотаксим	
Цефтриаксон	
Ципрофлоксацин	
Ципролет . . . . .	1048
Цифран ОД . . . . .	1049
Ципрофлоксацин/тинидазол	
Цифран СТ . . . . .	1050

Под термином «воспалительные заболевания органов малого таза» (ВЗОМТ) объединяется весь спектр воспалительных процессов в области верхних отделов репродуктивного тракта у женщин как в виде отдельных нозологических форм, так и в любой возможной комбинации.

### Эпидемиология

До 11% женщин репродуктивного возраста лечатся от ВЗОМТ, но истинная распространенность заболевания остается неизвестной, т.к. подавляющее большинство диагнозов ставится на основании клинических критериев, обладающих низкой чувствительностью и специфичностью.

### Классификация

К ВЗОМТ традиционно относят:

- эндометрит;
- сальпингит;
- тубоовариальный абсцесс;
- пельвиоперитонит.

Некоторыми экспертами в качестве отдельных нозологических форм выделяются также **параметрит** и **оофорит**.

### Этиология и патогенез

Характерна полимикробная этиология воспалительных заболеваний органов малого таза с преобладанием возбудителей, передаваемых половым путем: *Neisseria gonorrhoeae* (25—50%), *Chlamydia trachomatis* (25—30%).

Это могут быть и микроорганизмы, являющиеся частью нормальной влагалличной микрофлоры: аэробно/-анаэробные ассоциации микроорганизмов (25—60%) — *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae* и т. д.

Инфицирование происходит восходящим путем. Источником являются влагаллице и шейка матки.

Некоторые специалисты считают, что возбудителями ВЗОМТ могут быть *Mycoplasma hominis* и *Ureap-*

*lasma urealyticum*. Однако в рассматриваемой ситуации эти микроорганизмы скорее комменсалы, чем патогены, а если и играют какую-то роль в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза, то достаточно редко.

#### Факторы риска развития ВЗОМТ:

- молодые незамужние женщины ( $\leq 20$  лет);
- низкий социально-экономический статус, ЗППП в анамнезе;
- частая смена половых партнеров (или новый половой партнер в последние 3 месяца);
- внутриматочные манипуляции (прерывание беременности, введение ВМС, гистеросальпингография, ЭКО, полипы эндометрия и т.п.);
- бактериальный вагиноз.

### Клинические признаки и симптомы

При ВЗОМТ возможны следующие клинические проявления:

- болезненность при пальпации в нижних отделах живота;
- болезненность в области придатков яичников;
- болезненные тракции шейки матки;
- диспареуния;
- патологические выделения из шейки матки или влагалища;
- гипертермия ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ).

Необходимо помнить о том, что ВЗОМТ могут протекать абсолютно бессимптомно, поэтому во многих случаях заболевание остается нераспознанным.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В связи с очень широким диапазоном симптомов и признаков клиническая диагностика ВЗОМТ у женщин представляет значительные трудности. Лабораторные и инструментальные методы диагностики носят определяющий характер, но часто по тем или иным причинам недоступны. Выделяют минимальные, дополнительные и определяющие критерии диагностики ВЗОМТ.

#### Минимальные критерии диагностики ВЗОМТ:

- болезненность при пальпации в нижних отделах живота;
- болезненность в области придатков;
- болезненные тракции шейки матки.

При наличии указанных признаков и в отсутствие какой-либо другой причины заболевания эмпирическое лечение ВЗОМТ должно проводиться у всех сексуально активных женщин репродуктивного возраста. В данном случае оправдана гипердиагностика, поскольку неправильно поставленный диагноз и недостаточная терапия могут привести к серьезным последствиям.

Для повышения специфичности диагностики могут использоваться **дополнительные критерии:**

- температура тела  $\geq 38^\circ\text{C}$ ;
- лейкоцитоз  $> 10\,000$  в  $\text{мм}^3$ ;
- повышение СОЭ и С-реактивного белка;
- патологические выделения из шейки матки или влагалища;
- лабораторное подтверждение цервикальной инфекции (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*).

**Определяющие критерии** доказывают наличие ВЗОМТ:

- гистологическое обнаружение эндометрита при биопсии эндометрия;
- сонографическое и бимануальное подтверждение воспалительных tuboovarianальных образований;
- лапароскопическая картина ВЗОМТ.

Однако необходимо помнить о том, что не существует ни одного лабораторного или инструментального метода исследования, который мог бы исключить наличие ВЗОМТ. Так, например, при использовании лапароскопии (золотой стандарт диагностики ВЗОМТ) невозможно установить наличие эндометрита, а при биопсии эндометрия — сальпингита. Поэтому залогом успешной диагностики ВЗОМТ должно быть комплексное обследование пациента.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ВЗОМТ проводят с:

- внематочной беременностью;



- острым аппендицитом;
- эндометриозом;
- перекрутом кисты яичника;
- функциональными тазовыми болями (неясного генеза).

## Клинические рекомендации

Схемы лечения ВЗОМТ должны эмпирически обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных возбудителей, включая *N. gonorrhoeae*, *S. trachomatis*, энтеробактерии, грамположительные кокки, непорообразующие облигатные анаэробы и т.д.

Применяются схемы для парентерального (госпитальный этап) и перорального лечения (амбулаторный этап).

**Госпитализация показана в следующих случаях:**

- тяжелое состояние, тошнота, рвота, температура тела  $\geq 38^\circ\text{C}$ ;
- наличие tuboовариального абсцесса;
- неэффективность или невозможность амбулаторного лечения;
- беременность;
- наличие иммунодефицита (ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия и т.д.);
- невозможность исключения острой хирургической патологии (внематочная беременность, аппендицит и т.д.).

## Лечение в стационарных условиях ЛС выбора:

Амоксициллин/клавуланат в/в  
1000 мг/200 мг 3–4 р/сут, затем  
через 24–48 ч после клинического улучшения  
внутрь 500 мг/125 мг 3 р/сут  
или 1000 мг/200 мг 2 р/сут, до 14 сут

+  
Доксициклин в/в 100 мг 2 р/сут, затем  
через 24–48 ч после клинического  
улучшения внутрь 100 мг 2 р/сут,  
до 14 сут

или  
Клиндамицин в/в 900 мг 3 р/сут, затем  
через 24–48 ч после клинического  
улучшения внутрь 300 мг 4 р/сут,  
до 14 сут

+

+

Гентамицин в/в или в/м 5–6 мг/кг  
1 р/сут, 14 сут.

Парентеральное лечение может быть прекращено через 24–48 ч после клинического улучшения (температура тела  $< 37,5^\circ\text{C}$ , уровень лейкоцитов в крови  $< 10\,000\text{ мм}^3$ ), но пероральная терапия доксициклином, клиндамицином или защищенными пенициллинами должна быть продолжена до 14 дней.

При наличии tuboовариального абсцесса предпочтение отдается защищенным пенициллинам или линкозамидам, т.к. они обеспечивают элиминацию более широкого спектра возбудителей, включая анаэробы.

### Альтернативные ЛС:

Левифлоксацин в/в 500 мг 1 р/сут, затем  
через 24–48 ч после клинического  
улучшения внутрь 500 мг 1 р/сут,  
до 14 сут **или**

Офлоксацин в/в 400 мг 2 р/сут, затем  
через 24–48 ч после клинического  
улучшения внутрь 400 мг 2 р/сут,  
до 14 сут

+

Метронидазол в/в 500 мг 3 р/сут, затем  
через 24–48 ч после клинического  
улучшения внутрь 500 мг 2 р/сут,  
до 14 сут.

При замене офлоксацина или левифлоксацина на ципрофлоксацин к проводимому лечению необходимо добавлять доксициклин, т.к. ципрофлоксацин малоэффективен в отношении *S. trachomatis*:

Ципрофлоксацин в/в 200 мг 2 р/сут,  
затем через 24–48 ч после клинического  
улучшения внутрь 200 мг  
2 р/сут, до 14 сут

+

Доксициклин в/в 100 мг 2 р/сут, затем  
через 24–48 ч после клинического  
улучшения внутрь 100 мг 2 р/сут,  
до 14 сут

+

Метронидазол в/в 500 мг 3 р/сут, затем  
через 24–48 ч после клинического  
улучшения внутрь 500 мг 2 р/сут,  
до 14 сут

или

- Цефотаксим в/в 2 г 3 р/сут, 14 сут **или**  
 Цефтриаксон в/в 2 г 1 р/сут, 14 сут
- +
- Доксициклин в/в 100 мг 2 р/сут, затем  
 через 24—48 ч после клинического  
 улучшения внутрь 100 мг 2 р/сут,  
 до 14 сут
- +
- Метронидазол в/в 500 мг 3 р/сут, за-  
 тем через 24—48 ч после клинического  
 улучшения внутрь 500 мг 2 р/сут,  
 до 14 сут.

Оптимальный выбор цефалоспоринов для этого режима не определен, но в любом случае предпочтительно использование ЛС III поколения (цефтриаксон, цефотаксим). За рубежом широкое распространение получили цефалоспорины II поколения с улучшенной антианаэробной активностью — цефотетан и цефокситин. Однако в России эти средства не применяются, к тому же по антианаэробной активности они уступают защищенным пенициллинам и нитроимидазолам.

### Лечение в амбулаторных условиях ЛС выбора:

- Левифлоксацин внутрь 500 мг 1 р/сут,  
 14 сут **или**  
 Офлоксацин пролонгированного дейст-  
 вия 800 мг 1 р/сут **или**  
 Офлоксацин внутрь 400 мг 2 р/сут,  
 14 сут
- +
- Метронидазол внутрь 500 мг 2 р/сут,  
 14 сут
- или**
- Цефотаксим в/м 500 мг, однократно  
**или**  
 Цефтриаксон в/м 250 мг, однократно
- +
- Доксициклин внутрь 100 мг 2 р/сут,  
 14 сут.

### Альтернативные ЛС:

- Амоксициллин/клавуланат внутрь  
 500 мг/125 мг 3 р/сут **или**  
 1000 мг/200 мг 2 р/сут, 14 сут
- +
- Доксициклин внутрь 100 мг 2 р/сут,  
 14 сут.

В случае отсутствия признаков клинического улучшения в течение 72 ч от на-

чала терапии требуются уточнение диагноза (возможна необходимость хирургического вмешательства) и переход на парентеральное лечение.

Половые партнеры пациенток с ВЗОМТ (бывшие в контакте в течение 60 дней до появления симптомов) нуждаются в обследовании и, при необходимости, лечении из-за высокой вероятности выявления у них уретрита гонококковой или хламидийной этиологии.

### Оценка эффективности лечения

- Купирование клинических симптомов заболевания.
- Нормализация лабораторных показателей.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

☒ См. соответствующие главы I раздела.

### Ошибки и необоснованные назначения

- Несвоевременная диагностика заболевания.
- Нерациональная антибиотикотерапия.
- Продолжение малоэффективной консервативной терапии при наличии показаний к оперативному вмешательству.

### Прогноз

При рациональных подходах к диагностике и лечению пациенток прогноз достаточно благоприятен.

### Литература

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2002.

2. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.
3. *European STD Guidelines. Int. J. STD & AIDS.* 2001; 12: 3.
4. *Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines. CDC MMWR.* 2002; 51: RR-6.



## Пролонгированные формы фторхинолонов — новые перспективы в профилактике и лечении гинекологических инфекций

Ранбакси — крупная международная фармацевтическая компания с центром производства в Индии (имеются также заводы в США, Франции, Ирландии, Китае), специализирующаяся на производстве высококачественных лекарств и субстанций уже хорошо известных и зарекомендовавших себя препаратов.

Ранбакси занимает второе место в мире (включая крупнейшие мультинациональные фармацевтические корпорации) по выпуску фторхинолоновых антибиотиков и разделяет ведущее место на рынке этих антибиотиков в России.

Последняя новинка Ранбакси на рынке России — это **фторхинолоновые антибиотики пролонгированного действия** (собственная патентованная разработка): пролонгированный ципрофлоксацин (**Цифран ОД**) и пролонгированный офлоксацин (**Заноцин ОД**), которые уже доступны для российского здравоохранения.

Права на выпуск пролонгированного ципрофлоксацина для фармацевтического рынка США были приобретены у Ранбакси известным концерном Байер.

**Цифран ОД** — это таблетки ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения, имеющие сложную матричную структуру и позволяющие поддерживать высокие концентрации препарата в течение 24 ч после приема. В Цифране ОД используются три типа субстанций ципрофлоксацина с разной фармакокинетикой, упакованные в два специальных слоя — наружный и внутренний.

Используется не только хорошо известный фармакологам ципрофлоксацина гидрохлорид моногидрат (+H<sub>2</sub>O), который входит в наружный слой препарата, а также ципрофлоксацина гидрохлорид

секвигидрат (+1,5 H<sub>2</sub>O), который несколько замедляет высвобождение.

Внутреннее ядро таблетки (65% всей массы) содержит ципрофлоксацина бетаин (нет гидрохлоридного радикала HCl), отличающийся медленной фармакокинетикой.

Препарат имеет оригинальную систему высвобождения эрозивно-матричного типа. Таблетка разработана таким образом, что ее структура позволяет максимально долго удерживаться в желудке и в верхних отделах тонкого кишечника, где и происходит основное всасывание препарата.

Разработчикам ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения удалось увеличить период полувыведения препарата в 3,85 раза (с 3,5 до 13,5 ч), пиковая концентрация ципрофлоксацина увеличилась на 40% (для 500 мг) и на 51% (для 1000 мг) по сравнению с обычной лекарственной формой.

При проведении сравнительных контролируемых рандомизированных клинических испытаний ципрофлоксацина пролонгированного действия и обычного ципрофлоксацина было показано, что пролонгированный препарат показал лучшую клиническую эффективность (на 3—4%) при лечении осложненных и неосложненных урогенитальных инфекций (1326 пациентов, 2002—2003 гг.).

При проведении этих испытаний фактор выполнимости пациентом назначений врача (комплаенс) был нивелирован, т.е. пациенты с ошибками и пропусками приема препарата исключались из статистики.

В реальной клинической практике более высокий комплаенс пролонгированного

ципрофлоксацина может еще больше повысить клиническую эффективность (до 10%) по сравнению с традиционной лекарственной формой.

Ципрофлоксацин в таблетках — наиболее популярный пероральный антибиотик в России. Появление принципиально новой лекарственной формы препарата позволяет оптимизировать терапию и поднять ее эффективность. Препарат позволяет проводить надежную антибиотикопрофилактику перед оперативными вмешательствами приемом всего одной таблетки.

Цифран ОД 1000 мг является в настоящее время самым мощным в мире пероральным «грамотрицательным» антибиотиком, который с успехом применяется и в стационаре.

Цифран ОД выпускается в виде таблеток пролонгированного действия, по 500 мг и 1000 мг, которые с успехом заменяют таблетки обычного ципрофлоксацина для двукратного приема по 250 мг и 500 мг соответственно.

Таблетки Цифрана ОД 500 мг показаны для терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей (острый цистит).

При инфекциях более тяжелого течения или с целью антибиотикопрофилактики перед внутриматочными манипуляциями или перед операциями на органах малого таза следует применять Цифран ОД 1000 мг.

Цифран ОД прошел широкую апробацию и клинические испытания во многих авторитетных клиниках России [1, 2], где показал себя высокоэффективным препаратом, очень удобным для применения как в амбулаторной, так и в госпитальной практике.

Цифран ОД особенно интересен ввиду поддержания терапевтических концентраций в организме в течение 24 ч после приема, что позволяет в ряде случаев назначать препарат вечером накануне оперативного вмешательства.

Цифран ОД был успешно испытан как средство для антибиотикопрофилактики и превентивной терапии во многих авто-

ритетных гинекологических клиниках России.

Наиболее рекомендуемая схема применения — это одна таблетка Цифрана ОД 1000 мг за 2—4 ч до вмешательства, с возможным последующим назначением во второй и третий день. Причем не отмечено ни одного случая развития инфекционных осложнений во всех проведенных исследованиях [1, 2].

**Заноцин ОД** — это таблетки офлоксацина пролонгированного действия, по строению последующим назначением во второй и третий день. Причем не отмечено ни одного случая развития инфекционных осложнений во всех проведенных исследованиях [1, 2].

Задача разработчиков в этом случае была несколько проще. Период полувыведения офлоксацина 7,5 ч, и растянуть его до однократного приема в сутки легче, чем в случае с ципрофлоксацином. Авторам офлоксацина пролонгированного высвобождения удалось увеличить период полувыведения препарата в 2,27 раза (до 17 ч), пиковая концентрация офлоксацина увеличилась на 20% по сравнению с обычной лекарственной формой.

Особенность офлоксацина — это более выраженная активность против атипичных и проблемных микроорганизмов, таких как хламидии, микоплазмы, микобактерии.

Поэтому Заноцин ОД чаще применяется для терапии инфекций мочеполового тракта; заболеваний, передаваемых половым путем; воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ); простатитов любой этиологии и имеет большой интерес для гинекологов.

Благодаря высокой дозе офлоксацина (800 мг), содержащейся в одной таблетке, его концентрация в моче и в мочеполовых органах достигает таких величин, что позволяет подавлять даже резистентные штаммы патогенов.

Из-за хорошей переносимости и отсутствия собственного метаболизма в печени офлоксацин рекомендуется ВОЗ в качестве наиболее предпочтительного фторхино-

лона для комплексного лечения резистентных форм туберкулеза. Длительность курсов такой терапии может достигать 18 месяцев, поэтому требования к безопасности очень высоки. Заноцин ОД полностью соответствует этим требованиям.

Заноцин ОД отличается высокая экономичность, которая превосходит наиболее известные препараты офлоксацина в России.

Заноцин ОД выпускается в виде таблеток пролонгированного действия по 400 мг и 800 мг, которые с успехом заменяют таблетки обычного офлоксацина для двукратного приема по 200 мг и 400 мг.

Офлоксацин входит в стандарты Российской Федерации и в рекомендации ВОЗ для лечения гонореи, хламидиоза, урогенитальных заболеваний, ассоциированных с генитальными микоплазмами; простатита, ВЗОМТ [3, 4]. У молекулы хорошо документирована клиническая эффективность по широкому ряду показаний и безопасность.

Таблетки Заноцина ОД 400 мг чаще применяются для терапии инфекций мочевыводящих путей и ВЗОМТ у женщин с небольшой массой тела (40—50 кг).

Для лечения ВЗОМТ у женщин с нормальной массой тела и урогенитальных инфекций у их партнеров следует применять таблетки Заноцин ОД 800 мг.

Заноцин ОД лучше проникает в предстательную железу по сравнению с ципрофлоксацином и норфлоксацином, поэтому лучше подходит для лечения половых партнеров пациенток с ВЗОМТ.

При лечении простатита любой этиологии и инфекций, вызванных проблемными патогенами (хламидии, генитальные микоплазмы, микобактерии туберкулеза, пневмококки), также рекомендуются таблетки Заноцин ОД 800 мг.

Заноцин ОД является препаратом первого выбора для терапии ВЗОМТ в амбулаторных условиях, а также для лечения или профилактики урогенитальных инфекций у половых партнеров. Здесь часто прием пролонгированного офлоксацина

комбинируется с назначением таблеток тинидазола или метронидазола.

Эти препараты расширяют спектр действия Заноцина ОД на простейшие (трихомонада) и на анаэробы (включая гарднереллу).

С целью повышения удобства приема для пациенток — только один раз в день — более рационально сочетание Заноцина ОД с тинидазолом, поскольку в отличие от метронидазола он может применяться тоже один раз в сутки.

Другим важным показанием для назначения Заноцина ОД является лечение урогенитального хламидиоза и микоплазмозов, особенно после неудачи предшествующей терапии макролидами или доксициклином.

Дело в том, что у этих обеих групп антибиотиков много общего. Это бактериостатики с похожим механизмом действия — подавление синтеза белка на рибосомах бактерии.

Только макролиды делают это на уровне 50-субъединицы, а тетрациклины — на уровне 30-субъединицы рибосомы. Поэтому при неудаче терапии каким-либо из этих антибиотиков более надежно назначить из-за возможной перекрестной резистентности между ними препарат офлоксацин из группы фторхинолонов с принципиально другим механизмом действия.

Фармакокинетика ОД-форм фторхинолонов оптимизирована для кислого pH в полости желудка. Поэтому лучшие пиковые концентрации ОД-препараты показывают при приеме во время или после еды, в отличие от обычных фторхинолонов, где лучше фармакокинетика натощак.

Также не рекомендуется делить или разламывать ОД-таблетки. Есть меньшие дозировки для этих целей.

Заноцин ОД успешно испытывался в ведущих клиниках России для лечения урогенитальных инфекций [5, 6].

Было показано, что лечение ВЗОМТ комбинацией Заноцина ОД и тинидазола имело лучшие показатели по микробиологической эффективности по сравнению с комбинацией ко-амоксиклава и доксициклина (или макролида). При этом удобство

приема один раз в день было гораздо выше, чем 2—3-кратное применение последней комбинации [5].

Комбинация Заноцина ОД с тинидазолом имеет высокую активность против простейших (трихомонада) в отличие от комбинации ко-амоксиклава с внутривитричными антибиотиками (доксциклин или макролиды), где подобная активность отсутствует.

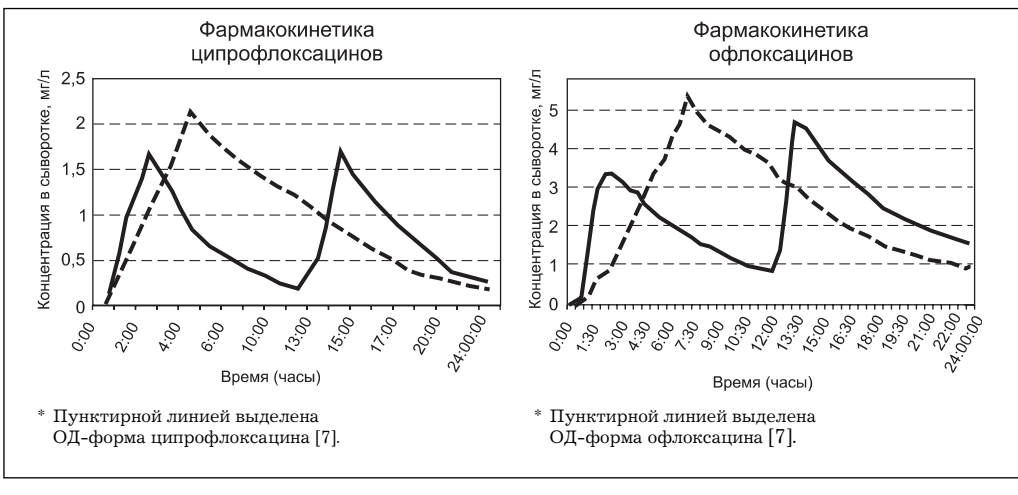
В этом заключается большая пригодность комбинации Заноцина ОД и тинидазола для эмпирической терапии урогенитальных инфекций в гинекологии.

При сравнении результатов терапии ВЗОМТ комбинацией Заноцина ОД и тинидазола однократно в сутки и стандартной терапии обычным офлоксацином с метронидазолом два раза в день было показано, что у пациенток, применявших первую комбинацию, была более быстрая клиническая динамика и лучшая клиническая эффективность (95% vs 90%). Причем 10-дневный курс Заноцина ОД имел лучшие показатели по сравнению со стандартным 14-дневным курсом обычного офлоксацина, не говоря о большем удобстве однократного приема над двукратным [6].

Однократный прием Заноцина ОД очень удобен для пациентов, дополнительное удобство составляет упаковка, рассчитанная на полный курс терапии — 10 дней.

## Литература

1. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Буданов П.В. Профилактика и превентивная терапия инфекционных осложнений внутриматочной хирургии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2003; 2 (4).
2. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Мгелиашвили М.В. Клинический опыт применения Цифрана ОД для профилактики инфекционных осложнений в оперативной гинекологии. Российский вестник акушера-гинеколога, 2004; № 5.
3. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М., 2003; 2: 306 с.
4. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Воспалительные заболевания органов малого таза. Трудный пациент, 2003; 3 (1): 35.
5. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Клиническая оценка эффективности пролонгированной формы офлоксацина (Zanocin OD) в лечении больных острым сальпингоофоритом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2004; 3 (3).
6. Пекарев О.Г., Киселева Т.В. Новые подходы в терапии острых воспалительных заболеваний придатков матки. Новосибирск, 2005.
7. Ранбакси: материалы фармакокинетических исследований. 2001—2002.



# Глава 56. Онкогинекологические заболевания

Рак влагалища .....	735
Рак наружных половых органов (вульвы) .....	739
Рак маточной трубы .....	744
Рак тела матки .....	748
Рак шейки матки .....	752
Рак яичников .....	758
Саркомы матки .....	770
Трофобластическая болезнь .....	774

**Рак** — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителиальной ткани.

**Саркома** — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов мезенхимы.

Злокачественным опухолям женских половых органов принадлежит особое место в клинической онкологии. Это наиболее часто встречающиеся злокачественные опухоли у женщин.

Ежегодно в мире регистрируются более 680 000 случаев заболеваний раком половых органов.

В России число вновь выявленных онкогинекологических заболеваний в 2000 г. достигло 39 000, что составило около 17% от числа всех злокачественных опухолей.

В данной главе рассмотрены следующие заболевания:

- рак вульвы;
- рак влагалища;
- рак шейки матки;
- рак тела матки;
- саркомы матки;
- рак яичников;
- рак маточной трубы;
- трофобластическая болезнь.

Фармакотерапия онкогинекологических заболеваний разделяется по типу воздействия на **химиотерапию** и **гормональную терапию**.

**Химиотерапия** может быть использована и как самостоятельный метод (трофобластическая болезнь), и как компонент **комбинированного** (предусматривающего использование двух различных по характеру воздействий) и **комплексного** (включающего три и более разнородных воздействия на опухолевый процесс — хирургический, лучевой, химио-, гормоно- и иммунотерапия) **лечения** онкогинекологических заболеваний.

Возможно применение противоопухолевых ЛС всех групп:

- алкилирующие ЛС;
- антиметаболиты;
- противоопухолевые антибиотики;
- противоопухолевые гормональные ЛС и агонисты гормонов;
- противоопухолевые гормональные ЛС и антагонисты гормонов;
- противоопухолевые ЛС растительного происхождения, включая алкалоиды.



Различают следующие разновидности химиотерапии:

- **системная** — введение ЛС внутрь, п/к, в/м, ректально;
- **регионарная** — введение ЛС в артериальные сосуды, питающие опухоль;
- **локальная** — нанесение мазей и введение растворов в серозные полости при наличии выпота (внутриплеврально, внутрибрюшинно), в спинномозговой канал (интратекально), а также непосредственно в опухолевую ткань.

Однако в лечении онкогинекологических заболеваний ведущая роль принадлежит **системной химиотерапии**, которая позволяет воздействовать как на первичную опухоль, так и на метастатические очаги.

**Монохимиотерапия** заключается в применении одного противоопухолевого ЛС, тогда как при **полихимиотерапии (комбинированной химиотерапии)** одновременно используется несколько ЛС.

По времени проведения химиотерапии различают 2 ее разновидности:

- **адьювантная** — назначается после оперативного лечения или лучевой терапии;
- **неoadьювантная** — проводится до операции или облучения с целью уменьшения массы опухоли, снижения стадии заболевания, облегчения выполнения хирургических вмешательств или повышения эффекта от облучения.

# Рак влагалища

## Указатель описаний ЛС

### Противоопухолевые ЛС

Ломустин  
Фторурацил  
Цисплатин

### Противоопухолевые ЛС растительного происхождения, включая алкалоиды

Винкристин  
Доцетаксел  
Паклитаксел

Клинические рекомендации .....	737
Плоскоклеточный рак влагалища .....	737
Меланома влагалища .....	738

По правилам, принятым Международной федерацией акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO), при одновременном выявлении плоскоклеточного рака шейки матки и влагалища наблюдения относят к раку шейки матки. При поражении раковой опухолью вульвы и влагалища устанавливают диагноз рака вульвы.

## Эпидемиология

**Первичный рак влагалища** — сравнительно редкая патология среди онкогинекологических заболеваний, частота его выявления составляет 1—3% всех случаев злокачественных новообразований половых органов у женщин. Значительно чаще (до 20% случаев) встречается метастатическое поражение влагалища на фоне опухолей другой локализации.

### Частота метастазирования во влагалище при:

- раке эндометрия и хориокарциноме — 24—55%;
- раке шейки матки — 33%;
- раке мочевого пузыря и почек — 5%;
- раке прямой кишки — 2%;
- раке молочной железы — 1%;
- раке яичников — 1%.

Возраст пациенток с первичным раком влагалища варьирует от 17 до 85 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 60—70 лет.

Такой разброс объясняется наличием нескольких различных механизмов развития этого состояния (см. «*Этиология и патогенез*»), а также особенностями клинического течения различных гистологических форм рака влагалища.

**Меланома влагалища** — еще одна относительно частая форма злокачественных новообразований влагалища; она составляет менее 0,5% всех злокачественных опухолей влагалища.

## Классификация

Международная клиническая классификация рака влагалища по критериям TNM (1998) и стадиям FIGO (1988, уточнена в 1995 г.) представлена в **таблице 56.1**.

**Табл. 56.1. Международная клиническая классификация рака влагалища по критериям TNM<sup>1</sup> (1998) и стадиям FIGO (1988, уточнена в 1995 г.)**

TNM	FIGO	Объем поражения
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома
T1	I	Опухоль ограничена влагалищем
T2	II	Опухоль вовлекает паравагинальные ткани, но не распространяется на стенки таза
T3	III	Опухоль распространяется на стенки таза
T4	IVA	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или выходит за пределы малого таза
M1	IVB	Отдаленные метастазы
NX		Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ
N0		Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ
<b>Верхние 2/3 влагалища</b>		
N1		Метастазы в тазовых ЛУ
<b>Нижние 2/3 влагалища</b>		
N1		Метастазы в паховых ЛУ с одной стороны
N2		Метастазы в паховых ЛУ с обеих сторон
MX		Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0		Нет признаков метастазов

<sup>1</sup>Т — первичная опухоль; N — регионарные ЛУ; M — отдаленные метастазы.

## Этиология и патогенез

С учетом единого эмбриогенеза вульвы, влагалища и шейки матки из урогенитального синуса предполагается, что опухоли этих локализаций имеют общую этиологию и патогенез. Однако отождествлять эти опухоли нельзя, т.к. рак влагалища встречается в 30—40 раз реже, чем рак шейки матки.

Развитие рака влагалища связывают с возможной ролью следующих факторов:

- инфицированием ВПЧ типов 16 и 18;
- инфицированием ВПГ типа 2;
- постменопаузальной гипоэстрогенией (естественная или искусственная, приводящая к инволютивным, дистрофическим изменениям стенки влагалища);
- хроническим неспецифическим вагинитом;
- облучением и иммуносупрессией (местная и системная) у пациенток, получавших сочетанную лучевую терапию по поводу рака других органов малого таза

или иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов;

- механическими повреждениями слизистой оболочки влагалища у пациенток с полным выпадением матки при использовании пессариев;
- относительной предрасположенностью к развитию плоскоклеточного рака у молодых женщин с реконструктивно-пластическими операциями в анамнезе;
- курением в сочетании с другими этиологическими и патогенетическими факторами.

В США в свое время применение диэтилстильбестрола у женщин в I триместре беременности увеличило риск развития аденокарциномы влагалища и шейки матки у девочек.

Опухоль может распространяться на соседние органы (околоматочную клетчатку, мочевой пузырь, ректовагинальную перегородку и прямую кишку), а также лимфогенным путем в регионарные тазовые ЛУ (при поражении сводов и верх-

ней трети влагалища) и в паховые ЛУ (при локализации в нижней трети влагалища). На поздних стадиях возможно метастазирование гематогенным путем в легкие и кости.

## Клинические признаки и симптомы

Различают **экзофитную, язвенную и инфильтративную** формы рака влагалища.

Первым симптомом являются кровянистые выделения при половом акте (наиболее рано при экзофитной опухоли). При изъязвлении опухоли появляются водянистые, сукровичные выделения, временами возникают кровотечения; позднее присоединяются боли, нарушаются функции соседних органов, отмечаются анемия, общая слабость, кахексия.

**Меланома влагалища** обычно локализуется в нижней трети и нередко проявляется характерной темно-серой или синеватой пигментацией. Типичным признаком опухоли является изъязвление.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика основывается на данных:

- гинекологического исследования;
- кольпоскопии;
- цитологического исследования мазков с поверхности опухоли;
- гистологического изучения биоптата.

Чаще встречается **плоскоклеточный рак** (ороговевающий, неороговевающий), реже — **железистый рак**.

## Дифференциальный диагноз

При первичном раке влагалища необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:

- пролежнями;
- сифилитической и туберкулезной язвой;

- остроконечными кондиломами;
- доброкачественными новообразованиями влагалища;
- эндометриоидными гетеротопиями;
- образованиями влагалища метастатического характера.

## Клинические рекомендации

До недавнего времени химиотерапия рака влагалища проводилась лишь с паллиативной целью в инкурабельных случаях.

В настоящее время при распространенном процессе лучевое лечение дополняют лекарственной терапией (цисплатин, блеомицин, фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид).

Химиотерапия при раке влагалища применяется редко, она аналогична таковой при раке шейки матки.

## Плоскоклеточный рак влагалища

С появлением новых цитостатических ЛС таксанов изменилось мнение о химиорезистентности плоскоклеточных форм рака.

При раке влагалища допустимо проведение химиотерапии не только в традиционных случаях (аденокарцинома, другие злокачественные опухоли — лейомиосаркома, рабдомиосаркома, меланома), но и **при плоскоклеточном раке влагалища с последующим хирургическим лечением или присоединением лучевой терапии**:

*Доцетаксел в/в в виде 1-часовой инфузии 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед или*

*Паклитаксел в/в в виде 3-часовой инфузии 175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед.*

**При плоскоклеточном раке *in situ* в случае невозможности применения лучевого или оперативного метода лечения можно использовать интравагинальную химиотерапию фторурациловой мазью:**

*Фторурацил, 5% мазь, во влагалище 5 г на ночь, 5 сут, повторные курсы каждые 45 сут, число необходимых курсов определяется индивидуально в процессе лечения.*

При клинически выраженном раке (наличие визуально определяемой опухоли) и невозможности применить другие методы лечения также допустимо назначение фторурациловой мази.

## Меланома влагалища

**В комплексном лечении меланомы** влагалища хорошо зарекомендовали себя различные химиотерапевтические схемы с включением одного из препаратов нитрозометилмочевины:

■ Винкристин в/в капельно 1,4 мг/м<sup>2</sup>  
в 1-е и 8-е сут

+

■ Ломустин внутрь 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут

+

■ Цисплатин в/в капельно 30 мг/м<sup>2</sup>  
в 3-ю, 4-ю, 5-ю и 6-ю сут.

Интервал между курсами лечения составляет 6 недель, число курсов определяется индивидуально (обычно 4—6 курсов).

## Оценка эффективности лечения

Эффективность химиотерапии определяется полным исчезновением или уменьшением размеров первичной опухоли или ее метастазов, созданием условий для проведения радикального хирургического вмешательства.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При использовании препаратов нитрозометилмочевины могут наблюдаться тошнота, рвота, лейкопения, тромбоцитопения, стоматит, аллопеция.

## Ошибки и необоснованные назначения

Следует иметь в виду, что химиотерапия при раке влагалища не столь эффективна, чтобы стать стандартным методом лечения.

## Прогноз

Прогноз заболевания определяется степенью распространения опухоли и ее морфологической структурой.

Отдаленные результаты лечения зависят прежде всего от стадии заболевания.

Пятилетняя выживаемость при раке влагалища I стадии составляет 71%, при II стадии — 47%, при III стадии — 25%, при IV — 8%.

Меланома влагалища характеризуется крайне агрессивным течением. Общая пятилетняя выживаемость пациенток не превышает 14%.

## Литература

1. Gonzalez Sanchez J.L., Flores Murrieta G., Chavez Brambila J., et al. Topical 5-fluorouracil for treatment of vaginal intraepithelial neoplasms. *Ginecol. Obstet. Mex* 2002; 70: 244—247.
2. Grigsby P.W. Vaginal cancer. *Curr Treat Options. Oncol.* 2002; 2: 125—130.
3. Long H.J. 3<sup>rd</sup>, Rayson S., Podratz K.C., et al. Long-term survival of patients with advanced/recurrent carcinoma of cervix and vagina after neoadjuvant treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with or without the addition of molgramostim, and review of the literature. *Am. J. Clin. Oncol.* 2002; 6: 547—551.

# Рак наружных половых органов (вульвы)

## Указатель описаний ЛС

Блеомицин  
Метотрексат  
Митомицин  
Фторурацил

<i>Клинические рекомендации</i> .....	741
<i>Преинвазивная карцинома вульвы</i> .....	742
<i>Рак вульвы III стадии</i> .....	742
<i>Рак вульвы IV стадии</i> .....	742
<i>Рецидив рака вульвы</i> .....	742

**Рак наружных половых органов (вульвы) — болезнь женщин пожилого и старческого возраста; большинство пациенток, страдающих этим заболеванием, находятся в возрасте 60—75 лет.**

Результаты демографических исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о возросшей численности женского населения, переступившего рубеж менопаузы. В этой связи в современном обществе неуклонно растет интерес к проблемам здоровья и социальной адаптации женщин в постменопаузе.

## Эпидемиология

Рак вульвы — относительно редко встречающаяся опухоль. Заболеваемость в России и других экономически развитых странах Европы и Северной Америки примерно одинакова.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов в России рак вульвы составляет от 3 до 8% и занимает четвертое место после рака шейки матки, тела матки и яичников.

В США рак вульвы выявляют в 4% всех случаев онкогинекологических заболеваний и в 0,6% всех случаев рака у женщин. В 2001 г. в США диагностированы около 3600 случаев рака вульвы и около 800 смертей от него.

Средний возраст больных раком вульвы к моменту выявления заболевания составляет 68 лет (наибольший по сравнению с таковым для больных с другими опухолями органов репродуктивной системы). У девочек и женщин репродуктивного возраста рак вульвы встречается очень редко. По мере старения, особенно у лиц старше 70 лет, вероятность его возникновения увеличивается. У лиц старше 85 лет распространенность рака вульвы достигает уровня распространенности рака шейки и тела матки.

### **Факторы риска развития рака вульвы:**

- пожилой возраст (у 3 из 4 женщин это заболевание диагностируется в возрасте старше 50 лет, у  $\frac{2}{3}$  — в возрасте старше 70 лет);
- хроническое инфицирование вирусом папилломы человека;

- инфицирование ВИЧ;
- склерозирующий лишай;
- меланома или атипичные невусы на коже вне вульвы, передающиеся по наследству;
- низкий социально-экономический статус;
- вульварная интраэпителиальная неоплазия;
- рак половых органов другой локализации;
- ожирение;
- артериальная гипертония;
- сахарный диабет;
- частая смена половых партнеров;
- курение.

## Классификация

### Международная клиническая классификация рака вульвы TNM:

- **T** — первичная опухоль:
  - **TX** — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
  - **T0** — первичная опухоль не определяется;
  - **Tis** — преинвазивная карцинома (карцинома *in situ*);
  - **T1** — опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, не более 2 см в наибольшем измерении:
    - T1a — с инвазией в строму не более 1 мм<sup>1</sup>;
    - T1b — с инвазией в строму больше 1 мм<sup>1</sup>;
  - **T2** — опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, более 2 см в наибольшем измерении;
  - **T3** — опухоль, распространяющаяся на любую из следующих структур: нижнюю часть мочеиспускательного канала, влагалище, анальное кольцо;
  - **T4** — опухоль, распространяющаяся на любую из следующих структур:

слизистую оболочку мочевого пузыря, слизистую оболочку верхней части мочеиспускательного канала, слизистую оболочку прямой кишки или опухоль фиксирована к кости;

- **N** — регионарные ЛУ:
  - **NX** — недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ;
  - **N0** — нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ;
  - **N1** — метастазы в регионарных ЛУ с одной стороны;
  - **N2** — метастазы в регионарных ЛУ с обеих сторон.
- **M** — отдаленные метастазы:
  - **MX** — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
  - **M0** — отдаленные метастазы не определяются;
  - **M1** — имеются отдаленные метастазы (включая метастазы в ЛУ таза).

## Этиология и патогенез

Этиология и патогенез рака вульвы изучены недостаточно.

Механизм развития различных звеньев рака вульвы чаще индуцируется гормональной перестройкой, происходящей в климактерическом периоде и постменопаузе. Это в определенной мере и обуславливает тот факт, что рак вульвы возникает у женщин относительно пожилого возраста.

Выделяют фоновые и предраковые заболевания вульвы.

**Фоновые процессы** характеризуются большим числом клинических и патоморфологических проявлений, которые обусловлены дистрофическими изменениями вульвы. Их возникновение связано с обменными и нейроэндокринными нарушениями в процессе старения организма и в значительной мере с вирусным инфицированием. По клиническим проявлениям выделяют **крауроз** (склерозирующий лишай), **лейкоплакию** (плоскоклеточная гиперплазия) и **кондиломы** вульвы.

**Предраковые заболевания вульвы** представлены эпителиальными дисплазиями. В зависимости от степени пораже-

<sup>1</sup> Глубина инвазии определяется как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного прилегающего сосочка дермы до самой глубокой точки инвазии.

ния эпителиального пласта выделяют легкую, умеренную и тяжелую эпителиальную дисплазию. Диагноз устанавливается на основе гистологического исследования биоптатов.

В настоящее время принята классификация предзлокачественных изменений вульвы в виде **интраэпителиальной неоплазии вульвы (VIN)**.

VIN I соответствует легкой дисплазии, VIN II — умеренной дисплазии, VIN III — тяжелой дисплазии и преинвазивной карциноме.

Если учесть средний возраст больных с неопухольными дистрофическими заболеваниями (56 лет), то понятно, что с целью выявления ранних форм новообразований вульвы особое внимание должно быть обращено на возрастную группу от 60 лет и старше.

Анатомо-топографические особенности наружных половых органов, обильное кровоснабжение и чрезвычайно развитая лимфатическая сеть способствуют быстрому распространению рака вульвы и метастазированию.

Преимущественный путь метастазирования при раке вульвы — лимфогенный, гематогенное распространение представляет собой большую редкость.

**Регионарными ЛУ первого порядка** являются поверхностные и глубокие пахово-бедренные ЛУ, второго порядка — глубокие тазовые. Возможен ретроградный путь метастазирования.

## Клинические признаки и симптомы

Симптомы рака вульвы в начале заболевания бывают скудными (жжение, зуд, бели, возможны дизурические явления).

Позже появляются боли, кровянистое, гнойное отделяемое, затруднение мочеиспускания. Опухоль вульвы чаще всего локализуется на больших половых губах, реже на малых, в области клитора и на задней спайке губ, макроскопически может быть экзофитной (узловатой или папиллярной) или эндофитной (язвенной или инфильтративной).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика рака вульвы основывается на данных:

- гинекологического осмотра;
- вульвоскопии с помощью кольпоскопа;
- цитологического изучения мазков-отпечатков или соскоба с поверхности подозрительного участка;
- гистологического исследования биоптата.

Для определения состояния паховых и бедренных ЛУ используют пальпацию, УЗИ и пункционную биопсию.

По строению встречаются:

- преимущественно плоскоклеточные формы рака (ороговевающий и неороговевающий);
- реже — железистый;
- крайне редко — базально-клеточный.

## Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику рака вульвы с папилломами (экзофитная форма), язвами при мягком шанкре, туберкулезе и сифилисе (эндофитная форма).

## Клинические рекомендации

Общепризнанными являются хирургический, комбинированный и лучевой методы лечения. Химиотерапия применяется не часто.

Для системной химиотерапии рака вульвы могут быть использованы все рекомендации по моно- и полихимиотерапии рака шейки матки.

В лечении больных раком вульвы ведущим методом лечения является **хирургический**.

**Комбинированный метод** используется в 2 вариантах:

- хирургическое вмешательство с последующей лучевой терапией;
- предоперационное облучение с последующей операцией.



Для пациенток, у которых вульвэктомия невозможна из-за сопутствующих заболеваний или распространения опухолевого процесса, **лучевая терапия** может оказаться единственным методом лечения, повышающим выживаемость.

## Преинвазивная карцинома вульвы

До последнего времени было принято считать, что использование химиопрепаратов у больных раком вульвы нецелесообразно из-за малой чувствительности клеток плоскоклеточного рака к их воздействию. Однако клиническая практика свидетельствует о возможности применения химиопрепаратов для лечения этой патологии.

Так, при преинвазивной карциноме вульвы использование фторурациловой мази может привести к излечению:

Фторурацил, 5% мазь, нанести на пораженный участок 5 г на ночь, 5 сут, повторные курсы каждые 6—12 нед.

## Рак вульвы III стадии

Применяются следующие комбинации ЛС в качестве **неoadъювантной химиотерапии при раке вульвы III стадии**.

### Схема 1:

Блеомицин в/м 10 мг/м<sup>2</sup> 2 р/нед, 2—3 нед

+

Метотрексат внутрь 10 мг/м<sup>2</sup> 2 р/нед, 2—3 нед.

Курсы повторяют через 3 недели, проводят 4 курса.

### Схема 2:

Митомицин в/в капельно 10 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут

+

Фторурацил в/в в виде 24-часовой инфузии, спустя 30 мин после введения митомицина, 1 г/м<sup>2</sup>, 3 сут.

Системная химиотерапия производными платины или фторурацилом способствует улучшению результатов ле-

чения больных раком вульвы III стадии в комбинации с операцией и облучением.

### Схема 3:

Цисплатин в/в капельно 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут

+

Фторурацил в/в в виде 24-часовой инфузии 1 г/м<sup>2</sup>, 5 сут.

Курс повторяют через 3 недели. Число курсов зависит от эффективности проводимой терапии.

Эта комбинированная химиотерапия вызывает полную регрессию опухоли у 53—89% первично неоперабельных больных.

## Рак вульвы IV стадии

Химиотерапия может быть рекомендована и для лечения больных раком вульвы IV стадии в качестве одного из компонентов лечебного воздействия. У таких пациенток также целесообразно использовать схему 3.

## Рецидив рака вульвы

При рецидиве рака вульвы также иногда применяют комбинированное воздействие, включающее химиотерапию (схема 3), облучение, операцию, хотя эффективность лечения незначительна.

## Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности химиотерапии является полное исчезновение или значительное уменьшение размеров опухоли, что позволяет выполнить радикальную хирургическую операцию.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Использование препаратов платины вызывает тошноту, рвоту, нефрит, лейкопению, тромбоцитопению, снижение слуха, полиневриты, дерматиты.

Применение **фторурацила** может вызывать побочные явления в виде стоматита, диареи, лейкопении, тромбоцитопении, анемии.

---

## Прогноз

---

Пятилетняя выживаемость больных раком вульвы I и II стадий составляет 90%.

При наличии метастазов в регионарных ЛУ пятилетняя выживаемость, по сводным данным, составляет 18,3%.

---

## Литература

---

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В. Рак вульвы и его возможные предшественники. В кн.: Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Под ред. В.Н. Прилепской. М., 1999; 340—360.

2. Бозман Я.В., Койро М.А., Таджибаева Ю. Злокачественные опухоли вульвы. Ташкент, 1986.
3. Гилязутдинова З.Ш., Михайлов М.К. Онкогинекология: Руководство для врачей. М.: Медпресс, 2000.
4. Кузнецов В.В., Мехтиев В.Н., Коржевская Е.В. и др. Рак вульвы: факторы прогноза, лечение. Современная онкология, 2000; 2: 37—39.
5. Ivanov S. Current vulvar cancer treatment in Bulgaria. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2002; 2: 161—162.
6. Kouvaris J.R., Kouloulis V.E., Loghis C.D., et al. Minor prognostic factor in squamous cell vulvar carcinoma. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2001; 4: 305—308.

# Рак маточной трубы

## Указатель описаний ЛС

### Блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов

Дифенгидрамин

### Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов

Циметидин

### ГКС

Дексаметазон

### Противоопухолевые ЛС

Карбоплатин

Паклитаксел

Циклофосфамид

Цисплатин

## Эпидемиология

Рак маточной трубы — редкое заболевание, его частота среди онкогинекологических заболеваний варьирует от 0,11 до 1,18%.

Средний возраст больных раком маточной трубы составляет 57 лет.

Частота выявления рака маточной трубы в различных стационарах зависит от:

- целевой направленности деятельности учреждения;
- качества работы патологоанатомической службы;
- частоты поступления пациенток с запущенными стадиями заболевания, при которых выявить первичный очаг опухоли не представляется возможным.

## Классификация

В настоящее время во всем мире общепринята клиническая классификация стадий рака маточной трубы TNM и классификация FIGO, основанная на данных оперативного вмешательства (табл. 56.2).

## Этиология и патогенез

В настоящее время считается, что воспалительные заболевания придатков матки играют немаловажную роль в возникновении рака маточной трубы. Нельзя исключить, что застой содержимого маточной трубы, обусловленный ее непроходимостью, является одной из причин возникновения злокачественной опухоли этой локализации.

В последние годы выявлена более высокая частота рака маточной трубы у женщин, длительно принимающих тамоксифен по поводу рака молочной железы.

Нельзя полностью исключить и влияние генетических факторов.

Опухоль обычно локализуется в ампуле маточной трубы. По мере роста опухоли труба растягивается, приобретая ретортообразную форму, в ней возникают некрозы, кровоизлияния, возможны разрывы растянутой стенки маточной трубы. Нарушается проходимость маточной трубы, возникают перифокальное воспаление и спайки с окружающими органами и тка-

Таблица 56.2. Классификация рака маточной трубы по системе TNM и FIGO

TNM	FIGO	Объем поражения
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома ( <i>carcinoma in situ</i> )
T1	I	Опухоль ограничена маточной трубой (трубами)
T1a	IA	Опухоль ограничена одной трубой без прорастания серозной оболочки, асцита нет
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя трубами, без прорастания серозной оболочки, асцита нет
T1c	IC	Опухоль ограничена одной или двумя трубами, прорастает серозную оболочку/опухолевые клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T2	II	Опухоль вовлекает одну или обе трубы и распространяется на тазовые органы
T2a	IIA	Распространение и/или метастазы в матку и/или яичники
T2b	IIB	Распространение на другие структуры таза
T2c	IIC	Распространение на стенки таза (IIa или IIb) с наличием опухолевых клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T3	III	Опухоль поражает одну или обе маточные трубы с имплантацией по брюшине вне таза и/или метастазами в регионарных ЛУ
T3a	IIIA	Микроскопические метастазы по брюшине за пределами таза
T3b	IIIB	Макроскопические метастазы по брюшине до 2 см в наибольшем измерении
T3c и/или N1	IIIC	Метастазы по брюшине более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных ЛУ
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине)
NX		Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ
N0		Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ
N1		Метастазы в регионарных ЛУ
MX		Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0		Нет признаков отдаленных метастазов

нями (маткой, сальником, петлями кишечника).

#### Пути метастазирования при раке маточной трубы:

- лимфогенный (к регионарным ЛУ относятся общие, внутренние и наружные подвздошные, запираательные, боковые крестцовые, парааортальные и паховые);
- имплантационный (матка, яичники, брюшина).

#### Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина на ранних стадиях заболевания скудная.

По мере прогрессирования опухолевого процесса появляются **выделения** из половых путей, которые вначале имеют водянистый характер, затем становятся сукровичными, гнойно-кровянистыми.

**Боли** внизу живота возникают при нарушении оттока содержимого и растяжении маточной трубы.

Нарушение общего состояния, повышение температуры тела и признаки интоксикации наблюдаются при далеко зашедшем процессе.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

До операции правильный диагноз рака маточной трубы устанавливают редко.

Этот диагноз может быть установлен с помощью УЗИ, компьютерной томографии, лапароскопии, морфологического изучения выделений из половых путей, при котором выявляются раковые клетки. При этом большое значение имеет результат цитологического анализа аспирата из полости матки.

Отрицательный результат соскоба из полости матки при наличии раковых клеток в аспирате позволяет исключить рак эндометрия и с большой вероятностью предполагать рак маточных труб.

## Дифференциальный диагноз

Рак маточной трубы следует дифференцировать от новообразований яичников, послевоспалительных изменений маточных труб с образованием сактосальпинкса, а также неразвивающейся трубной беременности.

## Клинические рекомендации

### Оперативное лечение

Главная роль в лечении больших раком маточной трубы отводится хирургическому вмешательству.

**Особенности оперативного вмешательства:**

- достаточная длина разреза для полноценного обследования брюшной полости;
- интраоперационное получение смыва из брюшной полости или забор асцити-

ческой жидкости с последующим срочным цитологическим исследованием.

Тактика лечения зависит от стадии заболевания:

- **0 стадия** — экстирпация матки с придатками, иссечение большого сальника;
- **IA, IB стадии** — экстирпация матки с придатками, иссечение большого сальника, выборочная тазовая или парааортальная лимфаденэктомия;
- **IC стадия** — экстирпация матки с придатками, иссечение большого сальника, выборочная тазовая или парааортальная лимфаденэктомия;
- **II—IV стадии** — экстирпация матки с придатками, иссечение большого сальника, выборочная тазовая или парааортальная лимфаденэктомия, при невозможности радикальной операции — циторедуктивная операция (удаление максимально возможного объема опухолевых тканей), возможна лучевая терапия.

### Химиотерапия

В комбинированной терапии рака маточной трубы любых стадий широко применяются противоопухолевые ЛС по следующим схемам:

■ Паклитаксел<sup>1</sup> в/в в виде 3-часовой инфузии 135–175 мг/м<sup>2</sup>, однократно

+

(после завершения курса)

■ Карбоплатин в/в капельно АУС 5–6, однократно **или**

■ Цисплатин в/в капельно 75 мг/м<sup>2</sup>, однократно

(повторные курсы каждые 3–4 недели, всего 6 курсов)

**или**

■ Циклофосфамид в/в капельно 600–750 мг/м<sup>2</sup>, однократно

+

<sup>1</sup> В качестве премедикации назначают:

■ Дексаметазон внутрь 20 мг за 12 и 6 ч до инфузии

+

■ Дифенгидрамин в/в 50 мг за 30–60 мин до инфузии

+

■ Циметидин в/в 300 мг за 30–60 мин до инфузии.

+

Цисплатин в/в капельно 100 мг/м<sup>2</sup>,  
однократно или 20 мг/м<sup>2</sup> 1 р/сут,  
5 сут

(повторные курсы каждые 3—4 нед).

## Оценка эффективности лечения

Для оценки непосредственного лечебного действия разработаны единые критерии объективного и субъективного эффекта.

Комитетом экспертов ВОЗ рекомендованы **4 градации объективного эффекта при опухолевых заболеваниях**:

- полная регрессия — исчезновение всех поражений;
- частичная регрессия — уменьшение размеров всех или отдельных опухолей на 50% и более в отсутствие прогрессирования других очагов;
- стабилизация (без изменений) — уменьшение размеров всех или отдельных опухолей менее чем на 50% в отсутствие новых поражений или увеличение размеров всех или отдельных опухолей менее чем на 25%;
- прогрессирование — увеличение размеров одной или нескольких опухолей на 25% и более или появление новых поражений.

Субъективный эффект оценивается по изменению статуса, уменьшению или исчезновению болей и изменению массы тела.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

☒ См. подглаву «Рак яичников».

## Ошибки и необоснованные назначения

Вопрос о необходимости проведения лучевой терапии при раке маточной трубы в настоящее время однозначно не решен.

## Прогноз

Результаты лечения больных раком маточной трубы зависят от:

- стадии процесса;
- морфологических особенностей опухоли;
- остаточного ее объема после оперативного вмешательства.

Средняя пятилетняя выживаемость пациенток в отсутствие опухолевых клеток в смывах составляет 67%, а при их наличии — 20%:

- при I стадии варьирует от 60 до 100%;
- при II стадии — от 20 до 60%;
- при III стадии — от 7 до 20%;
- при IV стадии приближается к нулю.

## Литература

1. Gemignani M.L., Hensley M.L., Cohen R., et al. Paclitaxel-based chemotherapy in carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol. Oncol.* 2001; 80 (1): 16—20.
2. Onda T., Kamura T., Ishizuka N., et al. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2004; 34 (1): 43—45.
3. Rose P.G., Fusco N., Fluellen L., Rodriguez M. Tolerance of twenty-four hour paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in ovarian, peritoneal and fallopian tube carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 1999; 9 (6): 448—451.
4. Schneider C., Wight E., Perucchini D., Haller U., Fink D. Primary carcinoma of the fallopian tube. A report of 19 cases with literature review. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2000; 21 (6): 578—582.
5. Verschraegen C.F., Kudelka A.P., Hu W., et al. A phase II study of intravenous exatecan mesylate (DX-8951f) administered daily for 5 days every 3 weeks to patients with advanced ovarian, tubal or peritoneal cancer resistant to platinum, taxane and topotecan. *Cancer. Chemother. Pharmacol.* 2004; 53 (1): 1—7.

# Рак тела матки

## Указатель описаний ЛС

Гемцитабин  
Гестонорона капроат  
Доксорубицин  
Мегестрол  
Медроксипрогестерон  
Фторурацил  
Циклофосфамид  
Цисплатин  
Эпирубицин

## Эпидемиология

В экономически развитых странах в последние годы отмечается значительное повышение частоты рака тела матки. Это заболевание составляет 13% всех злокачественных новообразований у женщин и является у женщин преимущественно в возрасте 55—60 лет.

К факторам, повышающим риск его возникновения, относятся:

- гормональный дисбаланс (ановуляция, гиперэстрогения, гормонально-активные опухоли яичников);
- заболевания, связанные с нарушением обмена веществ (ожирение, сахарный диабет, диэнцефальный синдром);
- отсутствие или малое количество родов;
- отсутствие половой жизни;
- диета с повышенным содержанием жиров;
- ЗГТ чистыми эстрогенами;
- низкая физическая активность;
- длительное лечение тамоксифеном.

## Классификация

Наиболее широко применяется клиническая классификация рака тела матки по критериям TNM и стадиям опухолевого процесса FIGO (табл. 56.3).

## Этиология и патогенез

Рак тела матки относится к гормонозависимым опухолям, что подтверждается результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований, которые показали, что данная форма новообразования часто возникает на фоне эндокринных и обменных нарушений.

Среди пациенток, страдающих раком тела матки, отмечается высокий процент небеременевших, нерожавших и не живших половой жизнью женщин. Нередко у них развиваются миома матки и феминизирующие опухоли яичников.

Рак тела матки чаще локализуется в области ее дна, реже — в области перешейка. Рост опухоли бывает экзофитным, эндофитным и смешанным. Опухоль распространяется главным образом по лимфа-

**Таблица 56.3. Клиническая классификация рака тела матки по критериям TNM и стадиям FIGO**

TNM	FIGO	Объем поражения
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома ( <i>carcinoma in situ</i> )
T1	I	Опухоль ограничена телом матки
T1a	IA	Опухоль ограничена эндометрием
T1b	IB	Опухоль распространяется не менее чем на половину толщины миометрия
T1c	IC	Опухоль распространяется больше чем на половину толщины миометрия
T2	II	Опухоль распространяется на шейку, но не выходит за пределы матки
T2a	IIA	Вовлечены только эндоцервикальные железы
T2b	IIB	Инвазия в строму шейки
T3 и/или N1	III	Местное и/или регионарное распространение опухоли
T3a	IIIA	Опухоль прорастает в серозную оболочку матки и/или в придатки матки (прямое распространение или метастазы), и/или раковые клетки в асците или промывных водах
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на влагалище (прямое распространение или метастазы)
N1	IIIC	Метастазы в тазовые и/или парааортальные ЛУ
T4	IVA	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря и/или толстой кишки <sup>1</sup>
M1	IVB	Отдаленные метастазы, включая метастазы в забрюшинные ЛУ (исключая метастазы во влагалище, тазовую брюшину и придатки матки, парааортальные и паховые ЛУ)
NX		Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ
N0		Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ
MX		Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0		Нет признаков отдаленных метастазов

<sup>1</sup> Наличие буллезного отека недостаточно для отнесения опухоли к T4.

тическим путям, реже — гематогенно и имплантационно.

Метастазы чаще возникают в подвздошных и парааортальных ЛУ. Поражение подвздошных ЛУ происходит преимущественно при раке, расположенном в области перешейка с переходом на цервикальный канал. При расположении опухоли в области дна матки распространение процесса чаще идет лимфогенно в поясничные ЛУ.

## Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина рака тела матки характеризуется следующими симптомами:

- меноррагиями;
- маточными кровотечениями в межменструальном периоде и в постменопаузе;
- обильными водянистыми белями;
- схваткообразными болями внизу живота.



При опухолевом прорастании в смежные органы появляются симптомы нарушения их функции.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика рака тела матки базируется на данных анамнеза, бимануального гинекологического исследования, гистероскопии, УЗИ, цитологического и гистологического изучения аспирата из полости матки и материала, полученного при раздельном диагностическом выскабливании шеечного канала и тела матки.

Величина опухоли, а также состояние ЛУ определяются с помощью УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

**Макроскопически** рак тела матки представляет собой опухолевые разрастания в полости матки с разной глубиной инвазии, в виде крошащихся белесоватых масс диффузной или узловой формы.

**Микроскопически** рак эндометрия бывает железистый (аденокарцинома), железисто-плоскоклеточный, редко плоскоклеточный, еще реже мелкоклеточный рак.

## Дифференциальный диагноз

При подозрении на рак тела матки необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:

- полипом эндометрия;
- гиперплазией эндометрия;
- подслизистой миомой матки.

## Клинические рекомендации

### Оперативное лечение

Основным методом лечения больных раком тела матки является простая или расширенная экстирпация матки с придатками, в качестве дополнительного пред- или послеоперационного воздействия при высоком риске реци-

дива заболевания применяют лучевую терапию.

К факторам риска возникновения рецидива заболевания относятся:

- распространенная стадия заболевания (выше II стадии);
- глубокая инвазия опухоли в миометрий (более 0,5 см);
- большие размеры опухоли, локализация опухоли в нижнем отделе матки.

### Химиотерапия

Из-за низкой эффективности химиотерапии при раке тела матки стандартных схем ее проведения не существует.

#### Монохимиотерапия:

*Гемцитабин в/в капельно в течение 30 мин по 1250 мг/м<sup>2</sup> на 1-е, 8-е и 15-е сут, повторные курсы проводятся с недельным перерывом **или***  
*Доксорубицин в/в капельно 60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, 4–6 курсов **или***  
*Цисплатин в/в капельно 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, 4–6 курсов **или***  
*Эпирубицин в/в капельно 75–100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, 4–6 курсов.*

**Полихимиотерапия** (число курсов определяется строго индивидуально):

*Доксорубицин в/в капельно 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 нед*

+

*Циклофосфамид в/в капельно 500 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 нед*

+

*Фторурацил в/в капельно 500 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 нед **или***

*Цисплатин в/в капельно 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 нед*

**или**

*Доксорубицин в/в капельно 30 мг/м<sup>2</sup> на 1-е и 8-е сут*

+

*Фторурацил в/в капельно 400 мг/м<sup>2</sup> на 1-е и 8-е сут*

+

*Циклофосфамид в/в капельно 400 мг/м<sup>2</sup> на 1-е и 8-е сут*

(курсы повторяют каждые 4 недели)

**или**

*Доксорубицин в/в капельно 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед*

+

+

Цисплатин в/в капельно 100 мг/м<sup>2</sup>  
1 раз в 3 нед

(курсы повторяют каждые 3 недели).

## Гормонотерапия

Применение гормональных ЛС для предупреждения рецидивов и метастазов рака эндометрия, по мнению большинства исследователей, весьма дискуссионно.

### При генерализованном раке тела матки:

Гестонорона капрот в/м 200 мг

1 р/нед, длительно **или**

Мегестрол внутрь 160–320 мг/сут

длительно (не менее 2 мес) **или**

Медроксипрогестерон внутрь 200–800 мг/сут не менее 8–10 нед, затем внутрь 200–800 мг 2 р/нед, длительно **или** в/м 500–1500 мг/сут, 28–30 сут, затем в/м 500–1500 мг/сут 2 р/нед, длительно.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность химиотерапевтического воздействия оценивают по:

- степени уменьшения размеров первичной или рецидивной опухоли;
- исчезновению или уменьшению размеров метастазов.

Основным критерием эффективности является устранение или уменьшение клинических проявлений заболевания и его метастазов, а также увеличение продолжительности жизни пациенток.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты лечения связаны с токсическим воздействием каждого из применяемых ЛС.

## Ошибки и необоснованные назначения

Проведение адъювантной гормональной терапии при раке тела матки существен-

но не влияет на частоту развития рецидивов и метастазов.

## Прогноз

Пятилетняя выживаемость при I стадии рака тела матки составляет 70–94%, при II стадии — 47–83%, при III стадии — 10–43%.

Отдаленная эффективность комбинированного лечения при всех стадиях опухоли составляет 54–90%, лучевой терапии — 15–50%.

Низкая степень дифференцировки опухоли при раке тела матки относится к неблагоприятным прогностическим факторам.

## Литература

1. Барин В.В., Кушминский Н.Е., Жордана К.И. и др. Результаты хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных раком тела матки. *Вопр. онкол.*, 1998; 5: 533–536.
2. Greven K., Winter K., Underhill K., et al. Preliminary analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59 (1): 168–173.
3. Hanf V., Gunthert A.R., Emons G. Endometrial cancer. *Onkologie* 2003; 26 (5): 429–436.
4. Markman M., Fowler J. Activity of weekly paclitaxel in patients with advanced endometrial cancer previously treated with both a platinum agent and paclitaxel. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92 (1): 180–182.
5. Mueck A.O., Seeger H. Hormone therapy after endometrial cancer. *Arzneimittelforschung* 2004; 54 (1): 1–8.
6. Smith J.A., Brown J., Martin M.C., et al. An in vitro study of the inhibitory activity of gemcitabine and platinum agents in human endometrial carcinoma cell lines. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92 (1): 314–319.

# Рак шейки матки

## Указатель описаний ЛС

### Блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов

Дифенгидрамин

### Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов

Ранитидин

Циметидин

### ГКС

Дексаметазон

### Детоксицирующие ЛС

Месна

### Противоопухолевые ЛС

Блеомицин

Винкристин

Гемцитабин

Доксорубицин

Доцетаксел

Иринотекан

Ифосфамид

Карбоплатин

Метотрексат

Паклитаксел

Топотекан

Фторурацил

Цисплатин

## Эпидемиология

Рак шейки матки — одна из наиболее часто встречающихся опухолей женских половых органов, выявляется в 6% всех новообразований у женщин. Наиболее часто это заболевание диагностируют у женщин в возрасте 48—55 лет.

К **основным факторам риска** развития рака шейки матки относят:

- раннее начало половой жизни;
- частую смену половых партнеров;
- некоторые заболевания, передающиеся половым путем (папилломавирусная инфекция, обусловленная заражением ВПЧ 16 и 18 типов, урогенитальный хламидиоз, генитальный герпес) и нарушающие нормальный биоциноз влагалища;
- курение (активное или пассивное).

## Классификация

Международная клиническая классификация рака шейки матки по критерию TNM и стадиям FIGO представлена в **таблице 56.4**.

## Этиология и патогенез

В последние годы возникновение рака шейки матки связывают с воздействием ВПЧ преимущественно типов 16 и 18.

Развитию опухолевого поражения шейки предшествуют, как правило, фоновые и предраковые процессы.

К **фоновым процессам** относят:

- эрозию шейки матки;
- лейкоплакию шейки матки;
- полипы шейки матки;
- плоские кондиломы.

**Предраковым заболеванием** считается дисплазия.

Раковая опухоль может располагаться на влагалищной порции шейки матки или в цервикальном канале.

Различают следующие **формы роста**:

- эндофитный — 52%;
- экзофитный — 32%;
- смешанный — 16%.

Опухоль распространяется по протяжению и путем лимфогенного метастазирования. Гематогенное мета-

**Таблица 56.4. Международная клиническая классификация рака шейки матки по критериям TNM и стадиям FIGO**

TNM	FIGO	Объем поражения
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома ( <i>carcinoma in situ</i> )
T1	I	Рак шейки матки, ограниченный маткой (распространение на тело не учитывается)
T1a	IA	Инвазивная карцинома, диагностируемая только микроскопически
T1a1	IA1	Инвазия в строму не более 3 мм в глубину и 7 мм по горизонтали
T1a2	IA2	Инвазия в строму до 5 мм, горизонтальное распространение до 7 мм <sup>1</sup>
T1b	IB	Клинически видимая опухоль, ограниченная шейкой, или микроскопическая опухоль больше T1a2/IA2
T1b1	IB1	Клинически определяемая опухоль менее 4 см в наибольшем измерении
T1b2	IB2	Клинически определяемая опухоль более 4 см в наибольшем измерении
T2	II	Опухоль шейки с распространением на матку, но без прорастания в стенки таза или в нижней трети влагалища
T2a	IIA	Без инвазии параметрия
T2b	IIB	С инвазией параметрия
T3	III	Рак шейки с распространением на стенку таза и/или с вовлечением нижней трети влагалища и/или гидронефроз или нефункционирующая почка
T3a	IIIA	Опухоль поражает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза и/или приводит к гидронефрозу или нефункционирующей почке
T4	IVA	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется за пределы малого таза <sup>2</sup>
M1	IVB	Отдаленные метастазы
NX		Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ
N0		Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ
N1		Метастазы в регионарных ЛУ
MX		Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0		Нет признаков отдаленных метастазов

<sup>1</sup> Глубина инвазии не может быть более 5 мм от основания эпителия, поверхности или железы, из которых она начинается. Глубина инвазии определяется как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения окружающих поверхностных эпителиальных выступов до наиболее глубокой точки инвазии. Вовлечение венозных или лимфатических сосудов не учитывается.

<sup>2</sup> Наличие буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как T4.

стазирование обнаруживается на поздних стадиях рака (во влагалище, кости, печень, кишечник).

Рак шейки матки часто поражает влагалище путем распространения по лимфатическим сосудам и контактно. Тело

матки поражается редко и только по протяжению. Чаще наблюдается распространение процесса на параметральную клетчатку и регионарные ЛУ.

### Клинические признаки и симптомы

На ранних стадиях рака шейки матки симптоматика очень скудна.

Позднее появляются следующие симптомы в различном сочетании:

- бели;
- боли;
- кровотечения.

**Кровотечения** при раке шейки матки бывают в виде мажущих или обильных кровавистых выделений, а также могут возникать в результате незначительной травмы (спринцевание, твердый стул, внутреннее исследование пальцем или зеркалами, половой акт и т.д.).

При отторжении некротических участков вскрываются лимфатические сосуды и щели, что приводит к выделению водянистых или окрашенных кровью **белей**, которые имеют вид мясных помоев, без запаха или зловонных при присоединении инфекции.

**Боли** при раке шейки матки — поздний симптом, указывающий на вовлечение в опухолевый процесс ЛУ и клетчатки таза с образованием инфильтратов, сдавливающих нервные стволы и сплетения таза. Чаще всего пациенток беспокоят боли в пояснице, внизу живота, в области крестца и прямой кишки. При инфильтрации опухолью стенок таза боли могут появляться в нижних конечностях.

Бели, кровотечения и боли при раке шейки матки отличаются упорством и длительностью. При прорастании опухоли в мочевой пузырь или прямую кишку появляются симптомы, связанные с поражением этих органов:

- нарушения мочеиспускания;
- атония кишечника;
- примесь крови в моче и кале;
- пузырно-влагалищные, пузырно-шеечные и влагалищно-кишечные свищи.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Распознавание рака шейки матки основывается на данных:

- анамнеза;
- осмотра шейки матки с помощью зеркала;
- прямокишечно-влагалищно-брюшно-стеночного исследования;
- кольпоскопии, цитологического и гистологического изучения материала.

Состояние регионарных ЛУ оценивают с помощью УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

По гистологическому строению чаще всего встречается **плоскоклеточный рак** (более 90%), значительно реже — **аденокарцинома** (менее 10%) и совсем редко — **железисто-плоскоклеточный** и **мелкоклеточный рак**.

### Дифференциальный диагноз

При диагностике рака шейки матки следует иметь в виду возможность наличия таких заболеваний, как:

- саркомы шейки матки;
- полипы;
- миома;
- остроконечные кондиломы;
- эндометриоз;
- твердый шанкр и туберкулез.

Диагноз ставят на основании результатов цитологического и гистологического исследований.

### Клинические рекомендации

Лечение больных раком шейки матки обычно сочетает хирургическое вмешательство и применение различных способов лучевой терапии.

С начала 70-х гг. XX в. проводится интенсивное изучение возможности внедрения в практику лечения больных раком шейки матки химиотерапии и ее сочетания с лучевым и хирургическим лечением. В результате проведенных исследований установлено, что химио-

препараты усиливают эффективность лучевого воздействия. Кроме того, они уменьшают число клеток, находящихся в фазе покоя, способствуя гибели опухолевых клеток, резистентных к лучевой терапии.

Новым направлением в химиотерапии больных раком шейки матки является ее применение в качестве **неoadъювантной** (до операции и лучевой терапии). Теоретическими предпосылками для этого являются лучшая доставка лекарств сосудами, неповрежденными в результате лучевой терапии и операции; возможность уменьшения размеров опухоли с целью повышения эффективности последующих методов лечения; возможность уничтожения микрометастазов.

## Оперативное лечение

**Схемы лечения определяются в первую очередь стадией опухолевого процесса:**

- IA1 стадия — лечение может быть ограничено только удалением шейки матки (конизация или ампутация);
- IA2 стадия — показана гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией;
- IB1 стадия — необходимо выполнение операции Вертгейма;
- IB2 стадия — предпочтительнее на первом этапе провести предоперационное облучение с последующей расширенной гистерэктомией (операцией Вертгейма);
- IIA стадия — показано предоперационное облучение с последующей операцией Вертгейма;
- IIB стадия — на первом этапе целесообразно провести 2 курса химиотерапии с интервалом 2 недели (схемы см. ниже). Спустя 2 недели начинают курс лучевой терапии, по окончании которой через 2 недели можно выполнить операцию Вертгейма;
- III стадия — показана сочетанная лучевая терапия с предшествующими 2 курсами неoadъювантной полихимиотерапии с интервалом 2 недели (схемы см. ниже);
- IV стадия — может быть предпринята попытка проведения химиотерапии, однако основным лечением является симптоматическое.

В то же время при IB1, IB2, IIA и IIB стадиях вместо операции Вертгейма широко применяется сочетанная лучевая терапия (в отсутствие условий для выполнения операции).

При наличии метастазов в регионарных и поясничных ЛУ после оперативного вмешательства целесообразно проводить повторную лучевую терапию.

В настоящее время комбинированное лечение, включающее химиотерапию и облучение, становится общепринятым стандартным методом терапии пациенток с местно-распространенным раком шейки матки.

## Монохимиотерапия

В качестве монохимиотерапии при IB, IIA, IIB, III стадиях рака шейки матки используются следующие схемы:

*Гемцитабин в/в капельно в течение 30 мин 1 г/м<sup>2</sup> 1 р/нед, 3 нед,*

*повторные курсы проводятся с недельным перерывом **или***

*Доцетаксел<sup>1</sup> в/в в виде 1-часовой инфузии 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, число курсов определяется эффектом применения средства **или***

*Иринотекан в/в в виде 90-минутной инфузии 250–300 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, или в/в капельно 100 мг/м<sup>2</sup>/нед в 3–4 введения, или 150 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 нед, число курсов определяется индивидуально **или***

*Паклитаксел<sup>2</sup> в/в в виде 3-часовой инфузии 175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, 2 курса **или***

<sup>1</sup> Для профилактики развития побочных эффектов:

*Дексаметазон внутрь 16 мг/сут, 5 сут, начиная за 1 сут до химиотерапии.*

<sup>2</sup> В качестве премедикации с целью предупреждения развития реакции гиперчувствительности назначают:

*Дексаметазон внутрь 20 мг за 12 и 6 ч до инфузии*

+

*Дифенгидрамин в/в 50 мг за 30–60 мин до инфузии*

+

*Ранитидин в/в 50 мг за 30–60 мин до инфузии **или***

*Циметидин в/в 300 мг за 30–60 мин до инфузии.*

Топотекан в/в капельно 1,5 мг/м<sup>2</sup>

1 р/сут, 5 сут, повторные курсы каждые 3 нед **или**

Фторурацил в/в в виде непрерывной инфузии 1 г/м<sup>2</sup>/сут, 5 сут, повторный курс через 3 нед **или**

Цисплатин в/в капельно 100—

110 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, или 20 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день каждые 3 нед, или в виде 4-часовой инфузии 40 мг/м<sup>2</sup> 1 р/нед в ходе проведения лучевой терапии, 6 нед.

## Полихимиотерапия

В качестве полихимиотерапии используют комбинации следующих ЛС: блеомицина, винкристина, доцетаксела, ифосфамида, метотрексата, фторурацила, цисплатина.

Преимущество применения полихимиотерапии перед монохимиотерапией не доказано, ее эффективность составляет 20—30%:

Карбоплатин в/в капельно 450 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут **или**

Цисплатин в/в капельно 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут

+

Фторурацил в/в в виде непрерывной инфузии 1 г/м<sup>2</sup>/сут, 5 сут

**или**

Доцетаксел<sup>1</sup> в/в 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут

+

Цисплатин в/в капельно 75 мг/м<sup>2</sup> на 5-е сут

(курс повторяют каждые 3—4 недели)

**или**

Блеомицин в/в в виде непрерывной инфузии 20 мг/сут, 3 сут

+

Винкристин в/в капельно 1 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут

+

Цисплатин в/в капельно 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут

(эта схема может быть использована в комбинации с сочетанной лучевой терапией)

<sup>1</sup> Для профилактики развития побочных эффектов назначают дексаметазон (схема описана выше).

**или**

Паклитаксел<sup>1</sup> в/в капельно 135 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут

+

Цисплатин в/в капельно 60—80 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут

(курс повторяют каждые 3 недели)

**или**

Блеомицин в/в капельно 15 мг в/в в 1-е сут

+

Ифосфамид<sup>2</sup> в/в капельно 1 г/м<sup>2</sup> 1 р/сут, 5 сут

+

Цисплатин в/в капельно 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут

**или**

Доксорубицин в/в капельно 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут

+

Метотрексат в/в капельно 40 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут

+

Цисплатин в/в капельно 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут

(курс повторяют через 3—4 нед).

Применение неoadъювантной или адъювантной химиотерапии у больных раком шейки матки до настоящего времени является предметом дискуссий и дальнейшего исследования.

## Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности химиотерапии у больных раком шейки матки проводится по изменению размеров опухоли и инфильтратов в параметральной клетчатке, а также по степени лечебного патоморфоза опухоли.

Эффективность отдельных противоопухолевых ЛС при лечении больных ра-

<sup>1</sup> Схема премедикации описана выше.

<sup>2</sup> Для предупреждения лекарственного цистита лечение ифосфамидом проводят на фоне в/в введения месны:

Месна в/в 20—100% от введенной дозы ифосфамида, одновременно, через 4 и 8 ч после введения последнего.

ком шейки матки по схемам монохимиотерапии варьирует от 10 до 40%:

- цисплатин — 20—40%;
- карбоплатин — 28%;
- фторурацил — 20%;
- паклитаксел — 17%;
- доцетаксел — 13%.

Эффективность полихимиотерапии больных раком шейки матки по сводным данным составляет 20—30%.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты лечения зависят от токсического действия применяемых ЛС.

### Прогноз

Прогноз при раке шейки матки главным образом зависит от стадии заболевания.

К неблагоприятным прогностическим факторам относятся:

- высокая степень распространения опухолевого процесса;
- двустороннее поражение параметрия;
- наличие метастазов в регионарных и поясничных ЛУ;
- анемия;
- наличие опухоли в крае иссеченного органа.

При IA стадии пятилетняя выживаемость приближается к 100%, при IB стадии составляет 92—98%, при II стадии — 62—84%, при III стадии — 30—72%, при IV стадии — 0—11%.

### Литература

1. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки. *Практическая онкология*, 2002; 3: 211—219.
2. Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Лебедев С.А. и др. Химиолучевое лечение первичного неоперабельного рака шейки матки. *Материалы IV Ежегодной российской онкологической конференции*. М., 2000; 153—156.
3. *Химиотерапия опухолевых заболеваний: Краткое руководство*. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000.
4. Lahousen M., Haas J., Pickel H., et al. *Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial*. *Gynecol. Oncol.* 1999; 73 (2): 196—201.
5. Lin H., ChangChien C.C., Huang E.Y., et al. *The role of radical surgery followed by adjuvant therapy for high-risk early-stage cervical carcinoma patients with pelvic lymph node metastasis*. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000; 93 (1): 85—90.
6. Mossa B., Framarino M.L., Napolitano C., et al. *Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of cervical carcinoma with lymph-node metastasis? A long-term follow-up*. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; XXIV (1): 33—40.
7. Napolitano C., Imperato F., Mossa B., et al. *The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (Ib—IIIb): a long-term randomized trial*. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; XXIV (1): 51—59.



# Рак яичников

## Указатель описаний ЛС

Алтреамин  
Гемцитабин  
Доксорубицин  
Доцетаксел  
Иринотекан  
Карбоплатин  
Мелфалан  
Митомоцин  
Оксалиплатин  
Паклитаксел  
Тамоксифен  
Топотекан  
Циклофосфамид  
Цисплатин  
Этопозид

## Эпидемиология

Рак яичников составляет 4—6% всех злокачественных опухолей у женщин, занимая 7-е место по частоте среди всех онкологических заболеваний и 3-е место среди онкогинекологических.

В большинстве экономически развитых странах мира показатели смертности от рака яичников являются наиболее высокими среди всех показателей смертности от злокачественных гинекологических опухолей, что связано с поздней диагностикой заболевания.

По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируются более 160 000 новых случаев рака яичников и более 100 000 женщин умирают от злокачественных опухолей этого органа.

В России ежегодно рак яичников выявляется более чем у 11 000 женщин. За последние 10 лет произошел прирост заболеваемости на 8,5%.

### Факторы риска возникновения злокачественных новообразований яичников:

- отсутствие беременностей и родов;
- нерациональная заместительная гормональная терапия;
- применение гормональных ЛС в гинекологии;
- наследственная предрасположенность.

## Классификация

По гистологическому строению выделяют следующие эпителиальные опухоли яичников (в скобках указана распространенность): **эпителиальные** и **вторичные (метастатические) опухоли**.

**Эпителиальные опухоли подразделяются на:**

- серозные (60—72%):
  - доброкачественные;
  - пограничные (потенциально низкой степени злокачественности);
  - злокачественные;
- муцинозные (8—10%):
  - доброкачественные;
  - пограничные (потенциально низкой степени злокачественности);
  - злокачественные;
- эндометриоидные (10—12%):
  - доброкачественные;
  - пограничные (потенциально низкой степени злокачественности);

- злокачественные;
- светлоклеточные (мезонефроидные) (2—4%):
  - доброкачественные;
  - пограничные (потенциально низкой степени злокачественности);
  - злокачественные;
- опухоли Бреннера (0,5—1,5%):
  - доброкачественные;
  - пограничные (потенциально низкой степени злокачественности);
  - злокачественные;
- смешанные эпителиальные опухоли:
  - доброкачественные;
  - пограничные (потенциально низкой степени злокачественности);
  - злокачественные;
- недифференцированная карцинома (0,5—1%);
- неклассифицируемые эпителиальные опухоли.

Общепринятая классификация стадий рака яичника отражена в **таблице 56.5**.

Метастазы в капсулу печени классифицируются как T3/III стадия, метастазы в паренхиме печени — как M1/IV стадия, выявление опухолевых клеток в плевральной жидкости — как M1/IV стадия.

## Этиология и патогенез

Этиология и патогенез рака яичников изучены недостаточно. Согласно теории непрерывной овуляции, зародышевый эпителий яичников не выдерживает многолетнего постоянного функционирования без физиологического отдыха, что приводит к возникновению опухоли. В эту теорию хорошо вписывается снижение риска заболевания раком яичников у женщин, имеющих детей с длительным грудным вскармливанием, а также применяющих гормональные контрацептивы.

Представляет интерес дисгормональная теория, согласно которой постоянная гиперстимуляция клеток яичников гонадотропными гормонами гипофиза приводит к их повреждению и озлокачествлению.

В последние годы интерес исследователей привлекают семейные случаи рака

яичника. В настоящее время его причиной считается мутация генов BRCA1 и BRCA2. У носителей этих генов повышен риск заболевания (до 60%). Возможность развития рака яичников у женщин, матери или сестры которых страдали этим заболеванием, увеличивается на 5—7%.

**Распространение** рака яичников чаще идет по протяжению, путем имплантации по париетальной брюшине малого таза и за его пределами с поражением большого сальника.

**Метастазирование** идет по основным лимфатическим сосудам яичников в забрюшинные ЛУ и затем в главный лимфатический проток — грудной проток. Таким образом, в процесс вовлекаются верхние отделы брюшной полости, плевральная полость, надключичные и шейные ЛУ. Могут также поражаться паховые ЛУ и ЛУ малого таза.

Гематогенным путем происходит метастазирование в отдаленные органы.

## Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления опухолевого процесса зависят от степени его распространения. На ранних стадиях общее состояние пациенток обычно не изменяется. Иногда появляется слабость, периодически возникают боли в животе без определенной локализации. Тошнота, рвота, ощущение распирания в верхнем отделе живота и тяжесть внизу живота иногда могут быть первыми симптомами заболевания.

По мере роста опухоли боли приобретают постоянный характер, локализуются в нижнем отделе живота, подвздошных областях и пояснице. Возможны дизурические явления, нарушения функции ЖКТ. При прогрессировании опухолевого процесса отмечается резкое увеличение живота в объеме за счет роста опухоли и появления асцита, а также одышка, субфебрильная температура. При вовлечении в опухолевый процесс маточных труб и матки могут появиться кровяные выделения из половых путей.

**Таблица 56.5. Классификация рака яичников по критериям TNM и стадиям FIGO (1997)**

TNM	FIGO	Объем поражения
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не поражена, нет опухолевого разрастания на поверхности яичника, нет опухолевых клеток в асците и смыве из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, капсула не поражена, нет опухолевого разрастания на поверхности яичника, нет опухолевых клеток в асците и в смыве из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками, сопровождается разрывом капсулы, наличием опухолевого разрастания на поверхности яичника, наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или в смыве из брюшной полости
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на таз
T2a	IIA	Распространение и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе трубы, нет опухолевых клеток в асците или в смыве из брюшной полости
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза, нет опухолевых клеток в асците или в смыве из брюшной полости
T2c	IIC	Опухоль распространяется на таз, есть опухолевые клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных ЛУ
T3a	IIIA	Микроскопически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза, менее 2 см в наибольшем измерении
T3c и/или N1	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза, более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных ЛУ
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)
NX		Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ
N0		Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ
N1		Метастазы в регионарных ЛУ
MX		Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0		Нет признаков отдаленных метастазов

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для распознавания заболевания помимо традиционного физикального и ги-

некологического исследований используют:

- УЗИ с цветным доплеровским картированием;
- компьютерную томографию (КТ);

- магнитно-резонансную томографию (МРТ);
- диагностическую лапароскопию.

К **диагностической лапаротомии** следует прибегать только при исчерпании возможностей всех других методов обследования. Диагноз уточняют после проведения гистологического и цитологического исследований. В последнее время широко применяют также определение **опухолевых маркеров** (СА-125 и др.).

Степень распространения опухоли определяют на основании данных клинического обследования, результатов оперативного вмешательства и гистологического изучения биоптатов, полученных во время операции из различных участков брюшной полости. Правильное определение стадии опухолевого процесса дает возможность выбрать оптимальную тактику лечения и улучшить его результаты.

Однако при определении степени распространения опухолевого процесса возможны значительные трудности, особенно при начальных стадиях заболевания. Так, у 28% пациенток с предполагаемой до операции I стадией заболевания и у 43% с предполагаемой II стадией после операции нередко выявляются более поздние стадии процесса.

При целенаправленном обследовании почти у 30% пациенток со злокачественными опухолями яичников I—II стадии выявляются метастазы в забрюшинных ЛУ различных локализаций.

Следует отметить, что обнаружить метастазы в забрюшинных ЛУ бывает достаточно трудно. Пораженные ЛУ могут оставаться неувеличенными, сохранять плотноэластическую консистенцию и относительно свободно смещаться.

Таким образом, несмотря на проведение операции, казалось бы, в полном объеме, у пациенток с предполагаемыми ранними стадиями заболевания отмечается достаточно высокий процент рецидивов — до 23%.

Существуют следующие **критерии оценки риска рецидивирования рака яичника**.

#### **Низкий риск рецидивирования:**

- степень дифференцировки G1 и G2 (высокая и умеренная);
- капсула яичника интактна;
- отсутствие опухоли на наружной поверхности яичника;
- отрицательный цитологический результат в биоптатах с брюшины;
- асцит отсутствует.

#### **Высокий риск рецидивирования:**

- степень дифференцировки G3 (низкая);
- капсула вовлечена в опухолевый процесс;
- наличие опухоли на наружной поверхности яичника;
- положительный цитологический результат в биоптатах с брюшины;
- асцит имеется.

---

### **Дифференциальный диагноз**

---

Дифференциальную диагностику рака яичников необходимо проводить с доброкачественными новообразованиями и следующими опухолевидными процессами:

- лютеомой беременности;
- гиперплазией стромы яичника и гипертекозом;
- массивным отеком яичника;
- единичной фолликулярной кистой и кистой желтого тела;
- множественными фолликулярными кистами (поликистозные яичники);
- множественными лютеинизированными фолликулярными кистами и/или желтыми телами;
- эндометриоидными кистами яичника;
- поверхностными эпителиальными кистами-включениями;
- простыми кистами;
- воспалительными процессами;
- параовариальными кистами.

---

### **Клинические рекомендации**

---

При лечении больных злокачественными новообразованиями яичников находят применение все основные методы лечения:

- хирургический;
- лучевой;

- химиотерапия;
- иммунотерапия.

Выбор варианта комбинированного лечения больных раком яичников зависит от выявленных клинико-морфологических факторов заболевания.

### Оперативное лечение

**Оперативное лечение** больных раком яичников за последнее десятилетие претерпело значительные изменения. В настоящее время выработаны показания как к органосохраняющим, так и к расширенным операциям.

Для выполнения последних должны соблюдаться 2 условия:

- наличие метастазов в забрюшинных ЛУ, что определяется при УЗИ, КТ, МРТ;
- отсутствие видимой опухоли в брюшной полости после операции стандартного объема.

При расширенной операции удаляют тазовые, парааортальные, а при необходимости и паховые ЛУ. Частота поражения удаленных ЛУ достигает 78%, что свидетельствует о целесообразности выполнения хотя бы селективной лимфаденэктомии при наличии увеличенных ЛУ.

Стандартным объемом операций **при раке яичников I стадии** является экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника из срединного лапаротомного доступа. При этом производят обследование брюшной полости со взятием материала для цитологического исследования при наличии выпота или смывов с органов брюшной полости. При наличии подозрительных участков брюшины их иссекают для последующего гистологического изучения.

**При желании молодых больных с пограничными опухолями или раком яичников IA стадии** (серозной, муцинозной или эндометриоидной высококодифференцированной аденокарциномой G1) сохранить репродуктивную функцию допустимо выполнение органосохраняющей операции в объеме одностороннего удаления придатков матки с обязательной биопсией другого яичника со срочным гистологическим исследованием и удаление большого сальника.

От адьювантной химиотерапии можно воздержаться только при IA стадии рака яичников указанных выше типов, высокой степени дифференцировки и диплоидности клеток опухоли. В этих случаях необходимо наблюдать за больной, проводя клиническое, ультразвуковое и иммунологическое (определение уровня онкомаркеров в сыворотке крови) обследования не реже 1 раза в 3 месяца.

Лечение пациенток с **распространенными злокачественными опухолями яичников**, как правило, следует начинать с хирургического вмешательства. При этом стараются максимально удалить опухолевые массы, т.к. это заметно улучшает выживаемость пациенток. Операция заключается в удалении матки с придатками и резекции большого сальника. Во время операции также определяют стадию опухолевого процесса. Обязательно проводят тщательное обследование брюшной полости с биопсией измененных участков брюшины и цитологическим исследованием аспиратов и смывов.

**Хирургическое вмешательство** играет важнейшую роль при проведении комбинированного лечения больных раком яичников. Как правило, при этом операция имеет характер **циторедуктивного вмешательства**, при котором максимально удаляют первичную опухоль и ее метастазы в брюшной полости. Качество выполненного циторедуктивного вмешательства в значительной мере определяет последующий прогноз.

**Радикальность операции** оценивают по размерам остаточной опухоли:

- оптимальная циторедуктивная операция — отсутствие измеряемой остаточной опухоли при повышенном уровне СА-125, иногда наличие асцита и плеврита;
- субоптимальная операция — остаточная опухоль не превышает 2 см в наибольшем измерении;
- неоптимальная — остаточная опухоль более 2 см.

Целесообразность выполнения более обширных циторедуктивных операций признается далеко не всеми исследователями, поскольку современная химиотера-

пия является альтернативой хирургическому лечению.

Поскольку больным раком яичников проводятся лишь циторедуктивные операции, то им в дальнейшем показана системная химиотерапия.

При вовлечении в опухолевый процесс других органов брюшной полости иногда приходится прибегать к выполнению **комбинированных операций**.

Показанием к их выполнению является возможность удаления основных масс опухоли при поражении соседних органов. При этом чаще резецируют тонкую или толстую кишку (74%), мочевыводящие пути (15%), удаляют селезенку (5%), резецируют печень (5%).

Нередко (в 65% случаев) удается выполнить резекцию пораженной части кишки вместе с опухолью яичника и полностью восстановить проходимость кишечника с наложением анастомоза.

Увеличение объема хирургического вмешательства за счет удаления метастазов из стенки кишки и из ее брыжейки улучшает функцию ЖКТ, а следовательно, и состояние больной, облегчая в будущем переносимость химиотерапии.

При невозможности выполнения оптимальной первичной циторедуктивной операции может быть проведено отсроченное хирургическое вмешательство после нескольких курсов **неoadьювантной химиотерапии**.

## Лучевая терапия

Применение **адьювантной лучевой терапии** при раке яичников является предметом изучения и дискуссий. Показаниями к ее проведению служат остаточная химиорезистентная опухоль, локализуемая в малом тазу или в забрюшинном пространстве, и сопутствующее поражение ЛУ.

Лучевую терапию планируют с учетом стадии заболевания, локализации и величины опухоли, эффекта от проведенной химиотерапии и общего состояния пациентки.

Облучение проводят с использованием следующих методик:

- открытых полей и квадратов;

- одновременного облучения малого таза и парааортальных зон;
- последовательного облучения всего таза;
- облучения одной пораженной опухолью зоны.

Эффективность лучевой терапии зависит от размеров опухоли и дозы облучения. Проведение одновременной химиолучевой терапии оказывается более эффективным, чем их последовательное применение, однако при этом отмечаются выраженные побочные реакции.

## Химиотерапия

**Адьювантная химиотерапия** является неотъемлемой составной частью лечебного процесса для подавляющего большинства пациенток, страдающих раком яичников. Проведение ее следует начинать как можно быстрее — уже на 10—12-е сутки после операции.

Под термином «**первая линия химиотерапии**» понимают применение противоопухолевых ЛС у больных, ранее не получавших химиопрепараты.

**Вторая** и последующие **линии химиотерапии** используются в отсутствие эффекта от применявшихся ранее схем лечения.

Использование химиотерапии в качестве основного лечебного воздействия для достижения выраженного эффекта называется **индукционной химиотерапией**.

Стандартом **первой линии химиотерапии** при IC—IV стадиях являются следующие схемы, включающие производные платины:

■ *Паклитаксел в/в капельно в виде 3-часовой инфузии 175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов*

+

■ *Карбоплатин<sup>1</sup> в/в капельно AUC 5 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов **или***

■ *Цисплатин в/в капельно 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов*

**или**

■ *Доксорубицин в/в капельно 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов*

+

■ *Циклофосфамид в/в капельно 500 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов*

+

+

Цисплатин в/в капельно 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов

или

Карбоплатин<sup>1</sup> в/в капельно AUC 5 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов **или**

Цисплатин в/в капельно 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов

+

Циклофосфамид в/в капельно 750 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов

или

Карбоплатин<sup>1</sup> в/в капельно AUC 5—7 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов **или**

Цисплатин в/в капельно 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3—4 недели или 50 мг/м<sup>2</sup> 1 р/нед, 6—8 циклов.

**Пожилым пациенткам** в качестве адъювантной химиотерапии можно рекомендовать следующую схему:

Мелфалан внутрь 0,2 мг/кг/сут  
1 р/сут, в течение 5 сут каждые  
28 сут, 6 курсов.

В настоящее время перспективным методом лечения больных раком яичника считается внутривентриальное введение паклитаксела (это позволяет создать в брюшной полости концентрацию, превышающую концентрацию в плазме при в/в введении более чем в 100 раз):

Паклитаксел внутривентриально  
60 мг/м<sup>2</sup> 1 р/нед, 3—4 нед.

Внутривентриальное введение таксола может быть использовано для проведения химиотерапии у пациенток с оптимально выполненной циторедуктивной операцией в том случае, если размеры остаточных опухолевых образований не превышают 0,5 см, а также в качестве химиотерапии второй линии у больных с минимальными проявлениями болезни после химиотерапии.

Соблюдение оптимальной интенсивности химиотерапии, позволяющей сбалансировать токсичность и эффективность лечения, является важным фактором успешного лечения наряду с правильным выбором лекарственной комбинации. Необоснованное уменьшение числа курсов и/или доз химиопрепаратов, а также увеличение интервалов между курсами неминуемо приведет к ухудшению результатов лечения.

Ретроспективный анализ многочисленных работ показал, что с повышением доз цитостатиков в режимах комбинированной химиотерапии или дозы цисплатина при проведении монотерапии улучшаются непосредственные и отдаленные результаты лечения. Однако корреляция доза—эффект существует в пределах от 15 до 25 мг/м<sup>2</sup> 1 р/нед (или от 45 до 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели), дальнейшее повышение дозы не приводит к улучшению результатов лечения.

Пока не получено убедительных данных о целесообразности использования высокодозной химиотерапии с поддерживающей стволовыми клетками костного мозга пациентки при распространенном раке яичников.

При использовании стандартных режимов химиотерапии уменьшение доз, как правило, не требуется, за исключением случаев тяжелой гематологической токсичности (нейтро- и/или тромбоцитопения III—IV степени), осложненной лихорадкой и/или геморрагическим синдромом, что чаще наблюдается при использовании карбоплатина в дозах AUC 6,5—7. Явления нефро- и нейротоксичности, как правило, не достигают выраженной степени и не требуют коррекции доз.

<sup>1</sup>Учитывая зависимость от дозы миелосупрессивный эффект при применении карбоплатина, для расчета дозы этого ЛС используют формулу Кальверта. Применение этой формулы основывается на данных о том, что, с одной стороны, общее выделение карбоплатина из организма ниже у пациентов с нарушением функции почек, а с другой — уровень тромбоцитов в анализах крови после в/в введения карбоплатина коррелирует с площадью под фармакокинетической кривой (AUC).

**Формула Кальверта: доза (мг) = (необходимая AUC) × (СКФ + 25), где СКФ — скорость клубочковой фильтрации.**

Этот способ позволяет правильно подобрать дозы карбоплатина как пациенткам с пониженной функцией почек, так и больным с высокими значениями почечного клиренса. Расчет дозы карбоплатина с использованием формулы Кальверта (AUC 5—7) обеспечивает оптимальное соотношение эффективности и токсичности лечения.

Важной составной частью успешной лекарственной терапии является соблюдение оптимальной периодичности лечения. Большинство используемых при раке яичников химиотерапевтических режимов предусматривает интервал между курсами, равный 3, реже 4 неделям. **Увеличение интервала** может и должно производиться в соответствии с четкими медицинскими показаниями. Наиболее частой причиной увеличения промежутка между курсами служат проявления токсичности: сохраняющаяся к моменту начала очередного цикла нейтро- и/или тромбоцитопения, что более характерно для комбинаций с включением карбоплатина. Уместно напомнить, что абсолютное число нейтрофилов, равное  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , и тромбоцитов, равное  $100 \times 10^9/\text{л}$ , является достаточным для проведения очередного курса лечения.

Правильный выбор лекарственного режима и соблюдение основных принципов проведения химиотерапии позволяют добиться объективного противоопухолевого эффекта у 70—80% больных при средней продолжительности ремиссии 12 месяцев.

**Химиотерапия второй линии.** Несмотря на исчезновение всех признаков заболевания, у подавляющего большинства пациенток в первые 2—3 года после окончания химиотерапии первой линии следует ожидать прогрессирования заболевания в основном за счет появления внутрибрюшных метастазов. Все эти пациентки будут нуждаться в проведении химиотерапии второй линии.

Появление после достижения полной регрессии клинических или определяемых с помощью дополнительных методов исследования признаков болезни либо рост имевшихся после окончания первой линии химиотерапии опухолевых узлов с ухудшением общего состояния — абсолютный признак прогрессирования заболевания. При этом требуется проведение **химиотерапии второй линии.**

В случае возникновения **локального рецидива** заболевания может быть рассмотрен вопрос о целесообразности оперативного вмешательства. Однако очень часто при выполнении операции помимо опреде-

ляемого локального рецидива выявляются субклинические метастазы в брюшной полости.

Химиотерапия второй линии позволяет контролировать симптомы заболевания у большинства пациенток, в т.ч. с опухолями, резистентными к платине; увеличивать время до прогрессирования злокачественного процесса и общую продолжительность жизни у больных с высокой чувствительностью к платине, но не способна приводить к излечению. Таким образом, **для подавляющего большинства больных химиотерапия второй линии носит паллиативный характер.**

Эффективность химиотерапии второй линии зависит от продолжительности интервала между окончанием химиотерапии первой линии и возникновением признаков прогрессирования заболевания. Чем длиннее этот интервал, тем больше шанс получения противоопухолевого эффекта при последующем лечении. Рецидив заболевания, потенциально чувствительный к производным платины, предполагает **обязательное включение в состав химиотерапии цисплатина или карбоплатина.** При этом возможно проведение химиотерапии второй линии теми же ЛС, которые были использованы при проведении химиотерапии первой линии, или комбинацией производного платины с новым противоопухолевым ЛС.

Набор противоопухолевых ЛС, используемых для проведения химиотерапии второй линии, необычайно велик, что свидетельствует о том, что ни один из них не позволяет получить длительную ремиссию у большинства пациенток.

Наиболее часто применяемые ЛС и возможные комбинации представлены в **таблице 56.6.**

Эффективность применения этих химиопрепаратов варьирует от 12 до 40% при средней продолжительности жизни пациентов 9—12 месяцев.

Неудовлетворительные результаты лечения больных злокачественными новообразованиями яичников делает необходимыми совместные усилия хирургов, химиотерапевтов, радиологов по разработке новых программ и методов лечения.



**Таблица 56.6. ЛС химиотерапии второй линии при лечении рака яичников**

ЛС	Способ введения	Разовая доза	Режим введения
Алтретамин	Внутрь	260 мг/м <sup>2</sup> /сут	В 4 приема, 14 сут, повторные курсы через 4 нед
Алтретамин +	Внутрь	150 мг/м <sup>2</sup>	В 3 приема, со 2-го по 15-й день
Карбоплатин +	В/в капельно	AUC 5	В 1-й день
Паклитаксел	В/в капельно	150 мг/м	В 1-й день
Гемцитабин	В/в капельно	800—1250 мг/м <sup>2</sup>	В 1-й, 8-й и 15-й дни, повторные курсы через 4 нед
Гемцитабин +	В/в капельно	600—1000 мг/м <sup>2</sup>	В 1-й, 8-й и 15-й дни, повторные курсы через 4 нед
Цисплатин	В/в капельно	30 мг/м <sup>2</sup>	В 1-й день
Иринотекан	В/в капельно	100—200 мг/м <sup>2</sup>	1 раз в 3 нед
Иринотекан +	В/в капельно	200 мг/м <sup>2</sup>	
Доцетаксел	В/в капельно	60 мг/м <sup>2</sup>	
Иринотекан +	В/в капельно	120 мг/м <sup>2</sup>	В 1-й и 15-й дни
Митоминин	В/в капельно	75 мг/м <sup>2</sup>	В 1-й и 15-й дни
Липосомальный доксорубинин	В/в капельно	50 мг/м <sup>2</sup>	1 раз в 3 нед
Оскалиплатин ±	В/в капельно	130 мг/м <sup>2</sup>	1 раз в 3 нед
Цисплатин	В/в капельно	100 мг/м <sup>2</sup>	1 раз в 3 нед
Паклитаксел	В/в капельно	50 мг/м <sup>2</sup>	1 р/нед
Тамоксифен	Внутрь	40—60 мг	Ежедневно
Топотекан	В/в капельно	1,5 мг/м <sup>2</sup>	5 сут, повторные курсы через 3 нед
Этопозид +	Внутрь	50 мг/м <sup>2</sup>	21 сут
Карбоплатин	В/в капельно	AUC 5	В 1-е сут

### Оценка эффективности лечения

После окончания первичного лечения больные раком яичников должны постоянно находиться под наблюдением онкогинеколога.

Им рекомендуется каждые 3 месяца, помимо клинического обследования и УЗИ, проводить определение в крови уровня опухолевого маркера СА-125.

Динамика уровня этого маркера тесно коррелирует с эффективностью лечения и выживаемостью. Уровень СА-125 в сыворотке крови необходимо определять перед каждым курсом химиотерапии. Повышенный уровень СА-125 может рас-

сматриваться в качестве первого сигнала рецидива заболевания. В дальнейшем рецидив заболевания подтверждается клиническими и дополнительными методами исследования (УЗИ, КТ, МРТ).

Повышение уровня СА-125 у больных раком яичников нередко предшествует появлению симптомов прогрессирования процесса. Известно, что СА-125 является неспецифическим маркером рака яичников, повышение его уровня может быть обусловлено продукцией хронически воспаленного мезотелия брюшины после ранее проведенной операции и химиотерапии первой линии. Именно это обстоятельство

иногда обуславливает умеренное персистирующее присутствие или повышение уровня СА-125 вскоре после окончания лечения в отсутствие признаков болезни.

В случае медленно текущей опухолевой прогрессии интервал между повышением уровня СА-125 и появлением других симптомов заболевания может составлять несколько месяцев, а иногда и лет.

По мнению сторонников раннего начала химиотерапии, проведение лечения при минимальных (субклинических) объемах опухолевой массы имеет большие шансы к достижению клинического эффекта. Противники этой точки зрения утверждают, что химиотерапия второй линии носит паллиативный характер, и ее проведение у больных в отсутствие симптомов способно лишь ухудшить общее состояние вследствие токсичности, не оказав влияния на прогноз заболевания.

При решении вопроса о начале химиотерапии в случае выявления повышенного уровня СА-125 следует учитывать мнение пациентки, поскольку эмоциональное состояние при росте уровня СА-125 является основной причиной немедленного начала терапии.

Эффективность применения химиотерапевтических ЛС оценивается по степени регрессии опухоли, общей и безрецидивной выживаемости больных.

Ниже представлена эффективность использования ЛС первой и второй линий химиотерапии рака яичников (табл. 56.7, 56.8).

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение противоопухолевых ЛС может сопровождаться значительной частотой побочных реакций.

Различают **5 степеней интенсивности побочного действия**:

- **степень 0** — нет изменений самочувствия пациентки и лабораторных данных;
- **степень 1** — минимальные изменения, не влияющие на общую активность пациентки, лабораторные показатели изменены незначительно, их коррекция не требуется;

- **степень 2** — умеренные изменения, нарушающие нормальную активность и жизнедеятельность пациентки, вызывающие заметные изменения лабораторных показателей, обуславливающие необходимость в коррекции;
- **степень 3** — резкие нарушения, при которых требуются активное симптоматическое лечение, отсрочка или прекращение химиотерапии;
- **степень 4** — опасна для жизни, требует немедленной отмены химиотерапии.

Основные побочные эффекты **комплексных соединений платины** заключаются в появлении тошноты и рвоты, угнетении кроветворения, нефро- и нейротоксичности. **Карбоплатин** обладает меньшей по сравнению с цисплатином нефротоксичностью и оказывает более выраженное угнетающее миелопоэз действие.

Для **токсанов** характерно угнетение гемопоэза, главным образом гранулоцитарного роста. Кроме того, возможны реакции в виде периферической нейропатии в виде парестезий, практически у всех пациенток отмечается аллопеция.

## Ошибки и необоснованные назначения

Включение платиновых производных в режимы индукционной полихимиотерапии при раке яичников является в настоящее время обязательным. Однако в России таким пациенткам нередко все еще назначают бесплатиновые комбинации, что не может считаться адекватной тактикой лечения.

## Прогноз

Летальность пациенток со злокачественными опухолями яичников на первом году после установления диагноза составляет 35%. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, одногодичная выживаемость больных раком яичников составляет 63%, трехлетняя — 41%, пятилетняя — 35%.

**Таблица 56.7. Эффективность применения ЛС первой линии химиотерапии рака яичников**

ЛС	Эффективность, %	Клиническая полная регрессия опухоли, %
Циклофосфамид — 750 мг/м <sup>2</sup> Цисплатин — 75 мг/м <sup>2</sup>	60	31
Паклитаксел — 135 мг/м <sup>2</sup> (24-часовая инфузия) Цисплатин — 75 мг/м <sup>2</sup>	73	51
Циклофосфамид — 750 мг/м <sup>2</sup> Цисплатин — 75 мг/м <sup>2</sup>	66	36
Паклитаксел — 175 мг/м <sup>2</sup> (3–4-часовая инфузия) Цисплатин — 75 мг/м <sup>2</sup>	77	50
Цисплатин — 75 мг/м <sup>2</sup>	67	Не оценена
Паклитаксел — 200 мг/м <sup>2</sup> (24-часовая инфузия)	46	Не оценена
Паклитаксел — 135 мг/м <sup>2</sup> (24-часовая инфузия) Цисплатин — 75 мг/м <sup>2</sup>	67	Не оценена

**Таблица 56.8. Эффективность применения ЛС второй линии химиотерапии рака яичников**

ЛС	Эффективность при платино-таксанорезистентных формах, %
Топотекан	16–33
Гемцитабин	13–24
Доцетаксел	24–41
Алтретамин	14–23
Оксалиплатин	25–29
Иринотекан	21–26
Ифосфамид	12–20
Липосомальный доксорубицин	12–26
Фарморубицин	16–30
Этопозид	6–26
Навельбин	15
5-Фторурацил с лейковорином	10–17
Томудекс	7
Тамоксифен	18
Паклитаксел в еженедельном режиме	25

При наличии хотя бы одного из признаков высокого риска рецидивирования

(см. «Критерии оценки риска рецидивирования рака яичника») процесс должен

рассматриваться как прогностически неблагоприятный. Кроме того, известно, что с неблагоприятным прогнозом ассоциируются серозные аденокарциномы, в то время как при эндометриoidных опухолях прогноз наилучший, а при муцинозных и светлоклеточных опухолях прогноз занимает промежуточное положение.

В случае высокодифференцированных опухолей 1А и В стадий хирургическое лечение позволяет обеспечить более чем 90% 5-летнюю выживаемость. Однако при этих же стадиях в группе пациенток с высоким риском рецидивирования (см. «Критерии оценки риска рецидивирования рака яичника») у 35—60% больных после оперативного лечения развиваются рецидивы.

## Литература

1. Горбунова В.А. Современные возможности лекарственной терапии рака яичников. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М., 2001; 92—115.
2. Стенина М.Б. Химиотерапия первой линии при раке яичников: стандарты и нерешенные вопросы. Практическая онкология, 2000; 4: 25—31.
3. Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии. Практическая онкология, 2000; 4: 32—37.
4. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф. Диагностика и лечение опухолей яичника. СПб., 2001; с. 48.
5. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer. Ann. Oncol. 2001; 12: 1205—1207.
6. Ozols R.F. Chemotherapy for ovarian cancer. Sem. Oncol. 1999; 26: 14.
7. Trope C., Piccart M.J., Stuart G., et al. Improved survival with paclitaxel-cisplatin compared with cyclophosphamide-cisplatin in advanced ovarian cancer after a median follow-up of 39 months: update of the EORTC, NOCOVA, NCIC, Scottish Intergroup Study. Int. J. Gynecol. Cancer. 1999; 9: 57.

# Саркомы матки

## Указатель описаний ЛС

### Детоксицирующие ЛС

Месна

### Противоопухолевые ЛС

Винкристин

Гестонорона капроат

Дакарбазин

Дактиномицин

Доксорубицин

Ифосфамид

Медроксипрогестерон

Циклофосфамид

Цисплатин

Понятие саркомы женских половых органов собирательное и включает в себя несколько больших групп опухолей мезенхимального, нейроэктодермального и дисэмбриогенетического происхождения. Они преимущественно поражают тело матки и только в 10% — вульву, влагалище, шейку матки, яичники и маточные трубы.

## Эпидемиология

Саркомы матки составляют менее 1% всех онкогинекологических заболеваний и 2—5% всех злокачественных опухолей матки. Средний возраст пациенток с лейомиосаркомой матки составляет 48 лет, с эндометриальной стромальной саркомой — 46,3 года, с карциносаркомой — 57,5 года.

## Классификация

Классификация сарком матки по стадиям основывается на классификации FIGO для рака эндометрия.

### Классификация сарком матки по стадиям FIGO:

- **стадия I** — опухоль ограничена телом матки:
  - IA — опухоль ограничена эндометрием;
  - IB — инвазия менее половины толщины эндометрия;
  - IC — инвазия более половины толщины эндометрия;
- **стадия II** — в опухолевый процесс вовлекается тело и шейка матки:
  - IIA — вовлечена только железистая часть цервикального канала;
  - IIB — инвазия в строму шейки матки;
- **стадия III** — опухоль распространяется за пределы матки в пределах малого таза:
  - IIIA — опухоль поражает серозную оболочку матки и/или придатки матки, и/или в брюшной полости обнаруживаются раковые клетки;
  - IIIB — метастатическое поражение влагалища;
  - IIIC — метастазы в тазовые и/или парааортальные ЛУ;
- **стадия IV** — вовлечение в процесс мочевого пузыря или кишки или отдаленные метастазы:
  - IVA — опухоль прорастает в слизистую оболочку мочевого пузыря или кишки;

- IVB — отдаленные метастазы, включая парааортальные и/или паховые ЛУ.

## Этиология и патогенез

Этиология сарком точно не установлена.

Считается, что факторами риска возникновения саркомы матки являются:

- позднее менархе;
- первые роды в возрасте старше 35 лет;
- наличие в анамнезе выкидышей и абортов;
- позднее наступление менопаузы.

К факторам риска развития саркомы в пре- и постменопаузе относится также миома матки, особенно быстрорастущая.

Саркомы матки могут возникать из миометрия и стромы эндометрия.

По гистологическому строению выделяют следующие типы сарком:

- **лейомиосаркома** — опухоль, развивающаяся из гладкомышечной ткани (встречается в 39,4% случаев);
- **эндометриальная (стромальная) саркома** — опухоль, развивающаяся из клеток стромы эндометрия (32,7% случаев);
- **карциносаркома (смешанная гомологичная мюллеровская саркома)** — злокачественная опухоль, состоящая из эпителиальных и соединительнотканых элементов (23,8%);
- **смешанная мезодермальная саркома (смешанная гетерологичная мюллеровская саркома)** — опухоль, развивающаяся из остатков эмбриональной ткани;
- **другие формы сарком** (аденосаркома, рабдомиосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома) — встречаются в 41% случаев.

**Гомологичные саркомы** возникают из элементов матки (слизистая и мышечная оболочки). Для **гетерологичных сарком** характерно наличие опухолевых структур, возникающих из тканей, не присутствующих в матке: поперечно-полосатой мускулатуры, хряща, кости, жировой ткани.

Саркомы, возникающие в миометрии, чаще имеют характер единичных опухолевых узлов, расположенных в различ-

ных отделах тела матки: субмукозные, интерстициальные и субсерозные. Опухоль весьма агрессивна, легко прорастает в соседние органы, распространяется гематогенным и лимфогенным путем, поражая легкие, печень, кости и ЛУ.

## Клинические признаки и симптомы

При саркоме матки патогномичных клинических проявлений нет.

Симптомы саркомы матки при внутриполостном ее расположении:

- обильные слизистые с примесью крови выделения;
- маточные кровотечения;
- боли внизу живота.

Опухоль в толще миометрия, как правило, не имеет клинической симптоматики.

Характерным признаком сарком является быстрый рост опухоли.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Распознавание саркомы матки до операции затруднительно.

Наряду с клиническим обследованием используются дополнительные методы диагностики: ультразвуковая томография с цветным доплеровским картированием, КТ, МРТ, ангиография.

Решающее значение в диагностике сарком матки имеет **гистологическое исследование**. Наиболее важным гистологическим признаком злокачественности сарком матки является **уровень митотической активности опухолевых клеток**. При этом производится подсчет числа митозов в 50 наиболее митотически активных участках опухоли при большом увеличении микроскопа. Опухоли с 9 митозами и менее в 10 полях зрения относятся к саркомам низкой степени злокачественности, а опухоли с 10 митозами и более в 10 полях зрения — к саркомам высокой степени злокачественности.

Все виды сарком матки при иммуногистохимическом исследовании имеют поло-

жительную реакцию на виментин. Для карциносарком характерна повышенная экспрессия эпителиальных маркеров (эпителиального мембранного антигена и цитокератинов).

## Дифференциальный диагноз

Наиболее часто возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики саркомы с миомой матки.

Объективные признаки озлокачествления миомы матки:

- быстрый рост опухоли;
- появление боли внизу живота;
- ухудшение общего состояния;
- анемия;
- повышение СОЭ.

## Клинические рекомендации

### Оперативное лечение

Рациональным объемом хирургического вмешательства при **саркоме тела матки** является экстирпация матки с придатками; при **саркоме шейки матки** — пангистерэктомия с удалением параметральной клетчатки и тазовых ЛУ.

При **лейомиосаркоме** матки основным методом лечения является хирургический — экстирпация матки без придатков в репродуктивном возрасте и с придатками в постменопаузе.

Пациентки с **карциносаркомой** матки должны подвергаться комплексному лечению (операция + химио- и лучевая терапия).

При **эндометриальной стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности** оптимальным объемом операции является расширенная экстирпация матки с придатками.

При **эндометриальной стромальной саркоме матки высокой степени злокачественности и карциносаркоме** необходимо выполнение расширенной экстирпации матки с придатками и удаление большого сальника с последующим проведением химио- и лучевой терапии.

### Лучевая терапия

В послеоперационном периоде может быть проведено облучение области малого таза в суммарной дозе 45—50 г, хотя существенного влияния на повышение выживаемости пациенток оно не оказывает.

Послеоперационная лучевая терапия также применяется как один из компонентов комбинированного лечения пациенток при рецидивах и метастазах эндометриальной саркомы в тазовые ЛУ.

### Гормональная терапия

В послеоперационном периоде у пациенток с **эндометриальной саркомой** матки могут быть использованы гормональные ЛС:

*Гестонорона капроат в/м 200 мг  
1 р/нед, длительно или  
Медроксипрогестерон внутрь 200—  
800 мг/сут, длительно или в/м 500—  
1500 мг/сут, 28—30 сут, затем в/м  
500—1500 мг/сут 2 р/нед, длительно.*

### Химиотерапия

**Адьювантная химиотерапия** может быть показана пациенткам с саркомами матки **I—II стадии**, а в сочетании с лучевой терапией необходима при **III стадии** опухолевого процесса:

*Винкристин в/в капельно 1,5 мг/м<sup>2</sup>,  
на 5-е сут*

+

*Доксорубицин в/в капельно 30 мг/м<sup>2</sup>,  
на 2-е, 3-и и 4-е сут*

+

*Циклофосфамид в/в капельно  
600 мг/м<sup>2</sup>, на 6-е сут*

+

*Цисплатин в/в капельно 100 мг/м<sup>2</sup>,  
на 1-е сут*

(повторные курсы через 3—4 недели, число курсов индивидуально)

или

*Винкристин в/в капельно 1,5 мг/м<sup>2</sup>,  
на 1-е и 8-е сут*

+

*Дактиномицин в/в капельно 0,5 мг,  
на 5-е сут*

+

*Циклофосфамид в/м 400 мг, на 1-е, 3-и,  
5-е, 8-е, 10-е и 12-е сут*

(повторные курсы через 3 недели)

или

■ Дакарбазин в/в капельно 300 мг/м<sup>2</sup>  
1 р/сут, 3 сут

+

■ Доксорубицин в/в капельно 20 мг/м<sup>2</sup>  
1 р/сут, 3 сут

+

■ Ифосфамид<sup>1</sup> 2,5 г/м<sup>2</sup> в/в капельно  
1 р/сут, 3 сут

(повторные курсы через 3—4 недели).

Стандартные методы лечения больных саркомами матки **IV стадии** отсутствуют. У этих пациенток наряду с назначением симптоматических средств также может проводиться химио- и лучевая терапия.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность химиотерапии зависит от гистологического строения опухоли. Так, в качестве химиотерапии первой линии относительно эффективен цисплатин, однако его активность при использовании в качестве второй линии минимальна при смешанных мезодермальных саркомах, и это ЛС совершенно не эффективно при лейомиосаркоме. Ифосфамид эффективен у 32,2% больных со смешанными мезодермальными опухолями, у 33% — при стромальных саркомах и лишь у 17,2% пациенток с лейомиосаркомой.

**Критерии эффективности противоопухолевого лечения:**

- уменьшение размеров или исчезновение опухоли;
- увеличение продолжительности жизни;
- увеличение длительности безрецидивного периода;
- улучшение качества жизни пациенток.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты противоопухолевых ЛС зависят от специфических особенно-

<sup>1</sup> Для предупреждения лекарственного цистита лечение ифосфамидом проводят на фоне в/в введения месны:

■ Месна в/в 2,5 г/м<sup>2</sup> 1 р/сут, с 1-го по 4-й день в/в инфузии.

стей и дозы ЛС, от продолжительности лечения. К ним относятся тошнота, рвота, потеря аппетита, аллопеция, снижение лейкоцитов и тромбоцитов, повышенная восприимчивость к действию инфекционных агентов.

## Прогноз

Прогноз при саркомах матки весьма серьезен.

Пятилетняя выживаемость пациенток с:

- лейомиосаркомами — 48%;
- карциносаркомами — 27%;
- эндометриальными саркомами — 57%.

Более благоприятен прогноз после хирургического лечения при условии локализации опухоли в миоматозном узле, при этом пятилетняя выживаемость превышает 60%.

Рецидивы опухоли возникают у 44% пациенток с гомологичными опухолями и у 63% — с гетерологичными.

## Литература

1. Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Козаченко В.П. и др. Карциносаркома матки. *Вест. РОНЦ РАМН*, 1999; 1: 54—61.
2. Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Нечушкина В.М., Захарова Т.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов. *Акуш. гин.*, 2003; 1: 7—11.
3. Dinh T.A., Oliva E.A., Fuller A.F. Jr., et al. The treatment of uterine leiomyosarcoma. *Results from a 10-year experience (1990—1999) at the Massachusetts General Hospital. Gynecol. Oncol.* 2004; 92 (2): 648—652.
4. Giuntoli R.L. 2<sup>nd</sup>, Metzinger D.S., DiMarco C.S., et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol. Oncol.* 2003; 89 (3): 460—469.
5. Szantho A., Balega J., Szabo I., et al. Adjuvant chemotherapy following surgery in the management of uterine sarcomas. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; 24 (5): 421—424.



# Трофобластическая болезнь

## Указатель описаний ЛС

### Детоксицирующие ЛС

Кальция фолинат

Месна

### Противоопухолевые ЛС

Блеомицин

Винбластин

Винкристин

Дактиномицин

Ифосфамид

Метотрексат

Циклофосфамид

Цисплатин

Этопозид

Пузырный занос (полный и частичный) .....777

Инвазивный пузырный занос .....777

Хориокарцинома .....777

Трофобластическая опухоль плацентарной площадки .....779

**Трофобластическая болезнь (ТБ) — опухоль, развивающаяся из элементов трофобласта.**

## Эпидемиология

ТБ встречается в разных регионах мира с неодинаковой частотой. В США она возникает в 1 случае из 1200 беременностей, в странах Юго-Восточной Азии и Латинской Америки — в 1 из 200 беременностей.

По данным Российского онкологического центра, средний возраст пациенток с ТБ составляет 30 лет.

Частота различных форм ТБ:

- полный пузырный занос (ПЗ) — 72,2% случаев;
- хориокарцинома — 17,5%;
- частичный ПЗ — 5%;
- другие формы — 5,3%.

### Факторы риска возникновения ТБ:

- возраст матери старше 40 лет;
- браки между близкими родственниками;
- недостаточное поступление с пищей витамина А и животных жиров.

## Классификация

Под понятием трофобластической болезни объединены следующие опухоли:

- полный и частичный ПЗ;
- инвазивный (деструктурирующий) ПЗ;
- трофобластическая опухоль на месте плацентарного ложа;
- хориокарцинома.

Общепринятая классификация стадий злокачественной трофобластической опухоли по критериям FIGO представлена в **таблице 56.9**.

## Этиология и патогенез

Перерождение трофобласта возможно как во время беременности, так и после нее. Возникновение ТБ связа-

**Таблица 56.9. Общепринятая классификация стадий злокачественной трофобластической опухоли по критериям FIGO**

Стадия FIGO	Объем поражения
I	Опухоль ограничена маткой
IA	Без факторов риска <sup>1</sup>
IB	Один фактор риска <sup>1</sup>
IC	Два фактора риска <sup>1</sup>
II	Опухоль выходит за пределы матки, но ограничена органами таза
IIA	Без факторов риска <sup>1</sup>
IIB	Один фактор риска <sup>1</sup>
IIC	Два фактора риска <sup>1</sup>
III	Опухоль с отдаленными метастазами в легкие
IIIA	Без факторов риска <sup>1</sup>
IIIB	Один фактор риска <sup>1</sup>
IIIC	Два фактора риска <sup>1</sup>
IV	Опухоль с отдаленными метастазами, за исключением легких
IVA	Без факторов риска <sup>1</sup>
IVB	Один фактор риска <sup>1</sup>
IVC	Два фактора риска <sup>1</sup>

<sup>1</sup> См. факторы риска возникновения устойчивости опухоли к химиотерапии в табл. 55.10.

но либо с патологией хориального эпителия, либо с нарушением иммунного и гормонального статуса женского организма.

**Пузырный занос** развивается во время беременности, характеризуется своеобразными патологическими изменениями хориона в виде резкого увеличения размеров ворсин. При **полном ПЗ** указанные изменения захватывают весь хорион, при **частичном ПЗ** — только некоторую его часть.

**Инвазивный (деструктирующий) ПЗ** характеризуется проникновением пузырьков заноса в толщу стенки матки и метастазированием в другие органы:

- влагалище;
- легкие;
- головной мозг;
- параметральную клетчатку.

**Трофобластическая опухоль плацентарной площадки** чаще возникает после нормальной беременности, в 5% случаев — после ПЗ. Встречается весьма редко. В большинстве случаев отмечается доб-

рокачественное течение, однако в 10—15% приобретает характер злокачественного новообразования. Опухоль устойчива к химиотерапии. Основным методом лечения является хирургический.

**Хориокарцинома** — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия ворсин хориона.

В большинстве случаев хориокарцинома развивается из клеток пузырного заноса, реже из клеток трофобласта, оставшихся в матке после аборта или родов.

Чаще всего хориокарцинома локализуется в теле матки, реже в области патологической имплантации — в маточной трубе, яичнике или брюшной полости (**эктопическая хориокарцинома**). Как правило, хориокарцинома локализуется в области nidации плодного яйца, имеет вид опухоли различной величины, синевато-багрового цвета.

Рост опухоли может быть экзо- или эндофитным. При экзофитном росте хориокарцинома выступает в полость матки.

Эндофитный рост характеризуется внедрением опухоли в толщу миометрия вплоть до серозной оболочки матки.

Редко опухоль с самого начала расположена в толще стенки матки, иногда образуется несколько очагов хориокарциномы.

Трофобластические клетки обладают способностью разрушать кровеносные сосуды и проникать в их просвет, разносясь по организму женщины (гематогенные метастазы в легкие, влагалище, печень, головной мозг). Лимфогенное метастазирование встречается значительно реже. Характерной особенностью опухоли является ее раннее инфицирование и некротизация.

### Клинические признаки и симптомы

Наиболее характерные **клинические признаки ПЗ**:

- более быстрое, чем при нормальной беременности, увеличение размеров матки (не соответствующее сроку задержки менструации);
- схваткообразные боли внизу живота;
- маточное кровотечение (в крови можно обнаружить пузырьвидные ворсинки хориона).

Нередко развиваются токсикозы беременных.

Клинически **хориокарцинома матки** проявляется кровяными выделениями из половых путей, которые возникают после перенесенного ПЗ или аборта, реже после родов (иногда через несколько лет); увеличением матки.

При прорастании опухолью серозной оболочки матки возможно внутрибрюшное кровотечение.

При локализации хориокарциномы в маточной трубе отмечаются сильные боли внизу живота, возможно обильное внутрибрюшное кровотечение, обусловленное разрушением серозного покрова маточной трубы.

При **метастазах** появляются признаки поражения соответствующих органов:

- метастазы во влагалище (темно-красные узлы) обнаруживают при осмотре с помощью влагалищных зеркал; при

разрушении кровеносных сосудов наблюдаются кровяные выделения из влагалища;

- при метастазах в легкие возникают одышка, боли в грудной клетке, кашель с кровянистой мокротой;
- при метастазах в головной мозг — головная боль, рвота, парезы и другие неврологические симптомы.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический минимум при подозрении на ТБ включает:

- физикальное обследование;
- определение уровня  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГ) в крови и моче;
- определение уровня трофобластического  $\beta$ -глобулина (ТБГ) в сыворотке крови;
- УЗИ органов брюшной полости, включая малый таз;
- рентгенографию легких;
- КТ и МРТ брюшной полости и головного мозга;
- гистологическое исследование соскоба из полости матки.

Макроскопически **при пузырьном заносе** определяются резко увеличенные отечные ворсинки хориона различной величины с прозрачным содержимым. При микроскопическом исследовании выявляется отек и ослизнение стромы ворсинок хориона, покрывающий их эпителий чаще находится в состоянии резкой пролиферации, значительно реже — дегенерации.

Другой характерной особенностью ПЗ заноса является резкое уменьшение количества или даже полное отсутствие кровеносных сосудов в строме ворсинок хориона.

**Хориокарцинома** состоит из одних эпителиальных элементов (клетки Лангханса, синцитиальные элементы). Клетки Лангханса имеют полигональную форму, светлую цитоплазму и пузырьковидные ядра, в которых нередко встречаются фигуры митозов. Синцитиальные элементы представляют собой массу цитоплазмы с расположенными в ней ядрами.

## Дифференциальный диагноз

При подозрении на ПЗ и хориокарциному необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими состояниями:

- неполным выкидышем;
- задержкой частей плодного яйца в матке после аборта;
- плацентарным полипом.

В случае поражения хориокарциномой маточной трубы необходимо проведение дифференциальной диагностики с внематочной беременностью.

## Пузырный занос (полный и частичный)

**Пузырный занос** следует незамедлительно удалить из матки.

Выбор метода в значительной степени зависит от срока беременности/величины матки. Применяют:

- выскабливание;
- пальцевое удаление с последующей вакуум-аспирацией содержимого полости матки;
- медикаментозное родовозбуждение при готовых половых путях;
- кесарево сечение (в случае неэффективности попыток изгнания ПЗ медикаментозными методами, при больших размерах матки и кровотечении при закрытой шейке матки).

## Инвазивный пузырный занос

**Инвазивный ПЗ** может быть диагностирован только при гистологическом исследовании удаленной матки. Его лечение проводится по схемам, аналогичным таковым у больных хориокарциномой матки.

## Хориокарцинома

**Профилактика** хориокарциномы состоит в рациональном лечении ПЗ с применением по показаниям адьювантной химиотерапии:

- высокое содержание  $\beta$ -ХГ и ТБГ в сыворотке крови в течение 4—8 недель после удаления ПЗ;
- повышение уровня  $\beta$ -ХГ и ТБГ, выявляемое при любом из трех исследований в течение 1 месяца;
- клинические проявления прогрессирующего ТБ (не восстанавливается менструальный цикл, увеличиваются размеры матки).

**Лечение пациенток с хориокарциномой** может включать:

- хирургическое лечение (экстирпация матки с придатками или без них);
- лучевую терапию;
- химиотерапию.

## Оперативное лечение

**Показания к оперативному лечению:**

- маточное кровотечение, опасное для жизни пациентки;
- угроза разрушения стенки матки опухолью;
- неэффективность химиотерапии.

## Лучевая терапия

Лучевая терапия в сочетании с химиотерапией может быть использована в качестве дополнительного метода лечения при метастазах в параметральную клетчатку и головной мозг (дистанционное облучение) и во влагалище (внутриполостное облучение).

## Химиотерапия

Химиотерапия — один из наиболее распространенных методов лечения хориокарциномы, используется как в качестве монотерапии, так и как один из элементов комбинированного лечения.

Химиотерапию при трофобластических опухолях проводят до исчезновения всех клинических признаков, нормализации уровня  $\beta$ -ХГ в сыворотке крови, в отсутствие остатков опухоли или ее метастазов (по данным УЗИ и рентгеновского исследования). После достижения этих критериев химиотерапия не прекращается, назначают еще 3 профилактических курса по тем же схемам и с такими же интервалами.

**Выбор схемы лечения** осуществляется в зависимости от определения степени

**Таблица 56.10. Шкала ВОЗ для определения риска возникновения устойчивости опухоли к химиотерапии**

Фактор риска	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст, годы	39 и моложе	Старше 39	—	—
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	—
Интервал от последней беременности*, мес	Менее 4	4—6	7—12	Более 12
Уровень β-ХГ, МЕ/л	Менее 10 <sup>3**</sup>	10 <sup>3</sup> —10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> —10 <sup>5</sup>	Более 10 <sup>5</sup>
Группа крови	—	0 или А	В или АВ	—
Наибольший размер опухоли	Менее 3 см	3—5 см	Более 5 см	—
Локализация метастазов	—	Селезенка, почка	ЖКТ, печень	Головной мозг
Количество метастазов	—	1—3	4—8	Более 8
Предыдущая химиотерапия	—	—	1 ЛС	Более 1 ЛС

\* Интервал между окончанием беременности и началом химиотерапии.

\*\* Низкий уровень β-ХГ может быть при трофобластических опухолях на месте плацентарного ложа.

риска развития устойчивости опухоли к химиотерапии по шкале ВОЗ (табл. 56.10).

Общее число баллов определяется путем суммирования количества баллов для каждого прогностического признака:

- менее 5 баллов — риск развития устойчивости опухоли к химиотерапии низкий;
- 5—7 баллов — умеренный риск развития устойчивости опухоли к химиотерапии;
- более 8 баллов — высокий риск развития устойчивости опухоли к химиотерапии.

**При низком риске** может быть проведена монохимиотерапия:

Дактиномицин в/в капельно 300 мкг/м<sup>2</sup> 1 р/сут, 5 сут, повторные курсы через 2 нед **или**  
 Метотрексат в/в капельно или в/м 0,4 мг/кг 1 р/сут, 5 сут, повторные курсы через 2 нед, или в/в капельно или в/м 1 мг/кг<sup>1</sup> на 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сут, повторные курсы через каждые 7—10 сут **или**

Этопозид в/в капельно 50—100 мг/м<sup>2</sup> 1 р/сут, 5 сут или внутрь 50 мг/м<sup>2</sup> 1 р/сут, 14 сут, интервал между курсами 10—14 дней.

**При умеренном и высоком риске** развития устойчивости опухоли к химиотерапии или неэффективности монохимиотерапии должна проводиться полихимиотерапия по следующим схемам:

Дактиномицин в/в капельно 0,5 мг, на 1-е и 2-е сут

+

Метотрексат<sup>2</sup> в/в капельно 100 мг/м<sup>2</sup>, затем в/в капельно в виде 12-часовой инфузии 200 мг/м<sup>2</sup>, на 1-е сут

+

Этопозид в/в капельно в виде 30-минутной инфузии 100 мг/м<sup>2</sup>, на 1-е и 2-е сут

+

Винкристин в/в капельно 1 мг/м<sup>2</sup>, на 8-е сут

+

<sup>1</sup> Для снижения токсичности метотрексата: Кальция фолинат в/м 0,1 мг/кг через каждые 24 ч после введения метотрексата.

<sup>2</sup> Для снижения токсичности метотрексата: Кальция фолинат в/м или внутрь 15 мг через 24, 36, 48 и 60 ч после введения метотрексата.

+ Циклофосфамид в/в капельно в виде 30-минутной инфузии 600 мг/м<sup>2</sup>, на 8-е сут  
(повторные курсы проводят через 1 неделю после окончания предыдущего)

или

Блеомицин в/в капельно или в/м 30 мг 1 р/нед, 12 нед

+ Цисплатин в/в капельно 20 мг 1 р/сут, 5 сут

+ Этопозид в/в капельно 100 мг/м<sup>2</sup> 1 р/сут, 5 сут  
(курсы повторяют каждые 3 недели)

или

Винбластин в/в капельно 7 мг/м<sup>2</sup>, на 1-е сут

+ Ифосфамид<sup>1</sup> в/в капельно 1,2 г/м<sup>2</sup> 1 р/сут, 5 сут

+ Цисплатин в/в капельно 20 мг/м<sup>2</sup> 1 р/сут, 5 сут  
(курсы повторяют каждые 3—4 недели)

или

Блеомицин в/в или в/м 30 мг 1 р/нед, 12 нед

+ Винбластин в/в 0,2—0,3 мг/кг, на 1-е и 2-е сут

+ Цисплатин в/в капельно 20 мг/м<sup>2</sup> 1 р/сут, 5 сут или 100 мг/м<sup>2</sup> на 1-е сут  
(курсы повторяют каждые 3 недели).

В случае появления осложнений (см. «Осложнения и побочные эффекты лечения») лечение следует прервать и возобновить его только через 2—3 дня после исчезновения проявлений.

<sup>1</sup> Для предупреждения лекарственного цистита лечение ифосфамидом проводят на фоне в/в введения месны:

Месна в/в струйно 120 мг/м<sup>2</sup> до введения ифосфамида, затем 1,2 г/м<sup>2</sup> 1 р/сут, 5 сут.

## Трофобластическая опухоль плацентарной площадки

Опухоль устойчива к химиотерапии. Основным методом лечения является хирургический.

## Оценка эффективности лечения

Критерии излеченности ТБ:

- восстановление менструального цикла;
- уменьшение размеров матки до нормальных;
- нормализация содержания в сыворотке крови β-ХГ и ТБГ.

В течение 2 лет после перенесенного ПЗ женщина систематически должна обследоваться гинекологом с периодическим определением в моче и сыворотке крови содержания β-ХГ (1 раз в 2 недели до нормализации показателей и в последующем каждые 6 недель в первые полгода, затем каждые 6 недель в последующие полгода).

Обязательным является ведение дневника менструаций для оценки особенностей менструальной функции.

При **хориокарциноме** после окончания химиотерапии в течение 2 лет осуществляют регулярное наблюдение за пациенткой, которое включает:

- ведение дневника менструаций;
- гинекологическое исследование и осмотр молочных желез ежемесячно на 1-м году, один раз в 3 месяца на 2-м году, 1 раз в 4 месяца на 3-м году и 2 раза в год на 4-м и 5-м году, затем 1 раз в год;
- УЗИ малого таза и рентгенография легких 1 раз в 2 месяца на 1-м году и далее 1 раз в год;
- ежемесячное определение β-ХГ на 1-м году, 1 раз в 3 месяца на 2-м году, 1 раз в 4 месяца на 3-м году и 2 раза в год на 4-м и 5-м году, затем 1 раз в год.

Обязательна гормональная контрацепция в течение 2 лет.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты химиотерапии:

- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- стоматит;
- гастрит;
- энтероколит;
- кожная сыпь.

## Ошибки и необоснованные назначения

Основным методом лечения больных трофобластическими опухолями является химиотерапия. Однако в клинической практике при этой патологии нередко производятся необоснованные хирургические вмешательства, обусловленные постановкой неверного диагноза (подслизистая миома матки, внематочная беременность).

## Прогноз

Прогноз при ПЗ серьезен из-за опасности развития хориокарциномы. Женщине следует предохраняться от беременности в течение года. Повышение содержания  $\beta$ -ХГ в течение 2 лет после перенесенного ПЗ указывает на необходимость тщательного обследования для исключения хориокарциномы.

Частота излечения пациенток с хориокарциномой при I стадии составляет 96,7%, при II стадии — 85,7%, при III стадии — 52,6% и при IV стадии — 7,1%.

При хориокарциноме излеченным женщинам репродуктивного возраста с сохраненной маткой разрешается беременеть через 2 года, причем беременность может закончиться родами с последующим нормальным развитием детей.

## Литература

1. Меццержакова Л.А., Козаченко В.П. Трофобластическая болезнь: новый взгляд на лечение и мониторинг. *Современная онкология*, 2002; 4: 168—171.
2. Толокнов Б.О., Лактионов К.П., Гарин А.М. и др. Хориокарцинома матки (классификация, диагностика, лечение, прогноз). М., 2000.
3. Escobar P.F., Lurain J.R., Singh D.K., Bozorgi K., et al. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2003; 91 (3): 552—557.
4. Khan F., Everard J., Ahmed S., et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects. *Br. J. Cancer.* 2003; 89 (12): 2197—2201.
5. Van der Houwen C., Rietbroek R.C., Lok C.A., et al. Feasibility of central coordinated EMA/CO for gestational trophoblastic disease in the Netherlands. *BJOG* 2004; 111 (2): 143—147.

# Глава 57. Бесплодие

<b>Бесплодие, обусловленное ановуляцией</b> .....	782
Гонадотропная недостаточность .....	783
Синдром поликистозных яичников .....	787
Яичниковая недостаточность .....	793
<b>Трубно-перитонеальное бесплодие</b> .....	797
<b>Нарушение репродуктивной функции при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников</b> .....	803

**Женское бесплодие** — неспособность женщины к зачатию в детородном возрасте.

Бесплодным принято считать брак, в котором при регулярной половой жизни и в отсутствие контрацепции в течение 1 года не наступает беременность.

Женское бесплодие наблюдается, по мнению разных авторов, в 40—60% случаев бесплодного брака.

Различают **первичное бесплодие**, при котором с самого начала половой жизни ни разу не было беременности, и **вторичное** — после предшествовавших одной или нескольких беременностей (роды, аборты, внематочная беременность) в последующие годы беременность не наступает.

Кроме того, принято выделять **абсолютное женское бесплодие**, связанное с необратимыми патологическими изменениями в половых органах, исключающими всякую возможность зачатия, и **относительное**, причину которого можно устранить.

**Причины, вызывающие первичное бесплодие:**

- недоразвитие половых органов (инфантилизм), аномалии их развития и сопутствующие им различные гормональные нарушения;
- неправильное положение матки, создающее неблагоприятные для зачатия механические препятствия;
- функциональная недостаточность половых желез, проявляющаяся различными нарушениями менструального цикла.

**Причины, вызывающие вторичное бесплодие:**

- воспалительные заболевания половых органов (сальпингоофорит, эндоцервицит, вагинит);
- ЗППП (гонорея, трихомониаз, хламидиоз, микоплазмоз, герпетическая и цитомегаловирусная инфекции);
- осложнения после абортов;
- опухоли половых органов, эндометриоз;
- повреждения промежности, послеоперационные осложнения;
- эндокринные заболевания;
- общие истощающие заболевания и хронические интоксикации (алкоголь, наркотики, никотин, производственные вредности и др.);
- ионизирующее излучение, радиация;
- неполноценное питание;
- биологическая несовместимость (иммунологическое бесплодие).

В данной главе будут подробно рассмотрены некоторые формы женского бесплодия.



## Бесплодие, обусловленное ановуляцией

Гонадотропная недостаточность .....	783
Синдром поликистозных яичников .....	787
Яичниковая недостаточность .....	793

**Ановуляторное (эндокринное) женское бесплодие — нарушение репродуктивной функции женщины, вызванное отсутствием нормального фолликулогенеза в яичниках и овуляции.**

В структуре бесплодного брака ановуляторное женское бесплодие выявляется в 30—40% случаев.

Ановуляторное бесплодие характеризуется полиморфностью клинических и лабораторных проявлений. Однако существует единственный признак, объединяющий все формы эндокринного бесплодия, — ановуляция.

Механизм формирования ановуляции един — нарушение реализации прямых и обратных связей в системе гипоталамус — гипофиз — яичники, а причинами ее являются повреждения на различных уровнях репродуктивной системы и нарушение функции других эндокринных желез.

Выделяют следующие **формы эндокринного бесплодия**:

- гонадотропная недостаточность;
- синдром поликистозных яичников;
- яичниковая недостаточность;
- гиперпролактинемия.

**Диагностика** эндокринных форм бесплодия не может быть осуществлена без определения концентраций гормонов в сыворотке крови пациентки; при некоторых формах эндокринных нарушений проводят углубленное гормональное исследование с помощью диагностических проб.

**Общий принцип лечения** эндокринного женского бесплодия заключается в обеспечении процесса овуляции. С этой целью применяют различные гормональные и негормональные ЛС, причем одни из них используют на подготовительных этапах, другие — непосредственно в процессе индукции овуляции.

# Гонадотропная недостаточность

## Указатель описаний ЛС

### Агонисты ГнРГ

Трипторелин  
*Диферелин* .....951

### Гестагены

Дидрогестерон  
*Дюфастон* .....953  
 Норэтистерон  
 Прогестерон  
*Утрожестан* .....1035

### Гонадотропины

Гонадотропин хорионический  
 Менотропины

### Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/дидрогестерон  
*Фемостон* .....1040  
 Эстрадиол/  
 медроксипрогестерон  
 Эстрадиол/норгестрел

### Эстрогены

Эстрадиол  
*Климара* .....970  
 Эстрадиола валерат  
 Этинилэстрадиол

Гонадотропная недостаточность — форма ановуляторного бесплодия, характеризующаяся повреждениями в центральных звеньях репродуктивной системы, заключающимися в снижении секреции гонадотропных гормонов.

## Эпидемиология

Гонадотропная недостаточность встречается у 15—20% женщин с аменореей.

## Классификация

Различают следующие формы гонадотропной недостаточности:

- гипоталамическая;
- гипофизарная.

## Этиология и патогенез

Изменения функции гипоталамуса могут быть вызваны нарушениями в обмене нейромедиаторов, обусловленными:

- стрессом (психогенная аменорея);
- резким снижением массы тела;
- нейроинфекцией и т.д.

На этом фоне нарушается пульсирующая секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом, при этом чувствительность гонадотрофов аденогипофиза к гонадолиберину не нарушена. Основная причина гипофизарной формы гонадотропной недостаточности — генетические мутации, приводящие к снижению чувствительности рецепторов гонадотрофов к ГнРГ.

Снижение секреции гонадотропинов аденогипофизом наблюдается также при генетически обусловленном синдроме Кальмана и синдроме Шихана — поражении гипофиза вследствие патологических родов (кровотечение, сепсис).

Снижение секреции гонадотропных гормонов приводит к отсутствию роста фолликулов в яичниках.

## Клинические признаки и симптомы

Для пациенток с гонадотропной недостаточностью характерна аменорея:

- первичная — 70% случаев;
- вторичная — 30% случаев (более характерна для гипоталамической формы).

Отсутствие эстрогенного влияния на организм женщины вызывает характерные особенности фенотипа: евнухоидное телосложение — высокий рост, длинные конечности, скудное оволосение на лобке и в подмышечных впадинах, гипоплазия молочных желез, половых губ, уменьшение размеров матки и яичников.

Выраженность клинической симптоматики зависит от степени гонадотропной недостаточности.

Для синдрома Кальмана, помимо перечисленных симптомов, характерно нарушение обоняния — anosmia.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании данных гормонального исследования.

Характерно низкое содержание в сыворотке крови лютеинизирующего гормона (ЛГ) — менее 5 МЕ/л, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) — менее 3 МЕ/л и эстрадиола — менее 100 пмоль/л при нормальных концентрациях остальных гормонов.

В зависимости от результатов гормонального исследования выделяют следующие степени тяжести гонадотропной недостаточности:

- легкая (ЛГ 3—5 МЕ/л, ФСГ 1,75—3 МЕ/л, эстрадиол 50—70 пмоль/л);
- средняя (ЛГ 1,5—3 МЕ/л, ФСГ 1—1,75 МЕ/л, эстрадиол 30—50 пмоль/л);
- тяжелая (ЛГ менее 1,5 МЕ/л, ФСГ менее 1 МЕ/л, эстрадиол менее 30 пмоль/л).

**Рекомендуемые дополнительные методы обследования:**

- липидограмма;
- УЗИ органов малого таза (для определения степени гипоплазии матки и яичников);

- исследование минеральной плотности костной ткани (для выявления и профилактики возможных системных нарушений на фоне длительной гипоэстрогении);
- исследование спермограммы супруга и проходимости маточных труб у пациентки — для исключения других факторов бесплодия.

## Дифференциальный диагноз

Для дифференциальной диагностики гипоталамической и гипофизарной форм гонадотропной недостаточности используют **пробу с агонистом ГнРГ**:

■ | Трипторелин в/в 100 мкг, однократно.

**Проба считается положительной**, если в ответ на введение ЛС на 30—45-й минуте исследования отмечается увеличение концентраций ЛГ и ФСГ не менее чем в 3 раза.

**При отрицательной пробе** диагностируется гипофизарная форма недостаточности, положительная свидетельствует о сохранной функции гипофиза и поражении гипоталамических структур.

## Клинические рекомендации

Лечение бесплодия при гонадотропной недостаточности складывается из двух этапов:

- подготовительный этап;
- индукция овуляции.

### Подготовительный этап

На подготовительном этапе проводят циклическую заместительную гормональную терапию (ЗГТ) с целью формирования женского фенотипа, увеличения размеров матки, роста эндометрия, формирования рецепторного аппарата в органах-мишенях, что повышает эффективность последующей стимуляции овуляции.

#### ЛС выбора:

■ | Эстрадиол внутрь 2 мг 1—2 р/сут, с 3—5-го дня менструальноподобной реакции, 15 сут *или*

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
1—2 р/сут, с 3—5-го дня менструально-  
подобной реакции, 15 сут **или**  
Этинилэстрадиол внутрь 50 мкг  
1—2 р/сут, с 3—5-го дня менстру-  
альноподобной реакции, 15 сут.

**Затем:**

Дидрогестерон внутрь 10 мг  
1—2 р/сут, 10 сут **или**  
Норэтистерон внутрь 5 мг 1—2 р/сут,  
10 сут **или**  
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут,  
**или** во влагалище 100 мг 2—3 р/сут,  
**или** в/м 1 мл 2,5% р-ра 1 р/сут,  
10 сут.

**Альтернативные ЛС:**

Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиол/дидрогестерон 2 мг/10 мг  
1 р/сут, 14 сут

**или**<sup>1</sup>

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
1 р/сут, 70 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогес-  
терон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут,  
14 сут

+

(после окончания курса)

Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут

**или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/норгестрел  
внутри 2 мг/500 мкг 1 р/сут,  
10 сут.

Затем перерыв 7 суток.

Предпочтительно применение натур-  
альных эстрогенов (эстрадиол, эстради-  
ола валерат) и гестагенов (дидрогестерон,  
прогестерон).

Продолжительность подготовительной  
терапии зависит от выраженности гипо-  
гонадизма и составляет 3—12 месяцев.

<sup>1</sup>Применяется при выраженной гипоплазии  
половых органов.

**Индукция овуляции**

После завершения первого этапа прово-  
дят индукцию овуляции, основные прин-  
ципы которой — адекватный выбор ЛС и  
его начальной дозы и тщательный клини-  
ко-лабораторный контроль стимулиро-  
ванного цикла.

**ЛС выбора** на этом этапе являются ме-  
нотропины:

Менотропины в/м 150—300 МЕ

1 р/сут, в одно и то же время суток,  
с 3—5-го дня менструальноподобной  
реакции.

Начальная доза зависит от выраженно-  
сти гонадотропной недостаточности.

Адекватность дозы оценивается по ди-  
намике роста фолликулов (в норме  
2 мм/сут). При медленном росте фоллику-  
лов дозу повышают на 75 МЕ, при слиш-  
ком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Введение ЛС продолжают до образова-  
ния зрелых фолликулов диаметром 18—  
20 мм, затем:

Гонадотропин хорионический в/м  
10 000 ЕД, однократно.

После констатации овуляции проводят  
поддержку лютеиновой фазы цикла.

**ЛС выбора:**

Дидрогестерон внутрь 10 мг

1—3 р/сут, 10—12 сут **или**

Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут,  
**или** во влагалище 100 мг 2—3 р/сут,  
**или** в/м 1 мл 2,5% р-ра 1 р/сут,  
10—12 сут.

**Альтернативные ЛС** (в отсутствие син-  
дрома гиперстимуляции яичников (СГЯ):

Гонадотропин хорионический в/м  
1500—2500 ЕД 1 р/сут на 3-й, 5-й и  
7-й дни лютеиновой фазы.

При неэффективности 1-го курса воз-  
можно проведение повторных курсов ин-  
дукции овуляции в отсутствие кист в яич-  
никах.

**Альтернативной схемой индукции  
овуляции** является применение **агонис-  
тов ГнРГ** (эффективны только при гипо-  
таламической форме), которые вводят  
в/в с 3—5-го дня менструальноподобной  
реакции 20—30 дней в пульсирующем ре-  
жиме (1 доза в течение 1 мин через каж-  
дые 89 мин) при помощи специального ап-  
парата.

При неэффективности 1-го курса возможно проведение повторных курсов индукции овуляции в отсутствие кист в яичниках.

---

### Оценка эффективности лечения

---

Критерий эффективности лечения — наступление беременности.

---

### Осложнения и побочные эффекты лечения

---

При применении ЛС для стимуляции овуляции возможно развитие такого осложнения, как СГЯ. В первые 2—3 дня после отмены или на фоне применения гонадотропинов яичники увеличиваются в 3—5 раз. В их ткани образуются множественные фолликулярные кисты и кисты желтых тел с геморрагическим содержимым, происходит резкий отек стромы, возможны надрывы и разрывы белочной оболочки.

#### Клинические проявления СГЯ:

- тошнота;
- рвота;
- боли внизу живота;

- слабость;
- в тяжелых случаях в брюшной, плевральной полостях и даже в полости перикарда скапливается жидкость, наблюдается анурия.

---

### Ошибки и необоснованные назначения

---

Использование при гонадотропной недостаточности для индукции овуляции антиэстрогенов нецелесообразно.

---

### Прогноз

---

Эффективность лечения зависит от степени гонадотропной недостаточности, возраста женщины, адекватности подготовительной терапии.

При гипофизарной форме гонадотропной недостаточности индукция овуляции менотропинами приводит к наступлению беременности у 70—90% женщин.

При гипоталамической форме индукция овуляции менотропинами эффективна у 70% женщин, индукция пульсирующим введением агониста ГнРГ — у 70—80% женщин.

# Синдром поликистозных яичников

## Указатель описаний ЛС

### Агонисты ГнРГ

Бусерелин	
Лейпрорелин	
Люкрин депо	.....983
Трипторелин	
Диферелин	.....951

### Антагонисты ГнРГ

Ганиреликс  
Цетрореликс

### Антиэстрогены

Кломифен

### Гестагены

Дидрогестерон	
Дюфастон	.....953
Прогестерон	
Утрожестан	.....1035

### Гипогликемические ЛС

Метформин

### ГКС

Дексаметазон  
Метилпреднизолон  
Преднизолон

### Гонадотропины

Гонадотропин хорионический  
Менотропины  
Урофоллитропин  
Фоллитропин альфа

### Ингибиторы

кишечной липазы

Орлистат

### КПК

Этинилэстрадиол/диеногест	
Жанин	.....955
Этинилэстрадиол/ципротерон	
Диане-35	.....950

### Противосудорожные ЛС

Карбамазепин  
Фенитоин

### Эстрогены

Эстрадиол	
Климара	.....970
Этинилэстрадиол	

**Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)** — мультифакторная гетерогенная патология, характеризующаяся нарушениями менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, кистозными изменениями яичников и бесплодием.

## Эпидемиология

СПКЯ — довольно распространенное гинекологическое заболевание. У женщин репродуктивного возраста СПКЯ встречается в 8—15% случаев, среди всех причин бесплодия это заболевание выявляют в 20—22%, при эндокринном бесплодии — в 50—60%.

## Классификация

Условно можно выделить следующие **формы СПКЯ**:

- центрального происхождения;
- надпочечникового происхождения;
- яичникового происхождения.

## Этиология и патогенез

Этиология СПКЯ до настоящего времени остается предметом научной дискуссии. Предполагают наличие генетически обусловленных дефектов, вызывающих нарушения функции в различных звеньях системы гипоталамус — гипофиз — яичники — надпочечники.

Так, известны генетические мутации, приводящие к повреждению рецептора инсулина, следствием чего является развитие СПКЯ на фоне инсулинорезистентности.

Мутация гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазу, приводит к развитию вторичного СПКЯ на фоне надпочечниковой гиперандрогении.

**Провоцирующими факторами**, приводящими к реализации генетических дефектов, могут быть:

- стресс;
- хроническая инфекция;
- ожирение.

Патогенез СПКЯ остается неясным, несмотря на большое количество исследований в этой области.

Ведущей является центральная теория патогенеза, согласно которой патологическое состояние

объясняется нарушениями пульсирующего ритма выделения ГнРГ и, как следствие, количественными изменениями секреции гонадотропных гормонов: ЛГ и ФСГ.

В ряде исследований убедительно доказано, что определенную роль в патогенезе СПКЯ играет инсулинорезистентность и, как следствие, гиперинсулинемия, приводящая к усилению продукции яичниковых андрогенов.

Длительно существующая дисфункция коркового вещества надпочечников, обусловленная генетическими мутациями, также может способствовать нарушению центральной регуляции функции яичников и приводить к развитию вторичного СПКЯ.

Таким образом, кистозные изменения яичников являются симптомом, который всегда сопутствует нарушению деятельности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Можно выделить следующие **последовательные звенья патогенеза СПКЯ**:

- нарушение функциональной активности периферической железы — яичника, надпочечника или деятельности центральных структур;
- нарушение циклической секреции ГнРГ;
- нарушение секреции гонадотропных гормонов гипофиза;
- нарушение фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках;
- усугубление дисфункции гипоталамо-гипофизарных структур.

Вследствие этого процесса разрушаются механизмы реализации прямых и обратных связей в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, фолликулярный аппарат яичников подвергается воздействию асинхронных выбросов гонадотропинов, в результате чего стимулируется рост множества фолликулов, находящихся на разных стадиях развития и обладающих различной чувствительностью к гонадотропинам.

Часть фолликулов атрезирована, часть — лютеинизируется под воздействием ЛГ, яичники кистозно изменяются, капсула их утолщается.

## Клинические признаки и симптомы

Для СПКЯ характерен полиморфизм клинических и лабораторных признаков.

Наиболее часто встречается сочетание следующих симптомов:

- нарушение менструального цикла:
  - олигоменорея;
  - дисфункциональные маточные кровотечения;
  - вторичная аменорея;
- ановуляция;
- бесплодие;
- гирсутизм;
- нарушение жирового обмена.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обязательно проводится **гормональное исследование**: на 3—5-й день менструальноподобной реакции исследуют уровни в крови ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона, надпочечниковых андрогенов — дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), 17-оксипрогестерона.

Для СПКЯ характерны индекс ЛГ/ФСГ более 2,5—3 за счет повышения уровня ЛГ, гиперандрогенемия.

При **УЗИ** определяются увеличенные яичники, множество кист диаметром 8—10 мм, уплотнение стромы, утолщение капсулы.

**Измерение индекса массы тела** и отношения окружности талии к окружности бедер (в норме 0,8 и менее) проводят для выявления инсулинорезистентности.

Дополнительно при подозрении на инсулинорезистентность проводят **тест на толерантность к глюкозе** с определением уровней инсулина и глюкозы до нагрузки и после нее.

**При подозрении на надпочечниковое происхождение СПКЯ** рекомендуется:

- генетическая консультация;
- HLA-генотипирование;
- обследование супруга для исключения носительства мутации гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазу, и выявление риска рождения ребен-

ка, большого адреногенитальным синдромом.

Для исключения других факторов бесплодия показано:

- исследование проходимости маточных труб;
- исследование спермограммы супруга.

С целью дифференциальной диагностики источника гиперандрогении проводят пробу с адренокортикотропным гормоном (АКТГ), для выявления центральных нарушений — пробу с дифенином.

Пробу с АКТГ проводят для дифференциальной диагностики с гиперандрогенией, вызванной мутацией гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазу в надпочечниках (диагностика стертых и латентных форм адреногенитального синдрома):

■ Тетракозактид в/м 1 мг, однократно.

До введения ЛС и через 9 ч в сыворотке крови определяют уровень кортизола и 17-оксипрогестерона, по специальной формуле вычисляют коэффициент, значения которого не должны превышать 0,069. При отрицательной пробе пациент не является носителем мутации гена 21-гидроксилазы.

Пробу с фенитоином проводят для выявления центральных форм поликистоза яичников и определения возможности лечения с помощью ЛС нейромедиаторного действия:

■ Фенитоин внутрь 0,117 г 3 р/сут, 3 сут.

Уровень ЛГ и тестостерона определяют до приема фенитоина и после окончания приема. Проба считается положительной, если происходит снижение уровня ЛГ и тестостерона.

## Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику СПКЯ с другими заболеваниями, при которых имеются нарушение менструального цикла, гиперандрогения и бесплодие, — адреногенитальным синдромом, опухолями надпочечников и яичников, синдромом Иценко—Кушинга.

## Клинические рекомендации

Лечение бесплодия при СПКЯ проводят в 2 этапа:

- первый этап — подготовительный;
- второй этап — стимуляция овуляции.

### Подготовительный этап

Схемы подготовительной терапии зависят от клинико-патогенетической формы СПКЯ.

При СПКЯ и ожирении показаны ЛС, способствующие снижению инсулинорезистентности.

#### ЛС выбора:

■ Метформин внутрь 500 мг 3 р/сут, 3–6 мес.

#### Альтернативные ЛС:

■ Орлистат внутрь 120 мг 3 р/сут, 3–6 мес.

При яичниковой форме СПКЯ и высоком уровне ЛГ применяют ЛС, способствующие снижению чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы до полного подавления функции яичников (уровень эстрадиола в сыворотке крови менее 70 пмоль/л).

#### ЛС выбора:

■ Бусерелин, спрей, 150 мкг в каждую ноздрю 3 р/сут с 21-го или 2-го дня менструального цикла, 1–3 мес **или**

■ Лейпрорелин п/к 3,75 мг 1 раз в 28 сут с 21-го или 2-го дня менструального цикла, 1–3 мес **или**

■ Трипторелин п/к 3,75 мг 1 раз в 28 сут или 0,1 мг 1 р/сут с 21-го или 2-го дня менструального цикла, 1–3 мес.

#### Альтернативные ЛС:

■ Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3–6 мес **или**

■ Этинилэстрадиол/ципротерон внутрь 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3–6 мес.

Принципиального значения применение агонистов ГнРГ с 21-го или 2-го дня цикла не имеет, однако 1-я схема предпочтительнее, т.к. при ее использовании не образуются кисты яичников. При назначении со 2-го дня цикла фаза активации,



предшествующая фазе подавления, в механизме действия агониста ГнРГ совпадает с фолликулиновой фазой цикла и может вызвать образование кист в яичниках.

**При надпочечниковой форме СПКЯ** показано назначение ГКС:

Дексаметазон *внутри* 0,25—1 мг  
1 р/сут, 3—6 мес **или**  
Метилпреднизолон *внутри* 2—8 мг  
1 р/сут, 3—6 мес **или**  
Преднизолон *внутри* 2,5—10 мг 1 р/сут,  
3—6 мес.

**При центральной форме СПКЯ** применяют противосудорожные ЛС.

**ЛС выбора:**

Фенитоин *внутри* 0,117 г 1—2 р/сут,  
3—6 мес.

**Альтернативные ЛС:**

Карбамазепин *внутри* 100 мг 2 р/сут,  
3—6 мес.

**Индукция овуляции**

На втором этапе проводят индукцию овуляции.

ЛС и схемы их введения определяют с учетом клинико-лабораторных характеристик пациенток. Во время индукции овуляции проводят тщательное наблюдение за стимулированным циклом с использованием УЗИ и гормонального профиля.

**Индукция овуляции кломифеном** показана при недлительном анамнезе заболевания у молодых женщин с достаточным уровнем эстрогенов (эстрадиол сыворотки крови 150 пмоль/л и более) и невысоких значениях ЛГ (15 МЕ/л и менее):

Кломифен *внутри* 100 мг 1 р/сут,  
в одно и то же время суток, с 5-го  
по 9-й день менструального цикла.

Контрольное УЗИ проводят на 10-й день цикла, оценивают диаметр доминантного фолликула и толщину эндометрия. В дальнейшем УЗИ проводят через день, при размере лидирующего фолликула более 16 мм — ежедневно.

**Альтернативные ЛС** (при выраженном антиэстрогенном эффекте):

Кломифен *внутри* 100 мг 1 р/сут,  
в одно и то же время суток, с 5-го  
по 9-й день менструального цикла

+

Эстрадиол *внутри* 2 мг 2 р/сут с 10-го по  
15-й день менструального цикла **или**  
Этинилэстрадиол *внутри* 50 мкг  
2 р/сут с 10-го по 15-й день менструального цикла

или

Кломифен *внутри* 100 мг 1 р/сут,  
в одно и то же время суток, с 3-го  
по 7-й день менструального цикла

+

Менотропины в/м 75—150 МЕ 1 р/сут,  
в одно и то же время суток, с 7—  
8-го дня менструального цикла **или**  
Фоллитропин альфа в/м 75—150 МЕ  
1 р/сут, в одно и то же время суток,  
с 7—8-го дня менструального цикла.

**Стимуляция овуляции гонадотропинами** показана в отсутствие адекватного фолликулогенеза после стимуляции кломифеном, при наличии выраженного периферического антиэстрогенного эффекта, недостаточной эстрогенной насыщенности. Может проводиться как у молодых пациенток, так и у женщин в позднем репродуктивном возрасте.

**ЛС выбора:**

Менотропины в/м 150—225 МЕ  
1 р/сут, в одно и то же время суток,  
с 3—5-го дня менструального цикла,  
7—15 сут **или**

Урофоллитропин в/м 150—225 МЕ  
1 р/сут, в одно и то же время суток,  
с 3—5-го дня менструального цикла,  
7—15 сут.

**Альтернативные ЛС** (при высоком риске СГЯ):

Фоллитропин альфа в/м 100—150 МЕ,  
в одно и то же время суток, 1 р/сут  
с 3—5-го дня менструального цикла,  
7—15 сут.

**Индукция овуляции гонадотропинами с применением агонистов ГнРГ** показана при СПКЯ с высоким уровнем ЛГ в сыворотке крови (более 15 МЕ/л).

**ЛС выбора:**

Бусерелин, спрей, 150 мкг в каждую ноздрю 3 р/сут с 21-го дня менструального цикла **или**

Лейпрорелин п/к 3,75 мг однократно на 21-й день менструального цикла **или**

Трипторелин п/к 3,75 мг однократно на 21-й день менструального цикла или 0,1 мг 1 р/сут с 21-го дня менструального цикла

+

Менотропины в/м 225—300 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, со 2—3-го дня последующего менструального цикла.

**Альтернативные ЛС** (при высоком риске СГЯ):

Менотропины в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, со 2—3-го дня менструального цикла **или**  
Фоллитропин альфа в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, со 2—3-го дня менструального цикла

+

Ганиреликс п/к 0,25 мг 1 р/сут с 5—7-го дня применения гонадотропинов (при достижении доминантным фолликулом размеров 13—14 мм) **или**

Цетрореликс п/к 0,25 мг 1 р/сут с 5—7-го дня применения гонадотропинов (при достижении доминантным фолликулом размеров 13—14 мм).

Индукция овуляции также показана пациентам позднего репродуктивного возраста (при слабом ответе яичников на гонадотропные ЛС).

**ЛС выбора:**

Менотропины в/м 225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла

+

Трипторелин п/к 0,1 мг 1 р/сут со 2-го дня менструального цикла.

**Альтернативные ЛС:**

Трипторелин п/к 0,1 мг 1 р/сут со 2-го дня менструального цикла

+

Фоллитропин альфа в/м 200—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла.

Во всех схемах с применением гонадотропинов адекватность дозы последних оценивают по динамике роста фолликулов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов дозу увеличивают на 75 МЕ, при слишком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Во всех схемах при наличии зрелого фолликула диаметром 18—20 мм, толщины эндометрия не менее 8 мм терапию прекращают, назначают:

Гонадотропин хорионический в/м 10 000 ЕД, однократно.

После констатации овуляции проводят поддержку лютеиновой фазы цикла.

**ЛС выбора:**

Дидрогестерон внутрь 10 мг 1—3 р/сут, 10—12 сут **или**  
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут, или во влагалище 100 мг 2—3 р/сут, или в/м 1 мл 25% р-ра 1 р/сут, 10—12 сут.

**Альтернативные ЛС** (в отсутствие СГЯ):

Гонадотропин хорионический в/м 1500—2500 ЕД 1 р/сут на 3-й, 5-й и 7-й дни лютеиновой фазы.

## Оценка эффективности лечения

Наступление беременности.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении **кломифена** у большинства пациенток развивается периферический антиэстрогенный эффект, заключающийся в отставании роста эндометрия от роста фолликула и снижении количества цервикальной слизи.

При применении **гонадотропинов**, особенно менотропинов, возможно развитие СГЯ.

Назначение **агонистов ГнРГ** повышает риск развития СГЯ, также могут отмечаться симптомы дефицита эстрогенов — приливы, сухость кожи и слизистых оболочек.

## Ошибки и необоснованные назначения

Не допускается проведение индукции овуляции любыми ЛС без ультразвукового мониторинга.

Нецелесообразно начинать индукцию овуляции при наличии кистозных образо-

ваний в яичниках диаметром более 15 мм, толщине эндометрия более 5 мм.

**Индукция овуляции кломифеном не показана в следующих ситуациях:**

- при гипоэстрогении (уровень эстрадиола в сыворотке крови менее 150 пмоль/л);
- после предварительной подготовки агонистами ГнРГ (в результате снижения чувствительности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы развивается гипоэстрогения);
- женщинам старшего репродуктивного возраста при длительном анамнезе заболевания и высоком уровне ЛГ в сыворотке крови (более 15 МЕ/л).

Нецелесообразно увеличивать дозу кломифена до 150 мг/сут при проведении повторных курсов стимуляции, т.к. при этом усиливается негативный периферический антиэстрогенный эффект.

Не рекомендуется проводить подряд более 3 курсов стимуляции кломифеном, при неэффективности лечения необходимо применять гонадотропины.

Нерационально проводить индукцию овуляции менотропинами без включения в схемы агонистов ГнРГ при высоких уровнях ЛГ (более 15 МЕ/л), т.к. образуются «паразитарные» пики ЛГ, приводящие к лютеинизации неовулирующих фолликулов.

Не рекомендуется проводить длительную подготовку агонистами ГнРГ перед индукцией овуляции у женщин старше 35 лет из-за риска гиперторможения репродуктивной системы.

Нецелесообразно применять схемы с агонистами ГнРГ при высоком риске развития СГЯ.

При возникновении СГЯ не показана поддержка лютеиновой фазы цикла менотропинами.

## Прогноз

Эффективность лечения бесплодия при СПКЯ зависит от:

- клинико-гормональных особенностей течения заболевания;
- возраста женщины;
- адекватности подготовительной терапии;
- правильности подбора схемы индукции овуляции.

У 30% молодых женщин с недлительным анамнезом заболевания удается достичь наступления беременности после подготовительного лечения без проведения индукции овуляции.

Эффективность стимуляции овуляции **кломифеном** не превышает 30% беременностей на женщину, 40% пациенток с СПКЯ являются кломифенрезистентными.

Применение **менотропина** и **урофоллитропина** позволяет достичь беременности у 45—50% женщин, однако эти ЛС повышают риск развития осложнений индукции овуляции.

Использование **фоллитропина альфа** по сравнению с менотропинами позволяет уменьшить риск развития СГЯ, многоплодной и неразвивающейся беременности в 3 раза.

Наиболее эффективными являются схемы с применением **агонистов ГнРГ**, позволяющие избежать «паразитарных» пиков ЛГ — до 60% беременностей на женщину, однако при использовании этих ЛС отмечается наиболее высокий риск развития осложнений — тяжелые формы СГЯ, многоплодие.

Применение **антагонистов ГнРГ** не менее эффективно, но не сопряжено с высоким риском развития СГЯ.

# Яичниковая недостаточность

## Указатель описаний ЛС

### Гестагены

Дидрогестерон	
<i>Дюфастон</i> . . . . .	.953
Норэтистерон	
Прогестерон	
<i>Утрожестан</i> . . . . .	.1035

### Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/дидрогестерон	
<i>Фемостон</i> . . . . .	.1040
Эстрадиол/ медроксипрогестерон	
Эстрадиол/норгестрел	

### Эстрогены

Эстрадиол	
<i>Климара</i> . . . . .	.970
Эстрадиола валерат	
Этинилэстрадиол	

**Яичниковая недостаточность (гипергонадотропная аменорея)** — форма эндокринного бесплодия, характеризующаяся первичным повреждением яичников, заключающимся в отсутствии у 10% женщин фолликулярного аппарата или нарушении его способности к адекватной реакции на стимуляцию гонадотропинами.

## Эпидемиология

Синдром истощения яичников и синдром резистентности яичников встречается у 10% женщин с аменореей. Дисгенезия гонад встречается в 1 случае на 10—12 тыс. новорожденных.

## Классификация

Выделяют следующие формы яичниковой недостаточности:

- синдром истощения яичников;
- синдром резистентных яичников;
- дисгенезия гонад.

## Этиология и патогенез

**Причинами развития яичниковой недостаточности могут быть:**

- генетические нарушения — синдром Шерешевского—Тернера (дисгенезия гонад) — замещение яичников соединительнотканнкими тяжами, причиной развития которого являются патологические нарушения кариотипа (X0), а также мутация кодирующего функцию рецептора к ФСГ гена, приводящая к резистентности фолликулярного аппарата;
- аутоиммунные процессы (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит и др.), приводящие к появлению антиовариальных антител;
- ятрогенные причины — лучевая терапия, оперативные вмешательства на яичниках, химиотерапия;
- хронические оофориты, особенно туберкулезной этиологии.

Повреждение рецепторного аппарата фолликулов (особенно рецептора к ФСГ) вследствие указанных причин приводит к отсутствию ответа на эндогенные выбросы гонадотропинов, прекращению роста фолликулов, ановуляции, гипоэстрогении, что по принципу обратной

связи вызывает повышенную секрецию гонадотропных гормонов гипофизом.

## Клинические признаки и симптомы

Характерны жалобы на приливы, нарушения менструальной функции по типу олиго- или аменореи, бесплодие.

Аменорея может быть как первичной (при дисгенезии гонад), так и вторичной.

Для пациенток с дисгенезией гонад характерен низкий рост, наличие «стигм» — аркообразное небо, крыловидные складки на шее, широкая грудная клетка (с.м. главу «Задержка полового развития»).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика яичниковой недостаточности основана на данных гормонального исследования:

- высокие уровни гонадотропных гормонов, особенно ФСГ (более 20 МЕ/л);
  - гипоэстрогения (менее 100 пмоль/л).
- При яичниковой недостаточности проба с гестагенами отрицательная, циклическая гормональная проба — положительная.

### Прогестероновая проба:

Дидрогестерон внутрь 20 мг/сут, 14 сут.

Проба считается положительной, если после отмены ЛС возникает менструальноподобное кровотечение.

### Проба с эстрогенами-гестагенами в циклическом режиме:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 2 р/сут (до достижения толщины эндометрия по данным УЗИ 8—10 мм).

Затем добавить дидрогестерон:

Дидрогестерон внутрь 20 мг/сут, 14 сут.

Положительная проба — возникновение менструальноподобного кровотечения после отмены ЛС.

### Рекомендуемые методы обследования:

- УЗИ органов малого таза (отмечается гипоплазия матки, тонкий эндометрий, при дисгенезии гонад — яичники в виде

тяжей, при истощении яичников — гипоплазия яичников, отсутствие фолликулярного аппарата, при резистентных яичниках фолликулярный аппарат сохранен);

- цитогенетическое исследование (при подозрении на дисгенезию гонад);
- липидограмма, исследование минеральной плотности костной ткани (для своевременной профилактики системных нарушений, связанных с дефицитом эстрогенов).

## Клинические рекомендации

При наличии Y-хромосомы в кариотипе необходимо лапароскопическое удаление гонад.

Стимуляция овуляции с целью лечения бесплодия не показана.

Единственным методом достижения беременности является перенос оплодотворенной донорской яйцеклетки в полость матки (донация).

### Донация складывается из 2 этапов:

- подготовительный этап, целью которого является увеличение размеров матки, рост эндометрия, формирование рецепторного аппарата в матке;
- цикл донации.

### Подготовительный этап

На подготовительном этапе показано проведение циклической ЗГТ.

#### ЛС выбора:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1—2 р/сут с 3—5-го дня менструальноподобной реакции, 15 сут **или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1—2 р/сут с 3—5-го дня менструальноподобной реакции, 15 сут **или**

Этинилэстрадиол внутрь 50 мкг 1—2 р/сут с 3—5-го дня менструальноподобной реакции, 15 сут.

#### Затем:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 1—2 р/сут, 10 сут **или**

Норэтистерон внутрь 5 мг 1—2 р/сут, 10 сут **или**

Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут, или во влагалище 100 мг 2—3 р/сут,

или в/м 1 мл 25% р-ра 1 р/сут,  
10 сут.

### Альтернативные ЛС:

Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут

+  
(после окончания курса)

Эстрадиол/дидрогестерон 2 мг/10 мг  
1 р/сут, 14 сут

или<sup>1</sup>

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
1 р/сут, 70 сут

+  
(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон  
внутри 2 мг/20 мг 1 р/сут,  
14 сут

+  
(после окончания курса)

Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
1 р/сут, 11 сут

+  
(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/норгестрел  
внутри 2 мг/500 мкг 1 р/сут,  
10 сут.

Затем перерыв 7 суток.

Предпочтительно применение натуральных эстрогенов (эстрадиол, эстрадиола валерат) и гестагенов (дидрогестерон, прогестерон).

Продолжительность подготовительной терапии зависит от выраженности гипогонадизма и составляет 3—6 месяцев.

### Цикл донации

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут с 1-го по 5-й день менструального цикла **или**  
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
1 р/сут с 1-го по 5-й день менструального цикла

+  
(после окончания курса)

Эстрадиол внутрь 2 мг 2 р/сут с 6-го по 10-й день менструального цикла **или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
2 р/сут с 6-го по 10-й день менструального цикла

+  
(после окончания курса)

Эстрадиол внутрь 2 мг 3 р/сут с 11-го по 15-й день менструального цикла (под контролем УЗИ)

**или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
3 р/сут с 11-го по 15-й день менструального цикла (под контролем УЗИ).

При толщине эндометрия 10—12 мм со дня введения менотропинов донору:

Эстрадиол внутрь 2 мг 3 р/сут **или**  
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
3 р/сут

+

Прогестерон внутрь 100 мг 1 р/сут.

**Со дня получения овоцитов донора:**

Эстрадиол внутрь 2 мг 3—4 р/сут **или**  
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
3—4 р/сут

+

Прогестерон внутрь 100 мг 2 р/сут.

**Со дня переноса эмбрионов в матку** применяют:

Эстрадиол внутрь 2 мг 3—4 р/сут,  
12—14 сут **или**  
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг  
3—4 р/сут, 12—14 сут

+

Прогестерон внутрь 200 мг 2—3 р/сут  
или в/м 1—2 мл 2,5% р-ра 1 р/сут,  
12—14 сут.

При положительном тесте на беременность ЗГТ эстрогенами и гестагенами в прежней дозе продолжают до 12—15-й недели беременности (желательно под контролем уровней эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови). После 15-й недели ЛС постепенно отменяют.

Схемы стимуляции суперовуляции у донора аналогичны тем, которые применяются в циклах индукции овуляции при СПКЯ — «чистые» схемы с менопаузальными и рекомбинантными гонадотропинами, схемы с агонистами и антагонистами ГнРГ. Выбор тактики определяется индивидуально.

<sup>1</sup>Применяется при выраженной гипоплазии половых органов.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность одной попытки цикла донации около 30%.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При приеме **эстрогенов** возможны:

- головная боль, мигрень;
- нагрубание молочных желез;
- диспептические явления;
- повышение массы тела.

При приеме **прогестерона** возможны сонливость, головокружение, при в/м введении ЛС — инфильтраты, абсцесс ягодиц, тромбозомболия, тромбоз флебиты.

## Ошибки и необоснованные назначения

При яичниковой недостаточности применение индукторов овуляции не показано, т.к. поврежден рецепторный аппарат фолликулов и нет ответа как на эндогенные, так и на экзогенно вводимые гонадотропины.

Нецелесообразно использовать на подготовительном этапе КПК.

В связи с отсутствием желтых тел в яичниках не обосновано с целью стимуляции желтых тел проводить гормональную поддержку хорионическим гонадотропином после переноса донорских эмбрионов.

## Прогноз

Эффективность переноса донорских эмбрионов достигает 25—30% на попытку. Эффективность не зависит от причины возникновения яичниковой недостаточности, а определяется возрастом женщины, «качеством» донорских ооцитов и адекватностью подготовки эндометрия к имплантации.

## Литература

1. *Агонисты гонадолиберина: теория и практика: Материалы международного симпозиума. М., 1994.*
2. *Назаренко Т.А. Женское бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции: Автореф. дис. ... д.м.н. 1998.*
3. *Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р. Принципы и схемы стимуляции овуляции при бесплодии, обусловленном нарушением функции гипоталамо-гипофизарной системы. Акуш. гин., 1996; 5: 46—49.*
4. *Репродуктивная эндокринология. Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. В 2 тт. Пер. с англ. М.: Медицина, 1998.*
5. *Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. М.: Медицинское информационное агентство, 2000.*
6. *Эндокринное бесплодие у женщин. Диагностика и лечение. Серия работ под ред. В.И. Кулакова. М., 2000.*

# Трубно-перитонеальное бесплодие

## Указатель описаний ЛС

### Антиэстрогены

Кломифен

### Гестагены

Дидрогестерон

*Дюфастон* .....953

Прогестерон

*Утрожестан* .....1035

### Гонадотропины

Гонадотропин хорионический

Менотропины

Урофоллитропин

Фоллитропин альфа

### Иммуномодуляторы

Аминодиоксотетрагидрофталат-  
зиндион натрия

Полиоксидоний

### Противогрибковые ЛС

Итраконазол

*Румикоз* .....1022

Нистатин

Флуконазол

*Дифлазон* .....952

*Медофлюкон* .....989

*Микосист* .....990

### Противомикробные ЛС

Азитромицин

*Азивок* .....935

*Зитролид* .....958

*Хемомицин* .....1046

Амоксициллин/клавуланат

*Панклав* .....1008

*Ранклав* .....1015

Ампициллин/сульбактам

Доксциклин

*Юнидокс Солютаб* .....1054

Имипенем/циластатин

Меропенем

Метронидазол

Офлоксацин

*Заноцин* .....957

*Заноцин ОД* .....957

Рокситромицин

*Роксид* .....1021

Цефазолин

Цефепим

Цефоперазон

Цефотаксим

Цефуроксим

Трубно-перитонеальное бесплодие — бесплодие, обусловленное морфо-функциональными нарушениями проходимости маточных труб вследствие врожденной патологии или формирования соединительнотканых сращений между висцеральной и париетальной брюшиной малого таза.

## Эпидемиология

Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин занимает ведущее место в структуре бесплодного брака, частота его выявления варьирует от 35 до 60%.

## Классификация

Принято выделять 2 основные формы трубно-перитонеального бесплодия:

- нарушение функции маточных труб:
  - гипертонус;
  - гипотонус;
  - дискоординация;
- органические поражения маточных труб:
  - врожденный стеноз;
  - приобретенная непроходимость;
  - стерилизация.

## Этиология и патогенез

Причины формирования трубно-перитонеального бесплодия:

- перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза;
- внутриматочные манипуляции, в т.ч. искусственные аборты, диагностические выскабливания и т.д.;
- перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости;
- эндометриоз.

Формирование соединительнотканых сращений между висцеральной и париетальной брюшиной малого таза способствует изменению не только анатомического, но и функционального состояния внутренних половых органов и всех органов малого таза. Это приводит к нарушениям механизмов овуляции, восприятия яйцеклетки и ее транспорта. Спаечный процесс в малом тазу может явиться причиной полиорганных



нарушений и пусковым механизмом формирования множества дополнительных факторов женского бесплодия — частичного или полного нарушения проходимости маточных труб, приобретенной патологии матки, шейки матки и яичников, эндометриоза, нейро-эндокринного дисбаланса в виде хронической ановуляции и т.д.

### Клинические признаки и симптомы

Основное клиническое проявление трубно-перитонеального бесплодия — отсутствие беременности при регулярной половой жизни без предохранения.

При выраженном спаечном процессе в малом тазу, эндометриозе и хроническом воспалительном процессе пациенток могут беспокоить:

- периодические боли внизу живота;
- дисменорея;
- нарушение функции кишечника;
- диспареуния.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основные методы обследования в диагностике трубно-перитонеального бесплодия:

- лапароскопия (трансабдоминальная и трансвагинальная);
- гистеросальпингография;
- контрастная эхогистеросальпингоскопия;
- УЗИ органов малого таза.

**Лапароскопия** — наиболее точный метод диагностики трубно-перитонеального бесплодия, который позволяет визуально оценить состояние органов малого таза, проходимость маточных труб, степень распространения спаечного процесса в малом тазу и выявить дополнительную сопутствующую патологию органов малого таза (наружный генитальный эндометриоз, миому матки, кисты яичников и т.д.).

В зависимости от состояния маточных труб, выраженности и локализации спаек

выделяют **4 степени распространения спаечного процесса** (по Hulka и соавт., 1998):

- **I степень** — спайки минимальные, плоскостные, бессосудистые. Маточные трубы проходимы, складчатость слизистой оболочки маточных труб сохранена;
- **II степень** — спайки тонкие, бессосудистые или маловаскуляризованные, более 50% поверхности яичника свободна от спаек. Возможна окклюзия дистального отдела маточной трубы, но фимбриальный отдел и складчатость слизистой оболочки маточных труб сохранены;
- **III степень** — спайки плотные, васкуляризованные, свободно менее 50% поверхности яичника, окклюзия дистального отдела маточной трубы, складчатость эндосальпинкса разрушена;
- **IV степень** — спайки плотные, васкуляризованные, поверхность яичника из-за спаек не видна, маточная труба в виде сактосальпинкса или гидросальпинкса, складчатость слизистой оболочки маточных труб разрушена.

**Гистеросальпингография** — основной метод диагностики патологии полости матки (полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия, внутриматочные синехии, пороки развития, субмукозные миомы матки), который позволяет охарактеризовать состояние слизистой оболочки маточных труб (складчатость, гидросальпинксы, спайки, в т.ч. в ампулярном отделе), сделать предположение (но не достоверно оценить) о наличии перитубарных спаек и характере их распространения. В отсутствие гидросальпинксов больших размеров достоверность результатов составляет 60—80%.

**УЗИ органов малого таза** позволяет выявить гидросальпинксы больших размеров.

### Дифференциальный диагноз

При подозрении на трубно-перитонеальное бесплодие прежде всего необходимо исключить воспалительный процесс специфической этиологии — туберкулез половых органов.

## Клинические рекомендации

Лечение трубно-перитонеального бесплодия складывается из нескольких этапов.

**Первый этап** — эндоскопическая диагностика и хирургическая коррекция патологических изменений органов малого таза.

**Второй этап** — раннее восстановительное лечение с 1—2-х суток после хирургического вмешательства в течение 3—10 дней. Применяют медикаментозные и немедикаментозные **методы лечения**:

- фармакотерапия:
  - антибактериальная терапия;
  - инфузионная терапия (растворы коллоидов и кристаллоидов);
  - иммунокорригирующая терапия;
- немедикаментозное лечение:
  - физиотерапия;
  - эфферентные методы лечения — плазмаферез, эндоваскулярное лазерное облучение крови, озонотерапия крови;
  - фитотерапия;
  - гирудотерапия.

**Третий этап** — отсроченное восстановительное лечение с учетом эндоскопического диагноза и результатов патоморфологического исследования эндометрия (продолжительность 1—3 месяца). Применяют медикаментозные и немедикаментозные **методы лечения**:

- фармакотерапия:
  - комбинированные пероральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов, гестагенов;
  - гестагены;
  - агонисты ГнРГ;
- немедикаментозное лечение (при хронических рецидивирующих сальпингитах):
  - физиотерапия (методика и число процедур подбирается индивидуально);
  - эфферентные методы лечения.

**Четвертый этап** — дополнительное обследование пациенток после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах путем проведения контрольных гистеросальпингографии, эхогистеросальпингографии или лапароскопии.

При подтверждении проходимости маточных труб пациенткам разрешается половая жизнь без предохранения на фоне ультразвукового мониторинга фолликулогенеза с целью достижения беременности. Продолжительность не более 6 месяцев.

**Пятый этап** — период ожидания наступления беременности: контролируемая индукция овуляции в течение не более 4 циклов. ЛС и схемы их введения определяются с учетом клинико-лабораторных характеристик пациенток.

### Допустимы следующие схемы:

- индукция овуляции кломифеном;
  - стимуляция овуляции гонадотропинами.
- Во время индукции овуляции проводят тщательный ультразвуковой и гормональный мониторинг стимулированного цикла.

В отсутствие наступления спонтанной беременности в течение 6 месяцев или сохраняющемся нарушении проходимости маточных труб при контрольном обследовании на 4-м этапе рекомендуется применение методов вспомогательной репродукции (экстракорпоральное оплодотворение).

### Антибактериальная терапия

Для снижения риска развития послеоперационных осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде рекомендовано в/в введение одной терапевтической дозы антибиотиков широкого спектра действия. Это позволяет снизить риск развития послеоперационных инфекционных осложнений в среднем на 10—30%.

**Неблагоприятное влияние на исход оперативного вмешательства** оказывают следующие факторы:

- наличие хронических очагов инфекции:
  - эрозии шейки матки;
  - хронический эндометрит;
  - сальпингоофорит;
  - ЗППП;
- длительное и травматичное вмешательство;
- большая кровопотеря.

Необходимость продолжения антибактериальной терапии в послеоперационном

периоде зависит от перечисленных выше факторов, а также от осложнений послеоперационного периода (состояния пациентки, температуры тела, результатов клинического исследования крови).

**ЛС выбора:**

Цефазолин в/в или в/м 1—2 г 3 р/сут, 5—10 сут **или**

Цефуроксим в/в или в/м 1,5 г 3 р/сут, 5—10 сут

±

Метронидазол в/в 100 г 3 р/сут, 5—10 сут

или

Цефепим в/в или в/м 1—2 г 2 р/сут **или**

Цефоперазон в/в или в/м 1—2 г 2 р/сут **или**

Цефотаксим в/в или в/м 1—2 г 2 р/сут.

**Альтернативные ЛС:**

Азитромицин внутрь 0,5 г 2 р/сут, 5—10 сут **или**

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 5—10 сут **или**

Ампициллин/сульбактам в/в или в/м 1,5 г 3 р/сут, 5—10 сут **или**

Доксцициклин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 5—10 сут **или**

Имипенем/циластатин в/в или в/м 0,5—1 г 2—3 р/сут, 5—10 сут **или**

Меропенем в/в 0,5—1 г 2—3 р/сут, 5—10 сут **или**

Офлоксацин в/в 0,2 г 2 р/сут, 5—10 сут **или**

Рокситромицин внутрь 0,15 г 2 р/сут, 5—10 сут

±

Метронидазол внутрь 0,25 г 3 р/сут, 5—10 сут.

**При применении антибиотиков обязательно назначение противогрибковых средств:**

Итраконазол внутрь 100 мг 2 р/сут, 5—10 сут **или**

Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 5—10 сут **или**

Флуконазол внутрь 150 мг, однократно.

**Иммуноterapia**

Иммунокорректирующую терапию целесообразно начинать за 1—2 дня до опера-

тивного лечения и продолжать в течение 5—10 дней в качестве монотерапии (при спаечном процессе I—II степени в отсутствие признаков хронического воспалительного процесса) или в сочетании с антибактериальной терапией (при спаечном процессе III—IV степени).

**ЛС выбора:**

Аминодиоксотетрагидрофталазиндион натрия дигидрат в/м 0,1 г/сут, 5 сут, затем 0,1 г через сутки, на курс 5—10 инъекций.

**Альтернативные ЛС:**

Полиоксидоний в/м 6 мг 1 р/сут, 3 сут, затем 6 мг через сутки, на курс 5—10 инъекций.

**Индукция овуляции**

Индукция овуляции кломифеном:

Кломифен внутрь 100 мг 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 5-го по 9-й день менструального цикла.

Контрольное УЗИ проводят на 10-й день цикла, оценивают диаметр доминантного фолликула и толщину эндометрия. В дальнейшем УЗИ проводят через день, при размере лидирующего фолликула более 16 мм — ежедневно.

Стимуляция овуляции гонадотропинами показана в отсутствие адекватного фолликулогенеза после стимуляции кломифеном, при наличии выраженного периферического антиэстрогенного эффекта, недостаточной эстрогенной насыщенности.

**ЛС выбора:**

Менотропины в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут **или**

Урофоллитропин в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут.

**Альтернативные ЛС (при высоком риске СГЯ):**

Фоллитропин альфа в/м 100—150 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут.

Во всех схемах с применением гонадотропинов адекватность дозы последних оценивают по динамике роста фоллику-

лов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов дозу увеличивают на 75 МЕ, при слишком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Во всех схемах при наличии зрелого фолликула диаметром 18—20 мм, толщины эндометрия не менее 8 мм терапию прекращают, назначают:

*Гонадотропин хорионический в/м  
10 000 ЕД, однократно.*

После констатации овуляции проводят поддержку лютеиновой фазы цикла.

#### ЛС выбора:

*Дидрогестерон внутрь 10 мг*

*1—3 р/сут, 10—12 сут или*

*Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут, или во влагалище 100 мг 2—3 р/сут, или в/м 1 мл 25% р-ра 1 р/сут, 10—12 сут.*

**Альтернативные ЛС** (в отсутствие СГЯ):

*Гонадотропин хорионический в/м  
1500—2500 ЕД 1 р/сут на 3-й, 5-й и 7-й дни лютеиновой фазы.*

## Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — наступление беременности.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

### Возможные побочные эффекты применения противомикробных ЛС:

- аллергические реакции:
  - крапивница;
  - отек Квинке;
  - эозинофилия;
  - анафилактический шок;
- влияние на ЦНС:
  - головная боль;
  - тремор;
  - судороги;
  - психические расстройства;
- желудочно-кишечные нарушения:
  - боль в животе;
  - тошнота;
  - рвота;
  - диарея;

- псевдомембранозный колит;
- местные реакции:
  - флебит;
  - тромбофлебит;
- нефротоксичность;
- ототоксичность;
- нарушение функции печени.

При применении иммуномодуляторов в рекомендуемых дозах побочные реакции не зарегистрированы.

## Ошибки и необоснованные назначения

Следует избегать применения пенициллинов в сочетании с сульфаниламидами.

Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими β-лактамами.

При одновременном назначении двух аминогликозидов возможно усиление ото- и нефротоксических эффектов.

Линкозамы не рекомендуется сочетать с макролидами.

## Прогноз

Трубно-перитонеальное бесплодие является самой трудной патологией в плане восстановления репродуктивной функции.

При выявлении **спаечного процесса I—II степени** трубно-перитонеальный фактор как единственный фактор бесплодия является маловероятным. Необходимо дополнительное обследование с целью выявления возможных функциональных нейроэндокринных нарушений, при которых требуются гормональная коррекция, исследование спермограммы мужа для выявления патозооспермии. Поэтапная реабилитация позволяет добиться наступления беременности у 40—55% пациенток.

**При спаечном процессе III—IV степени** прогноз наступления беременности зависит от комплексного влияния многих факторов:

- предоперационной подготовки в виде адекватной санации всех очагов инфекции, лечения эндотоксикоза;
- объема выполненного вмешательства, сохранности фимбриальных отделов

маточных труб и их эпителиального покрова, необходимости проведения сочетанных реконструктивно-пластических операций;

- течения послеоперационного периода.

Проведение **поэтапной реабилитации** приводит к наступлению спонтанной бе-

ременности у 10—20% пациенток. В связи с этим при обнаружении выраженных патологических изменений в малом тазу пациенткам следует рекомендовать применение методов вспомогательной репродукции (экстракорпоральное оплодотворение).

# Нарушение репродуктивной функции при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников

## Указатель описаний ЛС

<b>Антиэстрогены</b>	
Кломифен	
<b>Белки и аминокислоты</b>	
Метионин	
<b>Витамины и витаминоподобные вещества</b>	
Аскорбиновая кислота/рутозид	
Витамин Е	
Кальция пантотенат	
Кокарбоксилаза	
Пиридоксаль фосфат	
Рибофлавин	
Тиоктовая кислота	
Фолиевая кислота	
<b>Гепатопротекторы</b>	
Силибинин	
Фосфолипиды эссенциальные	
<b>Гестагены</b>	
Дидрогестерон	
<i>Дюфастон</i> . . . . .	953
Прогестерон	
<i>Утрожестан</i> . . . . .	1035
<b>Гонадотропины</b>	
Гонадотропин хорионический	
Менотропины	
Урофоллитропин	
Фоллитропин альфа	
<b>Иммуномодуляторы</b>	
Аминодиоксотетрагидрофалазиндион натрия	
Полиоксидоний	
<b>Нестероидные анаболические ЛС</b>	
Инозин	
Оротовая кислота (калиевая соль)	
<b>Противогрибковые ЛС</b>	
Итраконазол	
<i>Румикоз</i> . . . . .	1022
Нистатин	
Флуконазол	
<i>Дифлазон</i> . . . . .	952
<i>Медофлон</i> . . . . .	989
<i>Микосист</i> . . . . .	990
<b>Противомикробные ЛС</b>	
<b>Азитромицин</b>	
<i>Азитрокс</i> . . . . .	935
<i>Зитролид</i> . . . . .	958
<i>Хемомицин</i> . . . . .	1046
<b>Амоксициллин/клавуланат</b>	
<i>Панклав</i> . . . . .	1008
<i>Ранклав</i> . . . . .	1015
<b>Ампициллин/сульбактам</b>	
Доксициклин	
<i>Юнидокс Солютаб</i> . . . . .	1054
<b>Имипенем/циластатин</b>	
Меропенем	
Метронидазол	
<b>Офлоксацин</b>	
<i>Заноцин</i> . . . . .	957
<i>Заноцин ОД</i> . . . . .	957
<b>Рокситромицин</b>	
<i>Роксид</i> . . . . .	1021
<b>Цефазолин</b>	
<b>Цефепим</b>	
<b>Цефоперазон</b>	
<b>Цефотаксим</b>	
<b>Цефуроксим</b>	
<b>Системные энзимы</b>	
Панкреатин/папаин/бромелаин/трипсин/химотрипсин/амилаза/липаза/рутозид	
<i>Вобэнзим</i> . . . . .	942
<b>Тиреотропные ЛС</b>	
Левотироксин натрий	
Левотироксин натрий/лиотиронин	
Левотироксин натрий/лиотиронин/калия йодид	

Нарушение репродуктивной функции у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников — следствие нарушения взаимосвязи органов регуляции репродуктивной системы, органов, принимающих участие в метаболических процессах, и органов-мишеней.

## Эпидемиология

Большинство опухолей яичников являются доброкачественными. По данным различных авторов, они составляют от 66,8 до 90,3% всех новообразований. Доброкачественные опухоли яичников встречаются в основном у женщин репродуктивного возраста (30—40 лет) и в 20% случаев бывают двусторонними, достигая больших размеров.

У каждой 5-й пациентки как основной симптом новообразования яичников отмечается бесплодие.

## Классификация

Все доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников у женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, подразделяются на:

- эпителиальные опухоли (доброкачественные, пограничные);
- опухоли стромы полового тяжа;
- герминогенные опухоли;
- опухолевидные процессы:
  - гиперплазия стромы яичника и гипертекоз;
  - массивный отек яичника;
  - единичная фолликулярная киста и киста желтого тела;
  - множественные фолликулярные кисты (поликистозные яичники);
  - множественные лютеинизированные фолликулярные кисты и/или желтые тела;
  - эндометриоз;
  - поверхностные эпителиальные кисты-включения;
  - простые кисты;

- воспалительные процессы;
- параовариальные кисты.

Наиболее часто встречаются эпителиальные опухоли (серозные и муцинозные).

## Этиология и патогенез

В генезе бесплодия при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников значительную роль играет **сопутствующая патология**:

- органов малого таза:
  - наружный генитальный эндометриоз;
  - спаечный процесс в малом тазу;
  - различные нарушения проходимости маточных труб;
- эндо- и миометрия (встречается в 29,1% случаев при опухолях и 47,5% при опухолевидных образованиях):
  - внутренний эндометриоз;
  - гиперплазия эндометрия;
  - хронический эндометрит;
  - пороки развития матки;
- заболевания шейки матки (28 и 55,3% соответственно):
  - эрозия;
  - лейкоплакия;
  - эндоцервициты;
- изменения в органах, влияющих на функцию репродуктивной системы:
  - функциональные и органические поражения гипоталамо-гипофизарной системы;
  - нарушение функции печени;
  - снижение содержания витамина Е и каротиноидов в сыворотке крови (у 69% пациенток);
  - дисгормональные заболевания молочных желез (встречаются в 91,1% случаев при опухолях яичников и 82,8% при опухолевидных образованиях);

Результаты иммунологических исследований (изменение системного и локального иммунитета, наличие антител к фосфолипидам, нарушение свертывающей системы крови, изменение интерферонового статуса), частое сочетание с аутоиммунным тиреоидитом и другими соматическими и гинекологическими заболеваниями свидетель-

ствуют о том, что в природе бесплодия при доброкачественных новообразованиях яичников ведущую роль играют аутоиммунные процессы (аутоиммунный оофорит).

## Клинические признаки и симптомы

У большинства пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников отсутствуют характерные клинические симптомы, присущие какой-либо одной опухоли.

Из клинических особенностей следует отметить:

- отягощенную наследственность;
- высокую частоту перенесенных воспалительных и инфекционных заболеваний (96,1%), при этом у 90% пациенток в анамнезе имеется не одно, а несколько перенесенных заболеваний;
- нарушение менструальной функции;
- снижение детородной функции;
- заболевания ЩЖ;
- сочетанные изменения в органах-мишенях (молочные железы, матка, шейка матки);
- поливалентная аллергия;
- укорочение репродуктивного периода.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика доброкачественных и опухолевидных образований яичников базируется на основании системного подхода при проведении комплексного клиничко-лабораторного обследования и включает:

- тщательный сбор анамнестических данных (наследственные, инфекционные, соматические и гинекологические заболевания);
- аллергологический анамнез;
- жалобы с подробной характеристикой болевого синдрома, менструальной и генеративной функций;
- бимануальное исследование;
- кольпоскопию;

- микробиологическое исследование содержимого цервикального канала и влагалища;
- обследование для выявления заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП);
- оценку функционального состояния яичников — по тестам функциональной диагностики;
- обследование супруга (спермограмма, тест на антиспермальные антитела).

Специальные методы исследования и дифференциальная диагностика нозологических образований яичников и сочетанных изменений органов репродуктивной системы включают:

- биохимическое исследование крови (определение концентрации в сыворотке крови витамина А, каротиноидов, белка, прямой фракции и общего уровня билирубина, альбумина, глюкозы, АЛАТ, АсАТ, ЩФ, мочевины, креатинина, электролитов (калий, натрий, хлор), кальция, магния, железа, фосфора, холестерина). При повышенном уровне глюкозы или изменении уровня холестерина рекомендуется исследование липидного спектра крови;
- гормональное исследование (определение уровня в сыворотке крови ДЭА-С, ЛГ, пролактина, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, кортизола, прогестерона, ТТГ, свободного  $T_3$  и  $T_4$ );
- определение уровня в сыворотке крови антигенных маркеров опухолевого роста: СА-125, СА-15-3; СА-19-9;  $\alpha$ -фетопротеина (АФП), раково-эмбрионального антигена (РЭА);
- оценку иммунного статуса (исследование клеточного звена иммунитета; определение концентрации иммуноглобулинов классов М, А, G; оценку интерферонового статуса; определение антифосфолипидных антител (к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину) и определение активности  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ -зависимой эндонуклеазы в клетках периферической крови);
- УЗИ органов малого таза (трансабдоминальное и трансвагинальное), при необ-

ходимости проведение доплерографии опухолевого образования яичника;

- УЗИ ЩЖ;
- обследование молочных желез (УЗИ и маммография — по показаниям);
- УЗИ органов брюшной полости;
- гистеросальпингографию (позволяет выявить сочетанную патологию в малом тазу, определить состояние маточных труб, косвенно судить о наличии перитубарных спаек и спаечного процесса в малом тазу).

### Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику между следующими заболеваниями:

- доброкачественное, пограничное или злокачественное образование яичника;
- эпителиальное (серозная цистаденома) или ретенционное кистозное образование яичника;
- эндометриоидная киста или киста желтого тела;
- кистозное образование яичника или маточной трубы сактосальпинкс (гидросальпинкс).

### Клинические рекомендации

#### Оперативное лечение

Первый этап лечения пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников — оперативное вмешательство.

Операцией выбора является **лапароскопия**, которая позволяет:

- точно диагностировать патологию в малом тазу;
- провести органосохраняющую операцию — удалить новообразование яичника с сохранением неповрежденной ткани и выполнить биопсию второго яичника (с последующим патоморфологическим исследованием);
- одновременно устранить сопутствующие патологические изменения: — выполнить консервативную миомэктомию;



- коагулировать очаги эндометриоза;
- рассечь спайки;
- выполнить по показаниям сальпингоовариолизис и сальпингостомию.

Для уточнения состояния полости матки наряду с лапароскопией показано проведение **гистероскопии**. При обнаружении внутриматочной патологии (синехий, субмукозной миомы матки или неполной перегородки матки) рекомендуется проведение **гистерорезектоскопии**.

### Послеоперационное лечение

В послеоперационном периоде для восстановления репродуктивной функции проводят комплексную терапию с учетом лапароскопического диагноза в отношении нозологического образования яичника.

#### Антибактериальная терапия

Для снижения риска развития послеоперационных осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде рекомендовано в/в введение одной терапевтической дозы антибиотиков широкого спектра действия. Это позволяет снизить риск развития послеоперационных инфекционных осложнений в среднем на 10—30%.

**Неблагоприятное влияние на исход оперативного вмешательства** оказывают следующие факторы:

- наличие хронических очагов инфекции:
  - эрозии шейки матки;
  - хронический эндометрит;
  - сальпингоофорит;
  - ЗППП;
- длительное и травматичное вмешательство;
- большая кровопотеря.

Необходимость продолжения антибактериальной терапии в послеоперационном периоде зависит от перечисленных выше факторов, а также от осложнений послеоперационного периода (состояния пациентки, температуры тела, результатов клинического исследования крови).

#### ЛС выбора:

Цефазолин в/в или в/м 1—2 г 3 р/сут, 5—10 сут **или**

Цефуросим в/в или в/м 1,5 г 3 р/сут, 5—10 сут

±

Метронидазол в/в 100 г 3 р/сут, 5—10 сут

**или**

Цефепим в/в или в/м 1—2 г 2 р/сут **или**

Цефоперазон в/в или в/м 1—2 г 2 р/сут **или**

Цефотаксим в/в или в/м 1—2 г 2 р/сут.

#### Альтернативные ЛС:

Азитромицин внутрь 0,5 г 2 р/сут, 5—10 сут **или**

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 5—10 сут **или**

Ампициллин/сульбактам в/в или в/м 1,5 г 3 р/сут, 5—10 сут **или**

Доксцициклин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 5—10 сут **или**

Имипенем/циластатин в/в или в/м 0,5—1 г 2—3 р/сут, 5—10 сут **или**

Меропенем в/в 0,5—1 г 2—3 р/сут, 5—10 сут **или**

Офлоксацин в/в 0,2 г 2 р/сут, 5—10 сут **или**

Рокситромицин внутрь 0,15 г 2 р/сут, 5—10 сут

±

Метронидазол внутрь 0,25 г 3 р/сут, 5—10 сут.

**При применении антибиотиков** обязательно назначение противогрибковых средств:

Итраконазол внутрь 100 мг 2 р/сут, 5—10 сут **или**

Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 5—10 сут **или**

Флуконазол внутрь 150 мг, однократно.

#### Иммунотерапия

Иммунокорректирующую терапию целесообразно начинать за 1—2 дня до оперативного лечения и продолжать в течение 5—10 дней в качестве монотерапии (при спаечном процессе I—II степени в отсутствие признаков воспалительного процесса) или в сочетании с антибактериальной терапией (при спаечном процессе III—IV степени).

**ЛС выбора:**

Аминодиоксотетрагидрофталазин-дион натрия дигидрат в/м 0,1 г/сут, 5 сут, затем 0,1 г через сутки, на курс 5—10 инъекций.

**Альтернативные ЛС:**

Полиоксидоний в/м 6 мг 1 р/сут, 3 сут, затем 6 мг через сутки, на курс 5—10 инъекций.

**Терапия гепатопротекторами**

Применение гепатопротекторов усиливает действие противомикробных ЛС в раннем послеоперационном периоде и снижает частоту побочных эффектов при проведении гормонотерапии в позднем реабилитационном периоде за счет улучшения метаболических процессов в печени на уровне гепатоцитов:

Силибинин внутрь 1 капс. 3 р/сут, 15—30 дней, всего 2 курса с интервалом 1—2 мес **или**

Эссенциальные липиды внутрь 2 капс. 3 р/сут, 14 сут, далее по 1 капс. 3 р/сут, 15—30 сут.

**Терапия системными энзимами**

Назначение системных энзимов на раннем этапе комплексной консервативной терапии способствует улучшению репаративных процессов в поврежденных тканях и коррекции аутоиммунных нарушений и также снижает частоту побочных эффектов гормонотерапии в позднем реабилитационном периоде:

Системные энзимы внутрь 3 драже 3 р/сут, 14 сут, далее 8 драже 3 р/сут, 2 мес.

**Метаболическая и мембраностабилизирующая терапия**

Обязательным компонентом фармакотерапии нарушений репродуктивной функции при доброкачественных опухолях яичников является метаболическая и мембраностабилизирующая терапия, направленная на нивелирование имеющихся метаболических нарушений, которая проводится в позднем реабилитационном периоде.

**Метаболический комплекс 1:**

Витамин Е внутрь 0,1 г 3 р/сут, с 8—9-го по 13—14-й день менструального цикла

+

Кальция пантотенат внутрь 0,1 г 3 р/сут, с 8—9-го по 13—14-й день менструального цикла

+

Кокарбоксилаза в/м 0,1 г 1 р/сут, с 8—9-го по 13—14-й день менструального цикла

+

Липоевая кислота внутрь 1 табл. 3 р/сут, с 8—9-го по 13—14-й день менструального цикла

+

Рибофлавин в/м 1 мл 1 р/сут, с 8—9-го по 13—14-й день менструального цикла.

**Метаболический комплекс 2:**

Витамин Е внутрь 0,1 г 3 р/сут, с 15-го по 22-й день менструального цикла

+

Инозин внутрь 0,2 г 3 р/сут, с 15-го по 22-й день менструального цикла

+

Метионин внутрь 0,5 г 3 р/сут, с 15-го по 22-й день менструального цикла

+

Оротовая кислота (калиевая соль) внутрь 0,5 г 3 р/сут, с 15-го по 22-й день менструального цикла

+

Пиридоксальфосфат внутрь 20 мг 3 р/сут, с 15-го по 22-й день менструального цикла

+

Фолиевая кислота внутрь 1 мг 3 р/сут, с 15-го по 22-й день менструального цикла.

Вне беременности метаболический комплекс рекомендуется принимать ежедневно, во время беременности — в течение всей беременности 10—12-дневными курсами с перерывом 2—3 недели.

**Мембраностабилизирующая терапия:**

Аскорбиновая кислота/рутозид внутрь 1 табл. (50 мг) 3 р/сут, 1 мес.

**Терапия тиреотропными ЛС**

По показаниям могут быть назначены тиреотропные ЛС:

*Левотироксин* внутрь 25—50 мкг за 30 мин до завтрака, длительность терапии подбирается индивидуально **или**

*Левотироксин/лиотиронин* внутрь 40 мкг/10 мкг по 1/4—1/2 табл. за 30 мин до завтрака, длительность терапии подбирается индивидуально **или**

*Левотироксин/лиотиронин/калия йодид* внутрь 70 мкг/10 мкг/150 мкг по 1/4—1/2 табл. за 30 мин до завтрака, длительность терапии подбирается индивидуально.

**Индукция овуляции**

При необходимости с целью обеспечения наступления беременности проводят контролируемую индукцию овуляции кломифеном или гонадотропинами.

**Индукция овуляции кломифеном:**

*Кломифен* внутрь 100 мг 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 5-го по 9-й день менструального цикла.

Контрольное УЗИ проводят на 10-й день цикла, оценивают диаметр доминантного фолликула и толщину эндометрия. В дальнейшем УЗИ проводят через день, при размере лидирующего фолликула более 16 мм — ежедневно.

**Стимуляция овуляции гонадотропинами** показана в отсутствие адекватного фолликулогенеза после стимуляции кломифеном, при наличии выраженного периферического антиэстрогенного эффекта, недостаточной эстрогенной насыщенности.

**ЛС выбора:**

*Менотропины* в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут **или**

*Урофоллитропин* в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут.

**Альтернативные ЛС** (при высоком риске СГЯ):

*Фоллитропин альфа* в/м 100—150 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут.

Во всех схемах с применением гонадотропинов адекватность дозы последних оценивают по динамике роста фолликулов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов дозу увеличивают на 75 МЕ, при слишком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Во всех схемах при наличии зрелого фолликула диаметром 18—20 мм, толщине эндометрия не менее 8 мм терапию прекращают, назначают:

*Гонадотропин хорионический* в/м 10 000 ЕД, однократно.

После констатации овуляции проводят поддержку лютеиновой фазы цикла.

**ЛС выбора:**

*Дидрогестерон* внутрь 10 мг 1—3 р/сут, 10—12 сут **или**  
*Прогестерон* внутрь 100 мг 2—3 р/сут, или во влагалище 100 мг 2—3 р/сут, или в/м 1 мл 25% р-ра 1 р/сут, 10—12 сут.

**Альтернативные ЛС** (в отсутствие СГЯ):

*Гонадотропин хорионический* в/м 1500—2500 ЕД 1 р/сут на 3-й, 5-й и 7-й дни лютеиновой фазы.

**Оценка эффективности лечения**

Критерий эффективности лечения — наступление беременности.

**Осложнения и побочные эффекты лечения**

Наиболее частые побочные эффекты при приеме **витаминов и витаминоподобных ЛС** — аллергические реакции.

**Ошибки и необоснованные назначения**

С учетом стимулирующего воздействия на яичники эфферентные методы в лечении бесплодия на фоне доброкачествен-

ных опухолей или опухолевидных образований яичников необходимо применять с особой осторожностью; применение озонотерапии нежелательно.

## Прогноз

Уже после проведенного оперативного лечения по поводу доброкачественных новообразований яичников беременность наступает в 53,2%.

Своевременная коррекция эндокринных, иммунных и метаболических нарушений позволяет восстановить репродуктивную функцию у 80,5% больных.

Сроки наступления беременности составляют: от 1 месяца до года после окончания лечения — 41,1%, от 1 года до 2 лет — 31,3%, от 3 до 4 лет — 19,1%, 5 лет и более — 7,6%.

## Литература

1. Актуальные проблемы невынашивания беременности: Цикл клинических лекций. Под ред. проф. В.М. Сидельниковой. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2001.
2. Алексеева М.Л., Андреева Е.Н., Новиков Е.А. Определение антигенов СА-125, СА-19-9 и РЭА у гинекологических больных для дифференциальной диагностики и оценки эффективности оперативного лечения и последующего мониторинга. *Акуш. гин.*, 1995; 5: 25—28.
3. Анурова О.А. Морфологические особенности опухолей стромы полового тяжа яичников: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2000.
4. Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Никифоров С.А. Витамин А — регулирующий фактор процесса гистогенеза. *Успехи совр. биол.*, 1990; 3: 410—418.
5. Букюлинская О.В. Коррекция первичного и вторичного иммунодефицита синтетическим бета-каротином. *Вопр. мед. хим.*, 1992; 6: 31—33.
6. Бурдина Л.М., Сухих Г.Т., Наумкина Н.Г., Веснин С.Т., Вайсблат А.В., Тимоширова Н.Н., Логинова Н.С. Применение системной энзимотерапии в лечении фиброзно-кистозной болезни. *Маммология*, 1998; 2: 51—55.
7. Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Чилингаров К.Е., Ванушко В.Э. В кн.: Заболевания щитовидной железы. Под ред. И.И. Дедова. М.: Медицинская газета, 1996.
8. Вихляева Е.М. Фармакология репродуктивной системы женщины: клиническое применение агонистов и антагонистов половых гормонов в гинекологической клинике. *Materia Medica*, 1994; 4: 15—19.
9. Владимирская Е.Б., Масчан А.А., Румянцев А.Г. Апоптоз и его роль в развитии опухолевого роста. *Гематол. трансфузиол.*, 1997; 5: 4—9.
10. Дамиров М.М., Бакулева Л.П., Слюсарь Н.Н. и др. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей яичников. *Акуш. гин.*, 1996; 3: 49—50.
11. Карнаухов В.Н. Биохимические функции каротиноидов. М.: Наука, 1988.
12. Козаченко В.П. Онкологическая патология в позднем репродуктивном возрасте. Проблемы здоровья женщин позднего репродуктивного и старшего возраста. М., 1995; 16—19.
13. Кулаков В.И. Проблема здоровья женщин позднего репродуктивного возраста, перенесших гинекологические операции. Пути и перспективы решения. Проблемы здоровья женщин позднего репродуктивного и старшего возраста. М., 1995; 3—8.
14. Кулаков В.И., Демидов В.Н., Гус А.И., Гатаулина Р.Г., Волков Н.И. Значение применения эзографии перед проведением оперативной лапароскопии. *Акуш. гин.*, 1996; 5: 15—19.
15. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология репродукции. *Вестник РАМН*, 1999; 4: 44—48.
16. Макаров О.В. Патогенетические аспекты развития опухолей яичников. *Рос. мед. журн.*, 1996; 6: 26—27.
17. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Абаджиди М.А., Заславская М.И. Апоптоз: начало будущего. *Журн. микробиол.*, 1997; 2: 88—94.

18. Насонов Е.Л. *Общая характеристика антифосфолипидных антител. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение)*. М.—Ярославль, 1995; 18—27.
19. Репина М.А., Шайков А.В., Мазуров В.И. и др. *Системная энзимотерапия: Практическое руководство для врачей*. СПб.: Моби-Дик, 1997.
20. *Репродуктивная эндокринология*. Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. В 2 тт. Пер. с англ. М.: Медицина, 1998.
21. Селицкая С.С., Матвеев С.Б., Олейникова О.Н. и др. *Влияние альфа-токоферола на хемиллюминесценцию сыворотки крови больных миомой матки и эндометриозом тела матки*. *Акуш. гин.*, 1996; 1: 44—46.
22. Скворцов С.В., Кушлинский Н.Е., Кадагидзе З.Г., Касумов Ч.М. *СА-19-9, раковоэмбриональный антиген и альфа-фетопропротеин в сыворотке крови неонкологических больных и их клиническое значение*. *Бюлл. экспер. биол. мед.*, 1997; 5: 566—569.
23. Тумилович Л.Г., Самойлова Т.Е. *Фиброзно-кистозная мастопатия (патогенез, клиника и терапия)*. *Акуш. гин.*, 1998; 3: 70—74.
24. Утешев Д.Б., Сторожаков Г.И., Сергеев А.В., Утешев Б.С. *Ретиновая кислота как возможный регулятор апоптоза в иммунной системе*. *Иммунология*, 1999; 5: 13—20.
25. *Фатех-Могхадам А., Стиебер П. Рациональное использование опухолевых маркеров*. М.: Рош-Москва, 1991.
26. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. *Патогенетический принцип оценки иммунной системы человека: современные проблемы: Сборник трудов «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии»*, 1-я нац. конф. Росс. ассоц. аллергологов и клинических иммунологов. М., 1997; 74—80.
27. Ярилин А.А. *Апоптоз и его место в иммунных процессах*. *Журн. иммунология*, 1996; 6: 10—23.
28. Adamek J., Wald M. *Systemova enzymoterapie v lecbе fibrocystike mastopatie*. *Prakt. Lekar.* 1993; 73: 59—60.
29. Ben-Hur H., Gurevich P., Huszar M., et al. *Apoptosis and apoptosis-related protein in the epithelium of human ovarian tumors: Immunohistochemical and morphometric studies*. *Eur. J. Gynecol. Oncol.* 1999; 20 (4): 249—252.
30. Heinonen O.P., Huttenen J.K., Albanes D. *The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers*. *New Engl. J. Med.* 1994; 330 (15): 1029—1035.
31. Herbert V. *Vitamin C-driven free radical generation from iron*. *J. Nutr.* 1996; 126 (Suppl.): 1213—1220.
32. Shappard M.C., Stewart C.S. *Hormones, enzymes and receptors*. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 8: 305—404.
33. Wald N.J., Boreham J., Haywood J.L., Bulbrook R.D. *Plasma retinol, beta-carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer*. *Br. J. Cancer. clin. Oncol.* 1984; 4: 321—326.

# Глава 58. Депрессивные расстройства у женщин репродуктивного возраста

## Указатель описаний ЛС

### Анксиолитики

Алпразолам  
Бромдигидрохлорфенилбен-  
зодиазепин  
Диазепам

### Обратимые ингибиторы

#### МАО-А

Моклебемид  
Пирлиндол

### Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Пароксетин  
Сертралин  
Флувоксамин  
Флуоксетин  
Циталопрам

### Тетрациклические антидепрессанты

Миансерин

### Трициклические антидепрессанты

Амитриптилин  
Имипрамин  
Кломипрамин  
Пипофезин

Клинические рекомендации .....	814
Депрессивные расстройства у небеременных .....	815
Депрессивные расстройства в период беременности и лактации .....	817

**Депрессивное расстройство** — состояние, характеризующееся угнетенным или тоскливым настроением и снижением психической активности, сочетающимися с двигательными расстройствами и разнообразными соматическими нарушениями.

В широком смысле термин «депрессия» имеет по крайней мере 3 различных значения:

- определенное настроение, чувство, эмоция, аффективное состояние;
- симптом депрессивного расстройства;
- само депрессивное расстройство.

## Эпидемиология

Несмотря на противоречивость и разнородность эпидемиологических данных, относящихся к аффективным расстройствам, одна их характеристика остается однозначной. При изучении распределения пациентов по полу установлено, что депрессии чаще (в соотношении 2,5:1) регистрируются у женщин. При этом нейроэндокринные сдвиги, связанные с репродуктивным циклом женщин, рассматриваются как фактор риска возникновения депрессии.

Риск развития депрессии у женщин репродуктивного возраста составляет 10—20%, у беременных — 9%. Частота возникновения предменструального дисфорического расстройства составляет 3—8%.

## Классификация

В современной классификации МКБ-10 основное значение придается **варианту течения депрессии**:

- легкие депрессивные эпизоды;
- депрессивные эпизоды умеренной выраженности;
- тяжелые депрессивные эпизоды.

### Выделяют также:

- рекуррентные депрессивные расстройства;
- хронические расстройства настроения:  
— дистимия;

— циклотимия.

У женщин репродуктивного возраста выделяют следующие специфические **аффективные расстройства**:

- предменструальный синдром (см. главу «Синдром предменструального напряжения»);
- предменструальное дисфорическое расстройство;
- депрессивный синдром беременных;
- «синдром грусти рожениц».

## Этиология и патогенез

Существует много различных гипотез относительно этиологии и патогенеза депрессивных расстройств.

Известно, что иногда депрессивные расстройства индуцируют некоторые применяемые в клинической практике ЛС (резерпин, барбитураты, ГКС) и алкоголь. Часто депрессии наблюдаются при наркотической зависимости.

**Соматические заболевания, которые ограничивают социальные взаимодействия**, также часто сопровождаются депрессивными расстройствами:

- эндокринные заболевания:
  - гипотиреоз;
  - синдром Кушинга;
  - аддисонова болезнь;
  - сахарный диабет;
- неврологические расстройства;
- системные заболевания соединительной ткани:
  - системная красная волчанка;
  - ревматоидный артрит.

Помимо этого существует четкая взаимосвязь между стрессовыми и негативными жизненными событиями и риском развития расстройств настроения.

Выделяют следующие **факторы, предрасполагающие к развитию депрессии в течение года**:

- общая популяция:
  - развод или расставание;
  - смерть супруга (супруги);
  - перенесенная ранее депрессия;
  - злоупотребление психоактивными веществами (алкоголь и наркотики);
  - соматическое заболевание;

- социальная изоляция;
- недостаток близких отношений;
- потеря матери в возрасте младше 11 лет;
- изменение социальных систем поддержки;
- женщины:
  - низкий уровень образования;
  - нестабильное семейное положение;
  - послеродовой период.

Известно также, что люди с определенными типами личности имеют больший риск развития депрессивных расстройств, а структура личности определяет клинические особенности депрессии на всех этапах развития, влияет на общую длительность заболевания, качество ремиссии. Люди с узким диапазоном социальной и коммуникативной активности более уязвимы для депрессивных расстройств.

Многообразие клинических проявлений депрессивных расстройств, множественность молекулярных механизмов действия антидепрессантов разных групп свидетельствуют об участии в патогенезе депрессий взаимосвязанных нарушений нейрохимических систем.

В настоящее время считается наиболее обоснованным, что ключевые патогенетические механизмы депрессии связаны с функциональным дефицитом серотонинергической системы и сложной дисрегуляцией норадренергической системы.

В связи с различной эффективностью фармакотерапии разными антидепрессантами допускается существование нескольких **нейрохимических типов депрессий**, связанных преимущественно с:

- дефицитом серотонина;
- избытком серотонина при сниженной чувствительности к нему постсинаптических рецепторов;
- истощением норадреналина и серотонина;
- нарушением баланса этих нейротрансмиттеров.

Имеются также данные о том, что гамма-аминомасляная кислота и некоторые нейрорепептиды (в частности, вазопрессин и эндогенные опиоиды) также вовлечены в патофизиологию расстройств настроения.

## Клинические признаки и симптомы

### Критерии депрессивного эпизода:

#### ■ основные симптомы:

- снижение настроения, преобладающее почти ежедневно большую часть дня и продолжающееся не менее 2 недель;
- утрата интереса и удовольствия от ранее приятной деятельности;
- повышенная утомляемость и снижение энергичности;

#### ■ дополнительные симптомы:

- сниженная способность к сосредоточению и ослабление внимания, а также колебания или нерешительность при принятии решений;
- снижение самооценки и чувство неуверенности в себе;
- идеи виновности и уничижения (даже при легком типе эпизода), самообвинение без повода;
- мрачное и пессимистическое видение будущего;
- идеи или действия по самоповреждению или суициду;
- нарушенный сон;
- изменение аппетита (снижение или повышение) с соответствующими изменениями массы тела.

Пациентки с **легким депрессивным эпизодом** («малая депрессия») способны сохранять личностный и вербальный контакт с окружающими, несмотря на неудобства от имеющихся клинических проявлений. Эти проявления должны соответствовать общим критериям депрессивного расстройства, двум основным депрессивным симптомам и двум дополнительным.

При **умеренно выраженном депрессивном эпизоде** (два из трех основных депрессивных симптома и четыре дополнительных) пациентки отмечают значительные трудности в поддержании межличностных контактов, вербальной коммуникации, однако в целом количество симптомов меньше и они менее интенсивны, чем при тяжелой депрессии.

Диагностические критерии **тяжелого депрессивного расстройства** предполага-

ют наличие у пациентки симптомов, соответствующих общим критериям депрессивного расстройства, наличие всех трех основных и как минимум пяти дополнительных симптомов.

**Рекуррентные депрессивные расстройства** — повторные эпизоды депрессий без анамнестических указаний на отдельные эпизоды приподнятого настроения или гиперактивности.

**Дистимия** — психическое расстройство, для которого характерно хроническое, относительно слабо выраженное депрессивное настроение, сохраняющееся на протяжении 2 лет и более, со спорадическими периодами «здоровья», редко длящимися более 3 недель.

**Циклотимия** — состояние хронической нестабильности настроения с многочисленными эпизодами депрессии и легкой приподнятости.

**Клинические проявления предменструального синдрома** (появляются во вторую фазу менструального цикла и исчезают во время менструации более чем у 75% женщин):

- умеренно выраженная психологическая симптоматика;
- ощущение вздутия живота;
- повышение массы тела;
- болезненность или припухлость молочных желез;
- плохая концентрация внимания;
- нарушение сна и изменение аппетита.

**Предменструальное дисфорическое расстройство** характеризуют:

- депрессивное настроение, чувство безнадежности;
- тревога, с чувством внутреннего напряжения;
- выраженная эмоциональная лабильность;
- сонливость, быстрая утомляемость или инсомния;
- изменение аппетита.

#### Другие соматические симптомы:

- болезненность или припухлость молочных желез;
- головные боли;
- боли в суставах или мышцах;
- ощущение вздутия живота;
- увеличение массы тела.



Расстройство заметно мешает выполнять работу, поддерживать отношения с другими людьми; симптомы проявляются в начале лютеиновой фазы и отсутствуют в течение недели после прекращения менструации.

По сравнению с предменструальным синдромом дисфорическое расстройство характеризуется большей выраженностью клинических проявлений, субъективно тяжелее переносится женщинами и вызывает социальную дезадаптацию. Следует, однако, учитывать, что категория предменструального дисфорического расстройства настроения выделена только в американской классификации DSM-IV.

Выделяют следующие клинические варианты **послеродовых депрессий**:

- послеродовая депрессия как обычный феномен, встречающийся у  $\frac{1}{3}$  женщин вскоре после рождения ребенка. Это переходящее состояние, при котором обычно не требуется специальное лечение;
- легкое или умеренно выраженное депрессивное состояние, возникающее у 10% женщин в течение года, следующего за рождением ребенка;
- послеродовые психозы с атипичной картиной, при которых депрессивные и маниакальные симптомы присутствуют одновременно, в дальнейшем высок риск развития биполярного расстройства.

Психопатологическая структура послеродовых депрессий в целом соответствует клиническим проявлениям гипотимических состояний при других аффективных заболеваниях. Феноменологически переживания представлены тревожными опасениями, связанными с жизнью желанного ребенка, преобладают явления апатии, психической анестезии, отчуждения эмоций (чувство неспособности испытывать любовь к ребенку, близким), иногда сопровождающиеся суицидальными мыслями.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

В целях **распознавания и оценки депрессивных расстройств** разработаны

многочисленные инструменты (способы):

- **шкала Цунга** — опросник, заполняемый самим пациентом. Эффективен для применения в общемедицинской практике;
- **шкала депрессии Бека** — система оценки состояния здоровья пациента, позволяющая выявлять депрессивные расстройства на основании структурированного психиатрического опроса;
- **шкала депрессии Гамильтона** — полуструктурированная шкала оценки, заполняется врачом, используется для оценки тяжести состояния и эффективности проводимой терапии (наиболее распространенный и доступный инструмент для работы с депрессивными пациентами).

---

## Дифференциальный диагноз

---

Необходимо проводить дифференциальную диагностику между следующими заболеваниями и состояниями:

- дистимическими расстройствами;
- паническими расстройствами;
- разнообразными тревожными расстройствами;
- злоупотреблением алкоголем и другими психоактивными веществами;
- острой или хронической депрессией;
- расстройствами личности.

При установлении диагноза депрессивного расстройства необходимо также исключить следующие заболевания:

- артериальную гипертензию;
- системную красную волчанку;
- эндометриоз.

---

## Клинические рекомендации

---

После того как диагноз депрессивного расстройства поставлен, основной задачей лечебного процесса становится сокращение времени проявления соматических и психопатологических симптомов. В первую очередь должны применяться высокоэффективные средства, характеризующиеся низкой вероятностью развития побочных эффектов.

## Депрессивные расстройства у небеременных

### Основные задачи лечения:

- уменьшить/полностью исключить все признаки и симптомы депрессивного расстройства;
- восстановить психосоциальные и коммуникационные возможности пациента до преморбидного уровня;
- свести к минимуму вероятность ухудшения состояния или рецидива заболевания.

В системе лечебных мероприятий при терапии аффективных (депрессивных) расстройств выделяют **3 относительно самостоятельных этапа:**

- **первый этап** — купирующая терапия (от момента начала лечения аффективной симптоматики до установления клинической ремиссии), направленная на быстрейшее устранение клинических проявлений заболевания. Основными терапевтическими принципами этого этапа являются гибкий, динамичный подход к проведению терапии с адекватным темпом наращивания дозировок и быстрым переходом к интенсивным методам ведения пациента в отсутствие или недостаточной эффективности терапии;
- **второй этап** — долечивающая или стабилизирующая терапия заключается в продолжении эффективной терапии с момента достижения клинической (терапевтической) ремиссии до предполагаемого спонтанного окончания фазы. Этот этап включает в себя также долечивание остаточной симптоматики, борьбу с аффективной неустойчивостью, предрецидивными или ранними рецидивными расстройствами, включая их быстрое выявление и своевременное усиление терапии, длительность которой зависит от эндогенно запрограммированных характеристик течения заболевания.
- **третий этап** — профилактическая терапия, направленная на предотвращение развития рецидивов заболевания.

Основа **фармакотерапии** депрессивных расстройств — применение антидепрессантов.

К антидепрессантам, применяемым в акушерско-гинекологической практике, предъявляются следующие требования:

- отсутствие выраженных побочных эффектов;
- минимальная выраженность нежелательных нейротропных и соматотропных эффектов;
- ограниченность признаков поведенческой токсичности (степени нарушения психомоторного и когнитивного функционирования под влиянием психотропных ЛС);
- минимальный тератогенный эффект, не препятствующий проведению психотерапии во время беременности;
- низкая вероятность взаимодействия с другими ЛС;
- безопасность при передозировке;
- простота использования.

Если состояние пациентки отвечает критериям депрессии в соответствии с МКБ-10, отсутствуют противопоказания и ограничения, стандартная терапия антидепрессантами может проводиться в амбулаторных условиях. Исключения составляют тяжелые, осложненные формы депрессий с психотическими включениями.

Выбор антидепрессанта прежде всего должен проводиться с учетом спектра его психотропной активности и преобладающей клинической симптоматики (тревожной или адинамической) в структуре депрессии.

**При преобладании тревоги и ажитации** показано назначение антидепрессантов с седативным эффектом:

*Амитриптилин внутрь после еды, начиная с 50–75 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25–50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 150–250 мг/сут в 3–4 приема в течение дня и перед сном, максимальная доза 300 мг/сут — в условиях стационара, поддерживающая доза 25–75 мг/сут или*

*Кломипрамин внутрь, начиная с 20–50 мг/сут, среднетерапевтическая доза 25–75 мг/сут в 3 приема,*

максимальная доза 300 мг/сут (эффект наступает на 3–5-е сут лечения) **или**

Пипофезин внутрь после еды, начиная с 25–50 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25–50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 150–200 мг/сут в 3–4 приема в течение дня, максимальная доза 300 мг/сут — в условиях стационара, при достижении терапевтического эффекта дозу постепенно снижают, поддерживающая доза 25–75 мг/сут **или**

Пирлиндол внутрь после еды, начиная с 50–75 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25–50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 150–300 мг/сут в 3–4 приема в течение дня и перед сном, максимальная доза 300 мг/сут — в условиях стационара, поддерживающая доза 25–75 мг/сут **или**

Флувоксамин внутрь, после еды, начиная с 50–75 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25–50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 150–300 мг/сут в 3–4 приема, максимальная доза 400 мг/сут, поддерживающая доза 25–75 мг/сут.

**При преобладании динамической симптоматики** применяют антидепрессанты стимулирующего действия:

Имипрамин внутрь после еды, начиная с 75–100 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25 мг/сут до получения антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 200–250 мг/сут, максимальная доза 300 мг/сут, длительность лечения в среднем 4–6 нед, затем дозу постепенно понижают на 25 мг через каждые 2–3 сут, поддерживающая доза 25 мг 1–4 р/сут (слишком раннее прекращение лечения может привести к возобновлению депрессии, отменять ЛС следует постепенно) **или**

Флуоксетин внутрь, начальная доза 20 мг/сут, среднетерапевтическая

доза 20–40 мг/сут, максимальная доза 80 мг/сут, поддерживающая доза 20 мг/сут.

По мере редукции адинамической симптоматики возможна **актуализация тревоги**, требующая дополнительного назначения анксиолитиков:

Алпразолам внутрь, начиная с 0,25–0,5 мг/сут, при необходимости повышения дозы ее следует увеличивать постепенно, вначале в вечерний, а затем в дневной прием, максимальная суточная доза 4 мг/сут в 3 приема, при прекращении терапии дозу следует снижать постепенно, не более чем на 0,5 мг через каждые 3 сут, у некоторых пациентов может потребоваться еще более медленная отмена ЛС (режим дозирования устанавливается индивидуально и может изменяться в процессе лечения в зависимости от достигнутого клинического эффекта и переносимости ЛС, рекомендуется использование минимальных эффективных доз)

**или**

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин внутрь 0,25–0,5 мг 2–3 р/сут (в амбулаторных условиях) или 3–5 мг/сут (в стационарных условиях) **или**

Диазепам внутрь 5–10 мг 2–3 р/сут, максимальная доза 60 мг/сут или 2,5 мг 1–2 р/сут (или 5 мг вечером) (работающим пациентам) или 2,5 мг 3 р/сут (при тревожных состояниях) (режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от состояния пациента, клинической картины заболевания и чувствительности к ЛС).

**При сосуществовании тревоги и заторможенности** показано назначение антидепрессантов сбалансированного действия или антидепрессантов в сочетании с транквилизаторами:

Пароксетин внутрь 20 мг 1 р/сут утром, при необходимости и хорошей переносимости дозу можно увеличивать на 10 мг с интервалом 1 нед, максимальная доза 50 мг/сут **или**

Пирлиндол внутрь после еды, начиная с 50—75 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25—50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 150—300 мг/сут в 3—4 приема в течение дня и перед сном, максимальная доза 400 мг/сут — в условиях стационара, после достижения терапевтического эффекта лечение продолжают индивидуально подобранной дозой 2—4 нед, после чего дозу постепенно уменьшают **или**

Сертралин внутрь, начиная с 50 мг 1 р/сут, при необходимости дозу повышают с интервалом 1 нед, максимальная доза 200 мг/сут **или**

Циталопрам внутрь в любое время суток, вне зависимости от приема пищи, 20 мг 1 р/сут, максимальная доза 60 мг/сут.

Терапию начинают с минимальных доз ЛС, подбирая дозу постепенно (увеличение дозировок при применении классических антидепрессантов должен быть максимально быстрым для достижения индивидуальной терапевтически эффективной дозы).

Монотерапия выбранным антидепрессантом продолжается не менее 4 недель.

При положительном результате (выраженном улучшении или ремиссии) целесообразно продолжение терапии в снижающихся дозах в течение 2 недель. При отчетливом, но неполном улучшении состояния терапия продолжают до 2 месяцев.

В отсутствие очевидного положительного эффекта первого курса терапии (снижение через 4 недели терапии выраженности депрессии менее чем на 50% от исходного уровня по шкале Гамильтона) производится замена ЛС антидепрессантом иной химической структуры.

При выявлении в процессе первого курса терапии определенных устойчивых проявлений депрессии, возможно связанных с недостаточной эффективностью первоначально выбранной терапии, назначают антидепрессанты, обладающие избирательностью действия:

- ингибиторы МАО (обратимые и необратимые);

- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

К другим факторам, влияющим на выбор антидепрессанта, относятся:

- соматическое состояние пациентки с учетом индивидуальных противопоказаний к назначению определенных ЛС;
- сопутствующая фармакотерапия, назначенная в связи с хроническими соматическими заболеваниями, и возможные нежелательные взаимодействия ЛС.

Во всех случаях фармакотерапии необходимо подробно объяснить пациентке особенности фармакологического действия конкретного антидепрессанта, вероятность наступления терапевтического эффекта не ранее 1—2 недель с начала лечения, предупредить о всех возможных побочных эффектах.

## Депрессивные расстройства в период беременности и лактации

Психотропные средства беременным назначают при крайней необходимости по строгим показаниям:

- выраженные аффективные проявления с тревогой, ажитацией, расстройствами сна и аппетита, усугубляющих соматическое состояние беременных и родильниц;
- суицидальные тенденции и мысли.

При фармакотерапии необходимо оценить 3 группы факторов риска применения определенных антидепрессантов:

- тератогенные воздействия;
- перинатальные синдромы (токсические состояния сразу после родов);
- послеродовые психозы.

Большое значение для успешной терапии имеет раннее выявление депрессий, манифестирующих в период беременности.

Благодаря этому удается провести щадящую психофармакотерапию — купирование депрессивных расстройств на еще неразвернутой стадии, применяя антидепрессивные ЛС в невысоких дозах непродолжительными курсами. Наиболее

обосновано применение в этот период следующих антидепрессантов:

*Амитриптилин внутрь после еды, начиная с 50—75 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25—50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 150—250 мг/сут в 3—4 приема в течение дня и перед сном, максимальная доза 300 мг/сут — в условиях стационара, поддерживающая доза 25—75 мг/сут **или***

*Имипрамин внутрь после еды, начиная с 75—100 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25 мг/сут до получения антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 200—250 мг/сут, максимальная доза 300 мг/сут, длительность лечения в среднем 4—6 нед, затем дозу постепенно понижают на 25 мг через каждые 2—3 сут, поддерживающая доза 25 мг 1—4 р/сут (слишком раннее прекращение лечения может привести к возобновлению депрессии, отменить ЛС следует постепенно) **или***

*Кломипрамин внутрь, начиная с 20—50 мг/сут, среднетерапевтическая доза 25—75 мг/сут в 3 приема, максимальная доза 300 мг/сут **или***

*Миансерин внутрь, начиная с 30—40 мг/сут, при недостаточном клиническом эффекте дозу постепенно увеличивают до 90—150 мг/сут в 2—3 приема или однократно на ночь, после стабилизации состояния дозу постепенно снижают до минимальной поддерживающей **или***

*Моклобемид внутрь после еды, начиная с 300 мг/сут, среднетерапевтическая доза 300—600 мг/сут в 2—3 приема, максимальная доза 600 мг/сут.*

Эти меры могут быть оценены и как меры по профилактике послеродовых депрессий.

В послеродовом периоде при выборе антидепрессантов необходимо учитывать риск развития токсических эффектов у грудных детей, вскармливаемых матерью, которая принимает психотропные средства. Допустимо применение тех же ЛС, что и у беременных.

## Оценка эффективности лечения

Несмотря на то что некоторые пациенты испытывают улучшение раньше, терапевтический эффект целесообразно оценивать через 3—4 недели лечения. Для оценки эффективности лечения применяют специальные шкалы (см. «*Диагноз и рекомендуемые методы обследования*»).

В отсутствие эффекта от фармакотерапии в течение 4 недель необходимо в первую очередь проконтролировать режим и дозы принимаемого ЛС. При соблюдении режимов необходимо исключить сопутствующие заболевания или альтернативный диагноз.

Если правильность поставленного диагноза подтверждена, выбранные дозы ЛС адекватны и пациентка правильно его принимает, следует рассматривать возможности перехода к другому виду терапии или дополнительному терапевтическому курсу.

Возможны различные варианты продолжения лечения депрессии:

- переход к ЛС этого же класса, но с другим биохимическим профилем действия;
- потенцирование действия антидепрессантов карбонатом лития;
- добавление психотерапии (особенно при преобладании симптоматики когнитивного уровня);
- проведение электросудорожной терапии.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении трициклических антидепрессантов возможно появление:

- головной боли;
- головокружения;
- потливости;
- сердцебиения.

В связи с холинолитическим действием возможны:

- сухость во рту;
- нарушение аккомодации;
- задержка мочеиспускания;
- кожные аллергические реакции;

- эозинофилия;
- временный лейкоцитоз;
- нарушения сердечного ритма.

**При передозировке этих ЛС** могут отмечаться:

- бессонница;
- возбуждение.

В связи с холинолитической активностью специально изучался вопрос о допустимости их применения при глаукоме. Трициклические антидепрессанты повышают внутриглазное давление только в глазах с локальным анатомическим предрасположением — узким углом передней камеры. При открытоугольной глаукоме повышения внутриглазного давления не наблюдается. Тем не менее у этих пациентов лечение трициклическими антидепрессантами должно проводиться под регулярным контролем офтальмолога.

К побочным эффектам применения ЛС, **влияющих на обмен серотонина и норадреналина**, относят головную боль, нервозность, нарушения сна, усиление тревоги, головокружение, повышенную утомляемость, уменьшение либидо, ослабление или исчезновение оргазма, чувство жара, тошноту, понос, сухость во рту, рвоту, снижение аппетита, дисфонию, фарингит. Редко возникают аллергические реакции в виде кожной сыпи, зуда; гипонатриемия.

## Ошибки и необоснованные назначения

Применение трициклических антидепрессантов предполагает стационарные условия лечения, в амбулаторной практике эти ЛС назначают в исключительных случаях, если тому не препятствуют побочные эффекты их применения. Применение ЛС этой группы противопоказано при острых заболеваниях печени, почек, кроветворных органов (возможность лейкопении и агранулоцитоза), сахарном диабете, декомпенсированной сердечно-сосудистой недостаточности, нарушениях проводимости сердца, выраженном атеросклерозе, активной фазе туберкулеза легких, инфекционных заболеваниях

ях, расстройствах мозгового кровообращения, аденоме предстательной железы, атонии мочевого пузыря.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не следует применять в сочетании с ингибиторами МАО или в течение 14 дней после прекращения их приема.

## Прогноз

В большинстве случаев при адекватной и начатой в ранние сроки терапии прогноз благоприятный.

## Литература

1. Банников Г.С. Роль личностных особенностей в формировании структуры депрессии и реакций дезадаптации: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1998.
2. Мосолов С.Н. Основы психофармакологии. М.: Восток, 1996.
3. Смулевич А.Б. Депрессии в общей практике. М.: МИА, 2000.
4. Altshuler L.L., Cohen L., Szuba M.P., et al. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am. J. Psychiatry*. 1996; 153, 592—606.
5. Altshuler L.L., Szuba M.P. Course of psychiatric disorders in pregnancy: dilemmas in pharmacologic management. *Neurologic Clin. North. Am.* 1994; 12: 613—635.
6. Baxter Jr., Phelps M.E., Mazziotta J.C., et al. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders: studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose f18. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1985; 4: 441—447.
7. Burch K.J., Wells B.G. Fluoxetine/norfluoxetine concentrations in human milk. *Pediatrics* 1992; 89: 676—677.
8. Conolly M. Premenstrual syndrome an update on definitions, diagnosis and management. *Обзор современной психиатрии*, 2002; 1 (13): 67—74.
9. DiMarcio A., Weissman M.M., Prusoff B.A., et al. Differential symptom by drugs and psychotherapy in acute depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1979; 36: 1450—1456.

10. Drevets W.C., Videen T.O., Price J.L., et al. A functional anatomical study of unipolar depression. *J. Neurosci.* 1992; 12: 3628—3641.
11. Isenberg K.E. Excretion of fluoxetine in human breast milk. *J Clin psychiatry* 1990; 51: 169.
12. Kelly R.H., Zatzick D.F., Ander T.F. The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for obstetrics. *Am. J. Psychiatr.* 2001; 158: 213—219.
13. Kokkevi A., Stefanis C. Drug abuse and psychiatry comorbidity. *Compr Psychiatry* 1995; 36: 329—337.
14. Nulman I., Rovet J., Stewart D.E., et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 258—262.
15. Ressler K.J., Nemeroff Ch.D. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety* 2000; 12: 2—19.
16. Spitzer R.L., Williams J.B.W., Kroenke K., et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care: the PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994; 272: 1749—1756.
17. Stefanis C., Hippus H., eds. *Research in Addiction: An Update*. Goettingen: Hagerfe and Huber 1994.
18. Stowe Z.N., Owens M.J., et al. Sertraline and desdethylsertraline in human breast milk. *J. Clin. psychiatry* 1997; 154: 1255—1260.
19. Tellenbach H. *Melancholic*. Berlin: Springer 1976.
20. Watts C.A.H. *Depressive disorder in the Community*. Bristol: John Wrigt and Sons 1966.
21. Wisner K.L., Perl J.M. Nortriptyline treatment of breast-feeding women. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 295.

# НЕОНАТОЛОГИЯ

**Геморрагическая болезнь  
новорожденных**  
**Внутричерепные кровоизлияния**  
**Гипоксически-ишемические  
поражения головного мозга  
у новорожденных**  
**Сердечно-сосудистые заболевания  
у новорожденных**  
**Врожденная пневмония**  
**Желудочно-кишечные расстройства  
у новорожденных**  
**Ишемическая нефропатия  
новорожденных**  
**Наследственные нарушения обмена  
веществ**  
**Кандидоз**  
**Респираторный дистресс-синдром  
новорожденных**  
**Бронхолегочная дисплазия**



## Глава 59. Геморрагическая болезнь новорожденных

### Указатель описаний ЛС

Аминокапроновая кислота  
Аминометилбензойная кислота  
Менадиона натрия бисульфит  
Плазма крови  
свежезамороженная

**Геморрагическая болезнь новорожденных (ГБН)** относится к нарушениям свертывающей системы крови и характеризуется повышенной кровоточивостью и возникновением кровоизлияний.

У здоровых новорожденных особенностями системы гемостаза, предрасполагающими к возникновению кровотечений, служат:

- повышение проницаемости и ломкости сосудистой стенки, снижение активности простациклинов сосудистой стенки;
- нарушение белково-синтетической функции печени в сочетании с относительным дефицитом витамина К (плохо проникает через плаценту);
- снижение уровня факторов протромбинового комплекса (витамин К-зависимые факторы свертывания крови — II, VII, IX, X) в течение первых 2—5 дней жизни;
- повышение активности фибринолиза (особенно в сосудах герминативного матрикса);
- увеличение концентрации гепарина в крови.

Однако у здоровых доношенных детей указанные особенности не приводят к развитию кровотечений и исчезают в первые недели жизни.

### Эпидемиология

Среди всех первичных геморрагических расстройств ГБН встречается наиболее часто. По данным различных авторов, ее распространенность у новорожденных составляет 0,25—0,5%.

### Классификация

ГБН относится к группе первичных геморрагических расстройств. По времени ее развития выделяют формы:

- ранняя (в первые 24 ч жизни);
- классическая (2—7-й дни жизни);
- поздняя (2—8-я недели жизни и позже).

### Этиология

ГБН развивается вследствие дефицита витамина К. К факторам, усугубляющим имеющийся у новорож-

денных относительный дефицит витаминов К, относятся:

- недоношенность;
- хроническая внутриутробная гипоксия;
- применение антикоагулянтов непосредственно у беременных;
- прием во время беременности противосудорожных ЛС;
- прием непосредственно перед родами НПВС;
- применение антибиотиков широкого спектра действия в высоких дозах у беременных;
- гестоз;
- заболевания печени и ЖКТ у беременных;
- диарея у новорожденных;
- применение антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспоринов III и IV поколений) у новорожденных;
- отсутствие терапии менадиона натрия бисульфитом сразу после рождения.

## Патогенез

Биологическая роль витамина К заключается в активировании механизмов свертывания крови. При его дефиците в печени образуются неактивные формы II, VII, IX и X факторов, которые не способны связывать ионизированный кальций; за счет этого уменьшается свертывающая способность крови.

## Клинические признаки и симптомы

**Ранняя форма.** При рождении и в первые сутки жизни могут отмечаться кожные кровоизлияния (особенно в подлежащей части), кефалогематомы, реже — легочные кровотечения, гематомы в области печени, селезенки, надпочечников, а также мелена. Возникновение внутрижелудочковых кровоизлияний не характерно.

**Классическая форма.** Отмечаются мелена, желудочное кровотечение, кожные кровоизлияния, кефалогематомы, подопневротические кровоизлияния.

**Поздняя форма.** На фоне длительной диареи, атрезии желчевыводящих путей, гепатита, муковисцидоза с поражением поджелудочной железы, а также проведения массивной антибиотикотерапии развиваются внутрижелудочковые кровоизлияния (отсроченные).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Клинические признаки ГБН настолько очевидны, что диагноз не вызывает затруднений. Однако анализ анамнестических сведений позволяет выделить комплекс причин, приведших к развитию кровоизлияний. Лабораторные данные способствуют уточнению природы геморрагического синдрома и выбору эффективной этиотропной терапии.

### Рекомендуемые исследования:

- коагулограмма: при ГБН протромбиновое время увеличено на 3,5 сек и более, а активированное частичное тромбопластиновое время и уровень фибриногена в крови сохраняются в пределах возрастной нормы;
  - определение количества тромбоцитов в крови: при ГБН данный показатель находится в пределах возрастной нормы.
- Дополнительные методы исследования:**
- нейросонография, УЗИ внутренних органов;
  - рентгенологическое исследование черепа (проводится по показаниям для исключения перелома костей черепа и остеомалации при обширной и напряженной кефалогематоме);
  - динамический контроль уровня билирубина в крови; при обратном развитии геморрагических очагов — чрескожное определение выраженности желтухи (с помощью специальных датчиков).

## Дифференциальный диагноз

ГБН следует дифференцировать от следующих расстройств:

- наследственных коагулопатий;
- тромбоцитопенической пурпуры;

- тромбоцитопатии;
- ДВС-синдрома;
- тромбоцитопенического геморрагического синдрома при инфекционных заболеваниях и гепатитах;
- геморрагического синдрома, обусловленного дефицитом витамина К, при желтухах;
- обтурационной желтухи;
- лекарственной тромбоцитопении.

В основе дифференциальной диагностики ГБН лежат анамнестические сведения, особенности клинической картины и параметры системы гемостаза.

## Клинические рекомендации

Введение витамина К в течение нескольких часов после рождения **устраняет neonatalную гипотромбинемию**. Эффективность применения данного ЛС подтверждает, что его дефицит служит наиболее частой причиной развития ГБН:

**А** Менадиона натрия бисульфит в/в (предпочтительнее) или в/м 5 мг 2 р/сут (у доношенных), 2—3 мг 2 р/сут (у недоношенных) до наступления клинического эффекта.

Однократное в/м введение витамина К в указанной дозировке сразу после рождения всем детям служит эффективным методом профилактики ГБН, снижая риск ее развития в 10 раз.

**При кровотечении из ЖКТ**, помимо витамина К, применяют другие гемостатические ЛС:

Аминокапроновая кислота (50 мл 5% р-ра ЛС развести в 50 мл 5% р-ра глюкозы) внутрь 50—100 мл р-ра 3—4 р/сут до полной остановки кровотечения **или**

Аминометилбензойная кислота, 1% р-р, в/в струйно 5 мг 4—6 р/сут до полной остановки кровотечения.

**При легочном кровотечении**, помимо витамина К:

Аминометилбензойная кислота, 1% р-р, в/в струйно 5 мг 4—6 р/сут до полной остановки кровотечения.

**Во всех случаях развития ГБН** показано переливание свежезамороженной плазмы:

Плазма крови свежезамороженная в/в капельно 15 мл/кг/сут до наступления клинического эффекта.

Наружно в местах повышенной кровоточивости используют гемостатическую губку.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: прекращение кровотечений, нормализация протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение менадиона натрия бисульфита в дозе более 10 мг у детей в первые 1—5 дней жизни может вызвать гемолиз за счет образования в эритроцитах телец Гейнца—Эрлиха (преципитаты гемоглобина).

Введение менадиона натрия бисульфита при гемолитических желтухах противопоказано из-за риска усиления гемолиза.

## Ошибки и необоснованные назначения

Применение менадиона натрия бисульфита в дозе более 10 мг у детей в возрасте младше 5 дней.

Использование аминотетилбензойной кислоты противопоказано при нарушении функции почек, тромбозах.

## Прогноз

В подавляющем большинстве случаев при правильно подобранной терапии прогноз благоприятный.

При внутрижелудочковых кровоизлияниях III степени имеется высокий риск развития прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии.

## Литература

---

1. Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.
2. Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.
3. Greer F.R., Marshall S.P., Severson R.R., et al. A new mixed micellar preparation for oral vitamin K prophylaxis: randomized controlled comparison with an intramuscular formulation in breast fed infants. *Arch. Dis. Child.* 1998; 79: 300–305.

# Глава 60. Внутричерепные кровоизлияния

## Указатель описаний ЛС

### **β-адреноблокаторы**

Менадиона натрия бисульфит  
Пропранолол  
Этамзилат

### **Гипотензивные ЛС**

Бендазол

### **Мочегонные ЛС**

Ацетазоламид  
Фуросемид

### **Противосудорожные и седативные ЛС**

Диазепам  
Фенобарбитал

### **Растворы электролитов (гипотензивное и седативное действие)**

Магния сульфат

## Эпидемиология

Родовая травма, сопровождающаяся развитием внутричерепного кровоизлияния (ВЧК), занимает одно из последних мест в структуре заболеваемости и смертности. Однако кровоизлияния гипоксической природы, ведущая роль среди которых по-прежнему принадлежит внутрижелудочковым кровоизлияниям (ВЖК) у недоношенных детей, остаются актуальной проблемой перинатальной неврологии.

Частота развития ВЧК у новорожденных в последнее десятилетие во всем мире имеет тенденцию к снижению. Это связано с внедрением в акушерскую практику современных технологий, позволяющих осуществлять контроль за состоянием системы кровоснабжения плода, его мозгового кровообращения (МК), проводить электронный мониторинг состояния плода и определять показатель страдания плода (ПСП), а также визуализировать на разных этапах гестационного периода патологические изменения в ткани и ликворных средах головного мозга. Все это позволяет улучшить состояние беременной и плода, выбрать оптимальный срок и метод родоразрешения.

Существенный вклад в лечение и профилактику состояний, угрожаемых по развитию ВЧК, вносит использование эффективных методов интенсивной терапии и реанимации новорожденных. Перинатальные центры располагают современной диагностической и терапевтической аппаратурой, позволяющей осуществлять контроль над состоянием центрального и регионарного кровотока, визуализировать структурные особенности головного мозга и внутренних органов, проводить лечение заболеваний дыхательной системы у новорожденных, находящихся в критическом состоянии.

Так, в России в начале 80-х гг. XX в. частота развития ВЖК у недоношенных составляла 35—65%, к концу 80-х гг. XX в. она снизилась в среднем до 35—45%, а к 2000 г. не превышала 29%. Аналогичная тенденция отмечена и в Центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, где смертность от ВЖК за последние 14 лет снизилась в 10 раз.

## Классификация

### По этиологии:

- травматические кровоизлияния (чаще у доношенных):
  - эпидуральные;
  - субдуральные;
  - субарахноидальные;
  - внутрижелудочковые;
  - паренхиматозные;
- гипоксические кровоизлияния:
  - субарахноидальные;
  - внутрижелудочковые;
  - паренхиматозные.

### По локализации:

- супратенториальные;
- интратенториальные;
- субтенториальные.

Ввиду значительной распространенности ВЖК и высокой частоты неблагоприятных исходов (смерть и раннее развитие неврологической инвалидности) на их примере в данной главе рассматриваются профилактические меры и терапевтическая тактика при ВЧК.

## Этиология

Механическое повреждение поверхностных вен (чаще) и венозных синусов в процессе родов встречается преимущественно у доношенных новорожденных. У недоношенных детей основными этиологическими факторами ВЧК служат внутриутробная гипоксия, интранатальная и постнатальная асфиксия. Первое место по частоте среди ВЧК у недоношенных новорожденных занимают ВЖК.

## Патогенез

Уменьшение концентрации кислорода в крови при асфиксии приводит к развитию гиперкапнии, сопровождающейся увеличением скорости МК и расширением сосудов, приводящими к возникновению ВЧК. У недоношенных новорожденных источником ВЖК служит герминативная зона, анатомо-физиологические особенности кровоснабжения которой предрас-

полагают к возникновению кровотечения при усилении кровотока и пролабировании сосудов. В этих условиях происходит срыв ауторегуляции МК, и он начинает зависеть от системного АД, повышение или колебания которого служат основным патогенетическим звеном в развитии ВЖК. Все факторы, приводящие к повышению системного АД (введение больших объемов жидкости, апноэ, судороги, гипогликемия, ацидоз, ИВЛ в «жестких» режимах, высокая двигательная активность ребенка, инвазивные манипуляции, пневмоторакс, внутриутробная инфекция и др.), могут служить причиной развития ВЖК при нарушении автономной церебральной гемодинамики.

## Клинические признаки и симптомы

При субэпендимальных ВЖК I и II степени примерно в 50% случаев клинические проявления отсутствуют.

Клиническая картина при ВЖК неспецифична; могут отмечаться синдром дыхательных расстройств, повторные апноэ, неустойчивость АД, значительные нарушения микроциркуляции. Следует отметить, что выраженность этих симптомов после возникновения ВЖК быстро уменьшается.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

**Нейросонография (НСГ)** служит основным способом определения степени тяжести кровотечения, а также распространенности и локализации сгустков крови в желудочковой системе; кроме того, она проводится с целью оценки риска развития окклюзии ликворных путей после проведения люмбальной пункции (ЛП).

**Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ)** выявляет геморрагический характер ликвора и сохранность дренажа ликворной системы. Не следует проводить ЛП, если кровь в боковых желудочках занимает менее 50% их площади.

**Лабораторные исследования:** снижение гематокрита на 20—30%.

Для профилактики ВЖК у недоношенных, находящихся в критическом состоянии, при высоком риске его развития или прогрессирования применяют следующие методы исследования:

- мониторинг АД с целью своевременного снижения и устранения колебаний уровня АД;
- контроль температуры тела (гипотермия усиливает МК);
- контроль ЧСС (тахикардия повышает давление в венозной системе головного мозга и увеличивает риск развития кровотечения);
- мониторинг газов крови (гиперкапния и гипоксемия ведут к увеличению скорости МК);
- контроль уровня глюкозы в крови (гипогликемия способствует компенсаторному увеличению МК, а гипергликемия повышает объем циркулирующей крови вследствие развития гиперосмолярности плазмы, что также усиливает МК);
- ЭхоКГ с целью выявления гемодинамически значимого артериального протока (АП), при закрытии которого резко увеличивается МК;
- доплерографию сосудов головного мозга (риск развития ВЖК повышается при увеличении линейных скоростей МК и снижении индекса сосудистой сопротивляемости, а также колебаниях МК и значительном — в 2—3 раза — повышении скоростей МК после закрытия гемодинамически значимого АП);
- мониторинг показателей КОС, напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной крови;
- МРТ или КТ головного мозга (по показаниям: при прогрессирующей гидроцефалии, при подозрении на субдуральную гематому).

## Дифференциальный диагноз

При динамической НСГ не представляет затруднений. ВЖК следует дифференцировать от ишемического инсульта, нейроинфекций.

## Клинические рекомендации

Общий охранительный режим.

### Гемостатическая терапия

*Менадиона натрия бисульфит*  
в/м 0,1 мл/кг, однократно **или**  
*Этамзилат* в/в или в/м 12,5—  
125 мг/кг/сут до наступления  
клинического эффекта.

### Коррекция сердечно-сосудистых нарушений

С целью снижения АД при артериальной гипертензии, снижения ЧСС в случае развития тахикардии применяют:

*Бендазол*, 1% р-р, в/в 0,1 мл/сут до наступления клинического эффекта **или**  
*Магния сульфат*, 25% р-р, в/в или в/м 0,1—0,2 мл/кг до наступления клинического эффекта

±

*Пропранолол* в/в струйно медленно 0,5—2 мг/кг/сут (растворить в 5 мл изотонического р-ра натрия хлорида) до наступления клинического эффекта.

### Седативная и противосудорожная терапия

*Диазепам* в/в 0,2 мг/кг (при самостоятельном дыхании), 0,4—1 мг/кг (у детей, находящихся на ИВЛ), всего 1—2 раза **или**  
*Магния сульфат*, 25% р-р, в/в или в/м 0,1—0,2 мл/кг до наступления клинического эффекта **или**  
*Фенобарбитал* внутрь 5 мг/кг/сут в 1 прием (при перевозбудимости), в/в или в/м 10—20 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 60 мг) в 1—2 введения (при судорогах) до наступления клинического эффекта.

### Терапия диуретиками

При прогрессирующей постгеморрагической вентрикуломегалии назначают ацетазоламид — ЛС, обладающее диуретическими свойствами, которое также угнетает продукцию СМЖ и оказывает слабый противосудорожный эффект:

Ацетазоламид внутрь 10—50 мг/кг/сут в 2 приема, 3 сут (затем перерыв на 1—2 сут с последующим возобновлением приема ЛС).

При отеке легких и головного мозга, олигурии и застойной сердечной недостаточности применяют петлевые диуретики:

Фуросемид в/в 1—2 мг/кг до наступления клинического эффекта.

### Коррекция КОС и газов крови

Проводится по общим принципам в зависимости от имеющихся нарушений.

### Дренаж желудочковой системы головного мозга

ЛП проводят начиная со 2-го дня после ВЖК, в течение 3—5 дней ежедневно, затем через 1—2 дня до санации ЦСЖ (для профилактики развития постгеморрагического слипчивого арахноидита). В повторных люмбальных пункциях нуждаются новорожденные с прогрессирующей вентрикуломегалией и ростом окружности головы.

### Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: снижение частоты тяжелых форм ВЧК, профилактика их прогрессирования, снижение уровня смертности и последующей неврологической инвалидности.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

При длительном применении ацетазоламида отмечается задержка процесса миелинизации в нервной системе, повышается риск развития нефрокальциноза. Использование ЛС сопровождается развитием гипокалиемического ацидоза, в связи с чем необходимо дополнительное введение препаратов калия.

Повторные ЛП при прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии увеличивают риск инфицирования ЦСЖ, не всегда снижают риск шунтирования, мо-

гут вызвать вторичную окклюзию желудочковой системы.

### Ошибки и необоснованные назначения

Использование аминофиллина, пентоксифиллина, дипиридамола, растворов, улучшающих микроциркуляцию, и гепарина увеличивает риск развития кровотечения. При повышении и колебаниях МК относительно противопоказаны допамин (увеличивает риск возникновения артериальной гипертонии) и введение коллоидных растворов.

Достоверные данные о положительном влиянии парацетама на метаболизм и МК при ВЧК отсутствуют, однако отдельные исследователи указывают на его ноотропный эффект у новорожденных.

### Прогноз

При ВЖК I—II степени прогноз в отношении психомоторного развития благоприятный.

При ВЖК III степени и прогрессирующей внутренней постгеморрагической гидроцефалии в отсутствие своевременной нейрохирургической коррекции в 15% случаев развиваются гидроанэнцефалия (прогрессирующая внутренняя гидроцефалия с атрофией вещества головного мозга) и тяжелые неврологические нарушения.

### Литература

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001.
2. Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.
3. Шабалов Н.П., Любимченко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. Асфиксия новорожденных. М.: МЕДпресс, 1999.
4. Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.
5. Kennedy C.R., Ayers S., Campbell M.J., Elbourne D., Hope P. Johnson A on behalf



*of The International PVHD Drug Trial Group. Randomized controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthaemorrhagic ventricular dilatation in infancy: follow-up at one year. Pediatrics in press 2001.*

6. *Ventriculomegaly Trial Group. Randomized trial of early tapping in neonatal posthaemorrhagic ventricular dilatation. Arch. Dis. Child. 1990; 65: 3—10.*
7. *Volpe J.J. Neurology of the newborn. W.B. Saunders Company 2001.*

# Глава 61. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у новорожденных

## Указатель описаний ЛС

### Мочегонные ЛС

Маннитол  
Фуросемид

### Противосудорожные и седативные ЛС

Диазепам  
Клоназепам  
Лоразепам  
Фенитоин  
Фенобарбитал  
Фосфенитоин\*

### Растворы электролитов (гипотензивное и седативное действие)

Магния сульфат

Клинические рекомендации .....	833
Ишемия I—II степени тяжести .....	833
Ишемия III степени тяжести .....	834
Профилактика ишемического инсульта .....	834

**Ишемия головного мозга** — недостаточность (гипоксия) или полное прекращение (аноксия) снабжения головного мозга кислородом.

Гипоксически-ишемические поражения мозга у новорожденных относятся к одной из актуальных проблем перинатальной неврологии. Это связано с высокой частотой внутриутробного воздействия гипоксии на плод, интранатальной и постнатальной асфиксией и прежде всего с отсутствием в мировой медицинской практике эффективных лекарственных методов терапии тяжелых (структурных) форм этого заболевания.

## Эпидемиология

Частота рождения детей в асфиксии составляет 0,5—9%, однако лишь у 6—10% детей с признаками органического поражения ЦНС (детский церебральный паралич, олигофрения и др.) причиной последнего служит асфиксия.

## Классификация

Выделяют **3 степени тяжести** ишемии головного мозга новорожденных:

- **I степень (легкая)** — с функциональными транзиторными изменениями ЦНС (длительность не более 7 суток);
- **II степень (средней тяжести)** — с угнетением или возбуждением ЦНС (длительность более 7 суток), судорогами (чаще дисметаболическими), транзиторной внутричерепной гипертензией и вегето-висцеральной дисфункцией;
- **III степень (тяжелая)** — с развитием сопора, комы, судорог, дисфункции ствола головного мозга (клиническая картина отека мозга).

## Этиология

К основным причинам ишемии головного мозга у новорожденных относятся:

- **антенатальные:** нарушение маточного и фетоплацентарного кровотока, маточные кровотечения, задержка внутриутробного развития, тромбозмболические осложнения;
- **интранатальные:** гипоксия и асфиксия плода, брадикардия у плода, патология пуповины, тяжелые кровотечения в родах;
- **постнатальные:** асфиксия, снижение АД, наличие гемодинамически значимого артериального протока, гиповолемия, повышение ВЧД, тромбозмболические осложнения (при ДВС-синдроме, полицитемии, катетеризации центральных вен), апноэ с брадикардией, врожденный порок сердца (ВПС) со стойкой гипоксемией.

## Патогенез

Пусковым механизмом в развитии церебральной ишемии у новорожденных служит **дефицит O<sub>2</sub>**. Он приводит к возникновению метаболических расстройств в ткани головного мозга вплоть до развития коагуляционного некроза и постепенной гибели нейронов. Наряду с этим нарушаются механизмы ауторегуляции мозгового кровотока, и он начинает зависеть от уровня системного АД. Отличия в кровоснабжении головного мозга доношенных и недоношенных детей обуславливают различную локализацию структурных изменений при **ишемии III степени**: селективный некроз нейронов, парасагиттальный некроз, фокальный ишемический некроз отмечаются преимущественно у доношенных новорожденных, а перивентрикулярная лейкомаляция — у недоношенных.

## Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления зависят от тяжести ишемии головного мозга.

Для **ишемии I—II степени** (оценка по шкале Апгар при рождении 4—7 баллов) характерно наличие транзиторного синдрома возбуждения или угнетения ЦНС. **Синдром возбуждения** может проявляться двигательным беспокойством, тремором, вздрагиваниями, немотивированным криком, умеренной тахикардией и тахипноэ при пробуждении. К **симптомам угнетения** относятся гипокинезия, мышечная гипотония или дистония, быстрое истощение врожденных рефлексов, снижение церебральной активности.

При **ишемии III степени** наблюдается прогрессирующее в течение первых часов жизни угнетение активности головного мозга с развитием сопора или коматозного состояния, проявляющегося адинамией, арефлексией, атонией, нарушением функции ствола головного мозга (расширение зрачков со снижением или отсутствием реакции на свет, симптом «кукольных глаз»). Наряду с этим могут отмечаться судороги, нередко с развитием эпистатуса, явления декорткации и децеребрации, прогрессирующая тканевая внутричерепная гипертензия, отек мозга. У доношенных детей ишемия III степени чаще развивается при тяжелой асфиксии в родах (оценка по шкале Апгар 0—3 балла на 10-й, 15-й и 20-й минутах жизни). Выраженная гипоксия приводит к развитию **полиорганной недостаточности**, к проявлениям которой относятся:

- легочная гипертензия, нарушение сурфактантной системы, легочное кровотечение;
- олигурия, острая почечная недостаточность;
- падение уровня АД, снижение сердечного выброса;
- метаболический ацидоз, гипогликемия, гипокальциемия, гипонатриемия;
- некротизирующий энтероколит, нарушение функции печени;
- тромбоцитопения, ДВС-синдром.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании данных о внутриутробной гипоксии, интрана-

тальной и постнатальной асфиксии (умеренной и тяжелой), наличии клинических неврологических симптомов, а также результатов **дополнительных исследований**. К числу последних относятся:

- нейросонография:
  - структурные ишемические повреждения;
  - признаки отека или набухания головного мозга;
- доплерографическое исследование МК:
  - увеличение МК за счет диастолического компонента (вследствие вазодилатации);
  - увеличение средней скорости МК в 2—3 раза в сочетании с уменьшением индекса резистентности до 0,55 и менее (за счет вазопаралича); при сохранении указанных нарушений более 24 ч развивается энцефалопатия;
  - уменьшение скорости мозгового кровотока в передней и средней мозговых артериях на 40—50%;
  - «маятникообразный» характер кровотока в магистральных артериях мозга;
- эхокардиография:
  - уменьшение сердечного выброса;
- определение КОС и газового состава крови:
  - $pH < 7$ ;  $PaO_2 < 60$  мм рт. ст.,  $PaCO_2 > 45$  мм рт. ст. или  $PaO_2 > 90$  мм рт. ст. в сочетании с  $PaCO_2 < 25$  мм рт. ст.;
- мониторинг уровня АД и ЧСС;
- определение гематокрита:
  - увеличение гематокрита до 45—75%;
- определение концентрации глюкозы, кальция, натрия, калия, белка, магния, креатинина, билирубина в крови;
- коагулограмма;
- определение диуреза;
- КТ, МРТ головного мозга (по показаниям);
- исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (по показаниям).

## Дифференциальный диагноз

У детей с тяжелыми гипоксически-ишемическими поражениями головного мозга

следует проводить дифференциальный диагноз с менингитом и энцефалитом (по результатам микробиологического, вирусологического и иммунологического обследований, исследования ЦСЖ).

## Клинические рекомендации

В настоящее время достаточно эффективных фармакологических средств, позволяющих добиться обратного развития повреждений при ишемическом инсульте, не существует. Появляются новые данные о патогенезе этих повреждений; осуществляется активный поиск способов защиты головного мозга от ишемических поражений; многие ЛС и немедикаментозные вмешательства проходят стадию экспериментального исследования (антиоксиданты, антагонисты возбуждающих аминокислот, антагонисты кальция, легкая гипотермия).

## Ишемия I—II степени тяжести

### При синдроме возбуждения ЦНС и судорогах ЛС выбора:

- А** Фенобарбитал *внутрь* 5 мг/кг (при возбуждении), *в/м* или *в/в* 10—20 мг/кг в 2 введения (не более 40 мг/кг/сут) (при судорогах), затем *внутрь* 5 мг/кг 1 р/сут, длительность терапии зависит от клинической картины.

### Альтернативные ЛС:

- А** Диазепам *в/в* 0,1—2,7 мг/кг (стандартная начальная доза 300 мкг), однократно **или**  
Клоназепам *внутрь* 10—30 мкг/кг/сут в 3 приема, длительность терапии зависит от клинической картины **или**  
Лоразепам *в/в* 50 мкг/кг, однократно **или** в зависимости от клинической картины **или**  
Фенитоин *в/в* медленно 10—20 мг/кг однократно, затем 4—6 мг/кг/сут, длительность терапии зависит от клинической картины **или**  
Фосфенитоин *в/в* медленно 10—20 мг/кг (дозу пересчитывают на

фенитоин) однократно, затем 4—6 мг/кг/сут, длительность терапии зависит от клинической картины.

## Ишемия III степени тяжести

### При отеке головного мозга (начальная стадия с явлениями вазодилатации):

Фуросемид в/в струйно 1—2 мг/кг, однократно или в зависимости от клинической картины.

### При отеке головного мозга (с явлениями гипоперфузии и спазма сосудов):

Маннитол в/в капельно (в течение 30 мин) 0,5—1 г/кг/сут в 2 введения с интервалом 4—6 ч (при необходимости введения повторяют).

Последствие ЛС находится в стадии изучения; достаточно убедительных данных о влиянии его применения на исход при тяжелых гипоксических повреждениях головного мозга пока не получено.

У детей, родившихся не ранее 35-й недели гестации, перенесших тяжелую интранатальную асфиксию, применяют:

Магния сульфат в/в (в течение 10—15 мин) 250 мг/кг, однократно через 2—3 ч после рождения.

Этот способ лечения находится в стадии накопления доказательных данных.

## Профилактика ишемического инсульта

При наличии факторов риска гипоксически-ишемического поражения головного мозга необходимы:

- профилактика и своевременное начало лечения гипоксии плода (с определением показателя страдания плода);
- выбор оптимального метода родоразрешения;
- оказание необходимой помощи и реанимационных мероприятий при рождении;
- поддержание требуемого уровня вентиляции, КОС и газового состава крови;
- нормализация функций сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем,

гомеостаза, свертывающей системы крови;

- профилактика гипергидратации (при развитии отека мозга общий объем жидкости должен быть уменьшен на  $\frac{1}{3}$  среднесуточной потребности);
  - восполнение ОЦК при гиповолемии.
- Указанные меры позволяют добиться значительного снижения риска развития ишемического инсульта.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: профилактика ишемических инсультов (отсутствие структурных изменений при нейросонографии, КТ, МРТ), снижение ранней психоневрологической инвалидности.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Избыточное введение жидкости (гипергидратация) может вызвать кровоизлияния в очаги ишемии мозговой ткани.

Нераспознанная гиповолемия сопровождается высоким риском развития стойкой гипоперфузии мозга.

Быстрое в/в введение фенитоина вызывает местные реакции и сосудистые кризы, некротизирующий энтероколит, брадикардию.

## Ошибки и необоснованные назначения

Эффективность применения ГКС при гипоксически-ишемическом отеке мозга не доказана.

В остром периоде гипоксически-ишемических поражений не показаны ЛС, улучшающие микроциркуляцию, поскольку их использование повышает риск развития повторных кровотечений.

Применение витаминов не показано.

Достаточно убедительных данных о целесообразности и эффективности применения ноотропных ЛС не получено.

## Прогноз

При легком и среднетяжелом гипоксически-ишемическом поражении головного мозга неврологические расстройства возникают нечасто, носят транзиторный, функциональный характер и исчезают к возрасту 1—3 года (на фоне терапии).

Структурные гипоксически-ишемические нарушения приводят к развитию органического поражения ЦНС, к основным формам которого относятся:

- **селективный нейрональный некроз:**
  - задержка психомоторного развития;
  - микроцефалия;
  - спастический или атонический тетрапарез;
  - атаксия;
- **парасагиттальный некроз:**
  - спастический тетрапарез (в верхних конечностях выражен больше, чем в нижних);
  - задержка психомоторного развития;
- **фокальный и мультифокальный некроз:**
  - очаговые судорожные припадки;

- задержка психомоторного развития;
- гемипарез;
- поражение подкорковых ганглиев;
- гиперкинетическая форма детского церебрального паралича или спастический тетрапарез;
- задержка психомоторного развития;
- перивентрикулярная лейкомаляция;
- спастическая диплегия;
- нарушение зрения, слуха;
- нарушение когнитивных функций.

## Литература

1. Барашнев Ю.И. *Перинатальная неврология*. М.: Триада-Х, 2001.
2. *Современная терапия в неонатологии*. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.
3. Шабалов Н.П., Любимченко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. *Асфиксия новорожденных*. М.: Медпресс, 1999.
4. Volpe J.J. *Neurology of the newborn*. W.B. Saunders Company 2001.

## Глава 62. Сердечно-сосудистые заболевания у новорожденных

Застойная сердечная недостаточность .....	837
Артериальная гипотония .....	841
Открытый артериальный проток ....	843

Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы у новорожденных часто связано с врожденными пороками сердца.

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются основной причиной смерти детей первого года жизни. Частота ВПС составляет 30% от всех пороков развития. Основной причиной рождения детей с ВПС является полигенно-мультифокальное наследование. Встречается более 90 вариантов ВПС и множество их сочетаний. Частота тяжелых врожденных пороков сердца составляет 1 на 400 новорожденных. Как правило, они проявляются цианозом, аритмиями и сердечной недостаточностью.

К наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям новорожденных, при которых требуется фармакотерапия, относятся застойная сердечная недостаточность, артериальная гипотония и открытый артериальный проток.

При функциональных шумах в сердце ограничиваются наблюдением.

## Застойная сердечная недостаточность

### Указатель описаний ЛС

#### β-блокаторы

Пропранолол

#### Кардиотоники

Добутамин

Допамин

#### Мочегонные ЛС

Спиронолактон

Фуросемид

#### Растворы электролитов

Калия хлорид

#### Сердечные гликозиды

Дигоксин

**Сердечная недостаточность (СН)** — неспособность сердца обеспечить адекватное кровоснабжение органов без участия дополнительных компенсаторных механизмов, не приводимых в действие при тех же обстоятельствах, если функциональные возможности сердца находятся в пределах нормы.

### Эпидемиология

Данные о распространенности СН как таковой не найдены. Одной из частых причин развития СН служат пороки сердца. У детей, родившихся живыми, распространенность пороков сердца составляет 0,45—4,15%; как правило, к развитию СН приводят пороки с нарушением функции левых отделов сердца.

### Классификация

**Классификация СН** основана на тяжести клинической картины (А.С. Шарькин, 2000):

- **I степень** — умеренные тахикардия и одышка (до 120% от нормальной ЧСС, составляющей у новорожденных примерно 95—145 уд/мин, и частоты дыхания — ЧД) в покое или при небольшой нагрузке (сосание); печень увеличена не более чем на 3 см. Размеры сердца могут быть нормальными. С помощью медикаментозной терапии удается добиться компенсации показателей;
- **II степень** — нарастание тахикардии и одышки до 125—150% от нормы; печень увеличена более чем на 3 см. Возможны отеки на стопах и лице, беспокойство, затруднение при кормлении, периодически прослушиваются непостоянные застойные хрипы в легких. При рентгенологическом исследовании и ЭхоКГ заметная дилатация полостей желудочков. Медикаментозная терапия уменьшает симптомы до уровня I степени тяжести;
- **III степень** — тахикардия и одышка достигают 160% и более, печень плотная и увеличена более чем на 3 см, периферические отеки и асцит, постоянные застойные хрипы в легких. Ребенок вял, заторможен. Границы сердца значительно расширены. Стандартная медикаментозная терапия малоэффективна, нередко требуется проведение ИВЛ для стабилизации состояния;



- **IV степень (кардиогенный шок)** — артериальная гипотония, некомпенсированный ацидоз, спазм периферических сосудов (снижено наполнение капилляров кровью, холодные конечности), бледность, резкое угнетение ЦНС, олигурия. Возможна брадикардия (ЧСС < 80 уд/мин).

## Этиология

- Врожденные пороки сердца, чаще с обструкцией в области левых отделов сердца (выраженный стеноз аорты, коарктация аорты, гипоплазия левого желудочка).
- Гипоксическая дисфункция миокарда, метаболические нарушения.
- Кардиомиопатия.
- Миокардит, перикардит.
- Врожденные нарушения ритма сердца.
- Гипергидратация вследствие водянки плода иммунной и неиммунной природы, перераспределения крови (например, при открытом артериальном протоке), ятрогении.
- Чрезмерно выраженная постнагрузка.

## Патогенез

В большинстве случаев СН развивается в результате перегрузки сердца объемом или давлением, а также на фоне аритмий сердца. Кроме того, определенное значение имеет уменьшение сократительной активности миокарда за счет перенесенной гипоксии или воспалительного процесса. У новорожденных чаще отмечается левожелудочковая СН.

### Основные звенья патогенеза:

- повышение легочного кровотока, интерстициальный отек легких;
- одышка, гипоксия;
- выброс катехоламинов;
- тахикардия, централизация кровообращения;
- метаболический ацидоз;
- снижение сократительной функции миокарда.

## Клинические признаки и симптомы

К основным клиническим признакам относятся тахикардия, одышка, хрипы в легких (застой в малом круге кровообращения), увеличение печени, отеки (застой в большом круге кровообращения), бледная и прохладная на ощупь кожа, олигурия.

■ См. «Классификация».

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Требуется не только установление диагноза СН как таковой, но и определение ее причины, без уточнения которой невозможен подбор этиотропного лечения.

Кроме тщательного **физикального обследования с определением пульса и АД на руках и ногах** необходимы следующие исследования:

- ЭхоКГ;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- электрокардиография;
- определение КОС и газов крови, гипоксическая проба.

В процессе наблюдения и лечения необходимо осуществлять мониторинг основных физиологических показателей (ЧСС, ЧД, АД, температура тела, диурез), а также проводить пульсоксиметрию и мониторинг газового состава крови.

## Дифференциальный диагноз

Проводится между заболеваниями, которые могли привести к развитию СН.

## Клинические рекомендации

Снижение общего объема вводимой жидкости на  $\frac{1}{3}$  и более от физиологической потребности (снижение ОЦК и нагрузки на сердце) с последующим индивидуальным подбором необходимой дозы.

Перевод на ИВЛ при СН III и IV степени (ликвидация гипоксии).

## Улучшение сократительной функции миокарда

С целью улучшения сократительной функции миокарда назначают сердечные гликозиды в сочетании с препаратами калия:

*Дигоксин в/в 0,03 мг/кг/сут в 6 введениях, 2 сут (достигается доза насыщения; достижение дозы насыщения возможно также с помощью введения 1/2 дозы одномоментно, а затем по 1/4 через 8 и 16 ч), затем в/в 0,005 мг/кг 2 р/сут (поддерживающая доза), длительность поддерживающей терапии определяют индивидуально*

+

*Калия хлорид в/в 1—2 ммоль/кг/сут (с учетом поступления калия с питанием), длительность терапии зависит от длительности курса дигоксина (концентрация вводимого р-ра не должна превышать 40 ммоль/л, а максимальная скорость введения 0,2 ммоль/кг/ч).*

Однако в случае преобладания артериальной гипотонии и в экстренных ситуациях показано применение кардиотоников:

*Допамин в/в с 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или с 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6—10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следуют повышать постепенно, под контролем АД и ЧСС)*

(в низких дозах ЛС вызывает расширение коронарных, почечных и мезентериальных сосудов, в высоких — повышает системное сосудистое сопротивление)

+

*Добутамин в/в с 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или с 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6—10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следуют повышать постепенно, под контролем АД и ЧСС).*

По сравнению с допамином добутамин обладает более выраженным кардиотоническим действием, но слабо влияет на величину системного сосудистого сопротивления.

## Терапия диуретиками

Назначение **мочегонных ЛС** способствует уменьшению ОЦК, снижению давления в малом и большом круге кровообращения, уменьшению рабочей нагрузки на миокард.

**В остром периоде** используется фуросемид:

*Фуросемид в/в или в/м 1—3 мг/кг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.*

**При необходимости длительного и более мягкого воздействия** применяют спиронолактон:

*Спиронолактон внутрь 2—3 мг/кг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.*

## Терапия β-адреноблокаторами

**При гипертрофической кардиомиопатии ЛС выбора** служат β-адреноблокаторы:

*Пропранолол в/в 0,25—0,5 мг/кг 3 р/сут (при необходимости разовую дозу можно повысить до 2 мг/кг), длительность терапии определяют индивидуально.*

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: нормализация ЧСС, уменьшение выраженности гепатомегалии и отеков, исчезновение хрипов в легких.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Передозировка **дигоксина** опасна для жизни.

Выход **допамина** из сосудистого русла вызывает ишемию тканей.

**Фуросемид** при длительном одновременном использовании с аминогликозидными антибиотиками усиливает ототок-

сическое действие последних, а в сочетании с цефалоспоридами — их нефротоксичность; при длительном применении ЛС способствует вымыванию кальция из костей с последующим его отложением в почках.

---

### **Ошибки и необоснованные назначения**

---

Необоснованы следующие назначения:

- избыточное введение жидкости при инфузионной терапии;
- назначение ингаляций кислорода при пороках сердца с открытым артериальным протоком;
- использование допамина и добутамина без контроля АД, особенно у недоношенных детей (допамин не вводится при повышенном АД, а добутамин — при повышенном АД и гиповолемии);
- применение дигоксина без мониторинга ЧСС: при ЧСС менее 120 уд/мин

или при желудочковых тахикардиях дигоксин не вводится; в последнее время все чаще высказываются сомнения в рациональности использования дигоксина у новорожденных;

- прием спиронолактона при почечной недостаточности (т.к. при этом повышается риск развития гиперкалиемии);
- применение препаратов калия при олигурии, анурии, гиперкалиемии;
- применение пропранолола при артериальной гипотензии, брадикардии, бронхоспазме.

---

### **Прогноз**

---

Смертность при СН зависит от вызвавшей ее причины. Наиболее высока смертность при СН, обусловленной пороками сердца (общая смертность при ВПС составляет 29% к концу 1-й недели жизни, 42% — к концу 1-го месяца, 87% — к концу 1-го года).

# Артериальная гипотония

---

## Указатель описаний ЛС

### Кардиотоники

Добутамин

Допамин

### ГКС

Дексаметазон

### Растворы для восполнения

#### ОЦК

Гидроксиэтилкрахмал

*Инфукол ГЭК* .....961

**Артериальная гипотония** — устойчивое снижение среднего АД ниже показателя, соответствующего гестационному возрасту ребенка.

---

## Эпидемиология

Артериальная гипотония выявляется у 25—30% новорожденных, находящихся в отделениях реанимации. В первые сутки жизни она чаще обусловлена гиповолемией и снижением сократительной активности миокарда, а на 2—3-й неделях жизни на первый план выходит надпочечниковая и сосудистая недостаточность, связанная с инфекционно-токсическими нарушениями.

---

## Этиология

- Гиповолемия.
- Снижение сократительной функции миокарда.
- Надпочечниковая недостаточность и сосудистая недостаточность, вызванная другими причинами.

---

## Патогенез

Вследствие недостаточной перфузии нарастает тканевая гипоксия, возникает и усиливается метаболический ацидоз, нарушается проницаемость капиллярной стенки, жидкость выходит из сосудистого русла, нарастает гиповолемия, возникает ДВС-синдром, что в свою очередь приводит к дальнейшему падению АД и нарушению тканевой перфузии.

---

## Клинические признаки и симптомы

Вялость, бледность, ослабление или исчезновение пульса на периферических артериях, олигурия, анурия.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Своевременная диагностика артериальной гипотонии у новорожденного возможна лишь при условии мониторинга АД, причем с этой целью предпочтительно использование неинвазивных методов.

Для выявления причины артериальной гипотонии проводят исследования:

- ЭхоКГ;
- электрокардиографию;
- УЗИ надпочечников, в отдельных случаях — определение гормонального статуса.

В процессе наблюдения и лечения необходимо осуществлять мониторинг основных физиологических показателей (ЧСС, ЧД, АД, температура тела, диурез), а также проводить пульсоксиметрию и мониторинг газового состава крови.

## Дифференциальный диагноз

Проводится между заболеваниями, которые могли привести к развитию артериальной гипотонии.

## Клинические рекомендации

### Восполнение ОЦК

При наличии гиповолемии восполняют ОЦК:

*Гидроксиэтилкрахмал, 6% р-р, в/в  
15–20 мл/кг, возможно повторное  
введение через 6–12 ч.*

Возможно применение в этих же дозах свежезамороженной плазмы или, в экстренных ситуациях, изотонического раствора натрия хлорида.

### Повышение общего периферического сопротивления

Применяют кардиотоники и ЛС, повышающие общее периферическое сопротивление:

*Допамин в/в с 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или с 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6–10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно, под контролем АД и ЧСС)*

±

±

*Добутамин в/в с 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или с 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6–10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно, под контролем АД и ЧСС).*

## Терапия ГКС

При неэффективности указанных вмешательств показано применение ГКС (предпочтительнее обладающих слабой минералокортикоидной активностью):

*Дексаметазон в/в 0,5 мг/кг/сут,  
вплоть до стойкой нормализации АД.*

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности терапии: нормализация АД, диуреза, тканевой перфузии, ликвидация ацидоза.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

☒ *См. подглаву «Застойная сердечная недостаточность».*

## Ошибки и необоснованные назначения

У детей с глубокой недоношенностью быстрое в/в введение растворов для восполнения ОЦК (главным образом, коллоидов) может спровоцировать внутрижелудочковое кровоизлияние за счет резкого повышения АД.

## Прогноз

Зависит от выраженности артериальной гипотонии и тяжести основного заболевания.

# Открытый артериальный проток

## Указатель описаний ЛС

Индометацин

## Эпидемиология

На долю открытого артериального протока (ОАП) приходится 7,4% от общего количества случаев ВПС. У 29,8% детей с ОАП на протяжении первых месяцев жизни развиваются критические состояния. У большинства недоношенных детей в первые дни после рождения артериальный проток открыт.

## Классификация

В зависимости от величины сброса крови подразделяется на **гемодинамически значимый** и **гемодинамически незначимый** функционирующий артериальный проток (в последнем случае лечение в периоде новорожденности не требуется).

## Этиология

Функционирование ОАП относится к преходящим нарушениям переходного этапа кровообращения и отмечается в основном у недоношенных детей, причем чем ниже гестационный возраст, тем длительнее может сохраняться ОАП.

## Патогенез

В отличие от крупных сосудов эластического типа АП представляет собой сосуд с выраженным мышечным слоем, что обуславливает его закрытие в неонатальном периоде. Физиологическое закрытие протока обеспечивается за счет уменьшения его диаметра, анатомическое обычно происходит в течение первых недель неонатального периода. Во внутренней оболочке (интиме) протока накапливается гиалиновая кислота, способствующая сокращению его стенки. Считается, что основным фактором, обуславливающим закрытие протока, служит увеличение напряжения кислорода в артериальной крови. Причинами незаращения считаются гипоксия, гиперкапния, увеличение концентрации простагландина и простагландина E<sub>2</sub>, преждевременное закрытие овального окна. При широком АП за счет сброса крови слева направо отмечается гипоперфузия головного мозга, почек и кишечника.

## Клинические признаки и симптомы

При гемодинамически значимом функционирующем АП сброс крови происходит слева направо, что обуславливает гиперволемию малого круга кровообращения с последующим развитием левожелудочковой и правожелудочковой недостаточности и отека легких. Как правило, заболевание начинает проявляться на 2—3-й день жизни. При этом у ребенка имеются признаки застойной СН.

▣ См. подглаву «Застойная сердечная недостаточность».

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При обследовании ребенка выявляются признаки функционирования протока и застойной СН. Характерно нарастание симптомов СН при переходе на более мягкие параметры ИВЛ. Это объясняется тем, что при снижении среднего внутригрудного давления возрастает разница между давлением в аорте и легочной артерии. При этом увеличивается сброс крови и усиливается недостаточность кровообращения.

**Рекомендуемые методы исследования:**

- физикальное обследование:
  - тахикардия;
  - сердечный ритм «галопа»;
  - систолический или систоло-диастолический шум;
  - усиленный сердечный толчок;
  - «скачущий» пульс, пульсовое давление более 25 мм рт. ст.;
- ЭхоКГ с определением кровотока в магистральных артериях:
  - увеличение конечного диастолического размера левого желудочка;
  - увеличение диастолического размера левого предсердия;
  - увеличение отношения размеров левого предсердия к диаметру аорты на уровне клапанного кольца (более 1,1);
  - уменьшение отношения периода напряжения ко времени изгнания левого желудочка (менее 0,25);

- снижение диастолической скорости кровотока в магистральных артериях головного мозга с увеличением индекса их сосудистой резистентности;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- электрокардиография;
- определение КОС и газового состава крови;
- проба на дифференцированную оксигенацию на правой (преддуктальный кровоток) и левой (постдуктальный кровоток) руках. Если справа насыщение артериальной крови кислородом выше, чем слева, и различие составляет более 20%, проба считается положительной. Такой результат свидетельствует о возможном наличии ОАП.

**В процессе наблюдения и лечения** необходимо осуществлять мониторинг основных физиологических показателей (ЧСС, ЧД, АД, температура тела, диурез), а также проводить пульсоксиметрию и мониторинг газового состава крови.

## Дифференциальный диагноз

ОАП следует дифференцировать от других ВПС (дефект аорто-легочной перегородки, стеноз ветвей легочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки с недостаточностью аортальных клапанов).

## Клинические рекомендации

Своевременному закрытию АП способствуют обеспечение оптимальной оксигенации и недопущение перегрузки жидкостью.

**При наличии гемодинамически значимого АП без тенденции к его закрытию** показано использование индометацина (ингибитора простагландинсинтетазы, уменьшающего образование и накопление простагландина E):

▣ Индометацин *внутрь*<sup>1</sup> 0,1 мг/кг, однократно (по показаниям трехкратно).

<sup>1</sup>В/в применение индометацина более эффективно, но в РФ индометацин для в/в применения пока не зарегистрирован.

Обсуждается профилактическое назначение индометацина детям с очень низкой массой тела, находящимся на ИВЛ.

При неэффективности указанного метода осуществляется **хирургическое закрытие ОАП**.

---

### Оценка эффективности лечения

---

Закрытие АП, уменьшение и последующее исчезновение признаков СН, облегчение процесса перевода с ИВЛ на самостоятельное дыхание.

---

### Осложнения и побочные эффекты лечения

---

К возможным осложнениям при использовании **индометацина** относятся тромбоцитопения или тромбастения, транзиторный подъем концентраций мочевины и креатинина в плазме крови, олигурия (требуется назначение фуросемида).

---

### Ошибки и необоснованные назначения

---

Избыточное введение растворов для выполнения ОЦК.

Назначение индометацина при кровоточивости или наличии выраженной коагулопатии, тромбоцитопении, почечной

недостаточности с олигурией или без таковой, гипербилирубинемии.

---

### Прогноз

---

При условии правильного лечения и профилактики смертность при ОАП не превышает 1%.

---

### Литература

---

1. Акарреги М.Дж., Белл Э.Ф. и др. *Руководство по неонатологии Университета Айовы*. Айова, США, 1997.
2. Басаргина Е.Н. *Патогенетические основы лечения сердечной недостаточности у детей*. *Рос. вестн. перинатол. педиатр.*, 2003; 1: 38–43.
3. Затикян Е.П. *Кардиология плода и новорожденного*. М.: Инфо-Медиа, 1996.
4. *Современная терапия в неонатологии*. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.
5. *Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система)*. Вып. 1. М.: ГОЭТАР-Медицина, 2000.
6. *Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни*. Под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. М.: Медпрактика-М, 2002.
7. Шабалов Н.П. *Неонатология*. СПб.: Специальная литература, 1997.



# Глава 63. Врожденная пневмония

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС

Ампициллин  
 Ампициллин/оксациллин  
 Ванкомицин  
 Гентамицин  
 Имипенем\*  
 Карбенициллин  
 Меропенем  
 Нетилимицин  
 Пиперациллин  
 Полимиксин В  
 Цефепим  
 Цефотаксим  
 Цефтазидим  
 Цефтриаксон

### Противогрибковые ЛС

Амфотерицин В  
 Флуконазол

### Биопрепараты, нормализующие флору кишечника

Грамположительные и грамотрицательные симбионты кишечника в сочетании с ЛС, обеспечивающими кислую среду<sup>1</sup>

Лиофилизированные *Saccharomyces boulardii*<sup>2</sup>  
 Бифидобактерии бифидум  
 Лактобактерии ацидофильные  
 Поливалентный бактериофаг

### Иммунопрепараты

Иммуноглобулин человека нормальный  
 Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]  
 Иммуноглобулин против цитомегаловируса  
 Интерферон альфа-2b  
*Виферон* .....941  
 N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Хилак форте.

<sup>2</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Энтерол.

<sup>3</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Ликопид.

Клинические рекомендации .....849  
 Пневмония неизвестной этиологии .....850  
 Пневмония, обусловленная *Pseudomonas aeruginosa* .....850  
 Пневмония, обусловленная грамположительной микрофлорой .....851  
 Кандидоз органов дыхания .....851

**Пневмония — острое инфекционное заболевание, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких, наличием внутриальвеолярной экссудации и выраженными в различной степени лихорадкой и интоксикацией.**

К врожденным (внутриутробным) относят пневмонии, возникшие антенатально и интранатально.

## Эпидемиология

По данным МЗ РФ, в 2002 г. заболеваемость врожденной пневмонией составила 7,6 на 1000 детей, родившихся живыми. У детей, находящихся в критическом состоянии, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, распространенность врожденной пневмонии варьирует от 6 до 15%.

## Классификация

По **этиологическому принципу** врожденную пневмонию подразделяют на:

- вирусную;
- бактериальную;
- паразитарную;
- грибковую;
- смешанную.

По **распространенности процесса** выделяют пневмонию очаговую и сегментарную.

По **степени тяжести** пневмония бывает:

- легкая;
- средней тяжести;
- тяжелая.

По **течению** пневмонию подразделяют на:

- острую (2—6 недель);
- подострую (6—8 недель);
- затяжную (12—14 недель):
  - непрерывную;
  - с обострениями и рецидивами (К.А. Сотникова, 1985).

## Этиология

При антенатальном трансплацентарном инфицировании наиболее частыми возбудителями служат бактерии рода *Listeria*, а также цитомегаловирус и вирус простого герпеса, при интранатальном — микроорганизмы, часто поражающие органы мочеполовой системы (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma*, вирус простого герпеса типа 2, *Candida* spp., *Streptococcus* группы В).

Если беременная длительно находится в стационаре и у нее развивается внутрибольничная инфекция, врожденная пневмония у ребенка может быть вызвана *Klebsiella pneumoniae*, коагулазоотрицательными стафилококками, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* и др.

Нередко возбудитель остается нераспознанным, особенно при взятии материала для бактериологического исследования после начала антибактериальной терапии. Микроорганизм, выделенный из зева, кишечника, верхних дыхательных путей, далеко не всегда можно считать причиной развития заболевания. Так, по данным Н.П. Шабалова, высеванный из зева микроорганизм лишь в 25—30% случаев служит истинным возбудителем пневмонии.

## Патогенез

Инфицирование плода может происходить **трансплацентарно** (гематогенно) или **бронхогенно**. Гематогенный путь передачи инфекции типичен для антенатальной пневмонии, бронхогенный — для интранатальной. В родах возбудитель попадает в легкие с аспирированными инфицированными околоплодными водами.

В возникновении пневмонии большое значение имеет массивность инфицирования и вирулентность возбудителей.

Пневмония часто становится причиной развития дыхательной недостаточности (ДН), приводящей к гипоксемии и гипоксии, гиперкапнии, смешанному ацидозу.

Метаболические нарушения и инфекционный токсикоз приводят к нарушению деятельности практически всех органов и систем. В этом случае речь идет о критическом состоянии.

### Факторы риска развития врожденной пневмонии:

- осложненное соматической или акушерской патологией течение беременности у матери, приводящее к хронической внутриутробной гипоксии плода и асфиксии, а также к угнетению иммунной реактивности организма ребенка;
- асфиксия с аспирационным синдромом;
- длительный безводный период;
- наличие инфекционных заболеваний у матери;
- незрелость легочной ткани;
- внутричерепная и спинальная родовые травмы;
- недоношенность и задержка внутриутробного развития.

## Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина пневмонии складывается из признаков интоксикации, ДН и симптомов присоединившихся осложнений.

**Интоксикация** проявляется у новорожденных вялостью, приступами апноэ, бледностью и сероватым оттенком кожного покрова, отказом от сосания, парезом мускулатуры ЖКТ.

**Признаками дыхательных нарушений** служат учащение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа, стонущее, хрипящее дыхание, акроцианоз и разлитой цианоз.

Из **неспецифических признаков** воспалительного процесса отмечают гепатоспленомегалия, раннее появление желтухи и ее высокая интенсивность. Повышение температуры тела отмечается нечасто. Для детей первых суток жизни более характерна гипотермия.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При диагностике врожденной пневмонии выделяют две группы критериев — **основные** (для подтверждения диагноза достаточно одного из них) и **вспомогательные** (для подтверждения диагноза необходимо наличие 3 и более критериев).

**Основные диагностические критерии** врожденной пневмонии:

- очаговые инфильтративные тени на рентгенограмме (при проведении рентгенологического исследования в первые 3 суток жизни; однако в 30% случаев могут отсутствовать);
- высев у матери и ребенка идентичной микрофлоры (при условии взятия материала в первые сутки жизни);
- наличие пневмонии при патолого-анатомическом исследовании у умершего ребенка в возрасте до 4 суток жизни;
- при аспирационном синдроме развитие пневмонии в течение первых 3 суток жизни (этот критерий применим в тех случаях, когда аспирация произошла интранатально и была подтверждена при отсасывании содержимого из трахеи непосредственно после рождения ребенка).

**Вспомогательные диагностические критерии** врожденной пневмонии (ни один из критериев сам по себе не может свидетельствовать о врожденной пневмонии, однако при наличии клинических симптомов дыхательных нарушений в первые 3 дня жизни выявление комплекса признаков, косвенно указывающих на наличие инфекционного процесса, позволяет поставить правильный диагноз):

- лейкоцитоз более  $21 \times 10^9/\text{л}$  (в сочетании со сдвигом лейкоцитарной формулы крови влево более 11% или без него) в общем анализе крови в первые сутки жизни;
- отрицательная динамика в общем анализе крови на 2—3-и сутки жизни;
- усиление бронхо-сосудистого рисунка при рентгенологическом исследовании (в сочетании с локальным уменьшением

ем прозрачности легочных полей или без него) в первые 3 суток жизни;

- наличие инфекционных заболеваний у матери;
- наличие других гнойно-воспалительных заболеваний у ребенка в первые 3 суток жизни;
- наличие гнойной мокроты при первой интубации трахеи в первые 3 суток жизни;
- увеличение размеров печени в первые сутки жизни (более 2,5 см по среднеключичной линии; для детей с массой тела менее 1500 г — более 2 см), иногда в сочетании с доступностью для пальпации селезенки (в отсутствие гемолитической болезни новорожденных);
- тромбоцитопения менее  $170 \times 10^9/\text{л}$ ;
- концентрация иммуноглобулина М в сыворотке крови более 21 мг% в первые сутки жизни;
- наличие жидкости в плевральных полостях с первых суток жизни;
- воспалительные изменения, обнаруженные при гистологическом исследовании плаценты.

**Рекомендуемые методы исследования:**

- аускультация легких (ослабление дыхания, разнокалиберные хрипы) и сердца (тахикардия, глухость сердечных тонов);
- рентгенологическое исследование грудной клетки;
- определение показателей кислотно-основного состояния и газов крови;
- общий анализ крови с определением числа тромбоцитов и вычислением лейкоцитарного индекса интоксикации;
- определение иммунного статуса (клеточного и гуморального);
- УЗИ головного мозга и внутренних органов;
- доплерографическое исследование кровотока в полостях сердца, сосудах головного мозга и почек (показано больным, находящимся на ИВЛ);
- бактериологическое исследование мазка из зева, трахеи, исследование кала и др. с определением чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам.

В процессе лечения должен осуществляться неинвазивный мониторинг основ-

ных физиологических показателей — частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, АД, температуры тела, насыщения гемоглобина кислородом, парциального напряжения углекислого газа и кислорода в крови.

## Дифференциальный диагноз

В первые дни жизни на основании только клинической картины врожденную пневмонию не всегда можно отличить от респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

Проведение дифференциального диагноза между врожденной и приобретенной (неонатальной) пневмонией важно не столько для определения терапевтической тактики, сколько для оценки качества работы стационара, выработки обоснованных рекомендаций для улучшения последней и реабилитационных мероприятий для матери после рождения больного ребенка. Важным является временной фактор, поскольку неонатальные пневмонии манифестируют, как правило, к концу первой недели жизни, а возбудителями при этом служат представители внутрибольничной микрофлоры.

## Клинические рекомендации

Современное лечение врожденной пневмонии включает комплекс воздействий на этиологический фактор и различные звенья патогенеза, а также вмешательства, направленные на повышение защитных сил макроорганизма.

### Коррекция дыхательной недостаточности

Для коррекции ДН используют методы, обеспечивающие нормализацию функции дыхания, такие как ИВЛ в различных режимах.

### Селективная деконтаминация

При чрезмерной колонизации кишечника патогенными и условно патогенными штаммами микроорганизмов у новорож-

денных с выраженным нарушением функции дыхательной системы необходимо проводить селективную деконтаминацию:

Гентамицин внутрь 10 мг/кг/сут  
в 2 приема, 5 сут **или**

Полимиксин внутрь 100 000 ЕД/  
кг/сут в 4 приема, 5 сут

+

Поливалентный бактериофаг внутрь  
5 мл 3 р/сут, 20 сут

+

Лиофилизированные *Saccharomyces  
boulardii* внутрь 125 мг (1/2 капсулы)  
за 10–15 мин до кормления 3 р/сут,  
7–10 сут.

Одновременно необходимо проводить заселение кишечника бифидобактериями (или лактобактериями — в качестве альтернативной терапии).

#### ЛС выбора:

Бифидобактерии бифидум внутрь 5 доз  
во время кормления 3 р/сут, 2–3 нед.

#### Альтернативные ЛС:

Лактобактерии ацидофильные внутрь  
1 ч.л. с грудным молоком или его за-  
менителями 3 р/сут, 2–3 нед.

Наряду с заселением кишечника необходимо обеспечить оптимальные условия для роста бифидофлоры:

Грамположительные и грамотрица-  
тельные симбионты кишечника в  
сочетании с ЛС, обеспечивающими  
кислую среду, внутрь 15 кап. перед  
кормлением 3 р/сут, 2–3 нед.

## Иммунотерапия

Эффективность лечения детей с врожденной пневмонией возросла с включением в комплексную терапию иммуноглобулинов для в/в введения:

Иммуноглобулин человека нормальный  
в/в 400 мг/кг/сут, всего 3 введения  
с интервалом в 1 сут.

Скорость введения в первые 15 мин составляет 1 мл/кг/ч. В отсутствие симптомов анафилаксии скорость увеличивают до 2–3 мл/кг/ч у недоношенных и до 4–5 мл/кг/ч у доношенных новорожденных. Курсовая доза не должна превышать 2000 мг/кг (при использовании более высоких доз возможна блокада Fc-рецепторов, приво-

дящая к увеличению выраженности иммунодефицита).

**При крайне тяжелом (септическом) течении пневмонии** показано использование поликлонального поливалентного человеческого иммуноглобулина, обогащенного антителами класса IgM:

Иммуноглобулин человека нормальный (IgG + IgA + Ig) в/в 5 мл/кг/сут, 3 сут.

Скорость введения не должна превышать 1,7 мл/кг/ч.

**При цитомегаловирусной природе врожденной пневмонии** показано применение иммуноглобулина против цитомегаловируса, содержащего также высокие титры антител к представителям семейства вирусов герпеса:

Иммуноглобулин против цитомегаловируса в/в 2 мл/кг/сут через день, всего 3—5 введений.

Уточнивая сочетание гуморального и клеточного иммунодефицита, а также незрелость клеток, при пневмониях наряду с заместительной терапией иммуноглобулинами для в/в введения показано использование **иммуномодуляторов**:

Интерферон  $\alpha$ -2b ректально 150 000 МЕ 2 р/сут (у доношенных), 150 000 МЕ 3 р/сут (у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 34 нед), 5 сут.

**При тяжелой врожденной пневмонии ЛС выбора:**

Интерферон  $\alpha$ -2b ректально 500 000 МЕ 2 р/сут, 5 сут.

#### Альтернативные ЛС:

N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин внутрь 0,5 мг 2 р/сут, 10 сут.

Противомикробные ЛС назначаются с учетом возбудителя заболевания.

## Пневмония неизвестной этиологии

### Антибактериальная терапия

Поскольку спектр вероятных возбудителей весьма широк и, как правило, поначалу неизвестен, должны использоваться антибактериальные ЛС широкого спектра действия.

#### ЛС выбора:

Ампициллин в/в или в/м 100 мг/кг/сут в 2 введения, 7 сут

**или**

Ампициллин/оксациллин в/в или в/м 200 мг/кг/сут в 2 введения, 7 сут

+

Нетилмицин в/в или в/м 6 мг/кг 1 р/сут, 7 сут.

#### Альтернативные ЛС:

Цефотаксим в/в или в/м 50—100 мг/кг/сут в 2 введения, 7 сут

+

Нетилмицин в/в или в/м 6 мг/кг 1 р/сут, 7 сут.

Нередко приносит успех применение эмпирических комбинаций. Однако в большинстве случаев требуется продолжение антибактериальной терапии. При этом выбор антибиотиков должен основываться на результатах бактериологического исследования.

## Пневмония, обусловленная *Pseudomonas aeruginosa*

### Антибактериальная терапия

#### ЛС выбора:

Цефтазидим в/в или в/м 25—50 мг/кг 1 р/сут, 7 сут

**или**

Цефтриаксон в/в или в/м 20—50 мг/кг 1 р/сут, 7 сут

+

Нетилмицин в/в или в/м 6 мг/кг 1 р/сут, 7 сут.

#### Альтернативные ЛС:

Карбенициллин в/в 250—400 мг/кг/сут в 4 введения, 7 сут

**или**

Пиперациллин в/в 100—200 мг/кг/сут в 4 введения, 7 сут

+

Нетилмицин в/в или в/м 6 мг/кг 1 р/сут, 7 сут.

## Пневмония, обусловленная грамположительной микробофлорой

### Антибактериальная терапия

#### ЛС выбора:

Ванкомицин в/в 15 мг/кг однократно, затем 10 мг/кг (в р-ре глюкозы) в течение 60 мин 2 р/сут (в возрасте менее 1 нед) или 10 мг/кг 3 р/сут (в возрасте более 1 нед), 7 сут.

#### Альтернативные ЛС:

Имипенем в/в 60 мг/кг/сут в 4 введения, 7 сут **или**

Меропенем в/в 10–20 мг/кг 3 р/сут, 7 сут **или**

Цефепим в/в 50 мг/кг 2 р/сут, 7 сут.

Цефепим и меропенем используют только по жизненным показаниям, т.к. терапия данными ЛС может сопровождаться развитием тяжелых побочных эффектов.

Спектр действия указанных ЛС второго ряда столь широк, что они могут применяться в виде монотерапии.

Для повышения эффективности антибиотикотерапии у новорожденных целесообразно соблюдать ряд правил:

- комбинировать антибиотики необходимо таким образом, чтобы получить синергический эффект или, в крайнем случае, суммирование эффектов;
- нецелесообразно одновременное использование ЛС, вызывающих нарушение функции почек, и диуретиков, а при гипербилирубинемии — антибиотиков, метаболизирующихся в печени (макролиды);
- больным, находящимся в критическом состоянии, антибиотики необходимо вводить в центральные сосуды (пупочную или подключичную вены), т.к. п/о и в/м введение ЛС в таких случаях малоэффективно.

## Кандидоз органов дыхания

### Антимикотическая терапия

#### ЛС выбора:

Амфотерицин В в/в 150—

200 ЕД/кг/сут, длительность курса определяется состоянием больного, но не менее 2 нед **или**

Флуконазол в/в 10–15 мг/кг/сут, длительность курса определяется состоянием больного.

## Оценка эффективности лечения

Уменьшение токсикоза и ДН служат показателями правильно подобранной терапии.

**Критерии выздоровления:** исчезновение симптомов интоксикации и ДН, нормализация показателей гомеостаза, анализа крови и рентгенологической картины.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение **цефалоспоринов** и **аминогликозидов**, особенно у больных с врожденной пневмонией и нарушением функции почек, сопровождается увеличением риска развития нефротоксического побочного действия.

Использование **иммуноглобулинов** в общей дозе более 2000 мг/кг приводит к блокаде Fc-рецепторов и увеличению выраженности иммунодефицита.

## Ошибки и необоснованные назначения

Одновременное применение диуретиков усиливает нефротоксический эффект цефалоспоринов и аминогликозидов. Исключительно важен микробиологический контроль; его отсутствие способствует образованию полирезистентных штаммов микроорганизмов, развитию дисбактериоза и грибковых осложнений.

## Прогноз

В РФ смертность от врожденной пневмонии составляет 9,5% у доношенных

и 10,2% — у недоношенных детей. Прогностически неблагоприятными факторами служат нарастающая интоксикация, прогрессирующее угнетение функции жизненно важных органов и систем,

гипоксемия ( $P_{aO_2} < 40$  мм рт. ст.), гиперкапния ( $P_{aCO_2} > 60$  мм рт. ст.), метаболический ацидоз, быстро развивающиеся отечный и геморрагический синдромы.

## Глава 64. Желудочно-кишечные расстройства у новорожденных

Синдром срыгивания и рвоты .....	854
Некротизирующий энтероколит .....	856

Как в функциональном, так и в морфологическом отношении ЖКТ новорожденного является незрелым. Во время сосания нередко происходит заглатывание воздуха (аэрофагия). К тому же мышечные и эластические волокна в стенке пищевода развиты слабо. Все это способствует возникновению срыгивания и рвоты.

Значительная часть заболеваний ЖКТ у новорожденных требует проведения хирургического лечения. Прежде всего, это касается пороков развития ЖКТ, которые сопровождаются нарушением проходимости кишечника.

В данной главе приводятся сведения только о тех заболеваниях ЖКТ, при которых наиболее часто возникает необходимость в медикаментозной терапии. К ним относятся **синдром срыгивания и рвоты и некротизирующий энтероколит**.



# Синдром срыгивания и рвоты

## Указатель описаний ЛС

Домперидон  
Метоклопрамид

## Классификация

Синдром срыгивания и рвоты подразделяется на:

- **первичный** — обусловлен заболеваниями ЖКТ;
- **вторичный** — возникает при нарушениях функции головного мозга, инфекционных заболеваниях, нарушениях обмена веществ.

Кроме того, выделяют **органический** (связан с пороками развития ЖКТ) и **функциональный** синдром срыгивания и рвоты.

В данной подглаве рассматривается наиболее распространенный вариант синдрома — функциональный.

## Этиология

В отсутствие заболеваний, которые могут послужить причиной возникновения синдрома срыгивания и рвоты, последний, как правило, обусловлен неполным смыканием отверстия между пищеводом и желудком. **Факторами риска** при этом служат метеоризм, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость и др.

## Патогенез

Анатомический сфинктер в области перехода пищевода в желудок у новорожденных не сформирован. Неполному смыканию кардиального отверстия способствует нарушение иннервации нижней части пищевода, а также повышение внутрибрюшного и внутрижелудочного давления.

Дополнительным фактором риска служит развитие эзофагита вследствие желудочно-пищеводного рефлюкса.

## Клинические признаки и симптомы

Срыгивания возникают вскоре после кормления, они частые и необильные. Возможна недостаточная прибавка массы тела.

К возможным осложнениям синдрома срыгивания и рвоты относятся:

- аспирация;
- постнатальная гипотрофия.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливается на основании **клинических проявлений**. При затруднении в постановке диагноза показано проведение **эзофагогастроскопии**.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится между заболеваниями, которые могут сопровождаться возникновением синдрома срыгивания и рвоты.

К признакам, свидетельствующим о возможном **органическом поражении**, относятся:

- постоянное обильное срыгивание с примесью желчи, сопровождающееся потерей массы тела;
- тяжелое общее состояние ребенка.

Эквивалентом срыгивания у детей, находящихся в критическом состоянии и получающих минимальное энтеральное питание, служит увеличение резидуального объема жидкости в желудке. Это обстоятельство следует учитывать при проведении дифференциального диагноза с хирургическими заболеваниями ЖКТ у данной группы больных.

## Клинические рекомендации

- Положение в постели с приподнятым головным концом.
- Дробное питание.

У новорожденных, находящихся в критическом состоянии, при правильном уходе обильных срыгиваний обычно не отмечается. Энтеральное и парентеральное питание у таких детей осуществляется дозированно и индивидуально; при энтеральном питании предпочтительно болюсное введение материнского молока или адаптированной молочной смеси (при

гипогалактии). Перед каждым кормлением определяют наличие резидуальной жидкости в желудке и в соответствии с результатами корректируют дозу вводимого молока.

Назначают **противорвотные ЛС**:

*Домперидон внутрь за 30 мин до кормления 1 мг/кг/сут в 3 приема, длительность терапии определяют индивидуально **или***

*Метоклопрамид внутрь за 30 мин до кормления 1 мг/кг/сут в 3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.*

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: уменьшение частоты и обильности срыгиваний или их исчезновение, устойчивая прибавка массы тела.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение **домперидона** может сопровождаться возникновением запоров.

## Ошибки и необоснованные назначения

Учитывая, что для новорожденных нехарактерны пилороспазм и спазм кардиального отверстия (эти состояния служат причиной возникновения срыгивания в более старшем возрасте, начиная с конца 1-го месяца жизни), не следует использовать спазмолитики, особенно в сочетании с противорвотными ЛС.

## Прогноз

Зависит от основного заболевания.

# Некротизирующий энтероколит

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС

Ванкомицин  
Гентамицин  
Имипенем\*  
Метронидазол  
Нетилмицин

### Биопрепараты

Бифидобактерии бифидум  
Лактобактерии ацидофильные

### Иммунопрепараты

Иммуноглобулин человека  
нормальный

### Растворы для восполнения ОЦК

Гидроксиэтилкрахмал  
*Инфукол ГЭК* .....961

Плазма крови  
свежезамороженная

### Растворы для парентерального питания

Декстроза  
Жировые эмульсии  
Растворы аминокислот

### Средства, влияющие на свертываемость крови

Гепарин натрий

**Некротизирующий энтероколит (НЭК)** — воспалительное заболевание кишечника, характерное, главным образом, для недоношенных детей, приводящее к некрозу и перфорации стенки кишечника и развитию перитонита.

## Эпидемиология

По данным литературы, распространенность НЭК у новорожденных, находящихся в отделениях реанимации, составляет 1—5%, однако показатели в разных странах варьируют в широких пределах. Заболевание чаще встречается у недоношенных; у детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, распространенность колеблется от 1 до 28% (в среднем 10%).

## Классификация

В зависимости от клинической картины выделяют **3 стадии НЭК**. Клинические проявления НЭК представлены в **таблице 64.1**.

## Этиология

НЭК представляет собой полиэтиологическое заболевание. Факторы риска включают недоношенность, гипоксически-ишемическое поражение кишечника, колонизацию кишечника патогенными микроорганизмами, искусственное вскармливание.

## Патогенез

У недоношенных детей высока вероятность возникновения артериальной гипотонии, гипотермии, гипоксии, а также колонизации кишечника условно-патогенной микрофлорой. Нередко такие дети находятся на искусственном вскармливании. Указанные особенности в сочетании с морфологической незрелостью стенки кишечника приводят к тому, что недоношенность служит основным фактором риска развития НЭК.

Спазм мезентериальных сосудов, обусловленный централизацией кровообращения, ведет к ишемии и гипоксии кишечной стенки, которые, наряду с воздействием бактериальных токсинов, способствуют формиро-

Таблица 64.1. Клинические проявления некротизирующего энтероколита

Стадия	Клинические проявления
I	Наличие факторов риска <b>Общие симптомы:</b> колебания температуры тела, вялость, апноэ, брадикардия <b>Желудочно-кишечные проявления:</b> застой в желудке, срыгивания, возможно с примесью желчи, скрытая кровь в рвотных массах или кале, легкое вздутие живота <b>Рентгенологическое исследование брюшной полости:</b> вздутие петель кишечника
II	<b>Общие симптомы:</b> указанные выше, а также ацидоз, тромбоцитопения <b>Желудочно-кишечные проявления:</b> заметная макроскопически примесь крови в рвотных массах или стуле, выраженное вздутие живота <b>Рентгенологическое исследование брюшной полости:</b> вздутие петель кишечника, истончение или пневматоз кишечной стенки
III	<b>Общие симптомы:</b> шок, выраженный ацидоз, электролитные нарушения, тромбоцитопения, ДВС-синдром <b>Желудочно-кишечные проявления:</b> желудочно-кишечное кровотечение <b>Рентгенологическое исследование брюшной полости:</b> возможно наличие свободного газа в брюшной полости

ванию язвенно-некротических изменений с последующей возможной перфорацией кишечника и развитием перитонита.

### Клинические признаки и симптомы

**На ранних стадиях (I—II)** живот вздут, напряжен, кожный покров холодный и влажный, отмечается застой в желудке, характерно наличие в нем желчи, а также рвота, заторможенность, колебания температуры тела, апноэ, брадикардия, примесь крови в стуле или рвотных массах, разжиженный стул (иногда запоры). Общие проявления на ранних стадиях могут быть мало выражены.

**На поздней стадии (III)** может развиваться флегмона передней стенки живота с перитонитом или без такового, в правом нижнем квадранте живота пальпируется опухолевидное образование, отмечается артериальная гипотония, шок.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании клинической картины, данных рентгенологического исследования органов брюш-

ной полости, исследования кала для выявления скрытой крови.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с инфекционными заболеваниями кишечника, болезнью Крона.

### Клинические рекомендации

#### Парентеральное питание

**Показан перевод на полное парентеральное питание** сроком на 7—10 дней, деконпрессия ЖКТ:

Глюкоза, 10—15% р-р, в/в 5—6 г/кг/сут (начальная доза) с постепенным увеличением дозы до 10—15 г/кг/сут (в расчете на сухое вещество) под контролем уровня глюкозы в крови, длительность терапии определяют индивидуально

+

Жировые эмульсии 10—20% в/в 0,5—1 г/кг/сут (начальная доза) с постепенным увеличением дозы до 1—2,5 г/кг/сут (в расчете на сухое вещество) под контролем прозрачности плазмы крови или уровня

триглицеридов в крови, длительность терапии определяют индивидуально

(на 1 г вводимых аминокислот должно приходиться не менее 50 ккал, полученных за счет небелковых веществ)

+

*Р-ры аминокислот 5—10% (предпочтительно предназначенные для новорожденных) в/в 0,5—1 г/кг/сут (начальная доза) с постепенным увеличением дозы до 2,5—3 г/кг/сут (в расчете на сухое вещество) под контролем уровня мочевины в крови, длительность терапии определяют индивидуально.*

### Антибактериальная терапия

Необходима отмена антибиотиков, на фоне которых развился НЭК, с последующим назначением ванкомицина (воздействие на грамположительную микрофлору) или метронидазола (воздействие на анаэробную микрофлору). При возникновении перфорации или кровотечения ЛС вводят в/в.

#### ЛС выбора:

*Ванкомицин в/в 15 мг/кг однократно, затем 10 мг/кг 2 р/сут (у детей в возрасте младше 1 нед) или 10 мг/кг 3 р/сут (у детей в возрасте старше 1 нед), внутрь — в тех же дозах в 4 приема, 10—14 сут **или***

*Метронидазол в/в медленно 15 мг/кг однократно, затем 7,5 мг/кг 2 р/сут (детям в возрасте менее 1 мес) или 7,5 мг/кг 3 р/сут (детям в возрасте старше 1 мес), 10—14 сут.*

При неэффективности антибактериальной терапии антибиотик меняют через 24—48 ч.

При непереносимости или неэффективности ЛС выбора применяют **альтернативные ЛС**:

*Гентамицин (преимущественно грамотрицательная флора) внутрь (воздействие только на кишечную флору) или в/в (системное воздействие) 5 мг/кг/сут в 1—2 приема (введение), 10—14 сут **или***

*Импипенем (широкий спектр) в/в медленно (в разведении р-ром глюкозы)*

*20 мг/кг 2 р/сут (детям в возрасте менее 7 дней), 20 мг/кг 3 р/сут (детям в возрасте младше 4 нед), 20 мг/кг 4 р/сут (детям старше 4 нед), 10—14 сут **или***

*Нетилмицин в/в 6 мг/кг 1 р/сут, 10—14 сут.*

При неэффективности антибактериальной терапии антибиотик меняют через 24—48 ч.

### Иммунотерапия

Учитывая важную роль инфекционного фактора в развитии и прогрессировании заболевания, показана **заместительная в/в терапия** иммуноглобулином человека нормальным:

*Иммуноглобулин человека нормальный в/в 400 мг/кг/сут через день, всего 3—5 введений.*

### Восполнение ОЦК, нормализация свертывающей функции крови

В зависимости от показателей коагулограммы назначают:

*Гидроксиэтилкрахмал, 6% р-р, в/в 15—20 мл/кг/сут, до получения клинического результата*

±

*Плазма крови свежезамороженная в/в 10 мл/кг/сут, до получения клинического результата (можно вводить вместо пентакрахмала)*

±

*Гепарин в/в капельно (развести в р-ре глюкозы) 50—100 ЕД/кг 4 р/сут (с постепенным снижением дозы), 5—7 сут.*

### Терапия биопрепаратами

**В I стадии НЭК и после исчезновения острых симптомов во II—III стадии** показано применение биопрепаратов:

*Бифидобактерии бифидум внутрь (доза зависит от ЛС), 2—4 нед **или***

*Лактобактерии ацидофильные внутрь (доза зависит от ЛС), 2—4 нед.*

### Оперативное лечение

Перфорация кишечника служит абсолютным показанием к проведению хирургического вмешательства.

---

## Оценка эффективности лечения

---

Критерием эффективности терапии НЭК служит нормализация клинического состояния и рентгенологической картины.

---

## Осложнения и побочные эффекты лечения

---

При использовании **иммуноглобулина человека нормального** в общей дозе более 2000 мг/кг возможна блокада Fc-рецепторов и развитие иммунодефицита.

Применение **аминогликозидов** повышает риск развития нефротоксического эффекта.

---

## Ошибки и необоснованные назначения

---

Чрезмерно быстрое, без определения остаточного содержимого в желудке, увеличение объема питания у недоношенного ребенка, а также использование смесей для искусственного питания при

возможности применения материнского молока.

---

## Прогноз

---

Смертность при НЭК колеблется от 10 до 45% (в I стадии — 20%, в III — 67%).

---

## Литература

---

1. Акарреги М.Дж., Белл Э.Ф. и др. *Руководство по неонатологии Университета Айовы. Айова, США, 1997.*
2. *Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.*
3. *Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 1. М.: ГОЭТАР-Медицина, 2000.*
4. Чубарова А.И. *Некротизирующий энтероколит у новорожденных: новые аспекты патогенеза. Вopr. гинекол. акуш. перинатол., 2003; 1: 62—70.*
5. Шабалов Н.П. *Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.*

# Глава 65. Ишемическая нефропатия новорожденных

## Указатель описаний ЛС

### Кардиотоники

Добутамин  
Допамин

### Мочегонные ЛС

Фуросемид

### Растворы для восполнения

#### ОЦК

Гидроксиэтилкрахмал

Инфукол ГЭК .....961

Плазма крови свежемороженная

### Растворы для парентерального питания

Декстроза

Жировые эмульсии

Растворы аминокислот

В периоде новорожденности наиболее часто отмечается преходящее нарушение функции почек, которое при неблагоприятных условиях может приводить к развитию острой почечной недостаточности (ОПН) и воспалительных заболеваний мочевых путей. Последние обычно развиваются на фоне пороков развития мочевой системы или, чаще, общих инфекционных заболеваний.

**Ишемическая нефропатия (ИН) новорожденных** характеризуется ишемическим повреждением почечных клубочков и канальцев, обусловленным гипоперфузией почек (на фоне общей гиповолемии, гиповолемии большого круга кровообращения, стрессовой централизации кровообращения).

## Эпидемиология

ИН I степени развивается у 14,8%, ИН II степени — у 56,5%, ИН III степени — у 24,3% новорожденных, находящихся в критическом состоянии.

У больных, не находящихся в критическом состоянии, ИН I степени отмечается в 40,6%, ИН II степени — в 18,9% случаев; ИН III степени у этой группы новорожденных, как правило, не возникает.

## Классификация

В зависимости от выраженности нарушения функции почек **ИН подразделяется на 3 степени:**

- **I степень** — уровень креатинина в плазме крови 89—130 мкмоль/л, уровень мочевины в плазме крови 8—17,7 ммоль/л, олигурия не более 24 ч;
- **II степень** (неолигурическая форма ОПН) — уровень креатинина в плазме крови более 130 мкмоль/л, уровень мочевины в плазме крови более 16,7 ммоль/л, диурез нормальный или повышенный, либо олигурия не более 24 ч;
- **III степень** (олигурическая форма ОПН) — уровень креатинина в плазме крови более 130 мкмоль/л, уровень мочевины в плазме крови более 16,7 ммоль/л, олигурия более 24 ч или анурия.

## Этиология

Гипоперфузия почек вследствие общей гиповолемии, гиповолемии большого круга кровообращения (за счет функционирующего артериального протока со сбросом крови слева направо), а также стрессовой централизации кровообращения (асфиксия, гипоксия, артериальная гипотония).

Гипоперфузия почек на микроциркуляторном уровне в связи с образованием микротромбов при ДВС-синдроме (инфекционные заболевания).

## Патогенез

Развитие гиповолемии и артериальной гипотонии приводит к спазму сосудов почек (за счет активации ренин-ангиотензиновой системы) и их гипоперфузии, а также уменьшению диуреза. Таким образом, за счет олигурии поддерживается нормальный уровень кровоснабжения жизненно важных органов — головного мозга, надпочечников, сердца. Однако длительное сохранение гипоперфузии почек приводит к ишемическому повреждению почечных канальцев и клубочков (вплоть до развития некроза). При этом в зависимости от глубины поражения развивается ИН различной степени тяжести.

## Клинические признаки и симптомы

**ИН I степени** не имеет четких клинических проявлений, однако ее развитие можно предположить у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, с умеренно выраженными признаками сердечно-сосудистых нарушений, а также значительной потерей массы тела и обезвоживанием. Возможны кратковременная олигурия, пастозность мягких тканей, протеинурия, сохраняющаяся не более 5 суток.

Клиническая картина при **ИН II степени** неспецифична. Предполагать ее наличие следует у детей, находящихся в кри-

тическом состоянии, с нарушениями гемодинамики, геморрагическим синдромом, дискинезией ЖКТ. Нередко развиваются подкожный адипонекроз новорожденных, артериальная гипертония. Умеренная протеинурия сохраняется до 7-х суток жизни, иногда в моче обнаруживаются измененные эритроциты, гиалиновые цилиндры.

**ИН III степени** характеризуется длительным уменьшением диуреза, отечным синдромом II—III степени или подкожным адипонекрозом новорожденных, скоплением жидкости в анатомических полостях (гидроторакс, асцит, гидроперикард). Нарастает выраженность протеинурии, в моче появляются измененные эритроциты, зернистые цилиндры. Все дети с ИН III степени находятся в критическом состоянии, более чем у 50% из них отмечается геморрагический синдром, присоединение гнойно-воспалительных заболеваний, нередко возникают участки некроза на коже. Смертность при ИН III степени достигает 90%.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ИН I—II степени может быть установлен только на основании **биохимического исследования крови** (определение уровня креатинина и мочевины в плазме крови). При этом наряду с обычным клиническим обследованием необходимо определять **суточный диурез**.

Для оценки состояния почечной паренхимы и исключения врожденных аномалий развития служит **УЗИ почек**. С целью определения степени гипоперфузии почек и эффективности терапии, направленной на восстановление гемодинамики, проводится **доплерографическое исследование почечного кровотока**.

## Клинические рекомендации

Показано как можно более раннее восстановление общей гемодинамики и почечного кровотока.



## Восстановление ОЦК

Гидроксиэтилкрахмал, 6% р-р, в/в  
15–20 мл/кг/сут, до получения  
клинического результата

+

Плазма крови свежезамороженная в/в  
10–20 мл/кг/сут, до получения  
клинического результата.

## Восстановление почечного кровотока

Допамин в/в с 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или с 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6–10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно под контролем АД и ЧСС)

(в низких дозах допамин вызывает расширение коронарных, почечных и мезентериальных сосудов, в высоких — повышает системное сосудистое сопротивление)

±

Добутамин в/в с 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или с 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6–10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно под контролем АД и ЧСС).

По сравнению с допамин добутамин оказывает более выраженное кардиотоническое действие, но слабо влияет на величину системного сосудистого сопротивления.

После устранения нарушений почечного кровотока для восстановления диуреза назначают диуретические ЛС (при необходимости):

Фуросемид в/в 1–3 мг/кг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

При необходимости использования ЛС, оказывающих нефротоксическое побочное действие (аминогликозиды, ванкоми-

цин, цефалоспорины), следует тщательно подбирать дозу и определять кратность их введения.

В зависимости от имеющихся изменений проводят общее поддерживающее лечение и устранение выявленных нарушений гемостаза, электролитных нарушений и т.п.

## Парентеральное питание

**Обеспечивают энергетические потребности организма:** при невозможности энтерального вскармливания проводят парентеральное питание:

Глюкоза, 10–15% р-р, в/в 5–6 г/кг/сут (начальная доза) с постепенным увеличением дозы до 10–15 г/кг/сут (в расчете на сухое вещество) под контролем уровня глюкозы в крови, длительность терапии определяют индивидуально

+

Жировые эмульсии 10–20% в/в 0,5–1 г/кг/сут (начальная доза) с постепенным увеличением дозы до 1–2,5 г/кг/сут (в расчете на сухое вещество) под контролем прозрачности плазмы крови или уровня триглицеридов в крови, длительность терапии определяют индивидуально

(на 1 г вводимых аминокислот должно приходиться не менее 50 ккал, полученных за счет небелковых веществ)

+

Р-ры аминокислот 5–10% (предпочтительно предназначенные для новорожденных) в/в 0,5–1 г/кг/сут (начальная доза) с постепенным увеличением дозы до 2,5–3 г/кг/сут (в расчете на сухое вещество) под контролем уровня мочевины в крови, длительность терапии определяют индивидуально.

## Оценка эффективности лечения

Об эффективности терапии свидетельствует нормализация биохимических показателей (уровень креатинина и мочевины

в крови, концентрация электролитов), диуреза и анализов мочи.

### **Осложнения и побочные эффекты лечения**

Применение **допамина** может сопровождаться возникновением тахикардии и нарушением сердечной проводимости. Выход допамина из сосудистого русла вызывает ишемию тканей.

**Фуросемид** при длительном одновременном использовании с аминогликозидными антибиотиками усиливает ототоксическое действие последних, а в сочетании с цефалоспоридами — их нефротоксичность.

### **Ошибки и необоснованные назначения**

- Назначение диуретиков при компенсаторной олигурии, а также до восстановления ОЦК.
- Назначение препаратов калия при олигурии и анурии.
- Назначение добутамина при гиповолемии.

### **Прогноз**

При ИН I степени смертность составляет 3%, при ИН II степени — 24%, при ИН III степени — 61%.

ОПН служит причиной смерти только у детей с ИН III степени.

### **Литература**

1. Акарреги М.Дж., Белл Э.Ф. и др. *Руководство по неонатологии Университета Айовы. Айова, США, 1997.*
2. *Острая почечная недостаточность у новорожденных. Стандарты диагностики и лечения. Под ред. А.Г. Антонова. М.: Сфера, 2000.*
3. *Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.*
4. *Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.*
4. *Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 1. М.: ГОЭТАР-Медицина, 2000.*
6. *Шабалов Н.П., Любимченко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. Асфиксия новорожденных. М.: Медпресс, 1999.*

## Глава 66. Наследственные нарушения обмена веществ

Врожденный гипотиреоз .....	865
Фенилкетонурия .....	867
Синдром Видемана—Беквита .....	869
Врожденная дисфункция коры надпочечников .....	872

В периоде новорожденности могут быть диагностированы 50 различных форм наследственных заболеваний обмена веществ.

В настоящей главе рассматриваются те из них, лечение которых, начатое в неонатальном периоде, позволяет предотвратить возникновение в дальнейшем умственной отсталости и других инвалидизирующих расстройств.

К ним относятся:

- **врожденный гипотиреоз;**
- **фенилкетонурия;**
- **синдром Видемана—Беквита;**
- **врожденная дисфункция коры надпочечников.**

В основе указанных расстройств лежат генные мутации, приводящие к недостаточности или полному отсутствию того или иного фермента. Эти заболевания моногенны и наследуются в большинстве случаев по аутосомно-рецессивному типу. Новорожденные, страдающие этими заболеваниями, в целом не отличаются от здоровых детей, а первые симптомы нередко неспецифичны.

# Врожденный гипотиреоз

## Указатель описаний ЛС

Левотироксин натрий

## Эпидемиология

Врожденный гипотиреоз (ВГ) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний среди новорожденных и встречается с частотой 1:4000—1:3300. Девочки болеют в 2 раза чаще мальчиков.

## Классификация

ВГ подразделяют на **первичный** (атиреоз, гипоплазия ЩЖ, нарушение синтеза гормонов) и **вторичный** (изолированный дефицит тиреотропного гормона — ТТГ, пангипопитуитаризм).

По течению выделяют **легкий, средней тяжести и тяжелый** ВГ.

## Этиология и патогенез

Генетический дефект до настоящего времени не установлен, однако выделен целый ряд факторов, позволяющих отнести ВГ к группе наследственных нарушений обмена веществ:

- преобладание девочек среди детей с ВГ;
- наличие других нарушений функции ЩЖ у родственников больного;
- высокая распространенность ВГ у близнецов и ближайших родственников;
- более высокая, чем в среднем в популяции, частота выявления при ВГ комплекса гистосовместимости типов Aw24 и Bw44;
- низкая распространенность ВГ у новорожденных негроидной расы.

В основе заболевания лежит дефицит гормонов ЩЖ, приводящий к нарушению формирования головного мозга плода и ребенка в первые месяцы жизни. У 85—90% новорожденных первичный ВГ обусловлен гипоплазией или аплазией ЩЖ.

## Клинические признаки и симптомы

При врожденном ВГ в первые дни жизни специфические симптомы могут отсутствовать или развиваться постепенно.

У некоторых новорожденных с ВГ имеются пупочная грыжа, большой язык (макроглоссия), широко

расставленные глаза (гипертелоризм). В некоторых случаях дети с ВГ рождаются позже срока. Возможно наличие низкого тембра голоса, затянувшейся желтухи, сонливости, нарушения терморегуляции, мышечной гипотонии, гипорефлексии, слабого сосания. Могут отмечаться вздутие живота, запоры, мраморность кожи, брадикардия, ранняя анемия.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В большинстве случаев в периоде новорожденности специфические клинические симптомы отсутствуют, а прогрессирование задержки психического развития происходит достаточно быстро. Эти обстоятельства диктуют необходимость раннего распознавания ВГ при помощи **массового скрининга всех новорожденных**.

Скрининг проводят путем исследования образцов крови, взятых у новорожденных на 4—7-е сутки жизни. Образцы помещают на фильтровальную бумагу, после чего определяют **уровень  $T_4$  и ТТГ**. Диагностическое значение имеет повышение уровня ТТГ более 40 мМЕ/л (наиболее информативно) и снижение уровня  $T_4$  менее 60 нмоль/л.

## Дифференциальный диагноз

Поскольку типичные клинические признаки ВГ в неонатальном периоде наблюдаются только в 10—15% случаев, роль дифференциального диагноза выполняет массовый скрининг.

## Клинические рекомендации

Всем новорожденным с ВГ показано проведение **ЗГТ**:

*Левотироксин натрий (синтетический левовращающий изомер тироксина) внутрь 10—15 мкг/сут в 1—2 приема перед едой (с последующим увеличе-*

*нием дозы на 10 мкг с интервалом в 3—5 сут), пожизненно.*

Полная заместительная доза для ребенка в возрасте младше 3 месяцев составляет 40—60 мкг/сут. Дозу подбирают под контролем уровня ТТГ в крови (его содержание в крови должно быть на нижней границе возрастной нормы) или до появления клинических признаков гипертиреоза (возбудимость, тахикардия, потливость); при достижении указанных критериев дозу уменьшают на 10 мкг/сут.

Благоприятную динамику умственного развития можно ожидать только при начале заместительной терапии в первые 30 дней жизни.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: нормальное умственное и физическое развитие ребенка.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Использование гормонов ЩЖ в низких дозах сопровождается увеличением риска развития слабоумия, в высоких — гипертиреоза.

## Ошибки и необоснованные назначения

Позднее начало лечения (после 30-го дня жизни).

## Прогноз

Своевременное выявление и начало лечения ВГ способствует профилактике умственной отсталости. Если лечение начато на 2—4-м месяце жизни или позже, то его эффективность невысока, и в большинстве случаев развивается слабоумие различной степени выраженности.

# Фенилкетонурия

---

## Эпидемиология

---

В России распространенность фенилкетонурии (ФКУ) у новорожденных составляет 1:7000.

---

## Этиология

---

ФКУ представляет собой наследственное нарушение обмена фенилаланина (ФА). Его повышенное содержание в крови и цереброспинальной жидкости обусловлено врожденным отсутствием или дефицитом фенилаланингидроксилазы и, реже, фенилаланинтрансферазы, дигидроптеридинредуктазы и дигидрофолатредуктазы.

---

## Патогенез

---

В основе патогенеза при ФКУ лежат токсическое действие на мозг избытка ФА и его метаболитов (фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот) в крови, а также вторичные нарушения обмена тирозина и триптофана. Тяжесть церебральной патологии находится в прямой зависимости от степени недостаточности фенилаланингидроксилазы в печени.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Для детей с ФКУ характерны светло-русые волосы, светлая слабопигментированная кожа и голубые глаза. Новорожденные с ФКУ не отличаются от здоровых детей.

Первые клинические признаки заболевания развиваются в конце 1-го месяца жизни. К ним относятся частая рвота, диарея, экзематозные изменения кожи, задержка психоэмоционального развития, реже — судороги. В отсутствие этиотропного лечения после 1-го месяца жизни развиваются судороги, слабоумие, психические расстройства, церебральный паралич.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Показано проведение **массового скрининга новорожденных**. Диагностически значимым считается повы-

шение концентрации фенилаланина в крови более 1,21 ммоль/л.

Диагноз ФКУ должен быть установлен в периоде новорожденности, т.к. только в этом случае патогенетическая терапия позволит предотвратить необратимое нарушение функции ЦНС и инвалидность.

---

### Дифференциальный диагноз

---

ФКУ следует дифференцировать от гистидинемии; для последней характерны сходный фенотип и положительный результат пробы с 10% раствором железа (III) хлорида.

Уточнить диагноз ФКУ позволяет определение концентрации аминокислот в крови и моче.

---

### Клинические рекомендации

---

Специфические препараты для лечения ФКУ отсутствуют. Основной принцип терапии с периода новорожденности состоит в исключении из рациона продуктов, содержащих ФА, в т.ч. грудного молока.

Для кормления новорожденных и детей 1-го года жизни используют следующие **белковые гидролизаты**: лофенолак, кетонил, цимогран, минафен. Основным крите-

рием эффективности диеты служит нормализация содержания ФА в крови.

---

### Оценка эффективности лечения

---

Критерий эффективности терапии — предотвращение необратимого нарушения функции ЦНС и наступления инвалидности.

---

### Осложнения и побочные эффекты лечения

---

Позднее начало и недостаточная продолжительность лечения, а также отсутствие контроля уровня ФА в крови.

---

### Ошибки и необоснованные назначения

---

Отсутствие скринингового обследования для выявления ФКУ в первые 5—7 дней жизни.

---

### Прогноз

---

Начало лечения в первые 1—3 месяца жизни и его продолжение в течение 10—12 лет предотвращают развитие умственной отсталости.

## Синдром Видемана—Беквита

### Указатель описаний АС

#### Растворы для восполнения ОЦК

Пентакрахмал\*

#### Растворы электролитов и глюкозы

Декстроза

Кальция глюконат

Магния сульфат

### Этиология

Синдром представляет собой наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. В некоторых случаях выявляется структурная перестройка участка 11pter-p15.4 11-й хромосомы.

### Патогенез

В патогенезе умеренной умственной отсталости у детей с синдромом Видемана—Беквита имеет значение гипогликемия, характерная для них в период новорожденности.

### Клинические признаки и симптомы

Для детей с синдромом Видемана—Беквита характерны определенные **фенотипические признаки**: макрогоссия, эмбриональная грыжа (пупочная грыжа или расхождение прямых мышц живота), макросомия с рождения (масса тела более 4000 г и длина тела более 52 см), висцеромегалия. Типично наличие вертикальных бороздок на мочках ушей.

Костный возраст опережает паспортный.

Отмечается склонность к образованию злокачественных опухолей.

Кроме того, имеются клинические признаки гипогликемии (возбуждение, судороги), полицитемии (яркая окраска кожных покровов), гипокальциемии (возбуждение, судороги, преимущественно тонические).

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании наличия фенотипических признаков синдрома Видемана—Беквита, а также результатов следующих исследований:

- УЗИ головного мозга и внутренних органов;
- определения кариотипа;
- определения уровня глюкозы в крови (гипогликемия);
- общего анализа крови (полицитемия);
- определения гематокрита (повышен);



- определения концентрации электролитов (гипокальциемия) и уровня липидов в крови (гиперлипидемия, гиперхолестеринемия);
- эхокардиографии.

## Дифференциальный диагноз

Синдром Видемана—Беквита дифференцируют от дефицита йодтирозина дийодиназы, эмбриональной грыжи и семейной врожденной гипогликемии.

## Клинические рекомендации

### Устранение гипогликемии

*Глюкоза, 10% р-р, в/в струйно  
0,2 г/кг/мин (2 мл/кг/мин), затем  
в/в капельно 6–8 мг/кг/ч  
(3,6–4,8 мл/кг/ч), до нормализации  
уровня глюкозы крови.*

Гипогликемия исчезает через 4 мин, гипергликемия отмечается редко. Введение начинают при уровне глюкозы в крови менее 2,2 ммоль/л. В дальнейшем уровень глюкозы в крови определяют через 30 мин, 1, 2, 3 и 4 ч (в первые сутки жизни), затем 2 р/сут до 5–7-х суток жизни.

### Устранение гипокальциемии

Лечение показано при общем уровне кальция в крови менее 1,7 ммоль/л, уровне ионизированного кальция менее 0,64 ммоль/л, наличии возбуждения, тонических судорог. Вводят глюконат кальция:

*Кальция глюконат, 10% р-р, в/в  
медленно в течение 5–10 мин  
1–2 мл/кг (0,46 ммоль/кг) или  
внутри 2–4 мл/кг, до нормализации  
уровня кальция в крови.*

Повторное определение уровня кальция в крови проводят через 6–8 ч. Не следует добавлять кальций в растворы, содержащие бикарбонаты, фосфаты и сульфаты.

При поздней гипокальциемии (4–10-й дни жизни) применяют препараты магния:

*Магния сульфат, 25% р-р, в/м 0,2–  
0,4 мл/кг (100 мг/кг) 2 р/сут, до нор-  
мализации уровня кальция в крови.*

### Устранение полицитемии

*Пентакрахмал, 6% р-р, в/в, объем рас-  
считывают по специальной формуле  
(см. ниже), длительность терапии  
определяют индивидуально.*

При гематокритном числе венозной крови более 65% и наличии клинических признаков полицитемии проводится расчет необходимого объема пентакрахмала 6% по формуле:  $[80 \times (\text{масса тела при рождении в кг}) \times (\text{гематокритное число венозной крови} - 65)] / \text{гематокритное число венозной крови}$ .

При введении пентакрахмала происходит частичная обменная трансфузия. Если гематокритное число венозной крови составляет 65–70%, но отсутствуют клинические признаки полицитемии, то определение гематокритного числа венозной крови проводят каждые 6 ч, а количество вводимой жидкости увеличивают на 20–40 мл/сут.

### Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности терапии: нормализация уровня глюкозы и кальция в крови, гематокритного числа венозной крови, ЧСС, АД и исчезновение клинических признаков полицитемии, гипогликемии, гипокальциемии.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Введение избыточного количества глюкозы сопровождается развитием гипергликемии, кальция глюконата — гиперкальциемии.

### Ошибки и необоснованные назначения

- Быстрое в/в введение кальция глюконата (приводит к развитию брадикар-

дии или сердечной аритмии, спазму сосудов, некрозу кожи, некротизирующему энтероколиту или некрозу сосудистой стенки).

- Частичная обменная трансфузия при гематокритном числе венозной крови 65—70% без клинических признаков полицитемии.
- Отсутствие контроля уровня глюкозы в крови через 30 мин после первого введения раствора глюкозы.

---

## Прогноз

---

Недиагностированная в периоде новорожденности гипогликемия в дальнейшем приводит к формированию умственной отсталости.

Прогноз осложняется в случае развития злокачественных опухолей (дети с синдромом Видемана—Беквита относятся к группе риска развития этих заболеваний).

# Врожденная дисфункция коры надпочечников

## Указатель описаний ЛС

### ГКС

Гидрокортизон

Локоид .....982

Кортизон

Преднизолон

### Кардиотоники

Добутамин

Допамин

### Минералокортикоидные ЛС

Дезоксикортон

### Растворы электролитов и глюкозы

Декстроза

Натрия гидрокарбонат

Натрия хлорид

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) представляет собой группу наследственных по ауто-сомно-рецессивному типу нарушений синтеза корти-костероидов.

Термины «врожденная дисфункция коры надпочечников» и «адреногенитальный синдром» (АГС) нельзя считать синонимами, т.к. АГС подразумевает патологические изменения наружных половых органов из-за нарушения выработки гормонов надпочечников, что происходит и при других заболеваниях, например при вирилизирующих опухолях.

## Эпидемиология

У европейцев распространенность дефицита фермента 21-гидроксилазы (P450c21-гидроксилазы) составляет около 1:11 × 900, при этом 2/3 приходится на сольтеряющую форму синдрома. У эскимосов Аляски распространенность заболевания составляет 1:282.

## Классификация

В соответствии с дефектом того или иного фермента, участвующего в синтезе стероидных гормонов, в настоящее время описаны **5 основных форм ВДКН**.

Более 90% случаев приходится на долю заболевания, обусловленного дефицитом фермента 21-гидроксилазы. Эта форма ВДКН имеет **3 варианта недостаточности фермента**:

- сольтеряющий;
- вирильный;
- неклассический (постпубертатный).

Два первых варианта будут рассмотрены ниже.

## Этиология

Ген, ответственный за синтез 21-гидроксилазы, расположен в коротком плече 6-й хромосомы в зоне, соответствующей главному комплексу гистосовместимости III класса.

## Патогенез

При полной утрате активности гена 21-гидроксилазы нарушается синтез как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов и развивается **сольтеряющий вариант синдрома**, который обуславливает необходимость в начале лечения уже в неонатальном периоде.

При сохранении умеренной активности 21-гидроксилазы минералокортикоидная недостаточность не развивается, изменяется направление синтеза кортикостероидов в сторону андрогенов. Развивается гиперандрогения надпочечниковой природы (**вирильная форма**).

## Клинические признаки и симптомы

**Вирильная форма ВДКН** (при дефиците 21-гидроксилазы у новорожденных) характеризуется начавшейся внутриутробно гиперандрогенией уже с ранних стадий развития плода. У новорожденных девочек имеется гермафродитическое строение наружных гениталий (гипертрофия клитора или пенисообразный клитор с перемещением наружного отверстия уретры на его головку, мошонкообразные половые губы). У генотипических мальчиков как с вирильной, так и с сольтеряющей формой ВДКН отмечается увеличение пениса и гиперпигментация мошонки. Для новорожденных с этой формой ВДКН характерны плотные кости черепа, малые размеры родничков, гиперпигментация за счет хронического избытка адренокортикотропного гормона (АКТГ). Осложнения в родах и гипоксия повышают риск развития острой надпочечниковой недостаточности (ОНН) у таких больных.

При **сольтеряющем варианте** ВДКН (полной утрате активности 21-гидроксилазы помимо симптомов вирилизации) с 1—4-й недели жизни развиваются симптомы ОНН: нарастающая адинамия, снижение массы тела, срыгивания, рвота фонтаном, диарея, полиурия, переходящая в олигурию и анурию, дегидратация, артериальная гипотония, глухость сер-

дечных тонов, цианоз. Без лечения дети умирают в возрасте 1—3 месяца жизни.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

### Генетические исследования:

- исследование полового хроматина и карриотипа (у девочек).

### Лабораторные исследования:

- повышение экскреции 17-кетостероидов с мочой (более 1 мг/сут);
- снижение экскреции 17-оксикетостероидов с мочой (менее 0,2 мг/сут);
- снижение уровня кортизола в крови (менее 100 нмоль/л);
- повышение уровня 17-гидроксипрогестерона в крови (более 15 нмоль/л);
- повышение уровня АКТГ в крови (более 15 нмоль/л);
- повышение активности ренина в плазме крови (более 10 нмоль/л/ч).

При **сольтеряющей форме** ВДКН также выявляются:

- гиперкалиемия;
- гипонатриемия;
- гипохлоремия;
- повышение гематокритного числа крови;
- гипогликемия.

**Инструментальные методы исследования**; помимо генетических, гормональных и биохимических исследований рекомендуется проводить:

- ЭКГ;
- УЗИ надпочечников;
- КТ или МРТ надпочечников для исключения опухоли;
- мониторинг уровня АД.

Случаи АГС в семейном анамнезе служат показанием к проведению пренатального скрининга на ВДКН. При установлении этого диагноза показана пренатальная терапия дексаметазоном, который проникает через плаценту.

## Дифференциальный диагноз

Сольтеряющая форма ВДКН у девочек при наличии типичной клинической кар-

тины и выявлении женского полового хроматина не требует дифференциальной диагностики.

У мальчиков следует исключить инфекционные заболевания ЖКТ, пилоростеноз, сепсис.

## Клинические рекомендации

Выбор ЛС для лечения ОНН не зависит от причины, ее вызвавшей.

### Заместительная гормональная терапия

Гидрокортизон в/в или в/м  
10–15 мг/кг/сут, 2–3 сут **или**  
Преднизолон в/в капельно  
2–7,5 мг/кг/сут, 2–3 сут

+

Дезоксикортон в/м 0,3–0,5 мг/кг 1 раз  
в 1–2 сут, 2–3 сут.

В первые 1–3 дня терапии целесообразно равномерное распределение дозы всех ЛС в течение суток (применяют микроструйное введение); при более легком течении ОНН половину суточной дозы вводят в/в, а остальную часть в/м равными частями с интервалом в 2–3 ч либо всю суточную дозу вводят в/м с интервалом в 2–4 ч.

На 2–3-и сутки дозу ГКС (гидрокортизон или преднизолон) и минералокортикоидных ЛС (дезоксикортон) снижают на 30–50% и вводят с интервалом в 4–6 ч, а затем переходят на **поддерживающую терапию**:

Кортизон внутрь 25–50 мг/м<sup>2</sup>/сут  
(12–15 мг/сут) в 3–4 приема,  
пожизненно.

### Регидратация

Глюкоза, 10% р-р, в/в, объем инфузии определяют в зависимости от степени дегидратации и продолжающейся потери жидкости, лечение продолжают до стабилизации криза

±

Натрия хлорида изотонический р-р в/в, объем инфузии определяют в зависимости от степени дегидра-

тации и продолжающейся потери жидкости, лечение продолжают до стабилизации криза.

Растворы вводятся в соотношении 1:1; в отсутствие гипонатриемии вводят только 10% раствор глюкозы.

### Коррекция метаболического ацидоза

Натрия гидрокарбонат, 4% р-р, в/в (растворить в 5% р-ре глюкозы 1:1; 1/2 р-ра вводят струйно, 1/2 р-ра — капельно в течение 30–40 мин), объем инфузии (в мл) рассчитывают по формуле:  $BE \times \text{масса тела ребенка (в кг)} / 4$ , лечение продолжают до нормализации показателей КОС.

### Терапия при явлениях сосудистого шока

Применяют кардиотоники:

Допамин в/в 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6–10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно под контролем АД и ЧСС)

±

Добутамин в/в 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6–10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно под контролем АД и ЧСС).

### Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности терапии: купирование ОНН (нормализация АД, достаточная гидратация, прекращение

срыгиваний, рвоты, полиурии, диареи, тахикардии, нормализация КЩС крови).

### **Осложнения и побочные эффекты лечения**

Симптомы передозировки **ГКС** при неправильном подборе их дозы.

### **Ошибки и необоснованные назначения**

- Проведение гормональной терапии без контроля уровня АД.
- Избыточное введение жидкости при инфузионной терапии.
- Избыточное введение изотонического раствора хлорида натрия.
- Отсутствие контроля уровня электролитов в крови каждые 8—12 ч.
- Отсутствие контроля динамики массы тела 2 р/сут.
- Применение минералокортикоидных ЛС при артериальной гипертензии.

### **Прогноз**

Прогноз лечения ВДКН зависит от сроков постановки диагноза, начала и адекватности терапии.

При сольтеряющей форме ВДКН прогноз неблагоприятный.

### **Литература**

1. Барашичев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001; 638 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000; 630 с.
3. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блишников О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Практика. М., 1996; 410 с.
4. Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000; 261 с.
5. Шабалов Н.П. Неонатология. В 2 тт. СПб., 1997.

# Глава 67. Кандидоз

## Указатель описаний ЛС

### Противогрибковые ЛС для местного применения

Бифоназол	
Бутоконазол	
Гинофорт	948
Изоконазол	
Кетоконазол	
Ливарол	977
Клотримазол	
Миконазол	
Натамицин	
Пимафуцин	1013
Нистатин	
Оксиконазол	
Эконазол	

### Противогрибковые ЛС системного действия

Амфотерицин В	
Флуконазол	
Дифлазон	952
Медофлюкон	989
Микосист	990

Клинические рекомендации	878
Первичный кандидоз кожи	878
Распространенное поражение кожи, слизистых оболочек (в т.ч. полости рта и носоглотки) и половых органов	879
Поражение кожи и слизистых оболочек в сочетании с кандидозом кишечника	879
Кандидоз ногтей	879
Висцеральный кандидоз (поражение ЦНС)	879
Генерализованный кандидоз	879
Профилактика кандидоза	879

**Кандидоз** (синоним: кандидомикоз) представляет собой заболевание, вызываемое дрожжевыми грибами рода *Candida*.

## Эпидемиология

Внутрибольничное заражение возможно при проведении парентерального питания, в/в введения ЛС, а также во время хирургических вмешательств. К группе риска относятся новорожденные, особенно недоношенные, с тяжелыми заболеваниями. Инкубационный период при экзогенном заражении составляет 2—5 дней.

У женщин в III триместре беременности частота носительства возрастает до 86% по сравнению с 13—29% у небеременных.

## Классификация

- **Поверхностный кандидоз:**
  - кандидоз слизистых оболочек;
  - кандидоз кожи;
  - кандидоз ногтевых валиков и ногтей.
- **Генерализованный (гранулематозный) кандидоз (кандидомикотический сепсис).**
- **Висцеральный кандидоз:**
  - кандидоз дыхательных путей;
  - кандидоз органов ЖКТ;
  - кандидоз мочевыделительной системы;
  - кандидозный эндокардит, перикардит, флебит;
  - кандидозный менингит, менингоэнцефалит.
- **Кандидозный эндофтальмит** (у новорожденных всегда служит проявлением острого генерализованного кандидоза).

## Этиология

Возбудитель кандидоза — дрожжевые грибы рода *Candida*.

## Патогенез

Кандидоз развивается как при **экзогенном инфицировании**, так и в результате **аутоинфекции** на фоне снижения иммунитета.

### Факторы риска:

- **экзогенные:**
  - микротравмы;
  - химические повреждения;
  - повышенная влажность и температура воздуха, приводящие к мацерации кожи, особенно в складках;
  - побочное действие некоторых ЛС (антибиотиков, ГКС, цитостатиков и т.д.);
- **эндогенные:**
  - нарушение клеточного иммунитета;
  - гипофункция щитовидной и паращитовидных желез;
  - диспротеинемия;
  - сахарный диабет;
  - гиповитаминоз, особенно дефицит витаминов группы В;
  - дисбактериоз кишечника (на фоне применения антибиотиков, ГКС);
  - хронические инфекционные заболевания, в т.ч. ВИЧ-инфекция;
  - тяжелые соматические заболевания.

## Клинические признаки и симптомы

**Интертригинозный кандидоз** (кандидоз кожных складок — межпальцевых, межъягодичной и т.д.) протекает по типу импетиго. В глубине складки появляются мелкие пузырьки с тонкой, дряблой стенкой, которые в дальнейшем переходят в пустулы и вскрываются. Образовавшиеся на их месте четко отграниченные от здоровой кожи эрозии имеют малиновый цвет с лаковым блеском, охватывают соприкасающиеся поверхности складок. По периферии эрозии рас-

полагается узкая белая полоска отслаивающегося эпидермиса. На прилежащей здоровой коже видны отсевы в виде мелких пузырьков, пустул, эритематозно-сквамозных очагов.

**Кандидоз кожи** возникает вторично при распространении инфекционного процесса со складок, слизистых оболочек, ногтей. Чаще всего проявляется множественными мелкими пузырьками с вялой стенкой (реже — фолликулами, папулами, узлами, гранулемами и т.д.), возможна кандидозная эритродермия.

**Кандидоз слизистых оболочек** развивается у грудных детей, а также при длительном антибактериальном лечении.

**Кандидоз кожи и слизистых оболочек** возникает на фоне врожденного снижения клеточного иммунитета; поражения располагаются на слизистой оболочке ротовой полости, пищевода, иногда и кишечника (приводя к развитию синдрома мальабсорбции), а также на коже и имеют вид застойно-бурых инфильтратов. Поражение половых органов (вульвовагинит, баланопостит) обычно развивается изолированно.

**Кандидозный стоматит** чаще встречается у детей грудного возраста. К начальным симптомам относятся гиперемия и отечность десен, слизистой оболочки щек, языка, неба и миндалин. Затем на этом фоне появляются налеты белого цвета, достигающие по величине размера булавочной головки. Сливаясь, они образуют блестящую белую пленку, которая легко удаляется без повреждения подлежащей слизистой оболочки. При хроническом течении гиперемия и отек выражены меньше, а налеты становятся толстыми и грубыми, плотно прилежат к слизистой оболочке, при их удалении остаются эрозии. Язык покрывается неровными бороздами, на дне которых обнаруживается налет белого цвета. Во рту отмечаются сухость, жжение.

**Кандидоз углов рта** возникает в результате распространения инфекции со слизистой оболочки полости рта; реже бывает изолированным. Поражаются оба угла рта. Слизистая оболочка переходной складки серо-белого цвета, инфильтрирована, в глубине складки — эрозия или трещина.



**Кандидомикотический сепсис (генерализованный кандидоз)** развивается у детей. Процесс начинается со слизистой оболочки полости рта, затем в него вовлекаются слизистая оболочка губ, ногтевые валики и ногти, волосистая часть головы, половые органы и т.д. Инфильтрированные эритематозно-сквамозные очаги сочетаются с узелками синюшно-коричневого цвета. Возможны развитие кандидозной пневмонии, поражение почек, сердца (**висцеральный кандидоз**), глаз, ЦНС (**кандидозный менингит**) со смертельным исходом. Характеризуется внезапным подъемом температуры тела до 39—40° С и явлениями выраженной общей интоксикации. При гематогенном распространении возбудителя могут возникать поражение почек (абсцессы, гидронефроз, пиелонефрит), эндокардит, спленомегалия, тромбозмногоочечные осложнения, менингит и менингоэнцефалит (смертность при последнем достигает 50%). При опухолевых заболеваниях кандидозная септицемия может приводить к смерти больного в течение нескольких дней.

**Кандидозный эндофтальмит, ретинит** у новорожденных всегда служит проявлением острого генерализованного кандидоза.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании клинической картины, результатов микроскопического исследования патологического материала (обнаружение элементов почкующихся дрожжеподобных грибов), бактериологического и серологического исследований (ИФА, РА, РСК, РНГА, иммуноэлектрофорез), ПЦР.

### Для кандидоза характерно:

- микроскопическое обнаружение *Candida* spp. в асептических жидкостях, пунктатах закрытых полостей и биоптатах;
- выявление антигенов возбудителя в сыворотке крови;
- при исследовании мочи концентрация возбудителя во второй ее порции более 10<sup>4</sup>/мл;

- повторное выделение одного и того же вида возбудителя с открытой пораженной поверхностью;
- выявление цепочек возбудителя.

## Дифференциальный диагноз

Кандидоз кожи и слизистых оболочек следует дифференцировать от бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний новорожденных (везикулез, везикулопустулез, импетиго, герпес), а также поражений кожи и слизистых оболочек неинфекционной природы (токсическая эритема, аллергическая сыпь).

Кандидозный менингит дифференцируют от бактериального менингита, генерализованный кандидоз — от генерализованной формы бактериальной инфекции.

## Клинические рекомендации

- Коррекция нарушений эндокринной системы, ЖКТ, системы крови.
- Отмена антибиотиков, ГКС.
- Назначение поливитаминных ЛС.
- Диетотерапия.

## Первичный кандидоз кожи

**У здоровых доношенных новорожденных с нормальной массой тела** лечение первичного кандидоза кожи может быть ограничено назначением противогрибковых ЛС для местного применения:

*Бифоназол, крем или р-р, местно*  
1 р/сут (на ночь), 2—4 нед

**или**

*Изоконазол, крем, местно 1 р/сут,*  
3—4 нед **или**

*Кетоконазол, крем, местно 1 р/сут,*  
2—4 нед **или**

*Клотримазол, мазь, местно 3 р/сут,*  
3—4 нед **или**

*Миконазол, крем, местно 2 р/сут,*  
2—6 нед **или**

*Натамицин, крем, местно 1—2 р/сут,*  
2—4 нед **или**

Нистатин, мазь, местно 2 р/сут,  
2—4 нед **или**  
Оксиконазол, мазь, местно 1—2 р/сут,  
2—3 нед **или**  
Эконазол, крем, местно 2 р/сут, 2—3 нед.

Системная противогрибковая терапия показана при наличии у новорожденного с распространенным кандидозом кожи факторов риска развития генерализованного кандидоза (преждевременное рождение с очень низкой массой тела, выраженное повреждение целостности кожи и слизистых оболочек).

### Распространенное поражение кожи, слизистых оболочек (в т.ч. полости рта и носоглотки) и половых органов

Амфотерицин В в/в медленно (в течение 4—6 ч) 150—250 ЕД/кг 1 раз в 2—3 сут, 1—2 нед **или**  
Флуконазол внутрь 5—7 мг/кг/сут, 3—10 сут.

### Поражение кожи и слизистых оболочек в сочетании с кандидозом кишечника

Амфотерицин В в/в медленно (в течение 4—6 ч) 150—250 ЕД/кг 1 раз в 2—3 сут, 3—4 нед **или**  
Флуконазол внутрь 5—10 мг/кг/сут, 14 сут.

### Кандидоз ногтей

Флуконазол внутрь 5—10 мг/кг/сут, 3—6 мес.

### Висцеральный кандидоз (поражение ЦНС)

Амфотерицин В в/в медленно (в течение 4—6 ч) 150—250 ЕД/кг 1 раз в 2—3 сут, 3—4 нед **или**

Флуконазол в/в 10—12 мг/кг/сут, 3—7 сут, затем внутрь 10—12 мг/кг/сут, 3—4 нед.

### Генерализованный кандидоз

Амфотерицин В в/в медленно (в течение 4—6 ч) 150—250 ЕД/кг 1 раз в 2—3 сут, не менее 2 нед **или**  
Флуконазол в/в 12 мг/кг/сут, 7 сут, затем внутрь 12 мг/кг/сут, 2—4 нед.

### Профилактика кандидоза

Для профилактики кандидоза на фоне длительной антибактериальной терапии:

Флуконазол внутрь или в/в 2,5—5 мг/кг (длительность применения зависит от продолжительности антибактериальной терапии).

### Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — исчезновение клинических проявлений кандидоза.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

При одновременном применении амфотерицина В с антибиотиками, обладающими нефротоксическим действием, возрастает вероятность нарушения функции почек.

Использование флуконазола может приводить к повышению ВЧД.

### Ошибки и необоснованные назначения

Антибактериальная терапия показана только при генерализованном кандидозе в случае присоединения бактериальной инфекции.

## **Прогноз**

---

При своевременной диагностике и начале терапии даже при генерализованной форме кандидоза возможно полное выздоровление.

## **Литература**

---

1. Антонов В.Б., Баранцевич Е.П. и др. *Клиническое применение дифлюкана при поверхностных и глубоких микозах: Методические рекомендации.* СПб., 1995.
2. Шабалов Н.П. *Неонатология.* СПб.: Специальная литература, 1997.
3. Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Корнюшин М.А. *Кандидоз новорожденных и детей раннего возраста. Дифлюкан в лечении и профилактике кандидоза. Журнал Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. Приложение.*
4. *Современная терапия в неонатологии.* Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.
5. *Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 1.* М.: ГОЭТАР-Медицина, 2000.

# Глава 68. Респираторный дистресс-синдром новорожденных

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС

Нетилмицин

Цефазолин

### Иммуноглобулины

Иммуноглобулин человека нормальный

### Препараты сурфактанта

Колфосцерил пальмитат

Порактант альфа

Препарат сурфактанта из легких крупного рогатого скота<sup>1</sup>

### Растворы для восполнения

#### ОЦК

Альбумин

Гидроксиэтилкрахмал

Инфукол ГЭК . . . . .961

Плазма крови

свежезамороженная

### Растворы для

#### парентерального питания

Декстроза

Аминокислот растворы

(комбинированные)

Жировые эмульсии

### Растворы электролитов

Натрия хлорид

Изотонический раствор натрия

хлорида/кальция хлорида/

однозамещенного карбоната

натрия/глюкозы

**Респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных (синдром дыхательных расстройств, болезнь гиалиновых мембран)** представляет собой заболевание новорожденных детей, проявляющееся развитием дыхательной недостаточности (ДН) непосредственно после родов или в течение нескольких часов после родов, нарастающее по тяжести вплоть до 2—4-го дня жизни, с последующим постепенным улучшением.

РДС обусловлен незрелостью системы сурфактанта и характерен преимущественно для недоношенных детей.

## Эпидемиология

По данным литературы, РДС отмечается у 1% всех детей, родившихся живыми, и у 14% детей, родившихся с массой тела менее 2500 г.

## Классификация

РДС у недоношенных детей отличается клиническим полиморфизмом и подразделяется на **2 основных варианта**:

- РДС, обусловленный первичной недостаточностью системы сурфактанта;
- РДС у недоношенных детей со зрелой системой сурфактанта, связанный с вторичной его недостаточностью вследствие внутриутробного инфицирования.

## Этиология

**Основным этиологическим фактором** при РДС служит первичная незрелость системы сурфактанта. Помимо этого большое значение имеет вторичное нарушение сурфактантной системы, приводящее к снижению синтеза или усилению распада фосфатидилхолинов. К вторичному нарушению приводят внутриутробная или постнатальная гипоксия, асфиксия в родах, гиповентиляция, ацидоз, инфекционные заболевания. Кроме того, к развитию РДС предрасполагают наличие сахарного диабета у матери, роды путем кесарева сечения, мужской пол, рождение вторым из двойни, несовместимость крови матери и плода.

<sup>1</sup> ЛС, зарегистрированное в РФ: Сурфактант-БЛ.

## Патогенез

Недостаточный синтез и быстрая инактивация сурфактанта приводят к снижению растяжимости легких, что в сочетании с нарушением растяжимости грудной клетки у недоношенных новорожденных обуславливает развитие гиповентиляции и недостаточной оксигенации. Возникают гиперкапния, гипоксия, дыхательный ацидоз. Это в свою очередь способствует повышению сопротивления в сосудах легких с последующим внутрилегочным и внелегочным шунтированием крови. Повышенное поверхностное натяжение в альвеолах вызывает их экспираторный коллапс с развитием ателектазов и зон гиповентиляции. Происходит дальнейшее нарушение газообмена в легких, и возрастает количество шунтов. Снижение легочного кровотока ведет к ишемии альвеолоцитов и эндотелия сосудов, что вызывает изменения альвеоларно-капиллярного барьера с выходом белков плазмы в интерстициальное пространство и просвет альвеол.

## Клинические признаки и симптомы

РДС проявляется прежде всего симптомами **дыхательной недостаточности**, развивающейся, как правило, при рождении или через 2—8 ч после родов. Отмечаются учащение дыхания, раздувание крыльев носа, втяжение уступчивых мест грудной клетки, участие в акте дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры, цианоз. При аускультации в легких выслушиваются ослабленное дыхание и крепитирующие хрипы. При прогрессировании заболевания к признакам ДН присоединяются симптомы нарушения кровообращения (снижение АД, расстройство микроциркуляции, тахикардия, может увеличиваться в размерах печень). Нередко развивается гиповолемия вследствие гипоксического повреждения эндотелия капилляров, что часто приводит к развитию периферических отеков и задержке жидкости.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для РДС характерна появляющаяся в первые 6 ч после родов **триада рентгенологических признаков**: диффузные очаги пониженной прозрачности, воздушная бронхограмма, уменьшение воздушности легочных полей.

Эти распространенные изменения наиболее отчетливо выявляются в нижних отделах и на верхушках легких. Помимо этого заметны уменьшение объема легких, кардиомегалия различной степени выраженности. Нодозно-ретикулярные изменения, отмечающиеся при рентгенологическом исследовании, по мнению большинства авторов, представляют собой рассеянные ателектазы.

Для **отечно-геморрагического синдрома** типичны «размытая» рентгенологическая картина и уменьшение размеров легочных полей, а клинически — выделение пенистой жидкости с примесью крови изо рта.

Если указанные признаки не выявляются при рентгенологическом исследовании спустя 8 ч после родов, то диагноз РДС представляется сомнительным.

Несмотря на неспецифичность рентгенологических признаков, проведение исследования необходимо для исключения состояний, при которых иногда требуется хирургическое вмешательство. Рентгенологические признаки РДС исчезают спустя 1—4 недели в зависимости от тяжести заболевания.

### Рекомендуемые методы исследования:

- рентгенологическое исследование грудной клетки;
- определение показателей КОС и газов крови;
- общий анализ крови с определением числа тромбоцитов и вычислением лейкоцитарного индекса интоксикации;
- определение гематокрита;
- биохимический анализ крови;
- УЗИ головного мозга и внутренних органов;
- доплерографическое исследование кровотока в полостях сердца, сосудах головного мозга и почек (показано больным, находящимся на ИВЛ);

- бактериологическое исследование (мазка из зева, трахеи, исследование кала и др.).

## Дифференциальный диагноз

На основании только клинической картины в первые дни жизни трудно отличить РДС от врожденной пневмонии и других заболеваний дыхательной системы.

Дифференциальную диагностику РДС проводят с дыхательными расстройствами (как легочными — врожденная пневмония, пороки развития легких, так и внелегочными — врожденные пороки сердца, родовая травма спинного мозга, диафрагмальная грыжа, трахеопищеводные свищи, полицитемия, транзиторное тахипноэ, метаболические расстройства).

## Клинические рекомендации

При лечении РДС крайне важно обеспечить оптимальный уход за больным. Основным принципом лечения при РДС служит метод «минимальных прикосновений». Ребенок должен получать только необходимые ему процедуры и манипуляции, в палате следует соблюдать лечебно-охранительный режим. Важно поддерживать оптимальный температурный режим, а при лечении детей с очень низкой массой тела — обеспечивать высокую влажность для уменьшения потери жидкости через кожу.

Необходимо стремиться, чтобы новорожденный, нуждающийся в ИВЛ, находился в условиях нейтральной температуры (при этом потребление тканями кислорода минимально).

У детей с глубокой недоношенностью для уменьшения потерь тепла рекомендуется использовать дополнительное пластиковое покрытие всего тела (внутренний экран), специальную фольгу.

## Оксигенотерапия

Проводят с целью обеспечения должного уровня оксигенации тканей при минимальном риске возникновения кислород-

ной интоксикации. В зависимости от клинической картины проводят с помощью кислородной палатки либо путем спонтанного дыхания с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях, традиционной ИВЛ, высокочастотной осцилляторной вентиляции.

К проведению оксигенотерапии необходимо относиться с осторожностью, поскольку чрезмерное количество кислорода может вызвать поражение глаз и легких. Оксигенотерапию следует проводить под контролем газового состава крови, не допуская гипероксии.

## Инфузионная терапия

**Коррекцию гиповолемии** проводят небелковыми и белковыми коллоидными растворами:

Гидроксиэтилкрахмал, 6% р-р, в/в  
10—20 мл/кг/сут, до получения  
клинического эффекта **или**

Изотонический р-р натрия хлорида  
в/в 10—20 мл/кг/сут, до получения  
клинического эффекта **или**

Изотонический р-р натрия хлорида/  
кальция хлорида/однозамещенного  
карбоната натрия/глюкозы  
в/в 10—20 мл/кг/сут, до получения  
клинического эффекта

±

Альбумин, 5—10% р-р, в/в 10—  
20 мл/кг/сут, до получения клини-  
ческого эффекта **или**

Плазма крови свежезамороженная в/в  
10—20 мл/кг/сут, до получения кли-  
нического эффекта.

**Для парентерального питания** применяют:

- **с 1-го дня жизни:** раствор глюкозы 5% или 10%, обеспечивающий минимальную энергетическую потребность в первые 2—3 дня жизни (при массе тела менее 1000 г целесообразно начинать с раствора глюкозы 5%, а при введении 10% раствора скорость не должна превышать 0,55 г/кг/ч);
- **со 2-го дня жизни:** растворы аминокислот (АК) до 2,5—3 г/кг/сут (необходимо, чтобы на 1 г введенных АК приходилось около 30 ккал за счет небелковых веществ; при таком соотношении обеспе-

чивается пластическая функция АК). При нарушении функции почек (повышении уровня креатинина и мочевины в крови, олигурия) целесообразно ограничить дозу АК до 0,5 г/кг/сут;

- **с 3-го дня жизни:** жировые эмульсии, начиная с 0,5 г/кг/сут, с постепенным увеличением дозы до 2 г/кг/сут. При нарушении функции печени и гипербилирубинемии (более 100—130 мкмоль/л) дозу уменьшают до 0,5 г/кг/сут, а при гипербилирубинемии более 170 мкмоль/л введение жировых эмульсий не показано.

### Заместительная терапия экзогенными сурфактантами

К экзогенным сурфактантам относятся:

- **естественные** — выделяют из околоплодных вод человека, а также из легких поросят или телят;
- **полусинтетические** — получают путем смешивания измельченных легких крупного рогатого скота с поверхностными фосфолипидами;
- **синтетические.**

Большинство неонатологов предпочитают использовать естественные сурфактанты. Их применение **быстрее обеспечивает эффект, снижает частоту развития осложнений и уменьшает длительность ИВЛ:**

*Колфосцерил пальмитат эндотрахеально 5 мл/кг каждые 6—12 ч, но не более 3 раз **или***

*Порактант альфа эндотрахеально 200 мг/кг однократно, затем 100 мг/кг однократно (через 12—24 ч после первого введения), не более 3 раз **или***

*Сурфактант БЛ эндотрахеально 75 мг/кг (растворить в 2,5 мл изотонического р-ра натрия хлорида) каждые 6—12 ч, но не больше 3 раз.*

Сурфактант БЛ можно вводить через боковое отверстие специального адаптера эндотрахеальной трубки без разгерметизации дыхательного контура и прерывания ИВЛ. Общая продолжительность введения должна составлять не менее 30 и не более 90 мин (в последнем случае препарат вводят с помощью шприцевого насоса, капельно). Другой

способ заключается в использовании распылителя ингаляционных растворов, смонтированного в аппарат для ИВЛ; при этом длительность введения должна составлять 1—2 ч. В течение 6 ч после введения не следует проводить санацию трахеи. В дальнейшем препарат вводят при условии сохраняющейся потребности в проведении ИВЛ с концентрацией кислорода в воздушно-кислородной смеси более 40%; интервал между введениями должен быть не менее 6 ч.

### Антибактериальная терапия

Проводят с целью профилактики пневмонии. Для начальной терапии используют антибиотики широкого спектра действия:

*Нетилмицин в/м или в/в 6 мг/кг/сут в 2 введения, 7—14 сут **или**  
Цефазолин в/м или в/в 50—100 мг/кг/сут в 2 введения, 7—14 сут.*

При необходимости после определения возбудителя терапии корригируют.

### Иммунотерапия

Также проводят с целью профилактики пневмонии:

*Иммуноглобулин человека нормальный в/в 400 мг/кг/сут (на курс не более 2000 мг/кг).*

### Оценка эффективности лечения

- ▣ *См. критерии эффективности лечения клинических проявлений РДС.*

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Наиболее частым осложнением интенсивной терапии при РДС служит синдром «утечки воздуха» из легких с последующим развитием хронических заболеваний легких.

Неправильное проведение кислородотерапии может способствовать развитию ретинопатии.

---

## **Ошибки и необоснованные назначения**

---

При РДС у новорожденных с массой тела менее 1250 г в процессе проведения начальной терапии не следует использовать самостоятельное дыхание с созданием постоянного положительного давления на выдохе.

---

## **Прогноз**

---

При тщательном соблюдении протоколов антенатальной профилактики и лечения РДС и в отсутствие осложнений у детей с гестационным возрастом более 32 недель излечение может достигать 100%. Чем меньше гестационный возраст, тем ниже вероятность благоприятного исхода.

---

## **Литература**

---

1. Акарреги М.Дж., Белл Э.Ф. и др. *Руководство по неонатологии Университета Айовы. Айова, США, 1997.*
2. *Применение отечественного сурфактанта-VL в комплексном лечении тяжелой формы РДС у недоношенных детей. В кн. материалов IV Российского форума «Мать и дитя». М., 2002, 532—534.*
3. *Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС): Методические рекомендации. М.: РАСПМ МЗ РФ, 2002.*
4. *Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.*
5. *Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.*



## Глава 69. Бронхолегочная дисплазия

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС

Имипенем\*  
Меропенем  
Нетилмицин  
Цефазолин  
Цефтриаксон

#### Бронхолитики

Аминофиллин  
Сальбутамол

#### Витаминные препараты

Витамин Е  
Ретинол

#### ГКС

Будесонид  
Дексаметазон

#### Мочегонные ЛС

Спиронолактон  
Фуросемид

#### Муколитики

Амброксол  
Ацетилцистеин

#### Сердечные гликозиды

Дигоксин

**Бронхолегочная дисплазия** (БЛД) представляет собой хроническое заболевание легких, развивающееся у новорожденных детей (преимущественно недоношенных) при проведении им длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по поводу острых заболеваний в раннем неонатальном периоде. В основе БЛД лежит развитие внутриальвеолярного и интерстициального фиброза легких, сопровождающегося хронической дыхательной недостаточностью (ДН).

### Эпидемиология

#### Частота развития БЛД у недоношенных:

- 6—33% у недоношенных, находящихся на ИВЛ (Kennedi K.A., 1990, Poets C.F., Sens B., 1996, и др.);
- 22—50% у недоношенных с очень низкой массой тела (Grey P.H. et al., 1995; Martin R.J., 1990, и др.).

#### Смертность при БЛД:

- в 70—80-е гг. XX века составляла более 50% (Shankaran S. et al., 1984);
- в последние 20 лет существенно снизилась и составляет 14—36% в течение первых 3 месяцев жизни;
- на первом году жизни — 11% (Kennedy H.A., 1990).

### Классификация

#### Классификация БЛД по степени тяжести:

- **легкая** — тахипноэ в покое отсутствует, на фоне инфекционных заболеваний дыхательных путей появляются симптомы бронхообструкции, при рентгенологическом исследовании выявляются признаки умеренной эмфиземы;
- **средняя** — тахипноэ при физической нагрузке (плач, беспокойство, кормление), сухие хрипы на выдохе, влажные мелкопузырчатые хрипы в период клинического благополучия, усиление obstructивного нарушения вентиляции на фоне инфекционных заболеваний дыхательных путей, при рентгенологическом исследовании выявляются признаки эмфиземы и участки локального пневмосклероза;
- **тяжелая** — тахипноэ в покое, симптомы выраженной бронхообструкции, ослабление дыхания при аускультации легких, отставание в физическом развитии, формирование легочного сердца,

при рентгенологическом исследовании выявляются стойкие изменения в виде эмфиземы, обеднения легочного рисунка, множественных участков пневмосклероза, ателектазов, перибронхиальных изменений, кардиомегалии.

## Этиология

### Факторы риска развития БЛД:

- длительная (более 6 дней) ИВЛ с повышенной концентрацией кислорода (более 50%);
- концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе 80—100% в течение более 3 дней;
- масса тела при рождении менее 1500 г;
- баротравма (пневмоторакс, интерстициальная эмфизема и др.);
- респираторный дистресс-синдром — РДС (тяжелая форма);
- пневмония, развившаяся на фоне ИВЛ;
- бронхолегочные заболевания в семейном анамнезе;
- избыточное введение жидкости при лечении острой ДН в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей;
- функционирующий артериальный проток со сбросом крови слева направо;
- недостаточная энергетическая ценность питания в раннем неонатальном периоде у детей, находящихся на ИВЛ;
- внутриутробные и постнатальные вирусные заболевания дыхательной системы;
- наследственная предрасположенность к гиперреактивности дыхательных путей.

В развитии бронхообструктивного синдрома у детей с БЛД играют роль следующие **патологические изменения**:

- увеличение продукции и снижение элиминации слизи;
- отек слизистой оболочки бронхиального дерева;
- сужение просвета бронхов в результате гипертрофии и спазма гладких мышц;
- развитие мелких ателектазов.

## Патогенез

В патогенезе указанных поражений решающее значение отводят незрелости легочной ткани и чрезмерному образованию перекисных соединений на фоне недостаточной активности системы антиоксидантной защиты, что приводит к развитию деструктивных процессов в легких. Дефицит витаминов А и Е хотя и отягощает течение БЛД, но не рассматривается в качестве причины ее развития.

Дополнительным фактором риска служит отек легких в первые дни жизни.

Проведение ИВЛ в интенсивных режимах (при РДС) приводит к развитию «зависимости» от высокой фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой смеси ( $\text{FiO}_2$ ). При попытке уменьшить максимальное давление на вдохе (РIP) или снижении  $\text{FiO}_2$  развивается ДН с гипоксемией и гиперкапнией. Необходимость высокого РIP обусловлена повреждением и деструкцией дыхательных путей (перерастяжение альвеол, нарушение синтеза сурфактанта, повреждение реснитчатого эпителия), уменьшением растяжимости легких из-за фиброза и потери эластических волокон, возникновением интерстициальной эмфиземы. Зависимость от высокого  $\text{FiO}_2$  связана с уменьшением количества легочных капилляров и артериол, нарушением газообмена в альвеолах при интерстициальном фиброзе и отеке легочной ткани.

Данные факторы наряду с присоединением инфекции приводят к развитию пневмонии. Пневмония (в сочетании с незрелостью легочной ткани) способствует возникновению интерстициального отека, обструкции нижних отделов дыхательных путей, интерстициального и внутриальвеолярного фиброза, фокальной эмфиземы, легочной гипертензии.

## Клинические признаки и симптомы

По мере утяжеления БЛД грудная клетка у ребенка приобретает эмфизематозную форму, она вздута, увеличен ее передне-

задний размер. Отмечаются одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки, хрипы на вдохе, в дыхании может присутствовать стридорозный компонент. Для детей с БЛД типичны приступы цианоза с брадикардией. Кожные покровы обычно бледные, с признаками цианоза. Легочная гипертензия может привести к развитию правожелудочковой недостаточности и легочного сердца. У таких детей повышается риск возникновения пневмонии и отмечаются частые срыгивания.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Степень тяжести БЛД определяют с помощью приведенной ниже шкалы, основанной на клинических признаках (табл. 69.1). Оценку в баллах проводят у ребенка в возрасте 28 дней. Средние значения частоты дыхания, концентрации  $O_2$ ,  $PaCO_2$ , а также участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания определяются в результате 4 измерений с интервалом 6 ч. Среднесуточное увеличение массы тела определяют за 7 предшествующих дней.

В неонатальном периоде диагноз с наибольшей достоверностью может быть установлен на 28-й день жизни, а у детей с очень низкой массой тела при рождении (менее 1000 г) — к 2—3,5 месяцам жизни.

#### Рекомендуемые методы исследования:

- рентгенологическое исследование грудной клетки: изменения представлены плотными очагами (зоны склероза), чередующимися с участками повышен-

ной прозрачности, т.е. эмфиземы («пчелиные соты»). Диафрагма опущена, межреберные промежутки расширены, тень сердца увеличена в размерах, контуры сердца неотчетливые, размытые;

- определение показателей кислотно-основного состояния и газов крови;
- общий анализ крови с определением числа тромбоцитов и вычислением лейкоцитарного индекса интоксикации;
- УЗИ головного мозга и внутренних органов;
- доплерографическое исследование кровотока в полостях сердца, сосудах головного мозга и почек (показано больным, находящимся на ИВЛ);
- бактериологическое исследование (мазка из зева, трахеи, исследование кала и др.);
- ЭКГ, ФКГ.

### Дифференциальный диагноз

**Синдром Вильсона—Микити:** в отличие от БЛД дыхательные расстройства в виде одышки, цианоза, эпизодов апноэ, западения грудины появляются в более поздние сроки (через 15—35 дней с момента рождения). На рентгенограмме легких определяется характерный «сетчатый» рисунок.

**Хроническая легочная недостаточность недоношенных (ХЛНН):** течение заболевания не отличается от такового при БЛД, дыхательные расстройства появляются в конце 1-й — начале 2-й недели жизни. Клиническая картина напоминает проявления синдрома Вильсона—

**Таблица 69.1. Шкала клинической оценки тяжести бронхолегочной дисплазии (Тосе S.S. et al., 1984)**

Критерий оценки	Баллы			
	0	1	2	3
Частота дыхания в минуту	Менее 40	40—60	61—80	Более 80
Втяжение уступчивых мест грудной клетки	Отсутствует	Легкое	Умеренное	Выраженное
$FiO_2$ (при $PaO_2$ 50—70 мм рт. ст.)	0,21	0,22—0,3	0,31—0,5	Более 0,5
$PaCO_2$ , мм рт. ст.	Менее 45	45—55	56—70	Более 70
Увеличение массы тела, г/сут	Более 25	15—24	5—14	Менее 5

Микити, но на рентгенограмме легких отсутствуют кистозные изменения и ленточные уплотнения, хотя имеются признаки отека, задержки жидкости в легких. Течение более благоприятное, чем при БЛД и синдроме Вильсона—Микити.

## Клинические рекомендации

- Оксигенотерапия и ИВЛ (предпочтительна ВЧОВ).
- Ограничение жидкости (в среднем на  $\frac{1}{3}$  суточной потребности).
- Обеспечение энергетической ценности питания не менее 120—140 ккал/кг/сут.
- Физиотерапия (на область грудной клетки), вибромассаж, дренажное положение на животе, при необходимости санация бронхов.

## Терапия ГКС и бронходилататорами

ГКС в сочетании с бронходилататорами назначают с 1-й недели жизни:

Будесонид ингаляционно 0,125—0,25 мг/сут в 1—2 введения, длительность лечения определяется индивидуально **или**

Дексаметазон в/в 1—0,5 мг/кг/сут (начальная доза) с последующим ее снижением каждые 3 дня, 14—30 сут

+

Аминофиллин в/в 1,5—3 мг/кг/сут, длительность лечения определяется индивидуально **или**

Сальбутамол ингаляционно 0,1—0,5 мг/кг 4 р/сут (при помощи распылителя ингаляционных р-ров), длительность лечения определяется индивидуально.

## Муколитическая терапия

Для снижения вязкости мокроты (после применения бронходилататоров) используют муколитические ЛС:

Ацетилцистеин, 20% р-р, ингаляционно 0,5 мл 4—6 р/сут, длительность лечения определяется индивидуально.

## Антиоксидантная терапия

В качестве ЛС, обладающих антиоксидантной активностью, показаны витамины:

Витамин Е внутрь 50 мг/кг/сут, длительность лечения определяется индивидуально

+

Ретинол внутрь 2500 ЕД/кг/сут, длительность лечения определяется индивидуально.

## Антибактериальная терапия

При развитии пневмонии начинают антибактериальную терапию ЛС широкого спектра действия (применяют цефалоспорины II поколения, аминогликозиды):

Нетилмицин в/м или в/в 6 мг/кг/сут в 2 введения, 7—14 сут **или**

Цефазолин в/м или в/в 50—100 мг/кг/сут в 2 введения, 7—14 сут.

В дальнейшем выбор ЛС осуществляют в зависимости от результатов бактериологического исследования и чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам (чаще используют карбапенемы и цефалоспорины III поколения в сочетании с аминогликозидами):

Имипенем в/в 60 мг/кг/сут в 4 введения, 7 сут **или**

Меропенем в/в 10—20 мг/кг 3 р/сут, 7 сут **или**

Цефтриаксон в/в или в/м 20—50 мг/кг 1 р/сут, 7 сут.

## Терапия диуретиками и сердечными гликозидами

При легочной гипертензии и развитии правожелудочковой недостаточности назначают диуретики и сердечные гликозиды:

Спиронолактон внутрь 1—3 мг/кг/сут, длительность лечения до получения клинического эффекта **или**

Фуросемид внутрь 1 мг/кг/сут, длительность лечения до получения клинического эффекта

+

Дигоксин в/в или внутрь в дозе насыщения 0,03 мг/кг (вводится в течение

2 сут), затем поддерживающая доза, равная  $1/5$  от дозы насыщения, длительность лечения до получения клинического эффекта.

### Профилактическая терапия

- Следует избегать высокой концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе и гипервентиляции (необходимо поддерживать следующие параметры артериальной крови:  $pH > 7,25$ ;  $PaO_2$  55—70 мм рт. ст.;  $PaCO_2$  45—60 мм рт. ст.;  $SatO_2$  90—95%).
- Если после прекращения ИВЛ  $PaO_2$  составляет 50 мм рт. ст. и выше, то концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе не увеличивается.
- При развитии не поддающейся лечению с помощью традиционной ИВЛ гипоксемии показано проведение высокочастотной осциляторной вентиляции (ВЧОВ).
- Показано соблюдение оптимального температурного режима.
- Энергетическая ценность питания должна поддерживаться на уровне 120—140 ккал/кг/сут.
- Улучшения дренажной функции легких можно добиться с помощью вибромассажа или перкуссионного массажа грудной клетки.
- Необходима своевременная заместительная терапия экзогенными сурфактантами.

Показано применение **муколитических средств**:

Амброксол в/в 10—30 мг/кг/сут в 3—4 введения, длительность лечения определяется индивидуально **или** Ацетилцистеин, 20% р-р, ингаляционно 0,5 мл 4—6 р/сут, длительность лечения определяется индивидуально.

Кроме того, проводят бронхо-альвеолярный лаваж с ацетилцистеином в сочетании с антибиотиком или без него.

### Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности терапии: разрешение клинических проявлений БЛД.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

☒ См. главу «Респираторный дистресс-синдром новорожденных».

### Ошибки и необоснованные назначения

При склонности к тахикардии не рекомендуется назначение аминофиллина с целью бронходилатации.

### Прогноз

У детей с БЛД легкой и средней степени тяжести на 1-м году жизни наблюдаются повторные эпизоды бронхообструктивного синдрома и пневмонии, а также частые ОРВИ.

К возрасту 1,5—2 года у 50% таких детей состояние стабилизируется. Однако повышенная резистентность дыхательных путей сохраняется до 3 лет, а гиперреактивность дыхательных путей — до 7—9 лет.

В части случаев к 4 годам формируется бронхиальная астма.

### Литература

1. Акарреги М.Дж., Белл Э.Ф. и др. Руководство по неонатологии Университета Айовы. Айова, США, 1997.
2. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Бубнова Н.И. и др. Внутритрубная пневмония (критерии диагностики и стандарты лечения): Методические рекомендации. М., 1997.
3. Деметьева Г.М. Профилактическая и превентивная неонатология. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного: Лекция для врачей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ. М., 1999.
4. Применение отечественного сурфактанта-VL в комплексном лечении тя-

- желой формы респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных детей. В кн. материалов IV Российского форума «Мать и дитя». М., 2002; 532—534.
5. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС): Методические рекомендации. М.: РАСПМ МЗ РФ, 2002.
6. Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.
7. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2001; 163 (7): 1723—1729.



# **КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ**

**Современные методы контрацепции  
Применение витаминов во время  
беременности**





# А. Современные методы контрацепции

<b>Гормональная контрацепция</b>	
Комбинированные пероральные контрацептивы .....	896
Чистые прогестагены .....	900
Инъекционная контрацепция .....	904
<b>Экстренная контрацепция .....</b>	<b>906</b>
<b>Внутриматочная контрацепция .....</b>	<b>909</b>
<b>Спермициды .....</b>	<b>912</b>

К методам **гормональной контрацепции** относят комбинированные (эстроген-гестагенные) пероральные контрацептивы, чистые прогестагены и инъекционные (пролонгированные) контрацептивы.

Первый комбинированный эстроген-гестагенный препарат «Эновид» стал широко применяться в качестве средства для контрацепции с начала 1960-х гг. Однако уже в конце 1960-х гг. были выявлены серьезные побочные эффекты комбинированных оральных контрацептивов, которые главным образом были связаны с эстрогенным компонентом. В дальнейшем эволюция КОК шла в двух направлениях: уменьшение дозы эстрогенов и повышение селективности прогестагенов. Это принесло свои плоды: сегодня КОК являются наиболее популярным методом гормональной контрацепции.

Оральные гормональные контрацептивы, содержащие чистые прогестагены («мини-пили»), появились лишь в 1973 г.

Первые инъекционные контрацептивы были разработаны и начали использоваться уже в конце 1950-х гг. Они представляли собой пролонгированные формы различных прогестагенов. Хотя в настоящее время они сохраняют свою актуальность, разработаны и комбинированные инъекционные контрацептивы.

В качестве **экстренной (посткоитальной) контрацепции** в настоящее время используются гормональные ЛС в высоких дозах либо посткоитальное введение внутриматочного контрацептива.

**Внутриматочные средства контрацепции** получили широкое распространение в конце 1950-х — начале 1960-х гг. Существует 3 поколения ВМС: к I поколению относятся инертные ВМС, ко II поколению — медьсодержащие ВМС, к III поколению — гормонсодержащие ВМС. К настоящему времени разработано свыше 50 разновидностей ВМС, которые отличаются друг от друга по жесткости, форме и размерам.

**Спермициды** относятся к химическим методам контрацепции. Наилучшая контрацептивная эффективность достигается при их сочетании с механическими (барьерными) средствами контрацепции.

# Комбинированные пероральные контрацептивы

## Указатель описаний ЛС

### КПК

Этинилэстрадиол/гестоден	
Линдинет 20	.....977
Логест	.....981
Фемоден	.....1039
Этинилэстрадиол/дезогестрел	
Новинет	.....1002
Регулон	.....1016

Этинилэстрадиол/ левоноргестрел	
Микрогинон	.....993
Триквилар	.....1033

Этинилэстрадиол/норгестимат	
-----------------------------	--

### КПК, обладающие антиандрогенными свойствами

Этинилэстрадиол/диенгест	
Жанин	.....955
Этинилэстрадиол/ хлормадинон	
Этинилэстрадиол/ципротерон	
Диане-35	.....950

### КПК

#### с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием

Этинилэстрадиол/дроспиренон	
Ярина	.....1056

Комбинированные пероральные контрацептивы (КПК) относятся к наиболее распространенным методам регуляции рождаемости и содержат в своем составе эстрогенный и гестагенный компоненты.

По количеству эстрогенного компонента в составе таблетки они подразделяются на **высокодозированные, низкодозированные и микродозированные**. К высокодозированным относятся ЛС, содержащие 50 мкг, к низкодозированным — 30—35 мкг, к микродозированным — 20 мкг этинилэстрадиола.

КПК также подразделяются на 2 основных типа: **монофазные и многофазные**.

Монофазные КПК — контрацептивы с постоянной на протяжении приема ежедневной дозой эстрогена и гестагена.

Многофазные КПК — двух- и трехфазные ЛС с переменной дозой эстрогена и гестагена, имитирующие колебания содержания естественных яичниковых гормонов, в течение нормального менструального цикла.

## Механизм действия

Контрацептивное действие КПК осуществляется на различных уровнях системы гипоталамус — гипофиз — яичники — матка — маточные трубы. Этот механизм включает в себя подавление гонадотропной функции гипофиза посредством торможения выработки синтезируемых гипоталамусом рилизинг-гормонов, что приводит к торможению овуляции и временной стерильности. Доказано и непосредственное тормозящее действие КПК на функцию яичников. Яичники в случае применения КПК уменьшаются в размерах, содержат много атрезированных фолликулов; секреция эстрогенов яичниками снижается почти в 2 раза. Эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе цикла и преждевременной секреторной трансформации, иногда наблюдаются атрофические изменения, которые оказывают антиимплантационный эффект. Под влиянием КПК также замедляются перистальтика маточных труб и прохождение по ним яйцеклетки. КПК способствуют изменению биохимического состава цервикальной слизи: делают ее вязкой, что значительно ухудшает пенетрацию сперматозоидов. Таким образом, КПК при правильном применении обеспечивают практически 100% контрацептивную эффективность.

В настоящее время наиболее объективным показателем контрацептивной эффективности является **индекс Перля**, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение 1 года применения ЛС. При использовании КПК индекс Перля колеблется от 0,05 до 0,04.

## Фармакокинетика

После приема внутрь все компоненты КПК быстро и почти полностью всасываются в ЖКТ. Биодоступность левоноргестрела и гестодена составляет практически 100%, дезогестрела — 62—81%. После приема однократной дозы КПК  $C_{\max}$  гестагенного компонента средства в крови достигается в среднем через 1,5 ч, а  $C_{\max}$  этинилэстрадиола — через 1—2 ч и составляет 80 пкг/мл.

Гестагенный компонент КПК связывается с сывороточным альбумином и глобулином, связывающим половые стероиды.

Этинилэстрадиол быстро и полно всасывается в верхних отделах тонкой кишки; 40% этинилэстрадиола при первичном прохождении через печень подвергается быстрому метаболизму и конъюгации. Этинилэстрадиол в виде сульфатов и глюкуронидов с желчью вновь поступает в просвет кишечника. Под воздействием нормальной микрофлоры кишечника происходит отщепление глюкуроновых и сульфатных групп, высвобождение свободного этинилэстрадиола и повторное его всасывание (энтерогепатическая циркуляция). Этинилэстрадиол характеризуется высоким сродством к белкам крови — специфическим глобулинам, связывающим половые гормоны, и в небольшом количестве связывается с альбумином (свободная, биологически активная фракция составляет 2—5%), максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5—1 ч). Этинилэстрадиол распределяется по органам и тканям, накапливаясь в жировой ткани. Период его полувыведения составляет в среднем 24 ч; 40% ЛС элиминируется почками в виде метаболитов, 60% — печенью.

## Место в клинической практике

КПК используют для предупреждения нежелательной беременности.

Монофазные КПК с низким содержанием гормонов, содержащие прогестагены III поколения (гестоден, дезогестрел, норгестимат), и многофазные КПК являются оптимальным методом контрацепции у подростков и молодых нерожавших женщин.

### Монофазные КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь  
20 мкг/75 мкг 1 р/сут, 21 сут,  
затем перерыв 7 сут **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь  
20 мкг/150 мкг 1 р/сут, 21 сут,  
затем перерыв 7 сут **или**

Этинилэстрадиол/норгестимат  
внутри 35 мкг/250 мкг 1 р/сут,  
21 сут, затем перерыв 7 сут.

### Многофазные КПК:

Этинилэстрадиол/левоноргестрел  
внутри 30 мкг/50 мкг 1 р/сут с 1-го  
по 6-й день м.ц.

+

Этинилэстрадиол/левоноргестрел  
внутри 40 мкг/75 мкг 1 р/сут с 7-го  
по 11-й день м.ц.

+

Этинилэстрадиол/левоноргестрел  
внутри 30 мкг/125 мкг 1 р/сут  
с 12-го по 21-й день м.ц.

±

Плацебо внутри 1 табл. 1 р/сут с 22-го  
по 28-й день м.ц.

**или**

Этинилэстрадиол/гестоден внутри  
30 мкг/50 мкг 1 р/сут с 1-го  
по 6-й день м.ц.

+

Этинилэстрадиол/гестоден внутри  
40 мкг/70 мкг 1 р/сут с 7-го  
по 11-й день м.ц.

+

Этинилэстрадиол/гестоден внутри  
50 мкг/100 мкг 1 р/сут с 12-го по  
21-й день м.ц., затем перерыв 7 сут

**или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутри  
30 мкг/50 мкг 1 р/сут с 1-го по  
6-й день м.ц.

+

+

*Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь  
40 мкг/75 мкг 1 р/сут с 7-го по  
12-й день м.ц.*

+

*Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь  
30 мкг/125 мкг 1 р/сут с 13-го по  
21-й день м.ц., затем перерыв 7 сут.*

**У женщин с признаками** гиперандрогении (гирсутизм, акне, жирная себорея) предпочтительно использование КПК, в состав которых входят прогестагены, обладающие антиандрогенными свойствами:

*Этинилэстрадиол/диеногест внутрь  
30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го  
по 21-й день м.ц. **или***

*Этинилэстрадиол/хлормадион  
ацетат внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут  
с 1-го по 21-й день м.ц. **или***

*Этинилэстрадиол/ципротерон  
внутри 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го  
по 21-й день м.ц.*

Наряду с контрацептивным действием КПК оказывают целый ряд лечебных эффектов и применяются при различных гинекологических заболеваниях.

КПК эффективны при нарушениях менструального цикла (дисфункциональных маточных кровотечениях, дисменорее), предменструальном синдроме, эндометриозе. В случае применения этих ЛС снижается риск развития рака яичников и эндометрия, доброкачественных опухолей молочной железы, функциональных кист яичников, миомы матки, эндометриоза, воспалительных заболеваний органов малого таза, внематочной беременности. КПК эффективны при некоторых формах эндокринного бесплодия.

## Противопоказания

Абсолютными противопоказаниями к применению КПК являются:

- тромбофлебит, тромбоемболические заболевания, цереброваскулярные инсульты, инфаркт миокарда (в анамнезе);
- острое заболевание печени (гепатит);
- опухоли печени, в т.ч. в анамнезе;
- маточные кровотечения неясной этиологии;

- врожденная гиперлипидемия;
- беременность;
- курение (более 15 сигарет в день) в возрасте старше 40 лет;
- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов КПК.

## Особые указания и предостережения

Активные вещества КПК могут выделяться с грудным молоком, и их прием вызывает уменьшение его количества, поэтому применение КПК противопоказано во время лактации.

Применение КПК во время беременности противопоказано, однако при случайном приеме КПК в ранние сроки беременности тератогенного действия на плод не выявлено.

За 6 недель до предполагаемого оперативного вмешательства или при необходимости соблюдения строгого постельного режима рекомендуется прекратить прием КПК.

## Побочные эффекты

Побочные эффекты КПК в основном оказывают на ЖКТ (тошнота, крайне редко рвота) и органы репродуктивной системы (межменструальные кровянистые выделения, аменорея, нагрубание и болезненность молочных желез). На фоне приема КПК могут беспокоить головные боли, отеки и увеличение массы тела вследствие задержки жидкости в организме, хлоазма, узловатая эритема, кожная сыпь, может возникнуть непереносимость контактных линз.

**Побочные эффекты, обуславливающие необходимость в немедленном обращении к врачу или прекращении приема КПК:**

- мигрень, сильные головные боли, внезапное изменение слуха, зрения, речи;
- острые боли, чувство сдавливания или тяжести в грудной клетке, внезапная одышка;
- боли в ногах, отек рук и ног;

- желтуха;
- кожный зуд;
- увеличение числа эпилептических припадков;
- значительное повышение АД;
- тяжелые депрессии;
- сильные боли в верхней части живота или увеличение живота.

# Чистые прогестагены

## Указатель описаний ЛС

Дезогестрел	
Левоноргестрел	
<i>Мирена</i> . . . . .	.995
Линестренол	
Норэтистерон	
Этинодиол*	

Гестагенные пероральные контрацептивы, или «мини-пили», — один из видов гормональной контрацепции, созданной в связи с необходимостью исключить эстрогенный компонент, который обуславливает большинство метаболических нарушений, артериальную гипертензию и, что особенно важно, тромбозомболические осложнения.

Все гестагены подразделяют на **натуральные** (прогестерон) и **синтетические**. Синтетические гестагены были названы прогестагенами, или прогестинами. Их подразделяют на производные прогестерона и производные тестостерона. Производные прогестерона в качестве «мини-пили» не применяют, т.к. при приеме внутрь прогестерон нейтрализуется в желудке, поэтому для его применения в качестве контрацептива используются другие методы введения. Производные тестостерона используют наиболее часто. Их подразделяют на 2 группы: производные норэтинодрона (норэтистерона) и производные левоноргестрела. К норэтинодроновой группе относятся норэтистерон (норэтинодрон), норэтинодрел, этинодиол диацетат, линестренол. К производным левоноргестрела относятся дезогестрел, норгестимат, гестоден, диеногест.

## Механизм действия

Все прогестагены, поступая в кровь, связываются с рецепторами к прогестерону, тестостерону, эстрогену, минералокортикоидам и т.д., тем самым оказывают свое биологическое действие. Рецепторы к стероидам имеются во многих органах и тканях организма человека — в головном мозге, матке, яичниках, сосудистой стенке, клетках цервикального канала и др. Связывание прогестагенов с соответствующими рецепторами обуславливает их контрацептивное действие, возможное системное влияние, возникновение побочных действий и лечебный эффект.

**Контрацептивное действие чистых прогестагенов включает:**

- повышение вязкости цервикальной слизи. Прогестагены уменьшают объем крипт, сгущают цервикальную слизь, снижают содержание сиаловой кислоты в слизи, снижают активность сперматозоидов, сужают цервикальный канал, препятствуя тем самым проникновению сперматозоидов и некоторых микроорганизмов в цервикальный канал, матку и трубы. Это объясняет как контрацептивный, так и лечеб-

ный эффект прогестагенов при воспалительных заболеваниях органов малого таза;

- снижение сократительной активности маточных труб за счет снижения сократительной активности и порога возбудимости мышечной ткани;
- специфическое действие на эндометрий: подавление митотической активности эндометрия, преждевременная секреторная трансформация, а при длительном использовании в условиях ановуляции — гипотрофия эндометрия, что препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Действие на эндометрий обуславливает как контрацептивную эффективность, так и лечебный эффект и зависит от дозы прогестагена, его вида и сродства к рецепторам прогестерона. Наиболее выраженным сродством к рецепторам прогестерона обладает левоноргестрел;
- ингибирующее влияние на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза (особенно лютеинизирующего гормона) и, как следствие, торможение овуляции. Гестагены блокируют овуляцию, если они применяются в больших дозах. Противозачаточное действие в таком случае обусловлено, прежде всего, подавлением овуляции, вследствие чего происходит изменение эндометрия, цервикальной слизи, что ведет к снижению фертильности. Микродозы гестагенов также обеспечивают контрацепцию у большинства женщин без подавления овуляции благодаря способности гестагенов повышать вязкость цервикальной слизи и тормозить секреторные изменения эндометрия. По данным разных авторов, ановуляция встречается только у 25—40% женщин. Этим объясняется и невысокий эффект малых доз прогестагенов.

## Фармакокинетика

Производные прогестерона при приеме внутрь не оказывают контрацептивное действие. Прогестерон нейтрализуется в желудке, поэтому для его применения в

качестве контрацептива используют другие методы введения. Прогестерон связывается в крови с белками (20% — с кортикоидсвязывающим глобулином, остальная часть — с альбумином) и быстро выводится из организма.

Норэтинодрон (норэтистерон) и левоноргестрел метаболизируются так же, как и натуральные стероиды. Они проходят стадию редукции (распада на метаболиты), гидроксирования, конъюгирования с сульфатами и глюкоронидами и экскреции с мочой и калом.

Производные норэтинодроновой группы в организме метаболизируются до норэтистерона и только после этого становятся биологически активными, т.к. только норэтистерон связывается с рецепторами прогестерона. Обмен веществ в печени уменьшает их биологическую активность на 40%, поэтому для получения контрацептивного эффекта необходимы более высокие дозы.

Левоноргестрел — синтетическое соединение. Он структурно родственен норэтистерону, однако прочно и избирательно связывается с рецепторами прогестерона и проявляет биологическую активность без каких бы то ни было предварительных превращений. Это наиболее сильноедействующее вещество из всех 19-норстероидов. У него более длительный период полураспада, т.к. на него не влияет обмен веществ в печени, поэтому его биодоступность равна 100%.

## Место в клинической практике

«Мини-пили» в качестве метода контрацепции имеют следующие **преимущества**:

- отсутствие эстрогензависимых побочных реакций;
- лучшая переносимость;
- возможность применения во время лактации. Чистые прогестагены могут быть использованы во время грудного вскармливания, т.к. не влияют на количество и качество материнского молока и на продолжительность лактации. Имеются данные, что чисто гестагенные



средства даже увеличивают количество материнского молока и удлиняют период лактации. Данный вид контрацепции может применяться через 6 недель после родов;

- менее выраженное по сравнению с КПК системное влияние на организм;
- прогестагены оказывают незначительное влияние на углеводный, жировой и белковый обмены, не влияют на АД;
- выраженный лечебный и защитный эффект при альгодисменорее, овуляторных болях, воспалительных заболеваниях органов малого таза, фиброзно-кистозной мастопатии, генитальном эндометриозе;
- прогестагены могут применяться у женщин с экстрагенитальной патологией (пороки сердца, сахарный диабет без сосудистых осложнений, варикозное расширение вен, артериальная гипертония, мигрень), а также у курящих женщин старше 35 лет.

В настоящее время прогестагенные пероральные контрацептивы содержат 0,03—0,5 мг (30—500 мкг) прогестина.

Контрацептивная эффективность чистых прогестагенных контрацептивов составляет от 3 до 10 беременностей на 100 женщин в течение 1 года:

*Дезогестрел внутрь 75 мкг 1 р/сут  
с 1-го дня м.ц. в непрерывном  
режиме **или***

*Левоноргестрел внутрь 30 мкг 1 р/сут  
с 1-го дня м.ц. в непрерывном  
режиме **или***

*Линестрелол внутрь 500 мкг 1 р/сут  
с 1-го дня м.ц. в непрерывном режиме.*

## Противопоказания

Противопоказаниями к использованию чистых прогестагенов являются подтвержденная и предполагаемая беременность, заболевания печени с нарушением ее функции, поражение мозговых и коронарных артерий, злокачественные опухоли репродуктивной системы (половых органов, молочной железы). Высокая частота функциональных кист яичника, обнаруженная в случае при-

менения гестагенных контрацептивов, делает это заболевание относительным противопоказанием к их использованию. Гестагены замедляют транспорт яйцеклетки по трубам, что не исключает риск возникновения внематочной беременности.

## Побочные эффекты

Наиболее частым побочным эффектом гестагенных контрацептивов является нарушение менструального цикла: межменструальные кровянистые выделения, укорочение менструального цикла, олигоменорея, менометроррагия. Возможно возникновение нескольких типов таких нарушений одновременно. По мере увеличения длительности применения гестагенных контрацептивов частота межменструальных кровянистых выделений уменьшается, и через 3—6 месяцев они обычно прекращаются. Случаи тяжелых маточных кровотечений, при которых требуется терапевтическое вмешательство, чрезвычайно редки (встречаются приблизительно у 0,5% женщин). Необходимость проведения эстрогенной терапии или выскабливания стенок полости матки возникает редко. Применение гестагенов также может сопровождаться развитием аменореи.

Редко могут отмечаться такие побочные эффекты, как повышение аппетита, изменение массы тела, снижение либидо, депрессия, тошнота, рвота, головные боли, нагрубание молочных желез, акне.

Большинство побочных эффектов, включая появление нерегулярных маточных кровотечений, не представляют никакой угрозы для здоровья женщины, хотя и могут причинить беспокойство пациентке.

Чем меньше доза гестагена, тем реже встречаются вышеперечисленные реакции. Однако чем меньше доза гестагенов, тем меньше эффективность данного метода контрацепции.

Таким образом, чистые прогестагены по сравнению с КПК оказывают менее выраженное системное влияние на организм женщины, не вызывают эстрогенозависимости.

мых эффектов, могут использоваться во время лактации и у женщин с экстрагенитальной патологией, а также при непереносимости эстрогенсодержащих препаратов. Они дают выраженный лечебный и профилактический эффект при многих эстрогензависимых заболеваниях. Побочные реакции, возникающие при их использовании, как правило, не требуют какой-либо терапии. Однако эффективность чистых прогестагенов уступает эффективности КПК.

Следует отметить, что применение прогестагенов, как и любых других гормональных контрацептивов, зависит от тщательного учета противопоказаний к применению, знания основ клинической фармакологии, прогнозирования и учета возможных осложнений и побочных реакций, индивидуального подхода, а также от возраста, состояния здоровья, особенностей интимной жизни, переносимости ЛС, отношения половых партнеров к их назначению.

# Инъекционная контрацепция

## Указатель описаний ЛС

Медроксипрогестерон	
Норэтистерон	
Эстрадиол/ медроксипрогестерон	
Эстрадиол/норэтистерон	
<i>Паузогест</i> . . . . .	1010

Одним из перспективных направлений последних лет в области разработки гормональных противозачаточных средств является создание лекарственных форм, которые не только обладают высокой контрацептивной эффективностью, но и не оказывают нежелательного влияния на показатели обмена веществ и не повышают риск развития осложнений и побочных реакций. По данным многочисленных исследований, этим требованиям в известной мере соответствуют инъекционные контрацептивы, широко используемые во всем мире, внедрение которых ознаменовало начало нового направления в истории контрацепции.

В настоящее время применяются **2 вида инъекционных стероидных ЛС**: медроксипрогестерон (депо) и норэтистерон:

*Медроксипрогестерон (депо) в/м 150 мг 1 раз в 90 сут или*

*Норэтистерон в/м 200 мг 1 раз в 60 сут.*

Существуют также средства, представляющие собой комбинации различных прогестагенов и эстрогенов, которые вводятся ежемесячно (норэтистерон/эстрадиола валерат и медроксипрогестерон/эстрадиола валерат). Но данная группа ЛС в России не зарегистрирована.

В настоящее время наиболее изученным, распространенным и хорошо зарекомендовавшим себя инъекционным средством является депо медроксипрогестерона (ДМП).

Первая инъекция производится в течение первых 7 дней менструального цикла. Соблюдение этого правила чрезвычайно важно, т.к. таким образом исключается введение гормонального контрацептива на раннем сроке еще не диагностированной беременности, а также для получения максимального контрацептивного эффекта в течение первого месяца.

После в/м введения ДМП в дозе 150 мг максимальный уровень средства в плазме крови достигается через 12—14 дней с последующим постепенным его снижением. Однако контрацептивный эффект одной инъекции сохраняется в течение 3 месяцев и более.

ЛС обладает антиэстрогенной и антиандрогенной активностью. Уровень эстрадиола в сыворотке крови остается в пределах свойственной ранней фолликулярной фазе на протяжении 4—6 месяцев после инъекции. После снижения уровня ДМП в плазме менее 0,5 нг/мл концентрация эстрадиола возрастает и достигает уровня преовуляторной фазы. В последующем через 7—9 месяцев после инъекции уровень ДМП

снижается ниже 0,1 нг/мл и овуляторная функция восстанавливается.

ДМП обладает целым рядом преимуществ перед другими методами контрацепции, поскольку в отличие от большинства КПК не содержит эстрогенного компонента и не вызывает побочных реакций, обусловленных наличием последнего. Кроме того, данное средство обладает целым рядом преимуществ, не связанных с его контрацептивным эффектом. ДМП уменьшает объем менструальной кровопотери, снижает риск возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза, частоту кандидозного вульвовагинита.

Применение ДМП способствует уменьшению объема менструальной кровопотери, у женщин, применяющих данное средство, повышается уровень гемоглобина, в связи с чем контрацепция ДМП особенно показана при анемии и гемоглобинопатии.

Кроме того, ДМП не оказывает отрицательного действия на ЖКТ и функцию печени, тем самым предотвращая возможность возникновения метаболических изменений.

Установлено, что ДМП не вызывает выраженных изменений факторов свертыва-

вания крови и липидного обмена, которые могут возникнуть при приеме КПК, что определяет его преимущества перед ними в отношении риска возникновения сердечно-сосудистых нарушений.

Большим преимуществом ДМП является то, что его применение связано со снижением риска возникновения рака эндометрия. Стойкий защитный эффект ДМП в отношении рака эндометрия сохраняется в течение 8 лет после прекращения его использования. Применение ДМП сопровождается снижением риска возникновения опухолей яичников.

После прекращения применения ДМП у большинства женщин отмечается отсроченное восстановление фертильности. Средняя длительность периода от последней инъекции до восстановления овуляторных циклов составляет 5,5 месяца. У некоторых женщин этот период составляет 1—2 года, при этом фертильность быстрее восстанавливается у молодых женщин. Наличие беременностей в анамнезе не влияет на скорость восстановления фертильности, так же как и общая продолжительность применения ДМП.

# Экстренная контрацепция

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС

Доксициклин

Юнидокс Солютаб . . . . .1054

### ЛС для экстренной контрацепции

Даназол

Левоноргестрел

Мирена . . . . .995

Мифепристон

Этинилэстрадиол/  
левоноргестрел

Микрогинон . . . . .993

Триксилар . . . . .1033

К экстренной, или посткоитальной, контрацепции в настоящее время принято относить средства, которые женщина может использовать для предупреждения беременности после полового контакта без предохранения (незащищенного полового контакта).

По данным экспертов ВОЗ, многие женщины в мире не знают о существовании достаточно эффективных методов ЭК, в связи с чем своевременно не обращаются к врачу за помощью. Отсутствие информации о методах ЭК является одной из причин высокой частоты возникновения нежелательных беременностей и в последующем — искусственных абортов.

**Показания.** ЭК следует рекомендовать как чрезвычайную меру предохранения от нежелательной беременности женщинам, подвергшимся изнасилованию; при наличии сомнений в целостности использованного презерватива; в тех ситуациях, когда при половом контакте смещается диафрагма; при экспульсии ВМС; пропуске приема пероральных контрацептивов или в тех случаях, когда планируемые методы контрацепции по каким-то причинам не могут быть использованы. В назначении посткоитальной контрацепции нуждаются также пациентки, редко живущие половой жизнью, и молодые женщины, у которых может возникнуть нежелательная беременность после полового контакта без применения контрацептивных средств.

Известно, что вероятность зачатия неодинакова в течение менструального цикла. Так, Barret (1989) подсчитано, что риск наступления беременности после полового контакта без предохранения в среднем составляет 20% в течение всех дней менструального цикла и повышается до 30% и более в перiovуляторный период. Известно, что жизнеспособность сперматозоидов в половом тракте женщины сохраняется от 3 до 7 суток, а неоплодотворенной яйцеклетки — 12—24 ч. В этой связи, согласно мнению большинства исследователей, назначать ЭК целесообразно в первые 24—72 ч после полового контакта.

Наиболее эффективны **2 метода ЭК:** использование гормональных ЛС и введение внутриматочного контрацептива.

**Гормональная экстренная контрацепция.** Механизм действия гормональной ЭК, по данным различных авторов, заключается в нарушении менструальной функции, подавлении или отдалении процесса овуляции, нарушении процесса оплодотворения, транспорта оплодотворенной яйцеклетки и ее имплантации. Несмотря на то что мнения о механизме действия гор-

мональной ЭК противоречивы, большинство авторов считают, что основное влияние она оказывает на эндометрий, нарушая процесс имплантации эмбриона.

Для ЭК используют в основном КПК и чистые прогестагены. Другие гормональные средства, такие как антигонадотропины, антипрогестины, также эффективны, но менее распространены.

ЭК **чистыми эстрогенами** признана высокоэффективным методом, однако при его использовании отмечена довольно высокая частота побочных реакций в виде тошноты и рвоты, не исключены осложнения, связанные с гиперкоагуляцией. Кроме того, большинство исследователей считают, что при неэффективности метода возникающая беременность должна быть прервана ввиду того, что эстрогены могут оказывать тератогенное влияние на плод.

**КПК** являются наиболее распространенными средствами ЭК. Данный метод называют **методом Альберта Юзпе** — по имени канадского врача, который впервые его применил и начал широко пропагандировать. Одним из преимуществ этого метода является то, что с целью ЭК можно использовать практически любое имеющееся в продаже комбинированное гормональное ЛС, при этом число таблеток будет варьировать в зависимости от их состава и дозировки:

- *Этинилэстрадиол/левоноргестрел*  
50 мкг/0,25 мг
- +
- *Этинилэстрадиол/левоноргестрел*  
50 мкг/0,25 мг, затем перерыв 12 ч
- +
- *Этинилэстрадиол/левоноргестрел*  
50 мкг/0,25 мг
- +
- *Этинилэстрадиол/левоноргестрел*  
50 мкг/0,25 мг.

Эффективность метода Юзпе изучалась разными авторами. По данным А. Юзпе и соавт., она составляет 96—98%, по данным М. Greinin — 98%. Эффективность метода Юзпе зависит от длительности интервала между половым актом и применением ЭК (чем меньше интервал, тем выше эффективность), а также от дня менструального цикла, в который

произошел половой акт. Анализ данных литературы показал, что эффективность данного метода снижается, если незащищенный половой акт произошел непосредственно перед овуляцией.

Отмечаются побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, головокружения, болезненность молочных желез.

Противопоказания к применению данного метода определяются в основном наличием эстрогенного компонента в таблетках: тромбозмболии в анамнезе, тяжелые заболевания печени, рак молочной железы и эндометрия. Кроме того, нежелательно его использование женщинами старше 35 лет, молодым много курящим (более 15 сигарет в день), а также женщинам, подвергшимся сексуальному насилию, на фоне которого часто развиваются осложнения.

Из **чистых прогестагенов** с целью ЭК наиболее часто используются производные тестостерона. Их способность в больших дозах блокировать овуляцию и предотвращать наступление беременности известна давно. Из этой группы в нашей стране распространение получило ЛС, содержащее в одной таблетке 0,75 мг левоноргестрела, которое рекомендуется применять не позднее 72 ч после полового акта:

■ *Левоноргестрел внутрь 0,75 мг, затем перерыв 12 ч и повторный прием ЛС в той же дозе.*

В 1998 г. закончилось рандомизированное контролируемое исследование левоноргестрела в сравнении с методом Юзпе для ЭК (ВОЗ, 1998), которое показало, что эффективность левоноргестрела выше, а переносимость лучше.

Принимая во внимание, что гестагены вызывают незначительное угнетение ЦНС, их особенно целесообразно назначать в качестве ЭК женщинам, подвергшимся изнасилованию.

**Даназол** представляет собой соединение, обладающее способностью подавлять продукцию гонадотропинов гипофизом, в результате чего происходят торможение овуляции и атрофия эндометрия. С целью ЭК даназол рекомендуется принимать в течение 72 ч после незащищенного полового акта:

Даназол внутрь 600 мг, затем перерыв  
12 ч и повторный прием ЛС  
в той же дозе.

В литературе пока еще мало данных (в основном это результаты сравнительных исследований даназола с другими методами гормональной ЭК) о даназоле. Сравнивая частоту побочных эффектов даназола и метода Юзпе, S. Rowlands и соавт. (1989), выяснилось, что тошнота наблюдается при применении даназола в 6 раз реже, масталгия — в 5 раз реже. Случаев рвоты при использовании даназола не отмечено. Кроме того, даназол могут применять пациентки с противопоказаниями к применению КПК. Вместе с тем необходим анализ его применения у большого числа женщин, чтобы выводы были более достоверными.

**Мифепристон** — это синтетический антагонист прогестерона, производное нор-этистерона. Мифепристон известен как средство для производства медицинского аборта на ранних сроках. Мифепристон также можно использовать с целью ЭК, особенно в тех случаях, когда женщине противопоказаны другие гормональные методы контрацепции:

Мифепристон внутрь 600 мг 1 р/сут,  
однократно *или*  
Мифепристон внутрь 200 мг 1 р/сут  
с 23-го по 27-й день м.ц.

Наиболее частыми побочными эффектами мифепристона являются следующие: тошнота (50%), рвота (20%), головная боль, напряжение в молочных железах, боли в животе. Отдаленные побочные реакции после применения гормональной ЭК чаще всего проявляются в виде нарушения менструального цикла, ввиду чего при ее назначении следует рекомендовать после очередной менструации применять гормональную контрацепцию в постоянном общепринятом режиме, что способствует нормализации менструального цикла.

Введение ВМС может быть произведено в течение 5—7 дней после незащищенного полового акта. Имеются данные о том, что эффективность данного метода выше, чем при использовании метода Юзпе. При назначении внутриматочной контрацепции в качестве ЭК следует учитывать индивидуальные особенности женщины, противопо-

казания к введению ВМС и желание пациентки в дальнейшем длительно использовать именно этот метод. Учитывая риск развития воспалительных заболеваний матки и придатков в течение первых 10—14 дней после введения ВМС, его нецелесообразно применять в качестве ЭК молодым нерожавшим пациенткам при наличии большого числа половых партнеров, при случайных половых связях. В некоторых ситуациях, например женщинам с воспалительными заболеваниями половых органов в анамнезе, целесообразно использовать средства профилактики осложнений начиная с 1-го дня введения ВМС:

Доксициклин внутрь 0,1 г 2 р/сут,  
5 сут.

Важно то, что ВМС можно применять и тем женщинам, которые обратились к врачу позже 72 ч после незащищенного полового акта, когда гормональный метод использовать уже поздно.

Абсолютные противопоказания к применению внутриматочной ЭК такие же, как и при внутриматочной контрацепции (беременность, заболевания, передающиеся половым путем, или воспалительные заболевания органов малого таза в настоящем или в последние 3 месяца перед введением ВМС, предшествующий септический аборт или сепсис после родов, кровотечения из половых путей неясной этиологии, рак шейки матки).

Таким образом, эффективность, отсутствие гормонально зависимых побочных явлений, возможность применения позже 72 ч после незащищенного полового акта и дальнейшего длительного использования делают этот метод ЭК перспективным, особенно в тех случаях, когда гормональный метод ЭК использовать уже поздно.

В заключение следует подчеркнуть, что ЭК — это разовая контрацепция. До сих пор не существует методов ЭК, эффективность и безопасность длительного и постоянного применения которых позволили бы рекомендовать их для использования в течение многих менструальных циклов. Однако в определенных ситуациях ЭК является единственной возможностью предотвращения нежелательной беременности.

# Внутриматочная контрацепция

## Указатель описаний ЛС

Внутриматочная система	
Левоноргестрел	
Мирена . . . . .	.995

Внутриматочная контрацепция является одним из наиболее распространенных методов предохранения от беременности. Суть метода состоит в том, что ВМС вводят в полость матки для предупреждения нежелательной беременности. В последние годы появилось новое ВМС, выделяющее левоноргестрел в полость матки. Эта внутриматочная система объединила в себе преимущества внутриматочной и гормональной контрацепции.

**Все ВМС подразделяются на 2 типа:**

- нейтральные (немедикаментозные);
- медикаментозные, содержащие медь и гестагены.

## Механизм действия

ВМС нарушает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, что связано с ускоренной перистальтикой маточных труб и обусловленной этим неполноценностью яйцеклетки или с отсутствием в эндометрии благоприятных для имплантации условий; медь оказывает бактерицидное и спермицидное действие; левоноргестрел, поступающий непосредственно в полость матки, оказывает прямое локальное воздействие на эндометрий, предотвращая пролиферативные изменения в нем и снижая тем самым его имплантационную функцию, а также увеличивает вязкость цервикальной слизи, препятствуя проникновению сперматозоидов в полость матки.

## Показания

ВМС является оптимальным методом контрацепции для рожавших женщин, имеющих 1 полового партнера.

## Противопоказания

- **Абсолютные:**
  - беременность;
  - острые и подострые воспалительные процессы в наружных и внутренних половых органах;
  - отсутствие в анамнезе родов;
  - подростковый возраст.
- **Относительные:**
  - аномалии развития половой системы;
  - фибромиома матки;
  - эндометриоз;



- инфантильная матка (длина полости матки менее 6 см);
- деформация шейки матки;
- эрозия шейки матки;
- подозрение на гиперпластический процесс эндометрия;
- нарушение менструального цикла;
- рецидивирующие воспалительные процессы матки и ее придатков;
- заболевания крови (в т.ч. анемия);
- экстрагенитальные заболевания (подострый эндокардит, сахарный диабет, хронические экстрагенитальные заболевания с частыми обострениями);
- аллергия на медь;
- внематочная беременность в анамнезе;
- наличие более 1 полового партнера;
- частые половые контакты (более 5 раз в неделю);
- стеноз канала шейки матки.

### Обследование до введения ВМС

- Тщательный анализ анамнеза женщины для исключения возможных противопоказаний к использованию ВМС.
- Гинекологическое обследование для определения положения и размеров матки.
- Бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры.
- Клинические анализы крови и мочи.
- Анализ крови для выявления антител к ВИЧ, антигена вируса гепатита В и реакция Вассермана.
- УЗИ органов малого таза для определения размеров полости матки и исключения возможных гинекологических заболеваний.

### Время и методика введения ВМС

Введение ВМС производится:

- на 4—8-й день менструального цикла;
- после кесарева сечения или в послеродовом периоде (в течение 48 ч после родов);
- сразу или в течение 4 дней после искусственного или самопроизвольного аборта;
- ВМС вводит врач с соблюдением правил асептики в положении женщины на

гинекологическом кресле. Обнажив шейку матки с помощью влагалищных зеркал, определяют длину полости матки маточным зондом. С помощью специального шприца — проводника ВМС вводят через канал шейки матки до дна полости. Выводные нити контрацептива, свисающие из канала шейки матки, обрезают на расстоянии 2—3 см от наружного зева шейки матки. В течение 7—10 дней после введения ВМС половая жизнь запрещена.

**ВМС рекомендуют использовать не более 5 лет. По истечении этого срока ВМС необходимо удалить или заменить на новое.**

### Осложнения и побочные реакции при введении ВМС

- Нарушения менструального цикла:
  - гиперполименорея (с целью коррекции показан прием ингибиторов синтеза простагландинов в течение первых трех менструаций);
  - ациклические маточные кровотечения (после исключения других патологических процессов показан прием кровоостанавливающих средств или КПК в течение 1—3 циклов).
- Перфорация дна матки.
- Инфицирование (показано удаление ВМС, антибиотикотерапия).
- Экспульсия ВМС.
- Внематочная беременность.
- Боль (причинами могут быть экспульсия ВМС, воспалительные процессы, самопроизвольный аборт, повышенная секреция простагландинов, эктопическая беременность).

### Показания к удалению ВМС

- Желание женщины вообще прекратить контрацепцию.
- Кровотечения или боль, не поддающиеся медикаментозной терапии.
- Частичная экспульсия ВМС.
- Беременность.
- Воспалительный процесс.

- Истечение срока годности контрацептива.
- Проществие года после наступления менопаузы.

---

### **Методика извлечения ВМС**

---

При извлечении обычным методом ВМС рекомендуется удалить во время менст-

руации с соблюдением правил асептики и антисептики.

Предварительно производят бимануальное исследование.

Шейку матки обнажают в зеркалах, затем ее и влагалище обрабатывают антисептиком. Нити ВМС захватывают корнцангом или пинцетом и, медленно потягивая, извлекают.

# Спермициды

## Указатель описаний ЛС

Бензалкония хлорид	
Фарматекс . . . . .	1037
Ноноксинол	
Оксихинолин	

**Спермициды** — это химические агенты, инактивирующие сперму во влагалище и препятствующие ее проникновению в матку. Спермициды не оказывают системное действие на организм, ими можно пользоваться женщинам любого возраста, в период лактации, после родов и после аборта.

Современные спермициды состоят из **2 компонентов**: химического вещества, инактивирующего сперматозоиды, и основы, ответственной за распространение спермицидов во влагалище.

В России наиболее широко используется бензалкония хлорид.

В качестве активного компонента кроме бензалкония хлорида используются также ноноксинол, оксихинолин.

**В России зарегистрированы следующие лекарственные формы спермицидов:**

- вагинальные суппозитории;
- вагинальные таблетки;
- вагинальный крем;
- вагинальные тампоны;
- вагинальные капсулы.

**Спермициды на основе бензалкония хлорида** обладают выраженным спермицидным и антисептическим действием, не травмируют слизистую и не изменяют нормальную микрофлору влагалища. Бензалкония хлорид не всасывается через слизистую влагалища, не проникает в кровь и грудное молоко, поэтому может применяться после родов и в период грудного вскармливания. Он не оказывает влияние на течение беременности.

Лекарственные формы спермицидов на основе бензалкония хлорида отличаются временем начала действия, продолжительностью контрацептивного эффекта, наличием лубрикантного (увлажняющего) эффекта.

Вагинальные таблетки необходимо смачивать перед употреблением, они начинают действовать через 10 мин после введения, сохраняют контрацептивные свойства в течение 3 ч. Они не обладают лубрикантным действием, поэтому в основном показаны при избыточной влагалищной секреции.

Вагинальные суппозитории и капсулы начинают действовать через 10 мин после введения, продолжительность их действия 4 ч. Обе формы обладают умеренным увлажняющим действием и могут применяться как при недостаточной, так и при нормальной влагалищной секреции.

Вагинальный крем применяется как отдельно, так и вместе с диафрагмой или цервикальным колпачком.

Контрацептивное действие начинается сразу после введения крема. При сочетании с механическим средством эффект повышается и продолжается до 6—10 ч. Крем обладает выраженными любрикантными свойствами, поэтому обычно его рекомендуют при недостаточной влагалищной секреции.

**Следует помнить, что перед каждым последующим половым актом необходимо вводить новую таблетку, суппозиторий, капсулу или дозу крема.**

Вагинальный тампон также обладает механическими и химическими контрацептивными свойствами. Действие препарата начинается сразу после введения и продолжается в течение 24 ч, в этот период не требуется менять тампон даже при повторных половых актах.

**Спермициды на основе ноноксинола** выпускаются в виде вагинальных суппозиториях. Свеча вводится перед каждым половым актом, ее действие начинается через 10 мин и продолжается 2 ч, но если в течение 1 ч не произошла эякуляция, рекомендуют введение нового суппозитория.

## Преимущества

- Снижают риск инфекций, передаваемых половым путем.
- Не оказывают системное действие на организм женщины.
- Могут использоваться в течение продолжительного времени.
- Могут сочетаться с другими барьерными методами контрацепции (колпачки, диафрагмы, презервативы).
- Некоторые формы могут быть использованы в качестве лубриканта.

## Недостатки

- При использовании суппозиториях, таблеток, капсул необходимо соблюдать 5—10-минутный интервал перед каждым половым актом.
- При использовании спермицидов на основе ноноксинола не рекомендуется производить орошение влагалища ранее

чем через 6 ч после полового акта, а при применении бензалкония хлорида — ранее чем через 2 ч после полового акта.

## Ограничения к использованию

- Анатомические особенности, затрудняющие введение средства (стеноз, стриктуры влагалища и др.).
- Острые воспалительные заболевания наружных половых органов.
- Повышенная чувствительность к компонентам ЛС.

## Побочные действия

- Раздражение слизистых оболочек.
- Аллергические реакции.

## Литература

1. Асецкая И.Л., Белоусов Ю.Б. *Гормональные контрацептивы*. М., 1997.
2. *Гормональная контрацепция*. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: Медпресс, 1998.
3. Прилепская В.Н., Яглов В.В. *Барьерные методы контрацепции*. *Акуш. гин.*, 1999; 1: 12—14.
4. Стрижаков А.Н. и др. *Современные методы контрацепции*. М., 1996.
5. Ho P.C., Kwan M.S. *A prospective randomized comparison of levonorgestrel wits the Yuspe regimen in post-coital contraception*. *Hum. Reprod.* 1993; 8: 389—392.
6. Rabe T., et al. *Eur. J. Contraception and Reproductive Health Care* 1997; 2: 2—20.
7. Roody R., et al. *A dosing study of nonxynol-9 and genital irritation*. *Int. J. STDs/AIDS* 1992; 4: 165—170.
8. Senanayake P., Potts M. *An Atlas of Contraception*. New York, London 1995; 77—82.
9. Stone K., et al. *Primary prevention of sexually transmitted diseases*. *JAMA* 1986; 255 (13): 1763—1766.
10. Yuspe A.A., Thurlow H.J., Ramzy I., Leyshon J.I. *Postcoital contraception — a pilot stady*. *J. Reprod. Med.* 1974; 13: 53—58.



## Профилактика осложнений после аборта

В последнее время все больше внимания уделяется репродуктивному здоровью женщины. Что подразумевается под репродуктивным здоровьем?

- Нормальная менструальная функция.
- Нормальная детородная функция.
- Гармония психосексуальных отношений.
- Отсутствие функционально-морфологических отклонений.

Учитывая тот факт, что на сегодняшний день медицина стала более агрессивной, что возрос процент внутриматочных вмешательств, достичь этот уровень репродуктивного баланса становится все более трудно.

Первой и основной проблемой на данном этапе остается проблема аборта. Прерывание беременности, или искусственный аборт, продолжает занимать неоправданно большое место в структуре методов регуляции рождаемости, а частота аборт в России остается достаточно высокой в мире. Несмотря на то что за последние 10 лет в России число аборт сократилось почти вдвое, абортami по-прежнему заканчивается большая часть беременностей в России. Из 4000 000 беременностей, наступающих ежегодно, родами заканчиваются только 33,6%. Весь остальной репродуктивный потенциал расходуется совершенно неэффективно. В России неудавшиеся беременности составляют: внематочные беременности — 1,2%, аборт в сроке 22—27 недель — 0,9%, аборт — 64,3%. То есть из 10 беременностей более 6 прерываются абортami. В странах Западной Европы показатель выше 25 аборт на 100 родов уже считается высоким, тогда как в России этот показатель составляет 126,4 на 100 родов за 2003 год.

Соответственно и осложнения после аборта остаются нашей глобальной проблемой. В структуре послеабортных осложнений 16,8% составляют воспали-

тельные процессы. А у 52,3% женщин появляется нейроэндокринный синдром, включающий нарушение генеративной и менструальной функции в сочетании с вегетативно-обменными нарушениями, ведущим среди которых является прогрессирующее нарастание массы тела. Именно эти осложнения и являются преобладающим фоном для дальнейшего развития эндометриоза.

В структуре материнской смертности 26% смертей приходится на послеабортные осложнения. Поэтому если мы смогли бы избавиться от этих 26%, то у нас показатели материнской смертности были бы как в некоторых странах Европы.

Все внутриматочные вмешательства (особенно аборт) — это стресс для женщины. На фоне абортного стресса имеет место гонадотропная дисфункция с повышенной выработкой ФСГ, АКТГ, снижением секреции ЛГ, отмечается гиперэстрогения, дефицит прогестерона, гиперкортицизм и клеточный иммунодефицит вследствие гиперкортицизма. Стресс рассматривается как иммуносупрессор. Имунная система блокируется на базе стресса. Установлена прямая зависимость между степенью стрессового воздействия и степенью нарушений имунного гомеостаза, в первую очередь клеточного звена и неспецифических факторов защиты. По данным I.J. Elenkov, стресс подавляет клеточный имунитет и усиливает гуморальный имунитет. Это было доказано различными эффектами гормонов стресса (глюкокортикоидов и катехоламинов) на T helper 1 (Th1)/Th2 клетки и продукцию цитокинов тип 1/тип 2. Кроме того, острый стресс может инициировать воспалительные реакции в некоторых тканях через нейронную активацию периферической цепи кортикотропин-релизинг гормон — тучная клетка — гистамин, а также повлиять на течение инфекцион-

ных, аутоиммунных и воспалительных процессов. Эти механизмы и объясняют высокий процент воспалительных процессов в послеабортном периоде.

Каждый стресс вначале вызывает возбуждение гипоталамических структур. Это состояние предболезни. Затем фаза возбуждения сменяется фазой разрушения, т.е. функциональные изменения, которые предстают на фоне стресса, заканчиваются тяжелым разрушением структур гипоталамуса. И далеко не всегда имеет место обратное развитие. Динамика данного процесса во многом зависит от наличия или отсутствия преморбидного фона. После прерывания беременности у здоровых женщин постепенно происходит нормализация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых взаимоотношений, восстанавливаются гонадотропная функция гипофиза и овуляторные циклы в яичниках. А у женщин с неблагоприятным преморбидным фоном восстановление гипофизотропных функций гипоталамуса и нормализации метаболических сдвигов не происходит и развивается клиническая картина нейроэндокринного синдрома. Для нейроэндокринного синдрома характерны повышенные выделения АКГГ и вследствие этого увеличение содержания кортизола; повышение выделения пролактина и уровня Т в крови; незначительное снижение уровня Э2 и выраженное уменьшение прогестерона (отсутствие овуляции). У них нарушен углеводный обмен: характерна гипергликемия — от четко выраженной тенденции до значительного снижения толерантности к глюкозе. Нарушен также и липидный обмен: увеличена концентрация в крови ЛПНП, ЛПОНП, холестерина, триглицеридов и повышен коэффициент атерогенности (Серов В.Н. и др., 1985).

Основными клиническими симптомами нейроэндокринного синдрома являются ожирение (массо-ростовой индекс обычно выше 30), ановуляторная гипофункция яичников, умеренный гипертрихоз, тенденция к гипертензии, гипергликемия. Характерны симптомы гипоталамических (диэнцефальных) нарушений: головная

боль, быстрая утомляемость, головокружение, полиурия, полидипсия, полифагия, гипертермия. Менструальная функция нарушается по гипоменструальному типу. У 15—20% женщин наблюдаются ациклические маточные кровотечения, которые редко бывают обильными. В основе нарушения менструального цикла лежит нарушение гипоталамической регуляции выброса ЛГ и ФСГ гипофизом, что приводит к нарушению фолликулогенеза, созревания яйцеклетки и овуляции. Несмотря на олигоменорею, в эндометрии женщин с нейроэндокринным синдромом часто обнаруживаются пролиферативные процессы.

В основе ожирения определенную роль играет изменение пищевого поведения, центры которого находятся в вентромедиальных и латеральных ядрах гипоталамуса. А также важным фактором развития гипоталамического ожирения является гиперинсулинемия.

Каждый стресс вызывает возбуждение в гипоталамусе и активирует антистрессовые факторы.

Какие антистрессовые факторы существуют?

Во-первых, яичники меняют свою структуру. Яичники становятся как при гипертекозе. Они увеличены, с гладкой поверхностью, утолщенной белесоватой капсулой, через которую просвечивают множественные мелкие кисточки диаметром 2—4 мм. Яичник становится полностью интерстициальной железой. Яичник становится больше, потому что он пытается затормозить гипоталамус, он пытается вернуть систему в равновесие. Все это нам свидетельствует о том, что постепенно формируются вторичные поликистозные яичники.

Во-вторых, обязательно резко активируется надпочечник, выделяя большое количество глюкокортикоидов. В результате наступает иммуносупрессия, потому что повышенное выделение глюкокортикоидов действуют как иммуносупрессоры эндогенного характера.

Для того чтобы эти ситуации предотвратить, целесообразно использовать эстро-

ген-гестагенные препараты. Эти препараты во время стресса выполняют функцию гипоталамических блокаторов. Они блокируют фазу возбуждения, тем самым прерывая эту сложную цепь. Если полная блокада не достигнута, то эстроген-гестагенные препараты нормализуют взаимоотношения между «возбужденным» гипоталамусом и «напрягающимися» яичниками, и эта фаза возбуждения протекает без последствий. Этим мы сможем добиться профилактики тех грозных послеабортных осложнений, включая и развитие эндометриоза, а также снизить процент материнской смертности.

Учитывая тот факт, что заболевание имеет фазность (сначала функциональная, затем анатомическая фаза), надо знать, что начинать применение эстроген-гестагенных препаратов нужно сразу после аборта, в период возможной функциональной фазы, предотвращая наступление анатомической фазы.

С этой целью мы решили исследовать возможность низкодозированного комбинированного орального контрацептива **Регулон** (Gedeon Richter) в ингибировании гипоталамического стресса и предотвращении развития эндометриоза у женщин после аборта. В исследовании было включено 58 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, которым сразу после проведения аборта был назначен низкодозированный комбинированный оральный контрацептив Регулон (Gedeon Richter). Контрольную группу составили 45 женщин, которым после аборта Регулон не назначался. Длительность наблюдения составила 5—6 месяцев.

Используемые методики: определение индекса массы тела; измерение артериального давления; определение липидного спектра; показатели гемостаза; определение толерантности к глюкозе; определе-

ние АКТГ, пролактина, кортизола, тестостерона в крови; УЗИ органов малого таза.

В основной группе, используя вышеупомянутые методики, сразу после аборта, через 3 месяца и 6 месяцев не отмечалось существенных колебаний данных всех параметров. Выраженные изменения (характерные для нейроэндокринного синдрома) были обнаружены в контрольной группе.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что низкодозированный комбинированный оральный контрацептив Регулон является эффективным средством для ингибирования гипоталамического стресса и предотвращения эндометриоза у женщин после аборта.

Таким образом, получив положительные результаты исследования, мы можем рекомендовать назначение низкодозированного комбинированного орального контрацептива Регулон (Gedeon Richter) на период 4—6 месяцев женщинам до 40 лет после аборта, не имеющим противопоказаний к гормональной контрацепции, с целью ингибирования гипоталамического стресса и профилактики послеабортных осложнений (в т.ч. эндометриоза) и контрацепции в послеабортном периоде.

## Литература

1. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология*. СПб., 1995; с. 223.
2. Ткаченко Л.В., Раевский А.Г. *Основные пути профилактики абортотворения и их осложнений*. *Гинекология*, 2004; 3: 151—153.
3. Baird D.T., Glasier A.F. *Hormonal contraception*. *N. Eng. J. Med.* 1993; 328: 1543—1459.
4. Newton J.R. *Classification and comparison of oral contraceptives containing new generation progestins*. *Human Reproduction Update* 1995; 1 (3): 231—263.

## Б. Применение витаминов во время беременности

### Указатель описаний АС

Аскорбиновая кислота	
Витамин Е	
Кальция пантотенат	
Колекальциферол	
Менадиона натрия бисульфит	
Никотинамид	
Пиридоксин	
Ретинол	
Рибофлавин	
Рутозид	
Тиамин	
Фолиевая кислота	
Цианокобаламин	
Поливитаминовые комплексы	
<i>Элевит Пронаталь</i> . . . . .1051	
<i>Компливит «Мама»</i> . . . . .975	

Витамины представляют собой группу биологически активных веществ с низкой молекулярной массой, которые участвуют в обеспечении процессов жизнедеятельности организма и необходимы в малых количествах (от нескольких мкг до десятков мг).

По химическому строению и физико-химическим свойствам все витамины подразделяют на 2 группы:

■ **водорастворимые:**

- витамин В<sub>1</sub> (тиамин);
- витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин);
- витамин РР (никотиновая кислота, никотинамид, витамин В<sub>3</sub>);
- пантотеновая кислота (витамин В<sub>5</sub>);
- витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин);
- витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин);
- фолиевая кислота (витамин В<sub>9</sub>);
- биотин (витамин Н);
- витамин С (аскорбиновая кислота);
- витамин Р (биофлавоноиды);

■ **жирорастворимые:**

- витамин А (ретинол);
- витамин D (кальциферол);
- витамин Е (токоферол);
- витамин К (К<sub>1</sub> — филлохинон, К<sub>2</sub> — менахинон, К<sub>3</sub> — викасол).

Витамины являются коферментами различных ферментов, участвуют в регуляции углеводного, белкового, жирового и минерального обменов, обеспечивают большинство биохимических процессов, протекающих в организме. Функциями витаминов являются участие в клеточном метаболизме и обеспечение питания тканей, поддержание клеточной структуры, трансформации энергии, нормальной работоспособности всех органов и тканей, поддержание функционирования таких жизненно важных функций, как рост, развитие и регенерация тканей, репродукция, иммунологическая реактивность организма.

**Витамин А:**

- участвует в окислительно-восстановительных процессах, регуляции синтеза белков, способствует нормальному обмену веществ, функции клеточных и субклеточных мембран;
- усиливает пластические процессы, оказывает стимулирующее влияние на рост и дифференцировку эпителиальной ткани, способствует формированию



костного скелета, обеспечивает рост плода во время беременности;

- нормализует функционирование иммунной системы;
- имеет большое значение для фоторецепции, обеспечивает нормальную деятельность зрительного анализатора, участвует в синтезе зрительного пигмента сетчатки и восприятию глазом света.

#### **Витамин D:**

- стимулирует всасывание из кишечника кальция, фосфатов и магния;
- активирует синтез белковой стромы костей, способствует отложению кальция в костной ткани и дентине, препятствует резорбции костной ткани;
- способствует выведению свинца из организма.

#### **Витамин K:**

- стимулирует синтез в печени протромбина, проконвертина и ряда других факторов свертывания крови;
- влияет на синтез АТФ, креатинфосфата, активирует дыхание и энергетическую активность клеток организма.

#### **Витамин E:**

- активный антиоксидант, тормозит окисление ненасыщенных жирных кислот;
- защищает организм от гипоксии, влияет на клеточное дыхание;
- поддерживает нормальную структуру мембран клеток;
- участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, образовании гонадотропинов, развитии плаценты;
- повышает биологическую активность витамина А.

#### **Витамин B<sub>1</sub>:**

- участвует в окислительном декарбоксилировании кетокислот, углеводном обмене и связанных с ним энергетическом, жировом, белковом, водно-солево-обменах;
- необходим для синтеза ацетилхолина, оказывает регулирующее воздействие на питание и деятельность нервной системы.

#### **Витамин B<sub>2</sub>:**

- участвует в тканевом дыхании, окислительном фосфорилировании, синтезе АТФ;

- влияет на белковый, углеводный, жировой и порфириновый обмен;
- регулирует функции нервной системы, печени, кроветворения;
- усиливает процессы регенерации.

#### **Витамин B<sub>6</sub>:**

- участвует в процессах декарбоксилирования, переаминирования, дезаминирования аминокислот, синтезе белка, ферментов, гемоглобина, обмене гистамина, серотонина, катехоламинов, глутаминовой кислоты, ГАМК, регулирует деятельность ЦНС;
- способствует превращению фолиевой кислоты в ее активную форму, стимулирует гемопоэз, улучшает использование ненасыщенных жирных кислот;
- снижает уровень холестерина и липидов в крови, улучшает сократимость миокарда, функции ЦНС.

#### **Витамин B<sub>12</sub>:**

- является наиболее активным противонаемическим средством;
- участвует в обмене белков и нуклеиновых кислот, синтезе лабильных метильных групп, в образовании холина, метионина, нуклеиновых кислот, ацетилхолина, миелина;
- активирует пластические процессы, влияет на функцию печени и нервной системы.

#### **Витамин C:**

- принимает активное участие в окислительно-восстановительных реакциях организма, в тканевом дыхании, стимулирует окислительное фосфорилирование в печени;
- способствует переходу фолиевой кислоты в ее активную форму, которая необходима для гемопоэза;
- улучшает всасывание железа;
- участвует в синтезе стероидных гормонов, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие;
- необходим для синтеза дентина зубов, оссеина костей, образования проколлагена и перехода его в коллаген;
- способствует нормальному процессу регенерации и заживления ран и язв;
- повышает устойчивость организма к стрессу, инфекции и холоду, способствует выработке организмом антител

и стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов.

#### **Витамин РР:**

- входит в состав коферментных групп дегидрогеназ, принимающих участие в окислительно-восстановительных обменных процессах в организме;
- принимает участие в регуляции углеводного, белкового и липидного обменов;
- снижает содержание холестерина в крови у больных атеросклерозом;
- влияет на функцию головного мозга, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем;
- увеличивает освобождение из тканей гистамина и брадикинина;
- вызывает расширение артериол и капилляров, особенно верхней половины туловища, усиливает коллатеральное кровообращение по сосудам почек, сердца, головного мозга.

#### **Пантотеновая кислота:**

- входит в состав коэнзима А, играет важную роль в процессах окисления и ацетилирования;
- необходима для обмена жиров, углеводов, аминокислот, синтеза жизненно важных жирных кислот, аминокислот, холестерина, гистамина, ацетилхолина, гемоглобина и некоторых гормонов.

#### **Фолиевая кислота:**

- участвует в синтезе макроэргических соединений, пуриновых и пиримидиновых оснований, метионина;
- участвует в обмене серина, глицина, глутаминовой кислоты, холина;
- участвует в метаболизме нуклеиновых кислот и белков, в процессе клеточного деления;
- является важным антианемическим фактором, необходима для нормального кроветворения.

Витамины необходимы организму человека в относительно небольшом количестве. Они поступают в организм в основном с пищей. Некоторые витамины (группы В и К) частично синтезируются микрофлорой толстой кишки или могут образовываться в организме человека в процессе обмена из близких по химическому составу органических веществ (витамин А — из каротина, витамин D — из

стеринов в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей, витамин РР — из триптофана). Однако следует подчеркнуть, что эндогенный синтез витаминов незначителен и не может покрыть всей потребности в них. Жирорастворимые витамины в определенной степени могут депонироваться в тканях организма. Водорастворимые витамины (за исключением витамина В<sub>12</sub>) этим свойством не обладают, они должны поступать в организм систематически, и их недостаток быстрее приводит к гиповитаминозу.

Недостаток того или иного витамина организм сначала компенсирует благодаря имеющимся резервам, а после их истощения развиваются специфические патологические состояния — гипо- и авитаминоз.

**Причины гиповитаминозов** можно разделить на несколько групп:

- недостаточное поступление витаминов с пищей:
  - низкий уровень жизни населения;
  - искусственное вскармливание с первых дней жизни (у грудных детей);
  - сниженное содержание витаминов в молоке матери (у грудных детей);
  - несбалансированная диета с преобладанием углеводов, дефицитом или избытком белков (у детей младшего возраста);
  - длительное недостаточное питание (при анорексии, тошноте, рвоте или болях, связанных с приемом пищи, ограничение диеты с лечебными целями);
- нарушение всасывания витаминов (ахилия, заболевания ЖКТ, сопровождающиеся стеатореей (нарушение всасывания жирорастворимых витаминов), длительной диареей (нарушение всасывания водорастворимых витаминов), злоупотребление слабительными средствами, глистные инвазии);
- повышение расхода витаминов при таких физиологических или патологических состояниях, как интенсивный рост, беременность, лактация, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, лихорадка, тяжелая физическая или нервно-психическая нагрузка,

стрессы, инфекции, интоксикации, период реконвалесценции, курение, алкоголизм;

- нарушение транспорта витаминов (при снижении количества белка);
- нарушения метаболизма витаминов (генетические нарушения ферментных систем, их возрастная неполноценность, дефекты вследствие заболеваний печени, почек);
- взаимодействие с другими ЛС, нарушающими метаболизм витаминов (пероральные контрацептивы нарушают метаболизм пиридоксина; метотрексат, алкоголь, триметоприм нарушают метаболизм фолатов; противосудорожные ЛС — витаминов D).

Источники поступления витаминов в организм и признаки гиповитаминоза перечислены в **таблице Б.1**.

Наиболее часто гиповитаминозные состояния обусловлены именно недостаточным поступлением витаминов в организм человека по той или иной причине. Часть витаминов разрушается при кулинарной обработке пищи. Термическая обработка почти полностью разрушает витамин С, наполовину — витамин Е и витамины группы В. Хранение на свету приводит к окислению витаминов А и Е, контакт с кислородом неприемлем для витамина В<sub>6</sub>. Замораживание продуктов также снижает концентрацию витаминов в пище. Так, при хранении продуктов в холодильнике более 3 суток теряется 30% витамина С, при комнатной температуре этот показатель составляет около 50%. Во многих продуктах витамины находятся в связанном состоянии. Не менее важную роль играет малое разнообразие рациона, содер-

**Таблица Б.1. Источники поступления витаминов в организм и признаки гиповитаминоза**

Витамины	Источники витаминов	Признаки гиповитаминоза
Витамин А	Содержится в продуктах животного происхождения (рыбьем жире, печени, сливочном масле, молочных продуктах и т.д.). Во многих продуктах содержится β-каротин — предшественник (провитамин) витамина А, превращающийся в организме человека в витамин А	Поражение эпителия кожи и слизистых оболочек Гиперкератоз Сухость стенок влагалища Ороговение эндометрия препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки Ороговевшие клетки в желче- и мочевыводящих путях способствуют образованию в них камней Гемералопия (куриная слепота) Нарушается нормальный рост костей в длину Уменьшается синтез антител, фагоцитоз Снижается иммунитет
Витамин D	Витамин D <sub>2</sub> поступает в организм в небольшом количестве с продуктами питания (жиром печени тунца, трески, палтуса, лосося, молоком, желтком яиц, сливочным маслом), а витамин D <sub>3</sub> образуется в коже человека под воздействием солнечных лучей	Нарушение процессов минерализации костной и хрящевой ткани Развитие рахита у детей и остеомалации у взрослых
Витамин К	Содержится в шпинате, капусте, тыкве, печени; интенсивно синтезируется микроорганизмами толстой кишки	Снижение активности протромбина в крови Повышение кровоточивости Развитие геморрагического диатеза При его недостатке у рожениц возможны обильные кровотечения, а у новорожденных — развитие геморрагической болезни Особенно важен в конце беременности

**Таблица Б.1 (продолжение)**

<b>Витамины</b>	<b>Источники витаминов</b>	<b>Признаки гиповитаминоза</b>
Витамин Е	Поступает в организм с продуктами, особенно растительными маслами, горохом, фасолью	Дегенеративные изменения в скелетных мышцах, миокарде Гипотрофия Нарушения походки Парез глазодвигательных мышц Повышение проницаемости и ломкости капилляров Перерождение семенных канальцев, яичек Нарушение сперматогенеза и овогенеза, развития плаценты Увеличение числа самопроизвольных абортов
Витамин В <sub>1</sub>	Синтезируется зелеными растениями и микроорганизмами, содержится в дрожжах, хлебе грубого помола, свинине, картофеле и других продуктах растительного и животного происхождения	Повышенная утомляемость Упадок сил Парестезии Боли в мышцах Атония кишечника Полиневриты Снижение сократительной способности миокарда Сердечная недостаточность Сердечные аритмии В тяжелых случаях (при авитаминозе — заболевание бери-бери) возникают парезы и параличи скелетных мышц
Витамин В <sub>2</sub>	В большом количестве содержится в печени, почках, яйцах, твороге, сыре, мясе, дрожжах, зерновых злаках	Ангулярный хейлит Стоматит Глоссит Чешуйчатое шелушение кожи (у крыльев носа, за ушами, на веках) Помутнение хрусталика Светобоязнь Слезотечение Снижение остроты зрения Обесцвечивание и выпадение волос Недостаток приводит к преждевременным родам и появлению у детей врожденных аномалий
Витамин В <sub>6</sub>	Содержится в печени, сердце, почках животных, бананах; синтезируется микрофлорой кишечника	Повышенная раздражительность или заторможенность Ухудшение аппетита Судороги Себорейный дерматит Хейлит Стоматит Глоссит Периферический неврит Анемия Токсикозы беременных
Витамин В <sub>12</sub>	Содержится в продуктах животного происхождения, особенно в печени и почках	Нарастающая слабость Вялость Парестезии Глоссит Онемение нижних конечностей Анорексия Диарея Выпадение волос Мегалобластная анемия

Таблица Б.1 (окончание)

Витамины	Источники витаминов	Признаки гиповитаминоза
Витамин С	Содержится в овощах и фруктах (плодах шиповника и ягодах, капусте, цитрусовых, яблоках, сладком перце и др.), хвое, печени и почках крупного рогатого скота	Повышенная утомляемость Раздражительность Слабость Повышение проницаемости сосудистой стенки Кровоточивость десен Расшатывание и выпадение зубов Нарушение развития скелета Кровоизлияния в ткани Боли в конечностях Повышение восприимчивости к инфекции
Витамин РР	Содержится в органах животных (печени, почках, мышцах и др.), молоке, рыбе, дрожжах, фруктах, овощах; частично образуется в организме из незаменимой аминокислоты триптофана	Дерматит Глоссит Стоматит Диарея Головная боль Нервно-психические нарушения (пеллагра)
Пантотеновая кислота	Содержится в сельди, печени, белых грибах, горохе и других продуктах, а также вырабатывается кишечной палочкой	Утомляемость Недомогание Нарушение сна Парестезии Снижение устойчивости к инфекции Недостаточность коры надпочечников
Фолиевая кислота	Содержится в свежих овощах (салате, бобах, шпинате, помидорах и др.), печени, почках, яйцах, а также вырабатывается кишечной палочкой	Слабость Снижение массы тела Замедление процесса регенерации Нарушение структуры и функции слизистой оболочки ЖКТ Расстройство пищеварения Понос Глоссит Язвенный стоматит Макроцитарная анемия Лейкопения Врожденные аномалии

жащего избыток менее значительных в отношении пищевой и биологической ценности пищевых продуктов.

Потребность организма человека в витаминах зависит от возраста, пола, физиологического состояния. Доказано, что у женщин дефицит витаминов в крови может быть следствием применения пероральных контрацептивов. При наступлении беременности нередко наблюдается недостаточное потребление витаминов из-за тошноты и рвоты.

Однако даже при физиологически протекающей беременности с 4-го месяца по-

требность организма женщины в витаминах начинает увеличиваться, т.к. запасы витаминов и микроэлементов используются для роста плода. Высокая потребность в железе и некоторых витаминах связана с увеличением объема крови при беременности и кровопотерей во время родов. Секрция грудного молока (в среднем 700—900 мл/сут) в период кормления ребенка грудью также способствует истощению запасов витаминов и микроэлементов.

Суточная потребность в витаминах, макро- и микроэлементах при беременности и лактации представлена в **таблице Б.2**.

**Таблица Б.2. Суточная потребность в витаминах, макро- и микроэлементах при беременности и лактации**

Витамины, макро- и микроэлементы	Суточная потребность
Витамин А	8000 МЕ
Витамин D	400 МЕ
Витамин Е	30 МЕ
Витамин С	60 мг
Витамин В <sub>1</sub>	1,7 мг
Витамин В <sub>2</sub>	2 мг
Витамин В <sub>6</sub>	2,5 мг
Витамин В <sub>12</sub>	8 мкг
Фолиевая кислота	0,8 мг
Никотиновая кислота	20 мг
Пантотеновая кислота	10 мг
Биотин	0,3 мг
Кальций	1,3 г
Железо	18 мг
Фосфор	1,3 г
Йод	150 мг
Магний	450 мг
Цинк	15 мг
Медь	2 мг

Питание будущей матери, богатое витаминами, микро- и макроэлементами, имеет большое значение не только для нее самой, но и для ее ребенка. Оно влияет на течение и исход беременности, обуславливает те изменения, которые происходят в организме ребенка на протяжении первых лет жизни.

Однако каким бы сбалансированным ни было питание беременной и кормящей матери, полностью удовлетворить ее потребности за счет пищи в витаминах, в т.ч. в витамине D и **фолиевой кислоте**, невозможно. По данным многоцентровых исследований, у 80% исследуемых женщин в возрасте от 18 до 40 лет уровень фолиевой кислоты находился на субоптимальном уровне. В свою очередь, недостаток фолиевой кислоты в I триместре беременности является причиной дефектов нервной трубки.

Закладка нервной трубки происходит между 22-м и 28-м днями гестации. К патологии закладки нервной трубки относятся менингоцеле, менингомиелоцеле, энцефалоцеле. Данные пороки встреча-

ются в среднем у 1—5 на 1000 новорожденных. В настоящее время считают, что в возникновении этих изменений имеют значение как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Значение факторов окружающей среды подтверждает географическая неоднородность распространенности данной патологии, связь с социально-экономическим положением беременной. При повторном возникновении пороков развития нервной трубки нужно думать о генетических факторах. Тем не менее в обоих случаях назначение фолиевой кислоты имеет большое значение как мера профилактики возникновения данных пороков.

Известно, что метаболиты фолиевой кислоты действуют как коферменты в процессах биосинтеза ДНК и РНК, некоторые из них обеспечивают углеродом синтез оснований ДНК (гуанина, аденина, тимина). Интенсивность развития, в т.ч. активность митозов, исключительно высока между 3-й и 8-й неделями эмбриогенеза — в период, критический для возникновения врожден-

ных пороков развития у плода. Таким образом, снижение способности клеток к усиленному синтезу нуклеиновых кислот при дефиците фолиевой кислоты приводит к нарушению их функции и митоза и развитию врожденных пороков. Существует гипотеза функционального дефекта фолатного транспорта в плодную клетку, когда нормальный уровень сывороточных фолатов в крови матери сочетается с их внутриклеточным дефицитом у плода/новорожденного. Обогащение организма матери фолатами действует так, что на фоне создаваемого высокого уровня фолиевой кислоты в плазме крови матери большее количество фолатов проникает через определенные рецепторы плодовых клеток, которые функционируют для концентрации фолатов внутри клетки.

Часть генетически обусловленных пороков развития нервной трубки плода связана с нарушением обмена гомоцистеина, на который влияет фолиевая кислота. Гомоцистеинметилтрансфераза катализирует гомоцистеин в метионин, одну из восьми незаменимых аминокислот. Для данного процесса требуется высокая концентрация активной формы фолиевой кислоты, витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>. При мутации и недостаточной активности фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНФР), обеспечивающего превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, нарушается обмен гомоцистеина, что сопровождается его накоплением в организме. В свою очередь гомоцистеин оказывает токсическое воздействие на нервную ткань. Таким образом, снижение активности фермента МТНФР является одной из причин накопления гомоцистеина в организме матери и риска развития фолатзависимых пороков развития у ее потомства. В некоторых случаях наблюдается генетически обусловленный дефект гомоцистеинметилтрансферазы, что также сопровождается накоплением токсичного для нервной системы гомоцистеина. Компенсация пониженной активности гомоцистеинметилтрансферазы также может быть частично осуществлена путем назначения фолиевой кислоты. По данным ряда авторов, генетически обусловленная гипергомоцистеинемия как

самостоятельная причина возникновения пороков нервной трубки составляет от 12 до 27,4% случаев всех пороков развития нервной трубки.

В ряде исследований было показано, что гипергомоцистеинемия может также являться фактором риска повторных ранних выкидышей, отслойки или инфаркта плаценты. Было показано, что гомозиготное состояние 677С-Т мутации гена МТНФР сопровождается двух-/трехкратным увеличением риска повторных выкидышей.

Все имеющиеся гипотезы подтверждают необходимость добавления фолиевой кислоты в рацион матери для снижения риска перинатальных осложнений в период беременности и прежде всего для профилактики врожденных пороков развития у потомства. На способность клеток синтезировать нуклеиновые кислоты в количестве, необходимом для развития эмбриона, а также обеспечивать жизнедеятельность плода влияют и другие витамины, поэтому важным представляется применение в периконцепционном периоде поливитаминовых комплексов, содержащих рекомендуемую дозу фолиевой кислоты.

В 1992 г. были опубликованы данные многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, показавшие, что у беременных, родивших в предыдущую беременность ребенка с пороком развития нервной трубки, риск развития повторных пороков нервной трубки уменьшается на 72% при приеме фолиевой кислоты за 4 недели до зачатия и в течение 8 недель после него.

Основываясь на этих данных, во многих странах с целью профилактики риска возникновения пороков развития нервной трубки фолиевую кислоту в дозе 0,4 мг/сут назначают за 4 недели до зачатия и в течение 8 недель после него. При наличии в анамнезе у женщины рождения ребенка с патологией нервной трубки дозировку фолиевой кислоты нужно увеличивать до 4 мг/сут.

По мнению ряда авторов, помимо фолиевой кислоты в данный комплекс мероприятий следует включать и другие витамины, участвующие в обмене гомоцистеина, — В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>.

Наиболее доказательным для определения показаний к назначению витаминов является определение их уровня в крови. Однако данный метод весьма дорогостоящ и не всегда осуществим. Ввиду этого большое значение придается факторам риска развития витаминной недостаточности. При наличии факторов риска развития гиповитаминозных состояний (алиментарная недостаточность, патология ЖКТ, фетоплацентарная недостаточность, особенности питания беременной и др.) проведение поливитаминной терапии обязательно.

Весьма важную роль в течении беременности и развитии здорового ребенка играют минералы. Биологическое воздействие микро- и макроэлементов на организм человека представлено в **таблице Б.3**.

Во время беременности часто развивается железодефицитная анемия (ЖДА), что связывают с резким повышением расходования железа на потребности плода и плаценты. Отсутствие запасов **железа** в организме женщин может быть обусловлено недостаточным содержанием его в обычной диете, способом обработки пищи и потерей необходимых для

его усвоения витаминов (фолиевой кислоты, витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С). Гестозы, препятствующие всасыванию в ЖКТ элементов железа, а также магния и фосфора, необходимых для кроветворения, приводят к развитию ЖДА. При ЖДА снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, что приводит к нарушению синтеза гемоглобина. Железо также необходимо для нормального функционирования миоглобина, цитохромов, пероксидаз и каталаз. Гемоглобин обеспечивает связывание, транспорт и передачу кислорода. При дефиците железа у беременных возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Поскольку при беременности потребление кислорода увеличивается на 15—33%, это усугубляет развитие гипоксии. У беременных с ЖДА тяжелой степени развивается не только тканевая и гемическая гипоксия, но и циркуляторная, обусловленная развитием дистрофических изменений в миокарде, нарушением его сократительной способности, развитием гипокинетического типа кровообращения.

**Таблица Б.3. Биологическое воздействие микро- и макроэлементов на организм человека**

Микро- и макроэлементы	Биологическое воздействие на организм
Железо	Входит в состав гемоглобина, цитохромов, участников окислительных процессов в клетках
Йод	Является важнейшим компонентом гормонов щитовидной железы
Фтор	Участвует в образовании зубной эмали, костной ткани
Цинк	Компонент (кофактор) более 100 ферментов, участвует в переносе двуокси углерода, обеспечивает стабильность биологических мембран, заживление ран
Медь	Участвует в механизмах ферментного катализа (биокатализа), переносе электронов, взаимодействует с железом
Марганец	Участвует в механизмах ферментного катализа (биокатализа)
Хром	Участвует в углеводном обмене
Кальций	Участвует в образовании костной ткани, формировании зубов, процессе свертывания крови, нервно-мышечной проводимости
Фосфор	Элемент органических соединений, буферных растворов, участвует в образовании костной ткани, трансформации энергии
Магний	Участвует в образовании костной ткани, формировании зубов, нервно-мышечной проводимости; коэнзим (кофермент) в углеводном и белковом обменах, неотъемлемый компонент внутриклеточной жидкости



Изменения при ЖДА, приводящие к обменным, волемическим, гормональным, иммунным нарушениям у беременных, способствуют развитию акушерских осложнений, частота которых находится в прямой зависимости от степени тяжести анемии.

Основным методом профилактики и лечения ЖДА является назначение пероральных препаратов железа, т.к. невозможно ликвидировать дефицит железа в организме только за счет полноценного питания. Суточная доза железа для профилактики анемии составляет 50—60 мг. Профилактика ЖДА беременных способствует созданию у новорожденных более высоких запасов железа, что предотвращает развитие дефицита железа и анемии у грудных детей. Аскорбиновая кислота способствует переходу трехвалентного железа в двухвалентное и улучшает всасывание железа, поэтому целесообразно принимать препараты железа, содержащие аскорбиновую кислоту, или использовать комплексные ЛС, содержащие витамины и микроэлементы.

Потребность в **магнии** во время беременности возрастает в 2—3 раза за счет роста и развития плода и плаценты. При недостатке магния в организме во время беременности чаще возникают гестозы, спонтанные аборт и преждевременные роды, плацентарная недостаточность, гипотрофия плода и другие осложнения. Одним из главных путей профилактики неблагоприятных последствий гипомегнемии является профилактический прием ЛС, содержащих магний. Магний оказывает гипотензивное и противосудорожное действие, обладает дегидратационным и диуретическим свойствами, улучшает маточно-плацентарный кровоток и перфузию тканей, способствуя тем самым улучшению состояния плода. Витамин В<sub>6</sub> улучшает всасывание магния из ЖКТ, облегчает переход элемента внутрь клетки, препятствуя гипомегнемии.

В России наиболее распространенным дефицитом минеральных веществ является недостаток **кальция, железа, магния и цинка**, поэтому предпочтение следует

отдавать витаминно-минеральным ЛС, содержащим в первую очередь именно эти минеральные вещества.

Таким образом, даже сбалансированное питание беременной не может полностью удовлетворить ее потребности в витаминах, поэтому проведение витаминотерапии в период беременности и лактации вполне обоснованно.

**Витаминные ЛС подразделяют на следующие группы:**

- монокомпонентные:
  - водорастворимые;
  - жирорастворимые;
- поликомпонентные:
  - комплексы водорастворимых витаминов;
  - комплексы жирорастворимых витаминов;
  - комплексы водо- и жирорастворимых витаминов;
  - витаминные ЛС, содержащие макро- и/или микроэлементы (комплексы витаминов с макроэлементами, комплексы витаминов с микроэлементами, комплексы витаминов с макро- и микроэлементами);
  - витаминные препараты с компонентами растительного происхождения;
- комплекс водо- и жирорастворимых витаминов с компонентами растительного происхождения;
- комплекс водо- и жирорастворимых витаминов с микроэлементами и компонентами растительного происхождения;
- фитопрепараты с высоким содержанием витаминов.

К сожалению, достаточно часто в клинической практике витамины применяются нерационально. Так, введение большого количества витамина А усиливает симптомы гиповитаминоза D и повышает потребность организма в витаминах С и В<sub>1</sub>, введение больших доз витамина В<sub>1</sub> увеличивает выведение витамина В<sub>2</sub>, увеличение дозы витамина С повышает выделение с мочой как витамина С, так и витамина В<sub>12</sub> и т.д. Кроме того, потребность в витаминах может меняться при несбалансированном питании (например, при углеводном питании увеличивается потребность в витаминах В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и С, при из-

бытке в пище белка — в витаминах В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, при недостатке в пище белка снижается усвоение витамина В<sub>2</sub>, С, никотиновой кислоты, нарушается превращение каротина в витамин А и т.д.).

В то же время в сбалансированных поливитаминных комплексах учитываются рациональные взаимодействия витаминов. Так, витамин В<sub>1</sub> предохраняет от окисления витамин С, в свою очередь аскорбиновая кислота тормозит накопление витамина А в печени, а витамин Е задерживает окисление витамина А. Токсичность витамина D уменьшается при его сочетании с витаминами А и Е. Витамины В<sub>12</sub>, С и В<sub>2</sub> способствуют переходу фолиевой кислоты в ее активную форму. Усиление специфического действия наблюдается при сочетанном применении витаминов С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и РР. При одновременном введении витамина В<sub>1</sub> и витамина В<sub>6</sub> наилучшее их усвоение происходит при избыточном по сравнению с пиридоксином введении тиамин. Витамин С улучшает фосфорилирование тиамин, что одновременно увеличивает его участие в обменных процессах и приводит к повышению выделения его с мочой.

Эти и другие особенности взаимодействия витаминов, а также высокая распространенность среди населения именно полигиповитаминозных состояний служат основанием для применения комбинированных форм витаминов. Одновременное поступление витаминов более физиологично, их сочетание более эффективно по сравнению с раздельным или изолированным назначением каждого из них.

Все витамины, входящие в состав поливитаминных ЛС, по химической структуре и по биологической активности полностью идентичны природным, присутствующим в натуральных пищевых продуктах. Представление о том, что выпускаемые промышленностью витамины усваиваются организмом хуже, чем «натуральные», является неправильным. Более того, усвоение витаминов из ЛС зачастую выше, чем из продуктов, в которых они, как правило, находятся в связанной, трудно доступной для организма форме. Прием поливитаминных ЛС во время или после

еды обеспечивает полное эффективное взаимодействие витаминов со всеми компонентами пищи.

Профилактика витаминной недостаточности у беременных и кормящих матерей направлена на обеспечение полного соответствия между потребностями в витаминах и их поступлением с пищей. Не вызывает сомнения, что поливитаминные ЛС необходимо принимать в течение всего срока беременности и кормления грудью, постоянно, без перерывов.

Поликомпонентное витаминное средство **Элевит Пронаталь**, содержащее комплекс витаминов с макро- и микроэлементами, разработано компанией «Байер Хелс Кэр» (Швейцария) специально для беременных и кормящих матерей. Элевит Пронаталь содержит 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента в строго сбалансированном, оптимальном для беременных количестве.

Качественный и количественный состав комплексного поливитаминного ЛС Элевит Пронаталь представлен в **таблице Б.4**.

**Таблица Б.4. Качественный и количественный состав комплексного поливитаминного ЛС Элевит Пронаталь**

Витамин	Содержание
Витамин А	1,2 мг (4000 МЕ)
Витамин В <sub>1</sub>	1,6 мг
Витамин В <sub>2</sub>	1,8 мг
Витамин В <sub>6</sub>	2,6 мг
Витамин В <sub>12</sub>	4 мкг
Витамин С	100 мг
Витамин D <sub>3</sub>	12,5 мкг
Витамин Е	15 мг
Фолиевая кислота	0,8 мг
Никотиновая кислота	19 мг
Пантотенат кальция	10 мг
Биотин	0,2 мг
Кальций	125 мг
Железо	60 мг
Фосфор	125 мг
Марганец	1 мг
Магний	100 мг
Цинк	7,5 мг
Медь	1 мг

Количество витаминов соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих матерей. В период перед беременностью и во время беременности Элевит Пронаталь восполняет потребности в витаминах и микроэлементах, необходимые для нормального течения беременности, и способствует развитию здорового ребенка, обеспечивая повышенные потребности плода в витаминах и минералах. При грудном вскармливании молоко матери является основным источником витаминов и других пищевых веществ для ребенка, а недостаточное или неправильное питание матери во время беременности и лактации и, как следствие, выделение молока с пониженным содержанием витаминов может являться одной из причин развития таких алиментарно-зависимых состояний у детей раннего возраста, как гипострофия, гиповитаминозы, анемия.

Эффективность средства Элевит Пронаталь доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом международном клиническом испытании, проведенном в 90-х гг. XX в. в 33 медицинских центрах 7 стран мира. Безопасность Элевит Пронаталь подтверждается 15-летним опытом применения более чем у миллиона беременных в странах Европы.

Венгерское двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, проводившееся в 1992—2000 гг., в котором изучалась эффективность применения поливитамина в период зачатия, было частью профилактической помощи женщинам в этот период. Основной целью исследования была оценка эффективности этого метода в профилактике первых случаев дефекта нервной трубки и незаращения верхнего неба. Однако это исследование позволяло изучить также другие возможные положительные и нежелательные эффекты применения поливитамина. В качестве контроля применяли ЛС, содержащее те же 3 микроэлемента, что и Элевит Пронаталь.

О влиянии применения поливитамина в период зачатия на репродуктивную функцию свидетельствуют два факта. В основной группе было отмечено неболь-

шое (7%), но статистически значимое увеличение частоты зачатий по сравнению с таковой в контрольной группе. Известно, что дефицит витаминов может привести к снижению репродуктивной функции, в то время как их дополнительное применение увеличивает ее в исследованиях у животных. Изменения сексуальной активности на фоне приема поливитамина не отмечалось, однако у женщин с нерегулярными менструациями выявлено улучшение менструальной функции. При этом в основной группе наблюдалось значительное увеличение (примерно на 40%) частоты рождения близнецов.

Благоприятным эффектом применения поливитамина Элевит Пронаталь в период зачатия является снижение частоты токсикоза в I триместре беременности. Тошнота и рвота по утрам, требовавшие медицинской помощи, наблюдались у 3,4 и 7,4% женщин основной и контрольной групп соответственно (различия статистически значимы). Для лечения токсикоза в I триместре предлагалось использовать высокие дозы витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> или комплекс витаминов группы В. Это было первое рандомизированное плацебо-контролируемое проспективное исследование, которое продемонстрировало благоприятный эффект комбинированного ЛС, содержащего витамины и минералы. Представляется маловероятным, что комплекс витаминов группы В в низких дозах мог сам по себе обеспечить этот эффект; скорее всего он был следствием общего улучшения состояния питания и метаболизма.

Основным аргументом в пользу применения поливитамина ЛС Элевит Пронаталь в период зачатия является значительное снижение частоты основных врожденных пороков. В основной группе она составила 20,6 на 1000 беременностей с известным исходом (живые новорожденные, мертворождение и преждевременное прерывание беременности в связи с пороком у плода), а в контрольной — 40,6 на 1000.

Элевит Пронаталь рекомендуется применять по 1 таблетке в день. При этом необходимо начать прием ЛС еще до бере-

менности (при принятии решения о зачатии). При подготовке к беременности женщинам, пользующимся пероральными контрацептивами, рекомендуется прекратить их применение и начать трехмесячный прием Элевит Пронаталь, т.к. на фоне применения пероральных контрацептивов наблюдается снижение уровня фолиевой кислоты в эритроцитах. Женщинам, не использующим пероральные контрацептивы, рекомендуется начать прием поливитаминового ЛС по крайней мере за 1 месяц до зачатия. Затем Элевит Пронаталь применяют на протяжении всей беременности и продолжают прием во время кормления грудью.

Водорастворимые витамины редко вызывают побочные эффекты, иногда могут вызывать аллергические реакции, поэтому Элевит Пронаталь не следует принимать лицам с повышенной индивидуальной чувствительностью к его компонентам.

Побочные реакции на витамины А и D обычно связаны с их передозировкой, в связи с этим поливитаминовые ЛС не рекомендуется использовать при гипервитаминозе витамина А и/или D. Потребление высоких доз витамина А (7,5—12 мг) в I триместре беременности сопровождается врожденными пороками развития, витамин D в больших дозах также может оказывать тератогенное действие. Симптомы передозировки витамина D обусловлены повышением концентрации ионов кальция в плазме крови. Характерны тошнота, сонливость, недомогание, потеря аппетита, запоры, жажда и (реже) боли в животе.

Витамин К в больших дозах может вызывать функциональные нарушения у плода. Именно поэтому важно использовать выбранное сбалансированное поливитаминовое средство, содержащее безопасные дозировки витаминов и микроэлементов, и избегать комбинаций поливитаминов, содержащих те же витамины, ввиду опасности их передозировки.

Элевит Пронаталь не рекомендуется применять при повышенном содержании кальция в крови, повышенном выделении кальция с мочой и при мочекаменной болезни, а также при нарушении усвояемости железа.

Элевит Пронаталь хорошо переносится. В отдельных случаях могут наблюдаться нарушения функции ЖКТ (запор), но при этом отмена ЛС не требуется.

Следует подробно рассмотреть вопрос о возможном нежелательном влиянии фолиевой кислоты на пернициозную анемию. В контролируемых исследованиях было обнаружено, что применение фолиевой кислоты в больших дозах (5 мг/сут) препятствовало установлению диагноза пернициозной анемии (т.е. дефицита витамина В<sub>12</sub>). Фолиевая кислота может уменьшить неврологические проявления пернициозной анемии (например, она уменьшает мегалобластную трансформацию костного мозга и макроцитарную анемию), тем не менее она не предупреждает развития дегенеративных изменений заднелатеральной части спинного мозга, поражения зрительного нерва и прогрессирования других неврологических изменений. Таким образом, фолиевая кислота не является причиной пернициозной анемии, но мешает своевременному установлению диагноза. Однако подобного эффекта вряд ли можно ожидать при поступлении фолиевой кислоты с пищей или дополнительном ее применении в физиологических дозах (менее 1 мг/сут), как в случае приема Элевит Пронаталь. Распространенность пернициозной анемии составляет около 1 на 1000, однако она резко возрастает у пожилых людей, достигая 14 на 1000 среди пациентов в возрасте старше 65 лет. Пернициозная анемия исключительно редко встречается у женщин репродуктивного возраста и полностью обратима при парентеральном введении витамина В<sub>12</sub>. Опыт венгерских исследователей согласуется с приведенными выше данными, т.к. этот нежелательный эффект не встречался более чем у 80 000 женщин детородного возраста, которые получали поливитамины Элевит Пронаталь, содержащий как фолиевую кислоту (0,8 мг), так и витамин В<sub>12</sub>.

Таким образом, **основное преимущество Элевит Пронаталь заключается в том, что это единственное ЛС с доказанной эффективностью в отношении профилактики возникновения врожденных дефектов.** Фолиевая кислота в количестве 0,8 мг пре-

дупреждает развитие дефектов нервной трубки практически на 100%, снижает риск развития остальных пороков на 47%. Железо в количестве 60 мг способствует нормальному развитию ребенка и предупреждает развитие анемии у матери. Магний в количестве 100 мг способствует предупреждению преждевременного прерывания беременности. Регулярный прием поливитаминного ЛС способствует развитию здорового ребенка, обеспечивая повышенные потребности матери и плода в витаминах и минералах до и во время беременности, а также при кормлении грудью. Элевит Пронаталь способствует поддержанию благоприятного протекания беременности, хорошего состояния и самочувствия будущей матери и рождению здорового ребенка.

## Литература

1. Жученко Л.А. Профилактика врожденных пороков развития: Пособие для врачей. М., 2001.
2. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Лукоянова О.Л. Витамины в питании кормящей женщины и ее ребенка. Гинекология, 2002; 4: 4.
3. Назаренко Л.П. Вклад геномной медицины в профилактику наследственных болезней и рожденных пороков развития. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике: Сборник научных трудов. Выпуск 3. 2003.
4. Павлова Н.А., Рубцова Г.В. Витамины. В кн.: Биохимия. Под ред. Е.С. Северина. М.: ГЭОТАР-мед, 2004; 124 с.
5. Серов В.Н., Баранов И.И. Возможности применения витаминного препарата Элевит Пронаталь. РМЖ, 2004; 12: 1.
6. Ших Е.В. Витамины. Средства, активизирующие и корригирующие метаболизм. Препараты железа. В кн.: Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-мед, 2004; 486 с.
7. Czeizel A.E., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *New. Eng. J. Med.* 1992; 327: 1832—1835.
8. Czeizel A.E. Multivitamins supplementation in periconceptional period. *Eur J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998; 78: 151—161.
9. Elwood M., Little J., Elwood J.H. Epidemiology and control of the neural tube defects. *Oxfords: Oxford University Press* 1992.
10. EUROCAT Working Group. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal. *J. Epid. Commun. H* 1991; 45: 52—58.
11. Fowler B. Disorders of homocysteine metabolism. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1997; 20: 270—285.
12. Hages M., Thorand B., Prinz-Langenohl R. Praevention von Neuralrohrdefekten (NRD) durch perikonzeptionelle Folsaeuregaben. Eine Darstellung des aktuellen Forschungsstandes. *Geburtsh Frauenheilk* 1996; 56: M59—M65.
13. Kirke P.N., Mills J.L., Whitehead A.S., Molloy A., Scott J.M. Methylenetetrahydrofolate reductase mutation and neural tube defects. *Lancet* 1996; 248: 1037—1038.
14. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study. *Lancet* 1991; 338: 131—137.



## Информация по медицинскому применению препарата Компливит «Мама» для беременных и кормящих женщин

**Регистрационный номер:** Р № 002958/01-2003.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой.

**Состав:** каждая таблетка содержит:

- ретинола ацетат 0,5675 мг (1650 МЕ);
- $\alpha$ -токоферола ацетат 20 мг;
- тиамин гидрохлорид 2 мг;
- рибофлавин 2 мг;
- пиридоксин гидрохлорид 5 мг;
- аскорбиновая кислота 100 мг;
- никотинамид 20 мг;
- фолиевая кислота 0,4 мг;
- кальция пантотенат 10 мг;
- цианкобаламин 5 мкг;
- эргокальциферол 6,25 мкг (250 МЕ);
- фосфор (в виде кальция фосфата дигидрата) 19 мг;
- железо (в виде железа сульфата гидрата) 10 мг;
- марганец (в виде марганца сульфата гидрата) 2,5 мг;
- медь (в виде меди сульфата пентагидрата) 2 мг;
- цинк (в виде цинка сульфата) 10 мг;
- кальций (в виде кальция фосфата дигидрата) 25 мг;
- магний (в виде магния карбоната) 25 мг;
- вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, тальк, крахмал картофельный, лимонная кислота, повидон, кальция стеарат, кислота стеариновая, желатин, сахароза, гидроксипропилцеллюлоза, полиэтиленоксид 4000, титана диоксид, краситель кислотный красный, краситель Е104, тропеолин О.

**Фармакотерапевтическая группа:** поливитаминное средство + мультиминерал.

**Код АТХ:** [A11AA04].

**Фармакологические свойства:** комбинированный поливитаминный препарат с микро- и макроэлементами, действие которого обусловлено эффектами входящих в его состав компонентов.

**Показания к применению:** профилактика и лечение гиповитаминоза и дефицита минеральных веществ в период подготовки к беременности, во время беременности и грудного вскармливания

**Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- детский возраст;
- гипервитаминоз А;
- повышенное содержание кальция и железа в организме;
- мочекаменная болезнь;
- пернициозная  $B_{12}$ -дефицитная анемия.

**Способ применения и дозы** индивидуальны: внутрь по 1 таблетке после завтрака, запивая жидкостью; длительность приема препарата определяется врачом.

**Побочное действие:** возможны аллергические реакции.

**Срок годности:** 2 года.

Не использовать позже даты, указанной на упаковке.

**Условия отпуска из аптек:** без рецепта.

**Производитель:** ОАО «УфаВИТА», 450000 г. Уфа, ул. Худайбердина, 28; тел./факс (3472) 22-35-56.

Входит в группу компаний «Фармстандарт».

## Некоторые характеристики витаминной композиции препарата Компливит «Мама» — нового российского витаминно-минерального комплекса для беременных и кормящих женщин

### Витамин А

Витамин А (ретинол) относится к жирорастворимым витаминам с гормоноподобным действием. Активно обсуждается способность повышенных доз витамина А потенцировать тератогенез (полидактилия у детей, рожденных от женщин, принимавших ретиноевую кислоту во время беременности). Кроме того, повышение дозы витамина А при длительном употреблении может приводить к развитию жировой дистрофии, фиброза печени, гиперкальциемии. При беременности рекомендуется не превышать суммарную дозу витамина А (вместе с питанием) более 4500 МЕ; только в этом случае возможен длительный прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих витамин А. В состав Компливита «Мама» входит оптимальная доза ретинола, равная 1650 МЕ (не превышает суточную дозу, рекомендуемую в РФ).

### Витамин Е

Суточная доза витамина Е в составе комплекса Компливит «Мама» составляет 29,9 МЕ (20 мг). Дозы витамина Е, приводящие к клинически значимым нежелательным эффектам, начинаются от 300 мг/сут (200 МЕ/сут), следовательно, Компливит «Мама» может применяться длительно.

### Витамин В<sub>1</sub> (тиамин)

Суточная доза витамина В<sub>1</sub> в комплексе Компливит «Мама» не превышает рекомендуемую для беременных и кормящих женщин (1,5—2,5 мг), что позволяет проводить длительные курсы витаминотерапии.

### Витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин)

Суточная доза рибофлавина в комплексе Компливит «Мама» составляет 2 мг. Это позволяет проводить длительные курсы витаминотерапии (с учетом российских особенностей питания, а также 50—70% усвоения рибофлавина при приеме *per os*).

### Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин)

Доза пиридоксина в комплексе Компливит «Мама» (5 мг) оптимальна в случае повышенных физических и нервно-психических нагрузок, при преимущественно белковом питании, при тошноте и рвоте, угрозе прерывания беременности, а также при судорожном синдроме.

### Витамин С (аскорбиновая кислота)

Доза витамина С в комплексе Компливит «Мама» (100 мг) подобрана с учетом доказательных исследований по дозовому диапазону безопасности витамина С (без риска развития гиперэстрогении, потенцирования отслойки плаценты и повышения уровня сахара в крови у беременных женщин).

### Фолиевая кислота

Доза фолиевой кислоты в комплексе Компливит «Мама» подобрана, исходя из действующих на сегодняшний день российских рекомендаций, и составляет 400 мкг/сут, что позволяет проводить длительные курсы витаминотерапии.

### Кальция пантотенат (эквивалентен кислоте пантотеновой)

В состав комплекса Компливит «Мама» входит активная изоформа витамина В<sub>5</sub>.

Доза витамина В<sub>5</sub> (10 мг/сут) не превышает принятую в России физиологическую потребность в витамине у беременных и кормящих (10—15 мг/сут), что позволяет проводить длительные курсы витаминотерапии.

**РАЗДЕЛ III**

---

**ОПИСАНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

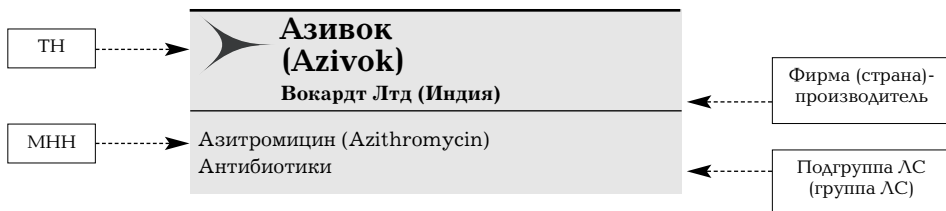


## Описания лекарственных средств

В данной части раздела III в алфавитном порядке приведены описания лекарственных средств, упомянутых в разделах I и II. Структура описания разработана издательством «Литтерра».

### Торговые наименования (ТН)

Описания предоставлены компаниями-спонсорами и отмечены знаком



# А

## АЗИВОК (Aziwok)

Вокхардт Лтд (Индия)

Азитромицин (Azithromycin)  
Антибиотики

### Форма выпуска

Капс. 250 мг

### Механизм действия

Антибиотик широкого спектра действия. Является представителем подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

К азитромицину чувствительны грамположительные кокки: *Streptococcus pneumoniae*, *St. pyogenes*, *St. agalactiae*, стрептококки групп CF и G, *Staphylococcus aureus*, *St. viridans*; грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; некоторые анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp.; а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. Азивок неактивен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

### Фармакокинетика

Азитромицин быстро всасывается из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг Азивока максимальная концентрация азитромицина в плазме крови достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Биодоступность составляет 37%.

Азитромицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта (в частности, в предстательную железу), в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10—50 раз выше, чем в плазме крови) и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким рН, окружающей

лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24—34%), и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию. Азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5—7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие (3-дневные и 5-дневные) курсы лечения.

**Выведение** азитромицина из плазмы крови проходит в 2 этапа: период полувыведения составляет 14—20 ч в интервале от 8 до 24 ч после его приема и 41 ч — в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять азитромицин 1 р/сут.

### Показания

- **Инфекционно-воспалительные заболевания**, вызванные чувствительными к азитромицину микроорганизмами:
  - инфекции верхних отделов дыхательных путей, уха, носа и горла (ангина, синусит, тонзиллит, средний отит);
  - скарлатина;
  - инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальные и атипичные пневмонии, бронхит);
  - инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
  - инфекции урогенитального тракта (неосложненный уретрит и/или цервицит);
  - болезнь Лайма (боррелиоз), лечение начальной стадии (erythema migrans).
- **В составе комбинированной терапии** при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter Pylori*.

### Способ применения и дозы

Азивок следует принимать 1 р/сут за 1 ч до еды или через 2 ч после.

При инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей назначают по 0,5 г/сут в течение 3 дней (курсовая доза — 1,5 г).

При неосложненном уретрите и/или цервиците: однократно 1 г.

При болезни Лайма (начальная стадия): 1 г в 1-й день и по 0,5 г со 2-го по 5-й день (курсовая доза — 3 г).

При заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter Pylori*: по 1 г/сут в течение 3 дней в составе комбинированной терапии.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к антибиотикам группы макролидов.
- Тяжелые нарушения функции печени и почек.
- Беременность.
- Кормление грудью (на время лечения приостанавливают).
- Дети до 12 лет.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- возможны тошнота, диарея, боль в животе;
- рвота, метеоризм, транзиторное повышение активности печеночных ферментов (редко).

#### Со стороны кожи и ее производных:

- сыпь (в отдельных случаях).

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды, этанол, пища	Замедляют и снижают абсорбцию Азивока
Алкалоиды спорыньи, дигидроэрготамин	Усиление их действия
Тетрациклины и хлорамфеникол	Синергизм действия
Линкозамиды	Снижают эффективность Азивока
Циклосерин, метилпреднизолон, фелодипин, антикоагулянты кумаринового ряда, непрямые антикоагулянты	Замедление экскреции, повышение концентрации в крови и усиление токсичности этих ЛС
ЛС, подвергающиеся микросомальному окислению (в т.ч. карбамазепин, вальпроевая кислота, гексобарбитал, фенитоин, дизопирамид, бромкриптин, циклоспорин, теофиллин и другие производные ксантина, пероральные гипогликемические средства и др.)	Замедление экскреции, удлинение периода полувыведения, повышение концентрации в плазме и токсичности данных ЛС

Группы и ЛС	Результат
Гепарин	Фармацевтическая несовместимость

Регистрационное удостоверение:  
П № 014850/01-2003 от 25.03.2003



**Актовегин®**  
**(Actovegin®)**

Никомед Австрия ГмбХ (Австрия)

---

Депротеинизированный гемодериват крови телят  
Стимуляторы регенерации тканей

### Форма выпуска и состав

*P-r д/ин.* 2 мл № 25, 200 мл № 5, 400 мл № 5

*P-r д/инф., 250 мл р-ра содержат:*

*депротеинизированного гемодеривата крови телят 25 мл (соотв. 1 г или 2 г сухой массы), натрия хлорида 2,11 г, воды для инъекций до 250 мл*

*P-r д/инф., 250 мл р-ра содержат:*

*депротеинизированного гемодеривата крови телят 25 мл (соотв. 1 г сухой массы), декстрозы 2,11 г, воды для инъекций до 250 мл*  
Табл., п.о., 200 мг № 10, 30, 50, 60, 90

### Механизм действия

Актовегин является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 дальтон).

Транспорт глюкозы. Из Актовегина выделены инозитолфосфат-олигосахариды (ИФО), которые действуют в том числе на носители глюкозы, находящиеся в плазматической мембране.

Утилизация глюкозы начинается с ее расщепления и превращения продуктов распада в цикле лимонной кислоты. Продуктами этих метаболических процессов являются аминокислоты глутамат и аспарат. ИФО способны регулировать некоторые инсулинзависимые ферменты, например цАМФ-фосфодиэстеразу, аденилатциклазу и пируватдегидрогеназу (ПДГ). ИФО-фракция Актовегина активизирует ПДГ и тем самым увеличивает утилизацию глюкозы.

Актовегин стимулирует потребление кислорода и улучшает окислительный метаболизм, благодаря чему улучшается энергетическое обеспечение клетки.

При нарушениях метаболизма и кровоснабжения головного мозга, например при синдроме церебральной недостаточности (деменция), ухудшается перенос глюкозы через гематоэнцефалический барьер и ее утилизация клетками. Снижаются также активность ПДГ и концентрация

ацетилхолина. Актювегин улучшает упомянутые показатели ИФО, положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы; потребление кислорода в целом улучшается. Указанные эффекты проявляются также при периферических (артериальных, венозных) нарушениях кровообращения и соответствующих последствиях (артериальная ангиопатия, язвенные поражения нижних конечностей).

Перечисленные эффекты определяют также способность Актювегина ускорять заживление ран, язв различной этиологии, трофических нарушений (пролежни), ожогов и радиационных поражений. При этом улучшаются не только морфологические, но и биохимические параметры грануляции, например повышается концентрация ДНК, гемоглобина и гидроксипролина.

Действие Актювегина проявляется через 10—30 мин после парентерального введения или перорального приема и достигает максимума в среднем через 3 ч (2—6 ч).

### Основные эффекты

- Мощный антигипоксант, активирует метаболизм глюкозы и кислорода.
- Улучшает энергетическое состояние клетки, особенно в условиях исходной ее недостаточности.

### Показания

- Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга:
  - синдром церебральной недостаточности;
  - ишемические инсульты;
  - черепно-мозговая травма.
- Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия:
  - артериальная ангиопатия;
  - трофические язвы.
- Заживление ран:
  - язвы различной этиологии;
  - трофические нарушения (пролежни);
  - вторичные процессы заживления.
- Гипоксия и ишемия различных органов и тканей, а также их последствия.

### Способ применения и дозы

**Парентерально.** Дозы до 5 мл можно вводить в/м. Дозы до 400 мг (10 мл) можно вводить в/в струйно, выше — в/в капельно.

**Внутрь.** По 1—2 драже 3 р/день не менее 30 дней.

**Нарушения кровоснабжения и метаболизма головного мозга:** в/в, вначале 250—500 мл/сут в течение нескольких дней, далее — по 400—800 мг (10—20 мл) в день в течение не менее 2 недель.

**В комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности для коррекции нарушений церебрального метаболизма и кровообращения плода:** по 5 мл в/в капельно на 5% глюкозе 10—14 дней, далее по 1 табл. 2—3 р/день длительно.

**Для профилактики фетоплацентарной недостаточности у беременных группы риска:** по 1 табл./сут длительно.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Отек легких.
- Олигурия.
- Анурия.
- Задержка жидкости в организме.

### Регистрационные удостоверения:

П № 014635/01-2002 от 15.12.2002 (р-р д/инф.)

П № 014635/02-2002 от 15.12.2002 (р-р д/инф. в декстрозе)

П № 014635/04 от 12.04.2004 (р-р д/ин.)



**Анжелик®**  
**(Angeliq®)**

**Шеринг ГмбХ и Ко. Продукционс КГ**  
**(Германия)**

---

Эстрадиол/дроспиренон  
(Estradiol/Drospirenone)  
Противоклимактерические средства

### Форма выпуска и состав

Табл., п.о., № 28 в блистере с календарной шкалой, 1 блистер в картонной пачке

1 табл. содержит:

17 бета-эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг

### Основные эффекты

ЛС для непрерывной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в постменопаузе (не менее 1 года после последней менструации).

#### Эстрадиол:

- восполняет дефицит эстрогенов;
- устраняет климактерические симптомы;
- снижает риск переломов костей;
- предотвращает инволюцию кожи и слизистых оболочек.

#### Дроспиренон:

- предупреждает развитие гиперплазии и рака эндометрия;
- увеличивает выведение натрия и воды, предупреждает симптомы, связанные с задержкой жидкости (болезненность молочных желез, отеки, гипертензия, увеличение веса);
- ослабляет рост концентрации триглицеридов, вызываемый эстрадиолом;
- способствует терапии андрогенозависимых состояний.

За счет антиминералокортикоидного эффекта дроспиренона после 12 недель применения препарата Анжелик® отмечается небольшое снижение

АД (на 2—4 мм рт. ст.), более выраженное у женщин с пограничной артериальной гипертензией. Прием препарата Анжелик® ведет к снижению уровня общего холестерина (ХС) и ХС ЛПНП и незначительному повышению уровня триглицеридов.

### Показания

- Климактерические расстройства в постменопаузальном периоде: вазомоторные симптомы (приливы, повышенное потоотделение), нарушения сна, депрессивные состояния, раздражительность, инволюционные изменения кожи и мочеполового тракта (у женщин с интактной маткой).
- Профилактика постменопаузального остеопороза.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** по 1 табл. (проглатывают целиком) ежедневно без перерывов.

Если женщина не принимает эстрогены или переходит на Анжелик® с другого комбинированного ЛС для непрерывного использования, то она может начать прием Анжелика® в любой день. При переходе с комбинированного циклического ЛС для заместительной гормональной терапии прием Анжелика® следует начинать после окончания кровотечения отмены.

При пропуске таблетки принимают ее как можно скорее. Если прошло более суток, дополнительно таблетку не принимают. Пропуск нескольких таблеток может вызвать вагинальное кровотечение.

### Противопоказания

- Беременность и лактация.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Рак молочной железы или подозрение на него.
- Гормонозависимые заболевания с угрозой малигнизации.
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Тяжелые заболевания печени.
- Тяжелые заболевания почек (в т.ч. в анамнезе) до нормализации показателей.
- Острые тромбозы при инфаркте миокарда, инсульте и др.
- Обострение тромбоза глубоких вен, тромбозомболи (в т.ч. в анамнезе).
- Выраженная гипертриглицеридемия.
- Гиперчувствительность к компонентам Анжелика®.

### Побочные эффекты

- Прорывные маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения (обычно прекращаются в ходе терапии); изменения вагинальных выделений; увеличение размеров фибромиомы; симптомы предменструального синдрома; болезненность, увеличение, доброкачественные новообразования молочных желез.
- Диспепсия, вздутие живота, тошнота, рвота, боль в животе, рецидив холестатической желтухи.

- Кожная сыпь, зуд, хлоазма, узловатая или мультиформная эритема.
- Головная боль, мигрень, головокружение, лабильность настроения, утомляемость, бессонница.
- Прочие — редко (учащенное сердцебиение, отеки, гипертензия, варикозное расширение вен, поверхностный тромбоз, венозный тромбоз и тромбоэмболия, мышечные судороги, изменения массы тела, изменения либидо, нарушения зрения, аллергические реакции).

### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, вагинальное кровотечение.

**Лечение:** симптоматическое.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Индукторы ферментов печени	Снижение эффективности Анжелика®
Пенициллины и тетрациклины	Снижение уровня эстрадиола в крови
Средства, подвергающиеся конъюгации	Увеличение биодоступности эстрадиола
Алкоголь	Увеличение уровня эстрадиола в крови

### Регистрационное удостоверение:

П № 016029/01 от 17.11.2004



**Ацербин**  
**(Acerbine)**  
Монтавит (Австрия)

---

Антисептические средства

### Форма выпуска

*Р-р д/нар. прим. во фл. с нагнетательным распылителем*

### Механизм действия

Ацербин — водный раствор, в который входят: яблочная кислота, салициловая кислота, бензойная кислота, пропиленгликоль.

Яблочная кислота (оксиянтарная) является как индуктором, так и обязательным участником цикла Кребса; обеспечивает оптимальный энергетический обмен в поврежденной ткани, необходимое выведение углекислого газа; поддерживает водный баланс.

Салициловая и бензойная кислоты увеличивают эффективность действия яблочной кислоты.

Кроме этого, салициловая кислота оказывает антисептическое, кератолитическое и отвлекающее действие, бензойная — противомикробное и фунгицидное.

Раствор Ацербина имеет рН 3 и препятствует сдвигу клеточного кислотного баланса обожженной ткани в щелочную сторону, что тормозит активность тканевых ферментов. Данное качество усиливает биостимулирующее действие ЛС.

### Основные эффекты

- Обладает противомикробным и ранозаживляющим эффектами.
- Ацербин благотворно влияет на все стадии заживления ран:
  - отторжение и очищение;
  - обеззараживание;
  - регенерацию.
- Применение Ацербина позволяет:
  - избежать последствий инфицирования;
  - предупредить вторичный некроз тканей;
  - вызвать более быстрое заживление без образования келоидного рубца;
  - подготовить и иногда предупредить повторную трансплантацию.
- Ацербин не содержит антибиотиков, глюкокортикоидов и липидов, т.е. при его применении не возникает опасности развития резистентности, гиперчувствительности, суперинфекции и мацерации ран и ожогов — осложнений, которые могут вызывать перечисленные средства.

### Показания

- Ацербин является эффективным лечебным средством для местного применения, его использование целесообразно в течение всего процесса заживления повреждений кожной поверхности в случаях:
  - ожогов любой этиологии — глубоких и поверхностных;
  - ран, плохо заживающих ран, расхождения краев раны, ссадин, рубцов, шрамов;
  - пролежней, холодовых травм;

- язв, воспалений геморроидальных узлов, трофических язв голени (венозных и артериальных, экзематозных или безэкзематозных).
- Ацербин применяется при подготовке поверхности для трансплантации кожи.

### Способ применения и дозы

Применяется **местно**. Ацербин наносится непосредственно на поврежденную поверхность, которую затем покрывают стерильной салфеткой, пропитанной раствором Ацербина: в первые дни лечения 2 и более раз в день, после начала процесса заживления — 1 р/день.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам Ацербина.

### Предостережения, контроль терапии

- Ацербин нетоксичен, гипоаллергенен и хорошо переносится, его можно использовать так часто, как это необходимо.
- Благодаря своему уникальному составу Ацербин оказывает многообразные воздействия, необходимые при лечении всех случаев нарушения кожных покровов.
- Ацербин прост в применении для врачей и пациентов в условиях стационара и амбулаторно.
- Возможно использование Ацербина при беременности и кормлении грудью.

### Побочные эффекты

- У Ацербина не выявлено нежелательных побочных эффектов не только в процессе лечения, но и при исследовании отдаленных последствий применения.

### Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

### Регистрационное удостоверение:

П № 014168/01-2002 от 28.06.2002

## В

**Вильпрафен®  
(Wilprafen®)**Яманучи Фарма С.п.А. для Яманучи  
Юроп Б.В. (Нидерланды)Джозамицин (Josamycin)  
Макролиды**Форма выпуска**

Табл., п. о., 500 мг

**Механизм действия**

Бактериостатическая активность джозамицина обусловлена ингибированием синтеза белка бактерий. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

Джозамицин высокоактивен в отношении внутриклеточных микроорганизмов (*Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*), грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae* (*pneumococcus*), *Corynebacterium diphtheriae*), грамотрицательных бактерий (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*), а также против некоторых анаэробных бактерий (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*). Незначительно влияет на энтеробактерии, поэтому мало изменяет естественную бактериальную флору ЖКТ. Эффективен при резистентности к эритромицину, не индуцирует возникновение резистентности.

**Показания**

- Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов.
- Инфекции нижних дыхательных путей.
- Инфекции мочеполовой системы.
- Инфекции кожных покровов и мягких тканей.
- Стоматологические инфекции.

**Способ применения и дозы**

Рекомендуемая суточная дозировка Вильпрафена для взрослых и подростков старше 14 лет составляет от 1 до 2 г и должна быть разделена на 2—3 приема.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к антибиотикам макролидам.
- Тяжелые нарушения функции печени.

**Предостережения, контроль терапии**

- У больных с почечной недостаточностью лечение следует проводить с учетом результатов соответствующих лабораторных тестов.
- Следует учитывать возможность перекрестной устойчивости к различным антибиотикам макролидам (например, микроорганизмы, устойчивые к лечению родственными по химической структуре антибиотиками, могут быть также резистентны к джозамицину).
- До настоящего времени нет данных о специфических симптомах отравления. В случае передозировки следует предполагать возникновение симптомов, описанных в рубрике «Побочные эффекты», особенно со стороны ЖКТ.
- Если пропущен один прием, необходимо немедленно принять дозу препарата. Однако, если пришло время приема следующей дозы, не надо принимать «забытую» дозу, а следует вернуться к обычному режиму лечения. Не следует принимать удвоенную дозу.
- Перерыв в лечении или преждевременное прекращение приема препарата уменьшают вероятность успеха лечения.
- Разрешено применение при беременности и в период грудного вскармливания по показаниям. Европейское отделение ВОЗ рекомендует джозамицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин.

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- редко — потеря аппетита, тошнота, изжога, рвота, дисбактериоз и диарея;
- в случае стойкой тяжелой диареи следует иметь в виду возможность развития на фоне антибиотиков опасного для жизни псевдомембранозного колита.

**Со стороны печени и желчевыводящих путей:**

- в отдельных случаях — транзиторное повышение активности печеночных ферментов в плазме крови, в редких случаях сопровождаемое нарушением оттока желчи и желтухой.

**Со стороны органа слуха:**

- редко — дозозависимые преходящие нарушения слуха.

**Реакции гиперчувствительности:**

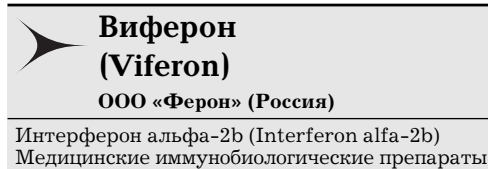
- крайне редко — возможны кожные аллергические реакции (например, крапивница).

**Другие эффекты:**

- очень редко — кандидоз.

**Регистрационное удостоверение:**

П № 012028/01 от 08.04.2005

**Форма выпуска**

Супп. рект.

**Основные эффекты**

- Виферон обладает противовирусной, иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью.
- Активирует иммунные процессы, непосредственно угнетает размножение вирусов и хламидий. Позволяет значительно снизить длительность лечения и дозы антибиотиков, гормонов и цитостатиков.
- Применение в течение 2 лет не привело к образованию антител, нейтрализующих противовирусную активность Виферона. Ректальное введение обеспечивает длительную циркуляцию интерферона в крови.

**Показания**

- **Комплексная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний:**
  - у новорожденных детей, в т.ч. недоношенных: ОРВИ, пневмония (бактериальная, вирусная, хламидийная), менингит, сепсис, внутриутробная инфекция (хламидиоз, герпес, цитомегалия, уреаплазмоз, энтеровирусная инфекция, висцеральный кандидоз, микоплазмоз);
  - у беременных женщин: урогенитальная инфекция (хламидиоз, генитальный герпес, цитомегалия, уреаплазмоз, трихомониаз, бактериальный вагиноз, папилломавирусная инфекция, рецидивирующий влагалищный кандидоз, микоплазмоз, гарднереллез), пиелонефрит, бронхопневмония.
- **Комплексная терапия хронических вирусных гепатитов В, С, D:**
  - у детей;
  - при проведении плазмафереза и/или гемосорбции при выраженной степени активности заболевания и цирроза печени.

**Способ применения и дозы**

Вводят ректально.

**Новорожденным, в т.ч. недоношенным, детям — Виферон-1:**

- с гестационным возрастом более 34 недель — по 1 супп. 2 р/сут через 12 ч;
- с гестационным возрастом менее 34 недель — по 1 супп. 3 р/сут через 8 ч.

**Количество курсов:**

- ОРВИ — 1 курс;
- пневмония (бактериальная — 1—2 курса, вирусная — 1 курс, хламидийная — 1 курс);
- сепсис — 2—3 курса;
- менингит — 1—2 курса;
- герпетическая инфекция — 2 курса;
- энтеровирусная инфекция — 1—2 курса;
- цитомегаловирусная инфекция — 2—3 курса;
- микоплазмоз — 2—3 курса.

Перерыв между курсами составляет 5 дней. Обычный курс лечения — 5 дней, но длительность терапии можно продлить.

**У беременных женщин:**

- с 28-й по 34-ю неделю гестации — Виферон-1 по 2 супп./сут через 12 ч через день (на курс 10 супп.);
- с 35-й по 40-ю неделю — Виферон-2 по 2 супп./сут с 12-часовым интервалом ежедневно в течение 5 дней.

Всего 7 курсов в течение 12 недель. Перерыв между курсами 7 дней. Продолжительность лечения определяется индивидуально.

**При хронических вирусных гепатитах В, С, D у детей** Виферон назначают из расчета 3 млн МЕ интерферона/м<sup>2</sup> поверхности тела 2 р/сут через 12 ч ежедневно первые 10 дней, далее — трижды в неделю через день в течение 6—12 месяцев. Продолжительность лечения определяется индивидуально.

**Больным хроническим гепатитом** (выраженная степень) и **циррозом печени** перед проведением плазмафереза и/или гемосорбции в течение 14 дней по 2 супп. ежедневно через 12 ч (детям до 7 лет — Виферон-1, детям старше 7 лет — Виферон-2).

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к компонентам Виферона.
- Повышенная чувствительность к маслу какао.

**Побочные эффекты**

Не выявлены.

**Передозировка**

О случаях передозировки не сообщалось.

**Взаимодействие**

Хорошо сочетается с антибиотиками, химиопрепаратами, ГКС, иммуносупрессорами и другими ЛС, применяемыми при лечении перечисленных выше заболеваний.

**Регистрационное удостоверение:**

№ P000017/01-2000 от 14.07.2000



## Вобэнзим (Wobenzym)

Mucos Pharma GmbH & Co.  
(Германия)

Ферментные, противовоспалительные,  
иммуномодулирующие средства

### Форма выпуска и состав

Табл., п.о. кишечнорастворимой (драже)

1 табл. содержит:

панкреатин 100 мг, папаин 60 мг, бромелаин 45 мг, трипсин 24 мг, химотрипсин 1 мг, амилаза 10 мг, липаза 10 мг, рутозид 50 мг

### Основные эффекты

- Обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, фибринолитическим, антиагрегантным и вторично-аналгезирующим действием.
- Оказывает положительное воздействие на ход воспалительного процесса, улучшает рассасывание гематом и отеков.
- Положительно влияет на иммунологическую реактивность организма.
- Осуществляет стимуляцию функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток, стимулирует противоопухолевый иммунитет, цитотоксические Т-лимфоциты, фагоцитарную активность клеток.
- Снижает выраженность побочных эффектов, связанных с приемом гормональных средств.
- Увеличивает концентрацию антибиотиков в плазме крови и очаге воспаления, таким образом повышая эффективность их применения, одновременно снижая нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии.

### Показания

#### ■ В составе комплексной терапии:

- гинекология: острые и хронические инфекции, аднексит (сальпингоофорит), мастопатии, эндометриоз, а также для снижения частоты и выраженности побочных эффектов гормональной терапии;
- акушерство: гестоз, антифосфолипидный синдром, плацентарная недостаточность, лечение и профилактика тромбозов, тромбофлебитов.

#### ■ В случае оперативных вмешательств:

- профилактика и лечение послеоперационных осложнений (воспалений, тромбозов, отеков), спаечной болезни.

#### ■ Профилактика:

- вирусных инфекций и их осложнений, нарушений микроциркуляции, постстрессорных нарушений, а также срыва адаптационных механизмов;
- предотвращение побочных эффектов заместительной гормональной терапии;

— при хирургических вмешательствах с целью профилактики инфекционных осложнений и спаечной болезни.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** не менее чем за 30 мин до еды, не разжевывая, запивая водой (200 мл).

**При высокой активности заболевания:** 7—10 табл. 3 р/сут 2—3 недели. Далее: по 5 табл. 3 р/сут, курс 2—3 месяца.

**При средней активности заболевания:** 5—7 табл. 3 р/сут 2—3 недели. Далее: по 3—5 табл. 3 р/сут, курс 2—3 недели.

**При хронических, длительных текущих заболеваниях:** курсами 3—6 месяцев.

**Повторные курсы и длительное лечение:** по индивидуальным показаниям.

**С целью повышения эффективности антибиотиков и профилактики дисбактериоза:** по 5 табл. 3 р/сут.

**После прекращения курса антибиотиков:** по 3 табл. 3 р/сут, 2 недели.

**Как терапия «прикрытия» во время проведения химио- и лучевой терапии:** по 5 табл. 3 р/сут на весь курс терапии.

### Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость Вобэнзима.
- Заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений (гемофилия, тромбоцитопения и др.).
- Беременность и лактация не являются противопоказанием для применения ЛС, однако беременные женщины должны принимать Вобэнзим под контролем врача.

### Побочные эффекты

- В большинстве случаев побочных эффектов не наблюдалось даже при длительном лечении высокими дозами.
- В отдельных случаях отмечаются тошнота, диарея, кожные высыпания в виде крапивницы, которые проходят при снижении дозы.
- Наблюдаются незначительные изменения консистенции и запаха кала.

### Регистрационное удостоверение:

П № 011530/01 от 15.04.2005

## Вокадин (Wokadin)

Вокхардт Лтд (Индия)

Повидон-йод (Povidone-iod)  
Антисептические средства

### Форма выпуска и состав

Табл. ваг.

1 табл. содержит:

**активное вещество:** повидон-йод 210 мг;  
**вспомогательные вещества:** лактоза, кросповидон, магния стеарат, тальк очищенный

### Механизм действия

Оказывает антисептическое — антибактериальное, противогрибковое и антипротозойное действие. Бактерицидный эффект обусловлен элементарным йодом, высвобождающимся из комплекса с поливинилпирролидоном. Йод связывается с аминоклассами клеточных белков и образует йодамины, белки при этом коагулируются, а клетки погибают.

Обладает широким спектром противомикробного действия, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов, простейших. При контакте с кожей и слизистыми оболочками элементарный йод высвобождается постепенно и равномерно (только 30% комплекса превращается в йодиды). Присутствие секрета не ослабляет воздействие Вокадина.

### Показания

#### Местное лечение:

- кандидоза;
- трихомониаза;
- неспецифического вагинита.

### Способ применения и дозы

Применять **интравагинально**.

**При вагинитах:** по 1 вагинальной табл. (200 мг) 2 р/сут в течение 7 дней.

**При хронических и подострых вагинитах:** по 1 вагинальной табл. (200 мг) 1 р/сут перед сном в течение 14 дней. В случае необходимости возможно продление курса.

Начинать применение Вокадина можно в любой фазе менструального цикла, включая и дни кровотечения, не применяя в этом случае тампоны.

Таблетку освобождают от оболочки, смачивают в воде и, после подмывания, вводят глубоко во влагалище.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к йоду.
- Гипертиреоз.
- Аденома щитовидной железы.
- Герпетиформный дерматит Дюринга.
- Почечная недостаточность.
- Одновременное использование радиоактивного йода.
- Беременность.
- Кормление грудью (на время лечения прекращают).
- Грудной возраст (недоношенные, новорожденные и грудные дети).

### Предостережения, контроль терапии

- Перед систематическим применением необходимо провести пробное использование.

- Назначают только местно.

### Побочные эффекты


- Аллергические проявления на йод.
- Местные реакции (зуд и гиперемия).

### Взаимодействие

Нельзя комбинировать с другими антисептическими и дезинфицирующими средствами, в т.ч. ферментосодержащими мазями.

### Регистрационное удостоверение:

**П № 015118/02-2003 от 30.06.2003**

 <p><b>Вольтарен® (Voltaren®)</b> Novartis Pharma (Франция)</p>
<p>Диклофенак (Diclofenac) Нестероидные противовоспалительные средства, противоревматические средства</p>

### Форма выпуска

Табл., п.о., 25 и 50 мг

Табл. ретард 100 мг

Супп. рект. 25, 50 и 100 мг

Р-р д/ин. 25 мг/мл в амп.

### Показания

- Воспалительные ревматические заболевания (все лекарственные формы).
- Дегенеративные ревматические заболевания и заболевания внесуставных тканей (все лекарственные формы).
- Посттравматический болевой синдром и послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся отеком и воспалением (все лекарственные формы).
- Острый приступ подагры (таблетки, суппозитории, раствор для в/м введения).
- Дисменорея и аднексит (таблетки, таблетки ретард, суппозитории).
- Приступы мигрени (суппозитории, раствор для в/м введения).
- Почечная и желчная колика (раствор для в/м введения).
- В качестве вспомогательного лечения при тяжелых инфекциях уха, горла и носа (таблетки, суппозитории).

### Способ применения и дозы

**Взрослым:** 75—150 мг/сут, в несколько приемов.

Раствор для в/м введения: по 75 мг (1 ампула) или в тяжелых случаях по 150 мг (максимальная доза) в сутки, не более 2 дней подряд.

**Детям и подросткам от 6 до 15 лет включительно:** 0,5—2 мг/кг/сут в виде таблеток, покры-

тых кишечно-растворимой оболочкой, по 25 мг или свечей по 25 мг.

**Подросткам от 16 до 18 лет** можно также назначать таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, по 50 мг или свечи по 50 мг.

### Противопоказания

- Язва желудка или кишечника.
- Повышенная чувствительность к диклофенаку или другим НПВС.
- Повышенная чувствительность к дисульфиту натрия (содержится в инъекционном растворе) или к другим компонентам.
- Проктит, геморрой, ректальное кровотечение (для применения суппозитория).
- Препарат не назначают в III триместре беременности.

### Предостережения, контроль терапии

- НПВС могут маскировать проявления инфекционных заболеваний и временно ингибировать агрегацию тромбоцитов.
- Побочные явления, отмечающиеся со стороны ЦНС, могут отрицательно повлиять на способность водить автомобиль и работать с механизмами.
- При длительном лечении рекомендуется регулярный контроль функции печени и картины периферической крови.
- Возможны реакции гиперчувствительности на дисульфит натрия (раствор для в/м введения).

### С осторожностью назначать:

- при наличии анамнестических сведений или симптомов желудочно-кишечных заболеваний, бронхиальной астмы, нарушений функции печени, сердца или почек;
- в периоды беременности и кормления грудью;
- при порфирии;
- у лиц пожилого возраста;
- при уменьшении объема циркулирующей плазмы;

- при одновременном применении с препаратами лития, дигоксином, метотрексатом, циклоспорином, диуретиками, антикоагулянтами, оральными противодиабетическими средствами, хинолоновыми производными.

### Побочные эффекты

#### Иногда:

- желудочно-кишечные расстройства;
- головная боль, головокружение;
- вертиго;
- кожные сыпи;
- повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови;
- местные реакции после в/м инъекции.

#### Редко:

- язва желудка или кишечника;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- нарушения функции почек;
- гепатит;
- реакции гиперчувствительности.

#### В отдельных случаях:

- панкреатит;
- появление в кишечнике диафрагмоподобных стриктур;
- асептический менингит;
- пневмонит;
- мультиформная эритема;
- синдром Стивенса—Джонсона;
- синдром Лайелла;
- эритродермия;
- пурпура;
- нарушения кровотечения;
- сердечно-сосудистые нарушения;
- нарушения чувствительности или зрения.

### Регистрационные удостоверения:


**П № 011889/03-2000** (табл. ретард)

**П № 015266/01** (табл. п.о. кишечнорастворимой)

**П № 01066/01-2001** (супп.)

**П № 011889/04** (р-р для в/м введ.)

## Г


**Гексикон®  
(Hexiconum®)**

ОАО «Нижфарм» (Россия)

Хлоргексидин (Chlorhexidine)  
Противомикробные и противопротоzoйные  
средства

**Форма выпуска и состав**

Супп. ваг.

1 супп. содержит:

хлоргексидина bigлюконата 0,016 г, полиэтиленоксидной основы (полиэтиленоксида 1500, полиэтиленоксида 400) достаточное количество до получения суппозитория массой от 2,94 до 3,25 г

**Фармакологические свойства**

Гексикон® — антисептическое средство для местного применения. Активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, в т.ч. *Treponema pallidum*, *Chlamidia* spp., *Ureaplasma* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*. К Гексикону® слабобчувствительны некоторые штаммы *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., а также устойчивы кислотоустойчивые формы бактерий, споры бактерий. Гексикон® не нарушает функциональную активность лактобацилл. Гексикон® сохраняет активность (хотя и несколько пониженную) в присутствии крови, гноя.

Гексикон® в качестве основы содержит полиэтиленоксиды (ПЭО) (98% ПЭО 1500 и 2% ПЭО 400) — водорастворимые производные полимеризации окиси этилена. Благодаря высокой молекулярной массе ПЭО обладают выраженным дегидратирующим действием. В присутствии ПЭО повышается антимикробная активность антисептиков. Водорастворимая основа суппозитория, обладающая высокой осмотической активностью и слабым бактерицидным действием, призвана активно адсорбировать экссудат, способствовать подавлению роста микробов в очаге воспаления и обеспечивать более быстрое проникновение лекарственных веществ в ткани.

**Механизм действия**

Соли хлоргексидина диссоциируют в физиологической среде, и освобождающиеся при этом кати-

оны связываются с отрицательно заряженными оболочками бактерий. Даже в низких концентрациях хлоргексидин способен вызывать нарушение осмотического равновесия бактериальных клеток, потерю ими калия и фосфора, что служит основой бактерицидного эффекта хлоргексидина. Нарушение осмотического давления внутри микробной клетки является главным механизмом, определяющим бактерицидное действие Гексикона®.

**Фармакокинетика**

Практически не всасывается из ЖКТ. После случайного проглатывания 300 мг  $C_{max}$  достигается через 30 мин и составляет 0,206 мкг/л. Выводится в основном с каловыми массами (90%), менее 1% выделяется почками.

**Показания**

- Профилактика инфекций, передаваемых половым путем (сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, уреаплазмоз).
- Лечение острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища (специфические, неспецифические, смешанные инфекции), бактериального вагинита, хронических экзо- и эндоцервицитов.
- Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений перед родами, проведением гинекологических вмешательств (искусственное прерывание беременности, установка и удаление внутриматочной спирали, диатермокоагуляция шейки матки, гистеросальпингография и др.).

**Способ применения и дозы**

Применяют **интравагинально**. Перед применением суппозиторий освобождают от контурной упаковки.

**Для лечения:** по 1 суппозиторию 2 р/сут в течение 7—10 дней.

**Для профилактики венерических заболеваний:** 1 суппозиторий не позднее 2 ч после незащищенного полового акта (независимо от фазы менструального цикла).

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к компонентам Гексикона®.

**Предостережения, контроль терапии**

- **Применение при беременности и лактации:** не противопоказан при беременности и в период лактации.

- Гексикон® не совместим с детергентами, содержащими анионную группу (сапонины, натрия лаурилсульфат, натрия карбоксиметилцеллюлоза), а также мылом.
- Туалет наружных половых органов с использованием мыла и мыльных растворов не влияет на эффективность и переносимость суппозитория вагинальных Гексикон®, т.к. они применяются интравагинально.

### Побочные эффекты

- Крайне редко вызывает аллергические реакции, проходящие после отмены Гексикона®.

### Регистрационное удостоверение:

№ 001901/01-2002 от 29.11.2002



## Гинипрал (Gynipral)

Nycomed Austria GmbH (Австрия)

Гексопреналин (Hexoprenaline)  
Токолитики

### Форма выпуска

Табл.

*P-r для в/в введ.*

### Основные эффекты

- Селективный  $\beta_2$ -адреномиметик, снижает тонус, частоту и силу сокращений миометрия, как самопроизвольных, так и вызванных окситоцином.
- Гинипрал позволяет продлить беременность до нормального срока, во время родов нормализует чрезмерно сильные или нерегулярные схватки.

### Показания

#### Парентерально:

- острый токолиз:
  - острая внутриматочная асфиксия;
  - иммобилизация матки перед кесаревым сечением;
  - перед поворотом плода из поперечного положения;
  - при пролапсе пуповины;
  - при осложненной родовой деятельности;
  - при преждевременных родах (экстренно);
- массивный токолиз:
  - преждевременные родовые схваты при сглаженной шейке матки и/или раскрытии зева матки;
- длительный токолиз:
  - профилактика преждевременных родов при усиленных или учащенных схватках без сглаживания шейки или раскрытия зева матки;
  - иммобилизация матки до, во время и после Cerclage-операции.

### Энтерально:

- угроза преждевременных родов.

### Способ применения и дозы

Дозы подбирают индивидуально.

**При токолизе:** инфузии, при остром и массивном — вначале обычно болюсом.

**При угрозе преждевременных родов** начинают прием таблеток за 1—2 ч до окончания инфузии: по 1 табл. сначала каждые 3 ч, а затем каждые 4—6 ч (4—8 в сутки).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам Гинипрала.
- Гипертиреоз.
- Сердечно-сосудистые заболевания с нарушением сердечного ритма, миокардит, пороки сердца, артериальная гипертензия.
- Тяжелые заболевания печени и почек.
- Закрытоугольная глаукома.
- Маточные кровотечения, преждевременная отслойка плаценты.
- Внутриматочные инфекции.
- I триместр беременности.
- Лактация.

### Побочные эффекты

- Гинипрал хорошо переносится, нежелательные симптомы быстро исчезают после его отмены. Возможны:
  - головная боль, беспокойство, тремор, головокружение;
  - небольшая тахикардия, снижение АД (особенно диастолического), желудочковые экстрасистолы, боль в области сердца; у плода ЧСС обычно остается неизменной или изменяется незначительно;
  - увеличение активности трансаминаз в крови, торможение перистальтики кишечника, редко — атония, тошнота и рвота;
  - снижение диуреза, особенно в начале лечения;
  - увеличение содержания сахара в крови (при сахарном диабете эффект сильнее), потливость, снижение содержания калия в крови в начале лечения (нормализуется при продолжении терапии), у новорожденных возможны гипогликемия и ацидоз.
- При сопутствующей бронхиальной астме, при гиперчувствительности к сульфитам отмечались аллергические реакции (диарея, затрудненное дыхание, нарушение и потеря сознания, бронхоспазм, анафилактический шок); у новорожденных — острый бронхоспазм, анафилактический шок.

### Передозировка

**Симптомы:** значительное возрастание частоты сердечных сокращений, тремор, головная боль, потливость.

**Лечение:** отмена или уменьшение дозы Гинипрала, в тяжелых случаях — неселективные β-адреноблокаторы.


**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
β-блокаторы	Ослабление или нейтрализация действия Гинипрала
Симпатомиметики, средства для наркоза	Усиление нежелательных реакций сердечно-сосудистой системы
Гипогликемические средства	Ослабление их действия на фоне Гинипрала
Алкалоиды спорыньи, антидепрессанты, минералокортикоиды, препараты, содержащие кальций и витамин D	Не рекомендуется сочетать с Гинипралом
Метилксантины	Усиление действия Гинипрала
Глюкокортикоиды	Снижение накопления гликогена в печени
Растворы других средств	С раствором Гинипрала возможна фармацевтическая несовместимость (кроме растворов хлорида натрия 0,9% и 5% глюкозы)

**Регистрационные удостоверения:**

№ 015664/01 от 26.05.2004 (табл.)

№ 015664/02 от 26.05.2004 (р-р)



**Гино-Тардиферон®**  
(Gyno-Tardyferon®)

Pierre Fabre Medicament Production  
(Франция)

---

Железа сульфат/фолиевая кислота  
(Ferrous sulfate/Folic acid)  
Железа препараты с витамином

**Форма выпуска и состав**

Табл., п.о., пролонгированного действия

1 табл. содержит:

**ядро таблетки:**

активное вещество: железа (Fe<sup>2+</sup>) сульфат × 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> H<sub>2</sub>O 256,3 мг (соответствует 80 мг железа); вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота 30 мг, мукопротеоза (безводная) 80 мг, картофельный крахмал 2 мг, эудрагит S 20,82 мг, дибутилфталат 2,08 мг, повидон 17 мг, тальк 22 мг, магния стеарат 2 мг, касторовое масло 6,5 мг, магния трисиликат до 495 мг;

**оболочка таблетки:**

активное вещество: фолиевая кислота 0,35 мг;

вспомогательные вещества: тальк 2 мг, титана диоксид 16 мг, пчелиный воск белый 0,18 мг, твердый парафин 0,05 мг, эудрагит S 2,5 мг, сахара до 710 мг

**Механизм действия**

Комбинированное антианемическое средство, действие которого обусловлено свойствами компонентов, входящих в его состав.

Железа сульфат — соль железа, микроэлемента, необходимого для синтеза гемоглобина. Железо входит в состав гемоглобина, миоглобина и ряда ферментов. При применении железа в виде солей происходит быстрое восполнение его дефицита в организме, что приводит к постепенной регрессии клинических (слабость, утомляемость, головокружение, тахикардия, болезненность и сухость кожи) и лабораторных симптомов анемии.

Фолиевая кислота необходима для нормально созревания мегалобластов и образования нормобластов. Стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов, в обмене холина. При беременности защищает организм от действия тератогенных факторов.

Мукопротеоза, являясь природной высокомолекулярной фракцией, получаемой из слизистой оболочки кишечника животных и имеющей определенное содержание аминокислот и органически связанного сульфата, обеспечивает лучшую переносимость ЛС со стороны ЖКТ и повышает биодоступность ионов железа.

Аскорбиновая кислота способствует улучшению абсорбции железа.

Специальная нейтральная оболочка таблеток обеспечивает всасывание активных компонентов, главным образом из верхнего отдела тонкой кишки. Отсутствием местного раздражающего действия на слизистую оболочку желудка способствует хорошей переносимости средства со стороны ЖКТ.

**Фармакокинетика**

После приема внутрь железо **абсорбируется** из ЖКТ. Биодоступность железа составляет 10—30%. Постепенное высвобождение железа позволяет пролонгировать его абсорбцию, преимущественно в дистальном отделе тонкого кишечника. Фолиевая кислота абсорбируется в основном из верхних отделов ЖКТ (двенадцатиперстной кишки).

**Связь** железа с белками плазмы — 90% и более. Депоируется в виде ферритина или гемосидерина в клетках системы фагоцитирующих макрофагов, незначительное количество — в виде миоглобина в мышцах. Связывание фолиевой кислоты с белками плазмы составляет 64%; биотрансформация происходит в печени.

Железо **выводится** с калом, мочой и потом. Фолиевая кислота выводится главным образом почками, частично — через кишечник.

**Показания**

- Лечение и профилактика железодефицитной анемии различной этиологии (в т.ч. при беременности, нарушениях абсорбции железа из ЖКТ, длительных кровотечениях, неполноценном и несбалансированном питании).

**Способ применения и дозы**

При легком течении анемии назначают по 1 табл. ежедневно перед завтраком; при средне-тяжелом течении анемии — по 1 табл. 2 р/сут; при тяжелом течении анемии — по 1 табл. 3 р/сут в течение нескольких недель (в среднем 4—5 недель) — до восстановления нормального уровня гемоглобина. После восстановления нормального уровня гемоглобина прием ЛС должен продолжаться 2—3 месяца для восполнения запасов железа.

Для профилактики дефицита железа и фолиевой кислоты при беременности и в период лактации назначают по 1 табл. ежедневно во II и III триместрах и послеродовом периоде во время кормления грудью.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к компонентам Гино-Тардиферона®.
- Анемии, не связанные с дефицитом железа или фолиевой кислоты (гемолитические анемии, мегалобластная анемия, связанная с изолированным дефицитом витамина В<sub>12</sub>).
- Повышенное содержание железа в организме (гемосидероз).
- Нарушение механизмов утилизации железа (анемия, вызванная отравлением свинцом, сидероахрестическая анемия).
- Стеноз пищевода и/или обструктивные изменения ЖКТ.
- Детский возраст (младше 18 лет).

**Предостережения, контроль терапии**

- Перед началом терапии Гино-Тардифероном® необходимо определение содержания железа и ферритина в сыворотке крови.
- В период приема Гино-Тардиферона® может наблюдаться темное окрашивание стула, что обусловлено выведением невоссавшегося железа и не имеет клинического значения.

**С осторожностью назначать при:**

- воспалительных заболеваний кишечника;
- алкоголизме;
- печеночной или почечной недостаточности.

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота, боли в эпигастрии, диарея, запоры (редко).

**Передозировка**

**Симптомы:** возможно усиление проявлений описанных побочных эффектов.

**Лечение:** промывание желудка 1% водным раствором натрия бикарбоната, симптоматическая терапия. Антидот — дефероксамин.

**Взаимодействие**


**Снижают всасывание:** антацидные ЛС, препараты кальция, этидроновая кислота, ЛС, снижающие кислотность желудочного сока (в т.ч. циметидин, ЛС, содержащие карбонаты, гидрокарбонаты, фосфаты, оксалаты), панкреатин, панкреолипаза, кофе, чай, молоко, овощи, хлебные злаки, яичный желток (препараты железа следует принимать за 1 ч до или 2 ч после их употребления).

**Повышают всасываемость:** аскорбиновая кислота, этанол (в т.ч. увеличивает риск возникновения токсических осложнений).

Гино-Тардиферон® снижает абсорбцию фторхинолонов, пенициллинамина, тетрациклинов, в больших дозах снижает абсорбцию препаратов цинка (их рекомендуется принимать за 2 ч до или 2 ч после приема препарата железа).

**Регистрационное удостоверение:**

№ ЛС-000300 от 20.05.2005

 <p><b>Гинофорт®</b> <b>(Gynofort®)</b></p> <p>Геден Рихтер А.О. (Венгрия), произведено КВ Фармасютикал Ко. (США)</p>
<p>Бутоконазол (Butoconazole) Противогрибковые средства</p>

**Форма выпуска и состав**

Крем ваг. 5 г в полипропиленовом аппликаторе

**Состав:**

**активное вещество:** *бутоконазола нитрат 20 мг/г;*

**вспомогательные вещества:** *сорбитол, масло минеральное, глицерола моностеарат, полиглицерил-3-олеат, воск, кремния диоксид коллоидный, динатрия эдетат, метилпарагидроксибензоат, пропилапарагидроксибензоат, пропиленгликоль, вода*

**Фармакодинамика**

Бутоконазола нитрат, производное имидазола, обладает фунгицидной активностью против грибов *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton* и некоторых грамположительных бактерий. Наиболее эффективен при кандидозах.

Блокируя в клеточной мембране образование эргостерола из ланостерола, увеличивает проницаемость мембраны, что приводит к лизису клетки гриба.



Вагинальный крем является эмульсией типа «вода в масле», поэтому придает биоадгезивное свойство носителю бутаконазола. При интравагинальном применении бутаконазол находится на слизистой влагалища в течение 4—5 дней.

### Фармакокинетика

Крем обладает высоким биоадгезивным свойством. При интравагинальном введении абсорбируется около 1,7% введенной дозы. Максимальная концентрация в крови достигается через 13 ч и составляет 2—18,6 нг/мл.

Бутаконазол подвергается интенсивному метаболизму, частично выводится с мочой и желчью.

### Показания

- Кандидоз влагалища, вызванный *Candida albicans*.

### Способ применения и дозы

#### Интравагинально.

Лечение состоит из однократного применения содержимого одного аппликатора (около 5 г), вводимого во влагалище в любое время суток.

В случае персистирования симптомов заболевания следует повторить микробиологическое исследование.

#### Указания по применению аппликатора:

- удалить фольгу с упаковки и извлечь аппликатор. Не удалять специальный колпачок, помещенный на аппликатор. Крепко держа аппликатор одной рукой и потянув другой за кольцо, вытянуть из аппликатора поршень до предела. Аппликатор предназначен для однократного применения. Нельзя использовать аппликатор, если колпачок удален. Нельзя нагревать аппликатор перед применением;
- осторожно ввести аппликатор как можно глубже во влагалище;
- медленно надавливая на поршень, выдавить из аппликатора крем;

- удалить пустой аппликатор из влагалища и выбросить его.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.
- Период беременности и лактации.

### Предостережения, контроль терапии

- Если клинические признаки инфекции сохраняются после завершения лечения, следует провести повторное микробиологическое исследование для выявления возбудителя и подтверждения диагноза.
- Появление раздражения слизистой влагалища или болезненных ощущений, служит показанием к прекращению лечения кремом.
- При случайном попадании препарата внутрь следует провести промывание желудка.
- Применение бутаконазола **во время беременности и в период лактации** возможно только в том случае, если потенциальная польза для беременной значительно превосходит по значимости вред, причиняемый плоду или ребенку.

### Побочные эффекты

- Жжение.
- Зуд, болезненность и отек стенки влагалища.
- Боли/спазмы в нижней части живота.

### Взаимодействие

Крем Гинофорт содержит минеральное масло, повреждающее изделия из латекса или резины (в т.ч. презервативы или внутривлагалищные диафрагмы), поэтому в течение 72 ч после применения Гинофорта® не рекомендуется использовать вышеуказанные средства контрацепции.

### Регистрационное удостоверение:

П № 015895/01 от 10.11.2004



## Д

**Диане-35  
(Diane-35)**

Шеринг АГ (Германия)

Этинилэстрадиол/ципротерон  
(Ethinylestradiol/Cyproterone)  
Контрацептивные средства  
с антиандрогенными свойствами

**Форма выпуска**Драже *д/пр. внутрь***Основные эффекты**

- Низкодозированный монофазный пероральный комбинированный контрацептив с антиандрогенной активностью.
- Диане-35 оказывает эстрогенное, антиандрогенное, гестагенное, контрацептивное действие:
  - овуляция ингибируется на гипоталамо-гипофизарном уровне;
  - увеличивается вязкость шеечной слизи, что затрудняет проникновение сперматозоидов в полость матки;
  - эндометрий не готовится к имплантации яйцеклетки;
  - снижается усиленная деятельность сальных желез, исчезают угри и себорея, уменьшается выпадение волос;
  - уменьшаются симптомы легких форм гирсутизма;
  - менструации становятся регулярными, уменьшается их интенсивность (снижается риск анемии), болевые ощущения слабеют или исчезают.

**Показания**

- Контрацепция при явлениях андрогенизации.
- Андрогензависимые гиперандрогенные заболевания: акне, себорея, алопеция, легкие формы гирсутизма.

**Способ применения и дозы**

Ежедневно **внутри** в одно и то же время по 1 драже в течение 21 дня. Прием возобновляют после 7 дней перерыва. В случае пропуска очередного драже необходимо принять его в течение последующих 12 ч, а следующее — в обычное время. При интервале более 36 ч надежность контрацепции снижается.

Начинают с 1-го дня менструации, но при замене на Диане-35 других гормональных контрацептивов не следует делать перерывов в применении средств. После аборта в I триместре беременности прием начинают немедленно, во II — на 21—28-й дни, как и после родов.

Лечение явлений андрогенизации длительное: после исчезновения симптомов требуется дополнительно 3—4 цикла терапии; при рецидиве — повторные курсы.

С помощью Диане-35 можно отсрочить начало менструации, перенести его на другой день недели.

**Противопоказания**

- Тромбозы, состояния, предшествующие тромбозам (в т.ч. в анамнезе).
- Стенокардия, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Множественные или тяжелые факторы риска тромбозов.
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет с микроангиопатиями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе).
- Заболевания или выраженные нарушения функции печени.
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Гормонозависимые злокачественные новообразования или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией.
- Беременность или подозрение на нее.
- Грудное вскармливание (во время приема Диане-35 его отменяют).
- Гиперчувствительность к компонентам Диане-35.

**Побочные эффекты**

Развиваются в первые месяцы приема Диане-35 и уменьшаются со временем:

- головная боль;
- гастралгия;
- тошнота, рвота;
- нагрубание молочных желез, выделения из них;
- повышение массы тела;
- изменение либидо;
- снижение настроения;
- межменструальное кровотечение;
- кожная сыпь;

- нарушение зрения;
- снижение слуха;
- тромбоз легит;
- тромбоз болия;
- хлоазма.

### Передозировка


**Симптомы:** тошнота, рвота, метроррагия.

**Лечение:** симптоматическое.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Индукторы ферментов печени	Прорывные кровотечения, снижение эффективности контрацепции
Ампициллины и тетрациклины	Снижение контрацептивной защиты

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 012240/01-2000 от 18.09.2000



## Диферелин (Dipheline)

Ипсен Фарма Биотек (Франция)

---

Трипторелин (Triptorelin)  
Противоопухолевые средства, гонадотропин-рилизинг гормона аналог

### Форма выпуска и состав

*Лиоф. д/приг. суспензии пролонгированного действия для в/м введ.*

*1 фл. содержит:*

*активное вещество: трипторелин 3,75 мг;  
вспомогательные вещества: сополимер DL-молочной и гликолевой кислот, маннитол, кармеллоза натрия, полисорбат-80;  
состав растворителя: маннитол и вода д/ин.*

### Механизм действия

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (высвобождающего гонадотропин).

После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропина и, соответственно, функцию яичек и яичников. Постоянное применение Диферелина ингибирует секрецию эстрогенов яичниками до состояния менопаузы, а также снижает секрецию тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, наблюдаемых после хирургической кастрации.

### Фармакокинетика

После в/м введения пролонгированной формы Диферелина имеет место начальная стадия быст-

рого высвобождения лекарственного вещества с последующим замедленным высвобождением трипторелина ( $C_m = 0,32 \pm 0,12$  нг/мл, при котором среднее значение составляет  $46,6 \pm 7,1$  мкг/день. Биодоступность составляет около 53% за 1 месяц.

### Показания

- Рак предстательной железы.
- Преждевременное половое созревание.
- Эндометриоз.
- Фибромиома матки.
- Женское бесплодие (в программе экстракорпорального оплодотворения).

### Способ применения и дозы

Вводят только в/м.

**Рак предстательной железы:** Диферелин вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 недели длительно.

**Преждевременное половое созревание:** 3,75 г каждые 28 дней (дети весом более 20 кг), 1,875 г каждые 28 дней (дети весом менее 20 кг).

**Эндометриоз:** в первые 5 дней менструального цикла в дозе 3,75 мг каждые 4 недели. Лечение не более 6 месяцев.

**Женское бесплодие:** Диферелин вводится на второй день цикла в дозе 3,75 мг. Связь с гонадотропинами должна контролироваться после денсенсбилизации гипофиза (концентрация эстрогенов в плазме крови менее 50 пкг/мл обычно определяется через 15 дней после инъекции Диферелина).

**Фибромиома матки:** лечение начинается в первые 5 дней менструального цикла. Введение Диферелина должно проводиться каждые 4 недели в дозе 3,75 мг. Длительность курса лечения — 3 месяца для пациенток, готовящихся к операции, и до 6 месяцев — для пациенток, которым оперативное лечение не показано.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к Диферелину или другим аналогам гонадотропин-рилизинг гормона.
- Беременность и период кормления грудью.
- С осторожностью — остеопороз.

### Предостережения, контроль терапии

- В начале лечения может наблюдаться усиление клинических симптомов, в связи с чем следует с осторожностью назначать Диферелин больным раком предстательной железы, подверженным риску развития мочеточниковой непроходимости или сдавления спинного мозга. У данных пациентов следует осуществлять тщательный мониторинг в течение первого месяца терапии.
- Необходимо тщательно мониторировать уровень стимуляции цикла при экстракорпоральном оплодотворении, чтобы выявить пациенток

с риском развития синдром гиперстимуляции яичников, поскольку выраженность и частота проявлений синдрома может зависеть от режима дозирования гонадотропина. При необходимости введение хорионического гонадотропина человека следует прекратить.

- До начала терапии Диферелином необходимо подтвердить отсутствие беременности.

### Побочные эффекты

- Аллергические реакции, такие как крапивница, сыпь, зуд и очень редко отек Квинке.
- Описаны несколько случаев тошноты, рвоты, увеличения массы тела, повышения АД, повышенной эмоциональной лабильности, нарушения зрения, болей в месте инъекции и повышения температуры тела, ощущения «приливов».
- Длительное применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза.
- У мужчин — снижение потенции, опухание и болезненность грудных желез (наблюдаются редко). В начале лечения больные раком предстательной железы могут испытывать временное усиление болей в костях, пораженных метастазами (лечение симптоматическое). Отмечаются отдельные случаи непроходимости мочеточников и симптомов, связанных с компрессией метастазами спинного мозга (проходят через 1—2 недели). Также в этот период может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы в плазме крови.
- У женщин — потливость и изменение либидо, головная боль, депрессия, сухость слизистой влагалища и изменение размера молочных желез.
- При применении Диферелина в комбинации с гонадотропином сообщалось о случаях развития синдрома гиперстимуляции яичников.
- При лечении преждевременного полового созревания у девочек могут наблюдаться кровавистые выделения из влагалища.
- Длительное применение может вызвать гипогонадотропную аменорею. После прекращения лечения функция яичников восстанавливается, и овуляция происходит в среднем на 58-й день после последней инъекции Диферелина. Первая менструация наступает на 70-й день после последней инъекции Диферелина.

### Передозировка

Случаи передозировки неизвестны.

### Взаимодействие

Не описано.

**Регистрационное удостоверение:**  
№ 011452/01-1999 от 28.10.1999



## Дифлазон (Diflazon)

КРКА (Словения)

Флуконазол (Fluconazole)  
Противогрибковые средства

### Форма выпуска

Капс. 50 и 150 мг  
P-p в /инф. 200 мг/100 мл

### Показания

- Вагинальный кандидоз (острый и рецидивирующий).
- Системный кандидоз у больных с нейтропенией или без, включая диссеминированный кандидоз (в т.ч. хронический) и другие формы прогрессирующей кандидозной инфекции.
- Кандидозы слизистых оболочек.
- Криптококкоз, включая криптококковый менингит, грибковые инфекции других органов (легкие, кожа).
- Дерматомикозы (особенно тяжелые, резистентные к местной терапии).
- Профилактика кандидоза перед миелотрансплантацией и/или перед лечением цитостатиками либо радиотерапией.

### Способ применения и дозы

**Вагинальный кандидоз:** однократно 150 мг.

**Системный кандидоз:** у пациентов без нейтропении и стабильных больных с нейтропенией — 400 мг/сут в 1-й день, далее 200—400 мг/сут, не менее 3 недель после получения отрицательной гемокультуры. В тяжелых случаях — до 800 мг/сут.

**Кандидоз слизистых оболочек:** 50—100 мг/сут. При первом эпизоде заболевания — 7—14 дней; 3 недели — при иммунодефиците. В тяжелых случаях — 30 дней по 100—200 мг/сут.

**Криптококковый менингит при СПИДе:** 400 мг/сут в 1-й день, далее 200—400 мг/сут 6—8 недель.

**Поддерживающая терапия при СПИДе и криптококковом менингите:** 200 мг/сут.

**Дерматомикозы:** 50 мг/сут или 150 мг/нед 2—4 недели; 6 недель — при дерматофитии стоп.

**Для профилактики кандидоза перед миелотрансплантацией и/или перед лечением цитостатиками либо радиотерапией:** 50—400 мг/сут, далее коррекция дозы.

**Угроза нейтропении:** введение начинают за несколько дней до предполагаемого развития нейтропении и продолжают 7 дней (минимум) после повышения количества нейтрофилов свыше 1000/мм<sup>3</sup>.

**Гемодиализ:** после каждого сеанса — дополнительно однократно 50 мг.

**Перитонеальный диализ:** 150 мг на 2 л диализата с интервалом в 2 дня.

Дифлазон назначают **детям**, проводя соответствующую возрасту и весу коррективную дозу.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам Дифлазона.
- Беременность и лактация.

### Предостережения, контроль терапии

- Необходимо следить за уровнем печеночных ферментов.
- Беременным женщинам Дифлазон назначается, если польза для матери превышает риск для плода.
- Кормление грудью при лечении следует прекратить.
- Дифлазон не влияет на психомоторную активность.

### С осторожностью назначать:

- при нарушении функции почек или печени.

### Побочные эффекты

- Тошнота, метеоризм, рвота, боли в животе, диарея.
- Головная боль, судороги, алоpecia.
- Кожная гиперчувствительность (сыпь, анафилактиксия, ангионевротический отек).
- Лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности печеночных ферментов и тяжелые нарушения функции печени.

### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, диарея; в более тяжелых случаях судороги.

**Лечение:** промывание желудка, форсированный диурез и симптоматическая терапия

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Терфенадин, цисаприд, астемизол, индинавир, мидазолам, теофиллин, фенитоин, циклоспорин, зидовудин	Повышаются концентрации этих ЛС в крови, увеличивает риск побочных реакций
Кумариновые производные	Увеличивается протромбиновое время
Производные сульфонилмочевины	Замедление их выведения, возможна гипогликемия
Гидрохлортиазид	Увеличение концентрации флуконазола в плазме
Рифампицин	Ускорение элиминации флуконазола

### Регистрационное удостоверение:

№ 013210/02 от 12.04.2004

## Дюфастон® (Duphaston®)

Solvay Pharmaceuticals  
(Нидерланды)

Дидрогестерон (Dydrogesterone)

Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты

### Форма выпуска и состав

Табл., п.о. пленочной

1 табл. содержит:

*активное вещество:* дидрогестерон 10 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, желатин, крахмал, тальк, магния стеарат

### Основные эффекты

- Дидрогестерон представляет собой прогестаген, эффективный при приеме внутрь, который полностью обеспечивает наступление фазы секреции в эндометрии, снижая тем самым риск гиперплазии эндометрия и/или канцерогенеза, повышенный под действием эстрогена.
- Показан во всех случаях дефицита эндогенного прогестерона.
- Дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, термогенной, анаболической или кортикоидной активностью.

### Показания

- **Прогестероновая недостаточность.** Для лечения таких состояний, характеризующихся дефицитом прогестерона, как:
  - эндометриоз;
  - бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью;
  - угрожающий или привычный аборт, связанный с установленным дефицитом прогестерона;
  - предменструальный синдром;
  - дисменорея;
  - нерегулярные менструации;
  - вторичная аменорея;
  - дисфункциональные маточные кровотечения.
- **Заместительная гормональная терапия.** Для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках заместительной гормональной терапии у женщин с расстройствами, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при интактной матке.

### Способ применения и дозы

**Эндометриоз:** 10 мг 2—3 р/сут с 5-го по 25-й день цикла и/или непрерывно.

**Бесплодие:** 10 мг 2 р/сут с 11-го по 25-й день цикла. Лечение следует проводить непрерывно в течение 3—6 следующих друг за другом циклов и более. Лечение рекомендуется продолжать в первые месяцы беременности так, как это рекомендовано при обычном abortе.

**Угрожающий аборт:** 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 ч до исчезновения симптомов. После исчезновения симптомов лечение эффективной дозой продолжают 1 неделю. Затем дозу Дюфастона постепенно снижают. Если при этом симптомы возникают вновь, то лечение должно быть продолжено с использованием предыдущей эффективной дозы.

**Привычный аборт:** 10 мг 2 р/сут до 20-й недели беременности.

**Предменструальный синдром:** 10 мг 2 р/сут с 11-го по 25-й день цикла.

**Дисменорея:** 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день цикла.

**Нерегулярные менструации:** 10 мг 2 р/сут с 11-го по 25-й день цикла.

**Аменорея:** эстрогенное ЛС 1 р/сут с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг Дюфастона 2 р/сут с 11-го по 25-й день цикла.

**Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения):** 10 мг 2 р/сут в течение 5—7 дней в сочетании с эстрогенами.

**Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения):** 10 мг 2 р/сут с 11-го по 25-й день цикла.

**Заместительная гормональная терапия в сочетании с эстрогенами:** при непрерывной схеме приема эстрогенов — по 1 табл. дидрогестерона 10 мг/сут в течение 14 дней в рамках 28-дневного цикла.

Если биопсия или УЗИ свидетельствуют о неадекватной реакции на прогестагенный Дюфастон, суточная доза дидрогестерона должна быть повышена до 20 мг.

### Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость дидрогестерона и других компонентов, входящих в состав Дюфастона.
- Синдром Дубина—Джонсона.
- Синдром Ротора.

### Предостережения, контроль терапии

- У некоторых больных могут наблюдаться прорывные кровотечения, которые, однако, могут

быть предотвращены путем увеличения дозы Дюфастона.

- Заместительная гормональная терапия не должна назначаться без предварительного общего медицинского обследования, включая гинекологический осмотр. Рекомендуется регулярное проведение маммографии. Аномальные кровотечения и патологические изменения, выявленные при гинекологическом осмотре, могут служить показанием к исследованию эндометрия.
- Дюфастон может применяться во время беременности и лактации.
- Дидрогестерон выделяется с материнским молоком. Грудное вскармливание во время приема Дюфастона не рекомендуется.
- Не влияет на способность управлять автомобилем или работать на станках и механизмах.

### Побочные эффекты

- В редких случаях возможно возникновение прорывных кровотечений, которые можно предотвратить увеличением дозы Дюфастона.
- За время клинического применения Дюфастона не было обнаружено других побочных действий, в т.ч. вирилизующего эффекта.

### Передозировка

**Симптомы:** до сих пор не зарегистрировано никаких сообщений о симптомах передозировки.

**Лечение:** при значительной передозировке рекомендуется промывание желудка. Специфического антидота не существует, и лечение должно быть симптоматическим.

### Взаимодействие

Случаи несовместимости и взаимодействия с другими ЛС не известны.

Индукторы микросомальных ферментов печени, такие как фенобарбитал, могут ускорять метаболизм Дюфастона и ослаблять его действие.

### Регистрационное удостоверение:

П № 011987/01-2000 от 23.06.2000

# Ж

## Жанин (Jeanine)

Йенафарм ГмбХ и Ко. КГ, компания  
группы Шеринг (Германия)

Этинилэстрадиол/диеногест  
(Ethinylestradiol/Dienogest)  
Контрацептивные средства  
(эстроген + прогестоген)

### Форма выпуска

Драже

### Основные эффекты

- Низкодозированное монофазное пероральное комбинированное эстроген-гестагенное средство.
- Под его действием:
  - овуляция подавляется на гипоталамо-гипофизарном уровне;
  - увеличивается вязкость шеечной слизи, что затрудняет движение сперматозоидов в матку;
  - эндометрий не готовится к имплантации яйцеклетки;
  - менструации становятся регулярными, снижается их интенсивность, болевые ощущения слабеют или исчезают.

### Показания

- Контрацепция.

### Способ применения и дозы

Ежедневно в одно время **внутри** по 1 драже в течение 21 дня. Прием возобновляют через 7 дней, даже если продолжается кровотечение отмены (обычно развивается во время перерыва). Пропущенное драже принимают в течение 12 ч, увеличение интервала снижает надежность контрацепции.

Прием начинают в 1-й день менструации, если Жанин первый гормональный контрацептив. При переходе с других ЛС не делают перерыва в приеме средств.

### Противопоказания

- Тромбозы, состояния, предшествующие тромбозам (в т.ч. в анамнезе).
- Стенокардия, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, неконтролируемая артериальная гипертензия.

- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе).
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных тестов).
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Гормонозависимые злокачественные новообразования или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Беременность или подозрение на нее.
- Период кормления грудью.
- Гиперчувствительность к компонентам Жанина.
- Длительная иммобилизация, серьезное хирургическое вмешательство, операции на ногах, обширные травмы.

### Предостережения, контроль терапии

#### С осторожностью назначать при:

- выраженных нарушениях жирового обмена;
- тромбозе поверхностных вен;
- отосклерозе с ухудшением слуха;
- идиопатической желтухе или зуде при предшествующей беременности;
- врожденной гипербилирубинемии;
- сахарном диабете;
- системной красной волчанке;
- гемолитическом уремическом синдроме;
- болезни Крона;
- серповидно-клеточной анемии;
- артериальной гипертензии.

### Побочные эффекты

#### Со стороны половой системы:

- болезненность, увеличение молочных желез, выделения из них;
- мажущие кровянистые выделения;
- прорывные маточные кровотечения;
- изменение либидо.

#### Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- мигрень.

#### Со стороны органа зрения:

- непереносимость контактных линз;
- нарушение зрения.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- боли в животе;

- холестатическая желтуха.

**Со стороны кожи и ее производных:**

- кожные реакции;
- генерализованный зуд.

**Другие эффекты:**

- задержка жидкости;
- изменение массы тела;
- аллергические реакции.

**Редко:**

- повышенная утомляемость;
- диарея;
- тромбоз;
- тромбоэмболия;
- хлоазма.

**Передозировка**

**Симптомы:** тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метrorрагия.

**Лечение:** симптоматическое.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Сульфаниламиды, производные пиразолона	Усиление метаболизма Жанин
Индукторы ферментов печени	Возможны прорывные кровотечения, снижение эффективности контрацепции
Ампициллины и тетрациклины	Снижение контрацептивной защиты
Циклоспорин	Изменение его содержания в плазме и тканях
Гипогликемические и непрямые антикоагулянты	Коррекция доз этих ЛС

**Регистрационное удостоверение:**

**П № 013757/01-2002 от 26.02.2002**

## 3

## Заноцин (Zanocin)

Ранбакси Лабораториз (Индия)

Офлоксацин (Ofloxacin)  
Хинолоны и фторхинолоны

### Форма выпуска

Табл., п.о., 200 мг

Р-р  $\partial$ /инф. 200 мг, фл. 100 мл

### Основные эффекты

- Противомикробное средство широкого спектра действия.
- Оказывает выраженное бактерицидное действие.
- Ингибирует обе субъединицы ДНК-гиразы и разрушает клеточную стенку бактерий.

### Фармакокинетика

Благодаря чрезвычайно высокой **биодоступности** и легкому проникновению внутрь клетки Заноцин достигает высоких концентраций в интерстициальной тканевой жидкости и внутри клеток.

### Показания

- Инфекции дыхательных путей (острый и хронический бронхит, пневмония).
- В составе комбинированной терапии полирезистентного туберкулеза.
- Инфекции ЛОР-органов (синусит, тонзиллит, фарингит, мастоидит, отит).
- Инфекции, вызванные чувствительными к нему бактериальными возбудителями.
- Гинекологические инфекции (цервицит, сальпингофорит, эндометрит, параметрит).
- Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, эпидидимит, в т.ч. вызванные гонококком, хламидиями).
- Заболевания, передаваемые половым путем (гонорея, хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз).
- Инфекции кожи и мягких тканей, инфицированные раны (в т.ч. синегнойной палочкой), ожоги, карбункулы, импетиго.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции ЖКТ (холецистит, холангит, кишечные инфекции).
- Бактериальный эндокардит.
- Сепсис.

### Способ применения и дозы

Рекомендованная доза **при инфекциях мочевыводящих путей** составляет 200 мг 2 р/сут; **при цервиците или уретрите**, вызванном хламидиями, — 300—400 мг 2 р/сут не менее 7 дней; **при простатите**, вызванном *E. coli*, — 300 мг 2 р/сут до 6 недель.

**Острая неосложненная гонорея:** 400 мг однократно. Инфузия назначается при невозможности п/р терапии, в дозе от 200 до 400 мг медленно в/в капельно 2 р/сут.

**При терапии мультирезистентного туберкулеза:** по 300—400 мг 2 р/сут в составе комплексной терапии.

### Регистрационные удостоверения:

П № 012456/01-2000 от 28.11.2000 (р-р д/инф.)

П № 012456/02 от 16.04.2004 (табл.)

## Заноцин ОД (Zanocin OD)

Ранбакси Лабораториз Лимитед  
(Индия)

Офлоксацин (Ofloxacin)  
Антибиотики, фторхинолоны

### Форма выпуска

Табл., п.о., пролонгированного действия

### Фармакокинетика

Из данных таблеток офлоксацин высвобождается медленно, что позволяет принимать Заноцин ОД 1 р/день.

Антибиотик хорошо **абсорбируется** из ЖКТ. Хорошо **проникает** через биологические барьеры (ГЭБ и др.), проходит в молоко, слюну, желчь и др. жидкости, накапливается во многих тканях. Период полужизни офлоксацина при приеме Заноцина ОД — до 17 ч, обычных таблеток — 6—8 ч.

**Выводится** антибиотик в основном почками в неизменном виде.

### Показания

- Инфекции нижних отделов дыхательных путей, включая пневмонии, вызванные *H. influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*.
- Обострение хронического бронхита.



- Инфекции верхних и нижних отделов мочевыделительной системы.
- Острая, неосложненная или осложненная, уретральная или цервикальная форма гонореи.
- Уретрит и цервицит, вызванный *Chlamydia trachomatis*.
- Смешанные уретральные и цервикальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*.
- Комплексная терапия туберкулеза.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- Воспалительные заболевания органов малого таза.
- Простатит любой этиологии, включая туберкулезный.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** после еды, таблетки нельзя разламывать или разжевывать!

Дозы и схемы приема для взрослых представлены в таблице (см. ниже).

Инфекции	Суточная доза, мг	Длительность курса, дни
Цистит, вызванный <i>E. coli</i> или <i>K. pneumoniae</i>	400	3
Цистит, вызванный другими микроорганизмами	400	7
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	400	10
Инфекции кожных покровов и мягких тканей	800	10
Пневмония, обострение хронического бронхита	800	10
Неосложненная гонорея	400	1
Негонококковый уретрит и цервицит	800	7—10
Уретральные и цервикальные инфекции, вызванные <i>Chlamydia trachomatis</i> и <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	800	7—14
Воспалительные заболевания органов малого таза	800	10—14
Простатит	400—800	До 4—6 недель

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к офлоксацину или другим фторхинолонам.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Эпилепсия (в т.ч. в анамнезе).
- Снижение судорожного порога (в т.ч. после черепно-мозговой травмы, инсульта и др.).
- Возраст до 18 лет (пока не завершен рост скелета).

- Беременность.
- Период лактации.
- Клиренс креатинина < 20 мл/мин.

### Предостережения, контроль терапии

- Возможны ошибки при лабораторном определении содержания опиатов и порфиринов, активности ряда ферментов, при диагностике туберкулеза.
- Офлоксацин не удаляется при диализе, специфического антидота нет.
- Необходимо воздерживаться от вождения транспорта и занятий, требующих быстроты психомоторных реакций.
- Нельзя употреблять этанол.

### С осторожностью назначать при:

- атеросклерозе сосудов головного мозга;
- нарушениях мозгового кровообращения (в анамнезе);
- органических поражениях ЦНС;
- хронической почечной недостаточности.


### Побочные эффекты

- Как правило, временные, исчезают при отмене средства.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Пробенецид, циметидин, фуросемид и метотрексат	Замедление выведения, увеличение токсичности офлоксацина
Глибенкламид	Увеличивается концентрация глибенкламида
Антациды (препараты кальция и магния), железа сульфат, солевые слабительные, сукральфат, цинк, дэдалон	Снижают всасывание офлоксацина

Регистрационное удостоверение:  
П № 015180/01-2003 от 22.08.2003



**Зитролид®**  
(Zitrolid®)

Щелковский витаминный завод  
(Россия)

---

Азитромицин (Azithromycinum)  
Макролиды

### Форма выпуска

Капс. 250 и 500 мг  
Зитролид форте 500 мг № 3

### Механизм действия

Связывается с 50S субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции

и подавляет синтез белка. Замедляет рост и размножение бактерий (бактериостатическое действие). В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.

Обладает широким спектром антимикробного действия. Активен в отношении ряда грамположительных бактерий: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, стрептококков групп С, F и G, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*. Не действует на грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину. Эффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* и *H. ducreyi*, *M. catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis*, *Brucella melitensis*, *C. jejuni*, *H. pylori*, *Gardnerella vaginalis*. Действует на чувствительные анаэробные микробы: *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp. Эффективен в отношении внутриклеточных и других микроорганизмов, в т.ч. *Legionella pneumophila*, *C. trachomatis* и *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *U. urealyticum*, *Listeria monocytogenes*, *T. pallidum*, *Borrelia burgdorferi*.

### Фармакокинетика

Быстро всасывается из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью (примерно в 300 раз устойчивей эритромицина) в кислой среде и липофильностью.  $C_{\max}$  в сыворотке достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Концентрация в тканях и в клетках в 10—50 раз выше, чем в сыворотке. Связывание с белками крови обратно пропорционально концентрации в крови и составляет 7—50%.

Метаболизируется в печени путем деметилирования. Хорошо проникает в органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани, в дыхательные пути, ЛОР-органы. Высокая концентрация в тканях и длительный  $T_{1/2}$  обусловлены низким связыванием с белками сыворотки крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в кислой среде, окружающей лизосомы. Способность Зитролида накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для эрадикации внутриклеточных возбудителей. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, не оказывает существенного влияния на их функцию. Проникает внутрь нейтрофилов и создает в них высокие концентрации.

Элиминация из сыворотки проходит в два этапа:  $T_{1/2}$  составляет 14—20 ч между 8-м и 24-м часом после приема Зитролида и 41 ч в интервале от 24-го до 72-го часа, что позволяет применять его 1 р/сут.

Выводится в основном с желчью в неизменном виде, небольшая часть выводится через почки.

### Показания

■ **Инфекции, передающиеся половым путем:** урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, сочетанные инфекции, ранние формы сифилиса при непереносимости бета-лактамовых антибиотиков, шанкرويد

■ **Инфекции кожи и мягких тканей:** хроническая мигрирующая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы.

■ **Инфекции верхних дыхательных путей:** бактериальный фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит.

■ **Инфекции нижних дыхательных путей:** острый бронхит и обострения хронического бронхита, требующие антибактериальной терапии; внебольничная пневмония и пневмонии, вызванные атипичными возбудителями.

■ **Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.**

### Способ применения и дозы

**Внутрь** за 1 ч до еды или через 2 ч после еды (одновременный прием пищи снижает всасывание азитромицина).

**Инфекции, передающиеся половым путем** (урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз), **сочетанные инфекции:** 1-й день 1 г 1 р/сут, затем 500 мг 1 р/сут в течение 4 дней или по 1 г в 1-й, 7-й и 14-й день; курсовая доза — 3 г.

**Хроническая мигрирующая эритема:** 1-й день 1 г 1 р/сут, затем 500 мг 1 р/сут в течение 4 дней.

**Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей** (за исключением хронической мигрирующей эритемы): 500 мг 1 р/сут в течение 3 дней.

**Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*:** 1 г 1 р/сут в течение 3 дней. В сочетании с антисекреторными и другими ЛС по индивидуальным показаниям.

Зитролид можно назначать детям, чей вес превышает 25 кг: 1 р/сут, суточная доза 10 мг/кг массы тела, в течение 3 дней (курсовая доза — 30 мг/кг массы тела).

### Противопоказания

■ Гиперчувствительность.  
■ Тяжелые нарушения функции печени и почек.

### Предостережения, контроль терапии

■ Во время лечения следует учитывать, что наблюдаемые побочные явления и изменения показателей исчезают или нормализуются через 2—3 недели после прекращения лечения.

### С осторожностью назначать при:

■ беременности (Зитролид назначается лишь в том случае, если ожидаемый эффект от терапии для матери превышает потенциальный риск для плода);  
■ кормлении грудью (клинический опыт применения недостаточен).

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

■ вздутие;  
■ металлический привкус во рту;

- тошнота, рвота;
- понос;
- боль в животе;
- умеренное обратимое повышение активности трансаминаз.

**Со стороны кожи и ее производных:**

- кожные высыпания.

**Регистрационное удостоверение:**

**Р № 000756/01-2001 от 26.10.2001**

## И


**Инфукол® ГЭК**  
**(Infukoll® HES)**

Зерумверк Бернбург АГ (Германия)

Гидроксиэтилкрахмал (Hydroxyethyl starch)  
 Плазмозамещающие средства  
 Поли(о-2-гидроксиэтил)крахмал

**Форма выпуска и состав**

*Р-р д/инф., фл. 100, 200 и 500 мл, полимерные мешки 250 и 500 мл*

*1 л р-ра содержит:*

*активные вещества: гидроксиэтилкрахмал (пентакрахмал) 60 и 100 г (для 6% и 10% р-ра соответственно) (степень замещения 0,45–0,55, средний молекулярный вес 200 000 дальтон), натрия хлорид 9 г;*

*вспомогательные вещества: вода для инъекций до 1 л, стерильный и апиrogenный р-р (рН — 5–7, Na<sup>+</sup> — 154 ммоль/л, Cl<sup>-</sup> — 154 ммоль/л), теоретическая осмолярность — 309 мОсм/л*

**Механизм действия**

Инфузионный раствор Инфукол ГЭК — это 6% или 10% раствор синтетического коллоида гидроксиэтилкрахмала, полученного из картофеля крахмала. Физико-химические параметры оригинальной субстанции Инфукола ГЭК обеспечивают высокую терапевтическую эффективность при гиповолемии и шоке, а также при использовании для терапевтической гемодилюции за счет нормализации центральной и периферической гемодинамики, микроциркуляции, улучшения доставки и потребления кислорода органами и тканями, восстановления порозных стенок капилляров (нормализации проницаемости сосудистой стенки), снижения локальной воспалительной реакции, активизации полноценного иммунного ответа, мобилизации форменных элементов крови из физиологического депонирования и вовлечения их в активный метаболизм на фоне умеренной гемодилюции. За счет способности связывать и удерживать воду Инфукол ГЭК обладает волеическим действием в пределах 85–100% и 130–140% (для 6% и 10% раствора соответственно) введенного объема, которое устойчиво сохраняется в течение 4–6 ч.

Кроме того, Инфукол ГЭК улучшает реологические свойства крови за счет снижения показателя гематокрита, уменьшает вязкость плазмы, снижает агрегацию тромбоцитов и препятствует агрегации эритроцитов. Инфукол ГЭК депонируется в клетках ретикуло-эндотелиальной системы без проявлений токсического действия на печень, легкие, селезенку и лимфоузлы. Под действием амилазы сыворотки Инфукол ГЭК расщепляется до низкомолекулярных фрагментов (менее 70 000 дальтон), которые удаляются почками.

Сходство структуры Инфукол ГЭК со структурной гликогена объясняет высокий уровень переносимости и практически полное отсутствие побочных реакций. Установлено, что Инфукол ГЭК не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия.

**Фармакокинетика**

На момент к 12 ч после введения Инфукола ГЭК время полувыведения составляет 4,94 ч. Показатель клиренса составляет 7,33 мл/мин. Максимальная концентрация в сыворотке составляет 11,1 ± 2,7 мг/мл; на 3-й день после введения в сыворотке определяются следовые количества гидроксиэтилкрахмала. В течение первых 12 ч после начала введения Инфукола ГЭК в моче присутствует 24,48 ± 3,93 г гидроксиэтилкрахмала (49% от введенного количества).

**Показания**

- Профилактика и лечение гиповолемии и шока (операции, острые кровопотери, травмы, ожоги и инфекции).
- Нарушения микроциркуляции, терапевтическое разведение крови (гемодилюция), в т.ч. в терапии фето-плацентарной недостаточности и гестоза у беременных женщин, фосфолипидного синдрома у женщин, полицитемии у новорожденных, ишемических инсультов, облитерирующих поражений сосудов нижних конечностей, хронических obstructивных заболеваний легких и т.п.

**Способ применения и дозы**

Препарат Инфукол ГЭК предназначен для **в/в инфузий**.

При отсутствии других предписаний Инфукол ГЭК вводят **в/в капельно** в соответствии с потребностью замещения объема циркулирующей жидкости или требуемым уровнем гемодилюции

в возрастных дозировках, представленных в таблице (см. ниже).

**Суточная доза и скорость в/в введения** рассчитываются в зависимости от кровопотери, концентрации гемоглобина и показателя гематокрита. У молодых больных без риска поражения сердечно-сосудистой системы и легких пределом применения Инфукола ГЭК считается показатель гематокрита, равный 30% и менее.

**Максимальная суточная доза:** до 33 и 20 мл (для 6% и 10% раствора соответственно) на 1 кг массы тела в сутки (2 г гидроксизтилкрахмала на 1 кг массы тела в сутки).

**Максимальная скорость инфузии:** зависит от исходных показателей гемодинамики и составляет примерно 20 мл на 1 кг массы тела в час.

### Противопоказания

- Гипергидратация.
- Гиперволемиа.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Почечная недостаточность с декомпенсированной олигоурией или анурией.
- Аллергия на крахмал.
- Кардиогенный отек легких.
- Внутричерепные кровотечения.
- Выраженные нарушения свертываемости крови.

### Предостережения, контроль терапии

- У новорожденных и детей до 3 лет рекомендуется придерживаться среднесуточной дозы. В связи с особенностями водно-электролитного статуса у детей рекомендуется тщательное наблюдение за уровнем гидратации и содержанием электролитов.
- Необходимо контролировать ионограмму сыворотки.
- Необходимо следить за достаточным введением и балансом жидкости.
- При проведении лечения следует контролировать функцию почек.
- При возникновении реакций непереносимости следует немедленно прекратить в/в введение Инфукола ГЭК и провести необходимые неотложные мероприятия.
- Учитывая возможные анафилактические реакции, первые 10—20 мл Инфукола ГЭК следует вводить медленно, при тщательном наблюдении за состоянием больного.

- Следует учитывать риск перегрузки системы кровообращения при слишком быстром введении или слишком высокой дозе Инфукола ГЭК.
- При лечении фето-плацентарной недостаточности и гестозов у беременных женщин с повышенным АД лечение следует проводить на фоне гипотензивной терапии.
- Введение Инфукола ГЭК больным сахарным диабетом не сопровождается повышением уровня глюкозы в крови, поэтому Инфукол ГЭК может быть использован при консервативном и хирургическом лечении данной категории пациентов.
- Применять Инфукол ГЭК, только если раствор прозрачен, а упаковка не повреждена!

### С осторожностью назначать:

- в первые 3 месяца беременности;
- при геморагических диатезах;
- при внутричерепной гипертензии;
- при дегидратации (требуется проведение предварительной корректирующей терапии) и выраженных нарушениях водно-электролитного баланса.

### Побочные эффекты

- Возможны аллергические и анафилактические (крайне редко) реакции, изредка может возникнуть упорный, но обратимый кожный зуд.
- Слишком быстрое в/в введение или большие дозы могут приводить к нарушениям гемодинамики.
- Введение Инфукола ГЭК оказывает влияние на результаты определения активности амилазы сыворотки крови, что не связано с клиническими проявлениями панкреатита. Инфукол ГЭК можно использовать при консервативном и хирургическом лечении больных с деструктивным панкреатитом.

### Передозировка

О случаях передозировки Инфукола ГЭК не сообщалось.

### Взаимодействие

Не смешивать с другими ЛС в одной емкости или системе.

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 014908/01-2003 от 24.04.2003

Возрастная группа	Среднесуточная доза, мл/кг массы тела		Максимальная суточная доза, мл/кг массы тела	
	6% раствор	10% раствор	6% раствор	10% раствор
Взрослые и дети старше 12 лет	33	20	33	20
Дети от 6 до 12 лет	15—20	10—15	33	20
Дети от 3 до 6 лет	15—20	10—15	33	20
Новорожденные и дети до 3 лет	10—15	8—10	33	20

## Й



**Йодоксид®**  
**(Iodoxidum®)**

ОАО «Нижфарм» (Россия)

Повидон-йод (Povidone-iod)  
Антисептические средства

### Форма выпуска и состав

*Супп. ваг.*

*1 супп. содержит:*

*активное вещество: йодоповидон 0,2 г;*

*основа: полиэтиленоксид 1500, полиэтиленоксид 400*

### Фармакологические свойства

Антисептическое средство. Блокирует аминокислотные группы клеточных белков. Обладает широким спектром противомикробного действия. Активен в отношении бактерий (в т.ч. кишечной палочки, золотистого стафилококка), грибов, вирусов, простейших.

Активное вещество — йод находится в виде комплекса с поливинилпирролидоном (повидон), относящегося к йодофорам, которые связывают йод. Концентрация активного йода — 0,1—1%. При контакте с кожей и слизистыми оболочками йод постепенно и равномерно высвобождается, оказывая бактерицидное действие на микроорганизмы. На месте применения остается тонкий окрашенный слой, который сохраняется до тех пор, пока не освободится все количество йода.

Йодоксид® в качестве основы содержит полиэтиленоксиды (98% ПЭО 1500 и 2% ПЭО 400) — водорастворимые производные полимеризации окиси этилена. Благодаря высокой молекулярной массе ПЭО обладают выраженным дегидратирующим действием. В присутствии ПЭО повышается антимикробная активность антисептиков. Водорастворимая основа суппозитория, обладающая высокой осмотической активностью и слабым бактерицидным действием, призвана активно адсорбировать экссудат, способствовать подавлению роста микробов в очаге воспаления и обеспечивать более быстрое проникновение лекарственных веществ в ткани.

### Механизм действия

Бактерицидное действие йода объясняется его сильными окислительными свойствами. Высвобождаясь из комплекса с поливинилпирролидоном, йод активно взаимодействует с аминокис-

лотами белков бактериальной стенки или ферментными белками. Образуются йодамины, в результате чего меняется четвертичная структура белка, теряется его каталитическая и энзимная активность. В основном йод нарушает структуры бактериальных трансмембранных белков и ферментов, не имеющих мембранной защиты.

### Показания

- Лечение острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища (трихомонадные, грибковые, вирусные, неспецифические, смешанные инфекции), бактериального вагинита.
- Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений перед проведением гинекологических вмешательств (искусственное прерывание беременности, установка и удаление внутриматочной спирали, диатермокоагуляция шейки матки, гистеросальпингография и др.).

### Способ применения и дозы

Предварительно освободив суппозиторий от контурной ячейковой упаковки, его вводят, лежа на спине, глубоко во влагалище.

**При острых вагинитах:** по 1 суппозиторию 2 р/сут в течение 7 дней.

**При подострых и хронических вагинитах:** по 1 суппозиторию 1 р/сут перед сном в течение 14 дней (независимо от фазы менструального цикла).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам Йодоксид.
- Тиреотоксикоз.
- Герпетический дерматит Дюринга.
- Аденома щитовидной железы.
- Одновременная терапия радиоактивным йодом.
- Новорожденные дети.

### Предостережения, контроль терапии

#### С осторожностью применять:

- при хронической почечной недостаточности;
- в период беременности (II—III триместры);
- в период лактации.

### Побочные эффекты

- Зуд.
- Гиперемия в месте применения.
- Аллергические реакции.

### **Взаимодействие**

Йодоксид® несовместим с дезинфицирующими средствами, содержащими ртуть; окислителями, солями щелочей и веществами с кислой реакцией.

В присутствии крови бактерицидное действие может уменьшиться.

**Регистрационное удостоверение:  
№ 001506/01-2002 от 19.07.2002**

## К

**Катеджель с лидокаином  
(Cathejell with lidocaine)**

Монтавит ГезмбХ (Австрия)

Хлоргексидин/лидокаин  
(Chlorhexidine/Lidocaine)Антисептические и местноанестезирующие  
средства**Форма выпуска***Гель д/нар. прим. в гофрированном шприце***Основные эффекты**

В состав геля входят гидрохлорид лидокаина и гидрохлорид хлоргексидина.

**Гидрохлорид лидокаина** обладает местным анестезирующим действием. При больших дозах и продолжительных аппликациях на слизистую оболочку концентрация в крови может составить 1—2 мкг/мл. При симптомах сильного воспаления слизистой оболочки мочеиспускательного канала необходимо рассчитывать на повышение резорбции лидокаина.

**Хлоргексидин** обладает бактерицидным действием в отношении многих грамотрицательных бактерий, эффект развивается быстро и сохраняется в присутствии крови и гноя. Не оказывает действия на споры и вирусы. В данной концентрации хлоргексидин выполняет профилактическую функцию против восходящей инфекции верхней части уретры и мочевого пузыря.

**Показания**

- Катеджель с лидокаином предназначен для профилактики инфекции и анестезии при катеризации уретры и эндоскопических исследованиях в стационарах.

**Способ применения и дозы**

Инстилляцию в уретру проводят за 10 мин до введения катетера или других инструментов. Гель нагнетают медленно, прилагая легкое равномерное давление на шток шприца. Применяют Катеджель с лидокаином в условиях стационара, все манипуляции должен производить врач или соответствующе обученный персонал.

Необходимая для заполнения мочеиспускательного канала доза Катеджеля с лидокаином содержится в одном гофрированном шприце для

разового использования, в которых выпускается Катеджель с лидокаином.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к одному из компонентов Катеджеля с лидокаином.
- Выраженная брадикардия.

**Предостережения, контроль терапии**

- Перед введением Катеджеля с лидокаином необходимо очистить и продезинфицировать наружное отверстие уретры.
- При подготовке гофрированного шприца к процедуре нужно отломить кончик аппликационного конуса, не прилагая значительного усилия и желательного не извлекая шприц из упаковки.
- Необходимо проследить, чтобы кончик был полностью удален, иначе возможно повреждение слизистой мочеиспускательного канала.
- Для облегчения ввода аппликационного конуса в уретру рекомендуется предварительно выдавить каплю Катеджеля.
- После опорожнения шприца необходимо держать его в сжатом состоянии до изъятия из канала.
- Способ применения Катеджеля с лидокаином и продолжительность использования, как правило, не приводят к кардиососудистым эффектам.
- Возможно применение Катеджеля с лидокаином при беременности и лактации.
- При выраженной брадикардии при применении наркоза рекомендуется использовать смазывающие средства без лидокаина.
- В случае «ложного пути» не вводить в уретру (возможно нанесение геля на инструмент или надлобковое отведение мочи).

**Побочные эффекты**

- При повышенной чувствительности возможны аллергические реакции.
- Возможно уменьшение частоты сердечных сокращений (при многократном применении, при введении в мочевой пузырь или при выраженных воспалительных процессах в уретре и, следовательно, увеличении всасывания Катеджеля с лидокаином).

**Регистрационное удостоверение:**

П № 012477/01-2000 от 06.12.2000



**Клабакс  
(Klabax)**

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Кларитромицин (Clarithromycin)  
Макролиды**Форма выпуска**

Табл. 250 и 500 мг

**Основные эффекты**

- Полусинтетический антибиотик из группы макролидов. Противомикробное действие обусловлено подавлением синтеза белка в микробной клетке путем взаимодействия с 50S-рибосомальной субъединицей бактерий.
- Обладает иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами.
- Превосходит другие макролиды по активности против стрептококков, стафилококков, хламидий, хеликобактера и микобактерий.

**Показания**

- Инфекции верхних дыхательных путей: тонзиллиты, синуситы и фарингиты.
- Инфекции нижних дыхательных путей: пневмония (в т.ч. атипичная), острый бронхит и обострение хронического бронхита.
- Кожные инфекции: фолликулит, фурункулез, импетиго, раневая инфекция.
- Инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium avium*.
- Состояния, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит.

**Способ применения и дозы****Взрослые:** по 250—500 мг 2 р/сут, 7—14 дней.**Дети от 6 месяцев до 12 лет:** суточная доза — 7,5 мг/кг массы тела. Максимальная суточная доза для детей — 500 мг.Входит в состав схем эрадикации *Helicobacter pylori*.**Регистрационные удостоверения:****П № 012083/01-2000 от 06.07.2000** (табл. 250 мг)**П № 012083/02-2003 от 21.04.2003** (табл. 500 мг)**Клацид СР  
(Klacid SR)**

Abbott Laboratories (Великобритания)

Кларитромицин (Clarithromycin)  
Макролиды и азалиды**Форма выпуска**

Табл., п.о., пролонгированного действия

**Основные эффекты**

Кларитромицин — полусинтетический оригинальный антибиотик группы макролидов, активный в отношении вне- и внутриклеточных возбудителей.

Кларитромицин высокоактивен против *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC): *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium Intracellulare*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (группы C,F,G), *Viridans group streptococci*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Campylobacter jejuni*.

Кларитромицин превосходит другие макролиды по своей активности против пневмококка, микобактерий, *S. pyogenes*, *H. pylori*, а также обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

**Фармакокинетика**

Кларитромицин пролонгированного действия позволяет сократить прием до 1 раза в сутки. Препарат **накапливается** в бактерицидных концентрациях в легочной ткани, жидкости, выстилающей эпителий, коже и мягких тканях. Метаболизируется в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450 3A (CYP3A). **Выводится** с мочой и через кишечник.

**Показания**

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

**Способ применения и дозы**

Взрослым назначают внутрь по 1 таблетке кларитромицина пролонгированного действия 500 мг 1 р/день во время еды. При более тяжелой инфекции дозу увеличивают до 1000 мг 1 р/день.

Таблетки кларитромицина пролонгированного действия нельзя разламывать или разжевывать, их необходимо проглатывать целиком.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к препаратам группы макролидов.
- Тяжелая почечная недостаточность — клиренс креатинина менее 30 мл/мин (таким пациентам

назначают кларитромицин быстрого высвобождения, таблетки по 250 мг или 500 мг).

- Одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином (возможно развитие тяжелых аритмий).
- Порфирия.
- Беременность.
- Период лактации.

### Предостережения, контроль терапии

- Между кларитромицином, другими макролидами, линкомицином и клиндамицином возможна перекрестная резистентность.

### С осторожностью назначать:

- при нарушении функции печени или почек.

### Побочные эффекты

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- желудочковая аритмия, тахикардия (при увеличенном интервале QT) (редко).

#### Со стороны пищеварительной системы (обычно обратимы):

- тошнота;
- боли в области живота;
- рвота;
- диарея;
- гастралгия;
- панкреатит;
- глоссит;
- стоматит;
- кандидоз ротовой полости;
- обратимое обесцвечивание языка и зубов;
- псевдомембранозный энтероколит (редко);
- нарушения функции печени, повышение концентрации печеночных ферментов, гепатит, желтуха (редко);
- печеночная недостаточность (очень редко).

#### Со стороны центральной нервной системы и органов чувств:

- проходящие головные боли;
- головокружения;
- тревожность;
- бессонница;
- кошмарные сновидения;
- звон в ушах;
- деперсонализация;
- галлюцинации;
- судороги;
- страх;
- психоз, спутанность сознания (редко);
- транзиторная потеря слуха (отдельные случаи);
- изменение обоняния;
- изменение вкусовых ощущений.

#### Аллергические реакции:

- крапивница;
- гиперемия кожи;
- кожный зуд;
- анафилаксия;
- синдром Стивенса—Джонсона.

### Другие эффекты:


- лейкопения;
- тромбоцитопения (отдельные случаи);
- увеличение содержания креатинина в крови;
- гипогликемия при одновременном приеме сахароснижающих препаратов (редко).

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Средства, метаболизирующиеся системой цитохрома P450 (алпразолам, теофиллин, карбамазепин, цилостозол, циклоспорин, дизопирамид, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, варфарин, триазолам, винбластин, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, вальпроат, фенитоин, алкалоиды спорыньи, цизаприд, терфенадин, астемизол, пимозид)	Повышение концентрации данных веществ в плазме
Дигоксин	Повышение концентрации дигоксина в плазме, необходим контроль за концентрацией гликозида
Зидовудин	Снижение концентрации зидовудина, прием этого препарата и кларитромицина следует разделять во времени
Ритонавир	Замедление метаболизма кларитромицина, осторожно применять комбинацию при нарушении функции почек. Снижение дозы кларитромицина на 50% при клиренсе 30—60 мг/мл

### Регистрационное удостоверение:

П № 015763/01 PR-RU-KLA-24(06/05)



**Клексан  
(Clexane)**  
Авентис (Франция)

---

Эноксапарин натрия (Enoxaparin sodium)  
Фракционированные гепарины  
(антикоагулянты прямого действия)

### Форма выпуска и состав

Р-р д/ин. стерильный апиrogenный прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый, в предварительно заполненных шприцах

1 мл р-ра д/ин. содержит:  
100 мг (10 000 анти-Ха МЕ) эноксапарина натрия (см. табл. ниже)

### Основные эффекты

- Обладает высокой активностью в отношении Ха-фактора свертываемости (тромбокиназы) и относительно низкой активностью в отношении фактора IIa (тромбина), что обеспечивает предсказуемый антикоагуляционный эффект.
- В дозах, используемых для профилактики венозных тромбозов, практически не влияет на время кровотечения, время свертываемости и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов.

### Фармакокинетика

При п/к введении быстро и практически полностью всасывается. Пик анти-Ха активности в плазме крови достигается через 3—5 ч.

Объем распределения Клексана соответствует объему крови. Биодоступность близка к 100%. В основном метаболизируется в печени. Около 10% активных фрагментов выводится почками.  $T_{1/2}$  — около 4 ч. Анти-Ха активность в плазме крови определяется в течение 24 ч после однократной инъекции. У пациентов с почечной недостаточностью и у пожилых лиц  $T_{1/2}$  может увеличиться до 5—7 ч, но коррекции дозы при легких и умеренных нарушениях функции почек не требуется. При проведении гемодиализа элиминация не изменяется.

### Показания

- Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий, особенно при ортопедических и общехирургических операциях.
- Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме.
- Лечение тромбоза глубоких вен в сочетании с тромбозом легочной артерии или без нее.
- Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q (в сочетании с аспирином).
- Профилактика образования тромба в экстракорпоральном кровотоке при проведении гемодиализа.

### Способ применения и дозы

П/к в положении лежа в передне- или заднелатеральную область брюшной стенки на уровне

пояса. Перед инъекцией не выпускать пузырек воздуха, вводить иглу строго вертикально в складку кожи, зажатую между пальцами, складку сразу не расправлять, место инъекции не растирать.

**Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q:** по 1 мг/кг массы тела больного каждые 12 ч. Лечение продолжается от 2 до 8 дней до стабилизации клинического состояния. Клексан назначается совместно с аспирином (внутрь 100—325 мг/сут). По соответствующим показаниям вводится болюсно в/в в соответствующей показанию дозе.

**Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий:** пациентам с умеренным риском — по 20—40 мг (0,2—0,4 мл) 1 р/сут, 1-ю дозу за 2 ч до операции, затем в течение 7 дней (пока существует риск тромбоэмболических осложнений); с высоким риском — по 40 мг (0,4 мл) 1 р/сут, 1-ю дозу — за 12 ч до операции, затем в течение как минимум 10 дней или пока существует угроза тромбоэмболических осложнений.

**Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме:** по 40 мг (0,4 мл) 1 р/сут в течение 6—14 дней.

**Лечение тромбозов глубоких вен:** 1 мг/кг каждые 12 ч или 1,5 мг/кг 1 р/сут в течение 10 дней. Одновременно начинают лечение пероральными антикоагулянтами. Клексан применяют до тех пор, пока не будет достигнут ожидаемый от них эффект (международное нормализованное отношение от 2 до 3).

**Профилактика коагуляции в системе экстракорпоральной циркуляции при проведении гемодиализа:** Клексан вводится в артериальную линию в начале гемодиализа в дозе 1 мг/кг при 4-часовой процедуре. Доза для больных с высоким риском кровотечения 0,5 мг/кг при двойном доступе к сосудам или 0,75 мг/кг при одинарном доступе (при отложении фибриновых колец, например, при более длительной процедуре можно ввести дополнительно 0,5—1 мг/кг).

### Противопоказания

- Аллергические реакции на эноксапарин, гепарин или его производные, включая другие низкомолекулярные гепарины.
- Состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения, включая

В шприце	Предварительно заполненные шприцы				
	20 мг	40 мг	60 мг	80 мг	100 мг
Эноксапарин натрия	20 мг	40 мг	60 мг	80 мг	100 мг
Анти-Ха МЕ	2000	4000	6000	8000	10 000
Вода для инъекций	0,2 мл	0,4 мл	0,6 мл	0,8 мл	1 мл

недавно перенесенный геморрагический инсульт.

### Предостережения, контроль терапии

- Во избежание геморрагий в месте введения следует вводить, строго следуя инструкции. Не вводить в/м!
- Как и при применении других антикоагулянтов, описаны редкие случаи гематомы спинного мозга при использовании Клексана на фоне спинальной/эпидуральной анестезии с развитием стойкого или необратимого паралича. Риск этого редкого осложнения может быть выше при использовании проникающих эпидуральных катетеров после операции.
- С осторожностью назначают Клексан при гепарин-индуцированной тромбоцитопении в анамнезе.
- При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу Клексана рассчитывают индивидуально.
- Безопасность и эффективность применения Клексана у детей не установлена.
- Учитывая недостаточную изученность применения Клексана у беременных женщин, его следует назначать во время беременности только по строгим показаниям.

### С осторожностью назначать при:

- гипокоагуляции;
- пептических язвах в анамнезе;
- недавнем ишемическом инсульте;
- неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии;
- диабетической ретинопатии;
- недавних неврологических или офтальмологических операций;
- сопутствующем приеме средств, воздействующих на гемостаз;
- тяжелых заболеваниях печени.

### Побочные эффекты

#### Со стороны системы крови:

- геморагии (редко);
- умеренная транзиторная асимптоматическая тромбоцитопения (первые дни лечения);
- асимптоматическое и обратимое увеличение числа тромбоцитов.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- повышение уровня ферментов печени (симптоматическое и обратимое).

#### Местные реакции:

- покраснение в месте инъекции;
- гематомы;
- плотные воспалительные узлы (редко, рассасываются через несколько дней, прекращения лечения не требуется);
- некрозы в месте введения (исключительно редко, следует немедленно отменить Клексан).

#### Аллергические реакции:

- иммуно-аллергическая тромбоцитопения (редко);

- кожные или системные аллергические реакции (редко).


### Взаимодействие

Клексан нельзя смешивать с другими ЛС!

Перед назначением Клексана рекомендовано отменить прием средств, влияющих на гемостаз: НПВС, декстран 40, тиклопидин, клопидогрель, системные глюкокортикоиды, тромболитики и другие антикоагулянты, другие антиагреганты (включая ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa), за исключением тех случаев, когда их применение необходимо.

### Регистрационное удостоверение:

П № 014462/01-2002 от 16.10.2002

 <b>Клеримед (Klerimed)</b> Медокеми Лтд (Кипр)
Кларитромицин (Clarithromycin) Макролиды (антимикробные средства)

### Форма выпуска

Табл., п.о., 250 и 500 мг, № 14

### Основные эффекты

Активен в отношении внутриклеточных (*M. pneumoniae*, *U. urealyticum*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *L. pneumophila*, *M. avium*), грамположительных (*Staphylococcus* spp., *S. Pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*) и грамтрицательных (*Listeria monocytogenes*, *Campylobacter*, *H. pylori*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis* и *N. gonorrhoeae*) микроорганизмов, некоторых анаэробов (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium perfringens*, *Bacterioides melaninogenicus*).

### Показания

- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (тонзиллофарингит, синусит, отит, бронхит, внебольничная пневмония).
- Инфекции мягких тканей и кожи.
- Урогенитальные инфекции (уретрит, хламидиоз, микоплазмоз, гинекологические инфекции).
- Хеликобактерная инфекция у больных с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки.
- Инфекции полости рта.

### Способ применения и дозы

Применяется **внутри** независимо от приема пищи. Для **взрослых** средняя доза составляет 250 мг 2 р/день в течение 5—7 дней (при уро-

генитальном хламидиозе — 10—14 дней). Возможно назначение всей суточной дозы в 1 прием. При тяжелых инфекциях доза повышается до 500 мг 2 р/день и применяется до 14 дней.

**При туберкулезе**, вызванном атипичными микобактериями (*M. avium*), назначается по 500—1000 мг 2 р/день (до 2 г), длительность лечения — до 6 месяцев.

**Детям от 12 лет и старше** назначается так же, как и взрослым больным.

**При почечной или печеночной недостаточности** коррекция режима дозирования обычно не требуется.

**При клиренсе креатинина** менее 30 мл/мин — 250 мг 1—2 р/сут.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кларитромицину.
- Тяжелая печеночная и почечная недостаточность.
- Кормление грудью.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- диарея;
- боль в животе.

#### Аллергические реакции (возникают редко):

- сыпь;
- крапивница.

#### Регистрационное удостоверение:

**П № 014921/01-2003 от 17.04.2003** (табл., п.о., 250 и 500 мг, блистеры)



## Климара (Climara)

Шеринг АГ, произведено Шеринг  
ГмбХ и Ко. Продукционс КГ  
(Германия)

Эстрадиол (Estradiol)  
Противоклимактерические средства  
(эстрогены)

### Форма выпуска

*Трансдермальная терапевтическая система (пластырь, обеспечивающий ежесуточное поступление 17 бета-эстрадиола в дозе 50 мкг). В картонной пачке 4 пластыря в индивидуальной упаковке*

### Механизм действия

Восполняет дефицит эстрадиола, предупреждает или облегчает климактерические симптомы. Эстрадиол через кожу поступает в кровоток, оказывает системные эффекты.

### Показания

- Заместительная гормональная терапия:
  - при естественной менопаузе;
  - при хирургическом удалении яичников.
- Профилактика постменопаузального остеопороза.

### Способ применения и дозы

**Накожно:** пластырь прикрепляется к чистой, сухой и неповрежденной коже. Не наклеивать на молочные железы. Место аппликации должно меняться каждую неделю.

Климара обычно используется без перерыва, но возможен циклический режим: еженедельно в течение 3 недель, а затем — 7-дневный перерыв.

У женщин с интактной (сохраненной) маткой при использовании Климары требуется дополнительное назначение гестагена в циклическом или непрерывном режиме.

### Противопоказания

- Беременность или кормление грудью.
- Кровотечение из половых путей, причина которого неясна.
- Рак молочной железы или подозрение на него.
- Гормонозависимые злокачественные новообразования, предраковые состояния или подозрение на них.
- Опухоль печени (в т.ч. в анамнезе).
- Обострение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболические заболевания, включая острый артериальный тромбоз или тромбоэмболию (в т.ч. в анамнезе).
- Повышенная чувствительность к компонентам Климары.
- Прекратить применение Климары следует при:
  - ухудшении ранее имевшейся мигрени или первом ее приступе;
  - желтухе;
  - внезапных нарушениях зрения или слуха;
  - флебите.

### Предостережения, контроль терапии

- При сохраненной матке одновременно назначают гестаген в циклическом или непрерывном режиме.
- До начала применения и в процессе необходимы гинекологические обследования.
- Риск побочных эффектов повышается с возрастом и в случае:
  - тромбоза (у пациентки или ее ближайших родственников);
  - варикозного расширения вен;
  - избыточной массы тела;
  - длительном применении Климары.
- Необходимо информировать врачей, в т.ч. стоматологов, о применении Климары.

### С осторожностью назначать при:

- артериальной гипертензии;
- нарушении функции печени;

- эндометриозе;
- миоме матки;
- сахарном диабете.

### Побочные эффекты

- Раздражение кожи в месте аппликации.

### Со стороны половых органов:

- прорывное кровотечение и мажущие выделения;
- увеличение размера лейомиомы матки;
- изменение количества влагалищной секреции;
- гиперплазия эндометрия (при назначении без гестагенов);
- болезненность и/или увеличение молочных желез.

### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- боль в эпигастральной области;
- метеоризм;
- холестатическая желтуха;
- холелитиаз.

### Со стороны центральной нервной системы:

- головная боль;
- мигрень;
- головокружение;
- депрессия.

### Другие эффекты:

- изменение массы тела;
- ухудшение течения порфирии;
- отеки;
- изменение либидо;
- мышечные судороги;
- нарушение зрения;
- повышение АД;
- тромбоэмболия;
- снижение толерантности к углеводам;
- аллергический контактный дерматит;
- зуд и генерализованная экзантема;
- хлоазма;
- меланодермия.

### Передозировка

При аппликации маловероятна. При случайной — удалить пластырь и обследовать.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Пероральные контрацептивы	Нельзя совмещать с Климарой
Гидантоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин	Снижают эффективность Климары
Алкоголь	Повышение уровня циркулирующего эстрадиола

### Регистрационное удостоверение:

П № 015577/01 от 31.05.2004



## Климен (Climen)

Шеринг СА (Франция), дочернее предприятие Шеринг АГ (Германия)

Эстрадиол/ципротерон  
(Estradiol/Cyproterone)  
Противоклимактерические средства  
(эстроген + антиандроген)

### Форма выпуска и состав

Драже № 21 в блистере с календарной шкалой (в картонной коробке 1 блистер)

Содержит:

11 драже белого цвета: эстрадиола валерат 2 мг;

10 драже розового цвета: эстрадиола валерат 2 мг, ципротерона ацетат 1 мг

### Основные эффекты

Климен — ЛС для заместительной гормональной терапии:

- восполняет дефицит эстрогенов, устраняет его симптомы;
- не подавляет овуляцию и не влияет на синтез гормонов;
- эффективен при акне, себорее, алопеции;
- предупреждает развитие гиперплазии и рака эндометрия;
- устанавливает менструальный цикл;
- снижает риск переломов костей.

### Показания

- Заместительная гормональная терапия при климактерических расстройствах, инволюционных изменениях кожи и мочеполового тракта, депрессивных состояниях в климактерическом периоде, симптомах дефицита эстрогенов вследствие естественной менопаузы или гипогонадизма, стерилизации или первичной дисфункции яичников у женщин с неудаленной маткой.
- Профилактика постменопаузального остеопороза.
- Нерегулярные менструальные циклы.
- Аменорея.

### Способ применения и дозы

Ежедневно **внутри** по 1 драже: 11 дней — белый (только с эстрогеном); следующие 10 дней — розовый (с эстрогеном и гестагеном). Затем перерыв 7 дней, во время которого наступает менструальноподобное кровотечение.

Пропущенное драже принимают в первые 12—24 ч после случайного пропуска, при большем интервале возможно вагинальное кровотечение.

Лечение начинают на 5-й день менструации, если они продолжаются; при аменорее, очень

редких менструациях и в постменопаузе — в любое время.

### Противопоказания

- Беременность и лактация.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Рак молочной железы или подозрение на него.
- Гормонозависимые заболевания с угрозой малигнизации, гормонозависимые злокачественные опухоли.
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Тяжелые заболевания печени.
- Острые тромбозы при инфаркте миокарда, инсульте и др.
- Обострение тромбоза глубоких вен, тромбозомболия (в т.ч. в анамнезе).
- Выраженная гипертриглицеридемия.
- Гиперчувствительность к компонентам Климена.

### Побочные эффекты

#### Со стороны половой системы:

- изменения частоты и интенсивности маточных кровотечений;
- прорывные кровотечения;
- межменструальные кровянистые выделения (обычно ослабляющиеся в ходе терапии);
- дисменорея;
- изменения вагинальных выделений;
- симптомы предменструального синдрома;
- болезненность;
- увеличение, доброкачественные новообразования молочных желез.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- диспепсия;
- вздутие живота;
- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- рецидив холестатической желтухи.

#### Со стороны кожи и ее производных:

- кожная сыпь;
- зуд;
- хлоазма;
- узловатая эритема.

#### Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- мигрень;
- головокружение;
- тревожность;
- депрессивные симптомы;
- утомляемость.

#### Другие эффекты:

- учащенное сердцебиение;
- отеки;
- гипертензия;
- венозный тромбоз и тромбозомболия;
- мышечные судороги;
- изменения массы тела;
- изменения либидо;
- нарушения зрения;
- аллергические реакции.

### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, вагинальное кровотечение.

**Лечение:** симптоматическое.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гормональные контрацептивы	Прекратить применение этих средств
Индукторы ферментов печени	Снижение эффективности Климена
Пенициллины и тетрациклины	Снижение уровня эстрадиола в крови
Средства, подвергающиеся конъюгации	Увеличение биодоступности эстрадиола
Противодиабетические средства	Изменение потребности в этих средствах
Алкоголь	Увеличение уровня эстрадиола в крови

### Регистрационное удостоверение:

П № 013533/01 от 17.08.2004



**Климодиен  
(Climodien)**

Шеринг АГ (Германия)

Эстрадиол/диеногест (Estradiol/Dienogest)  
Противоклиматерические средства  
(эстроген + прогестаген)

### Форма выпуска и состав

Табл., п.о., № 28 в блистере с календарной шкалой  
(1 блистер в картонной пачке)  
1 табл. содержит:  
эстрадиол валерат 2 мг, диеногест 2 мг

### Основные эффекты

- Комбинированное ЛС для непрерывной заместительной гормональной терапии в постменопаузе (не менее 1 года после последней менструации):
- восполняет дефицит эстрогенов;
  - устраняет или ослабляет вегетативные и психоэмоциональные симптомы (приливы, повышенная возбудимость и др.);
  - ослабляет или устраняет симптомы инволюции кожи (образование морщин) и слизистых (сухость и раздражение влагалища, боль при коитусе);
  - предупреждает развитие остеопороза;
  - улучшает соотношение ЛПВП/ЛПНП, снижает уровень общего холестерина и риск сердечно-сосудистых заболеваний;
  - предупреждает гиперплазию эндометрия;
  - уменьшает или устраняет менструальноподобные кровотечения;
  - обладает антиандрогенными свойствами.



**Показания**

- Устранение климактерических симптомов у женщин, которые не имели менструаций по крайней мере в течение года.

**Способ применения и дозы**

При применении заместительной гормональной терапии впервые прием Климонорм можно начинать в любое время; при переходе с циклической комбинированной ЗГТ — в конце менструальноподобного кровотечения отмены.

Принимают непрерывно ежедневно в одно и то же время по 1 табл. **внутри**, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. При опоздании в приеме менее 24 ч таблетку принимают как можно скорее, а следующую — в обычное время. При пропуске нескольких дней возможны нерегулярные маточные кровотечения.

**Противопоказания**

- Беременность и лактация.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Рак молочной железы или подозрение на него.
- Другие гормонозависимые новообразования или подозрение на них.
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Тяжелые заболевания печени.
- Обострение тромбоза глубоких вен, тромбозомболии (в т.ч. в анамнезе).
- Выраженная гипертриглицеридемия.
- Гиперчувствительность к компонентам Климонорм.

**Побочные эффекты**

- Вначале иногда наблюдаются и исчезают в ходе лечения вагинальные прорывные кровотечения или мажущие выделения, болезненность, увеличение молочных желез, головная боль.
- В более 1% и менее 10% случаев возникают некоторые нежелательные явления, которые могут быть следствием как проводимой терапии, так и климакса.

**Со стороны половой системы:**

- прорывные кровотечения;
- болезненность молочных желез;
- утолщение эндометрия;
- вульвовагиниты.

**Со стороны центральной нервной системы:**

- головная боль;
- мигрень;
- головокружения;
- повышенная утомляемость;
- снижение настроения.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- артериальная гипертензия, усугубление уже имеющейся;
- тромбозы вен (редко).

**Со стороны пищеварительной системы:**

- метеоризм;

- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- повышение уровня гамма-глутамиламино-трансферазы.

**Со стороны кожи и ее производных:**

- повышенная потливость;
- экзантема;
- экзема;
- акнеформный дерматит;
- выпадение волос.

**Другие эффекты:**

- изменения массы тела;
- приливы;
- кандидоз.

**Передозировка**

**Симптомы:** тошнота, рвота или нерегулярные маточные кровотечения.

**Лечение:** симптоматическое.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Индукторы ферментов печени	Снижение эффективности Климонорм
Пенициллины, тетрациклины	Снижение уровня эстрадиола
Средства, подвергающиеся конъюгации	Увеличение биодоступности эстрадиола
Алкоголь	Влияние на ее эффективность ЗГТ
Противозачаточные средства	Несовместимость

**Регистрационное удостоверение:**

**П № 013505/01-2001 от 21.11.2001**

**Климонорм  
(Klimonorm)**

Йенафарм ГмбХ и Ко. КГ, компания группы Шеринг (Германия)

Эстрадиол/левоноргестрел  
(Estradiol/Levonorgestrel)  
Противоклимактерические средства  
(эстроген + прогестаген)

**Форма выпуска и состав**

*Драже*

21 драже в блистере с календарной шкалой (в картонной коробке 1 блистер):

9 драже желтого цвета: эстрадиола валерат 2 мг;

12 драже коричневого цвета: эстрадиола валерат 2 мг, левоноргестрел 0,15 мг



### Основные эффекты

Климонорм — ЛС для заместительной гормональной терапии:

- восполняет дефицит эстрогенов, устраняя его симптомы;
- снижает риск переломов костей;
- замедляет образование морщин;
- предупреждает развитие гиперплазии и рака эндометрия;
- снижает риск рака толстой кишки;
- регулирует менструальный цикл;
- у женщин в менопаузе.

### Показания

- ЗГТ при климактерических расстройствах, инволюционных изменениях кожи и мочеполового тракта, депрессивных состояниях в климактерическом периоде, симптомах дефицита эстрогенов вследствие естественной менопаузы или гипогонадизма, стерилизации или первичной дисфункции яичников у женщин с неудаленной маткой.
- Профилактика постменопаузального остеопороза.
- Нерегулярные менструальные циклы.
- Первичная или вторичная аменорея.

### Способ применения и дозы

Принимают **внутрь**, драже проглатывают целиком, запивая небольшим количеством воды, ежедневно в одно и то же время, циклично: 9 дней — по 1 желтому драже, содержащему только эстрадиол; затем 12 дней — коричневые драже, содержащие эстрадиол и левоноргестрел. Прием возобновляют через 7 дней, в течение которых наступает менструальноподобное кровотечение.

Пропущенное драже принимают в первые 12—24 ч после случайного пропуска, при увеличении интервала возможно вагинальное кровотечение.

Лечение начинают на 5-й день менструации; при аменорее, очень редких менструациях — в любое время.

### Противопоказания

- Беременность и лактация.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Рак молочной железы или подозрение на него.
- Гормонозависимая злокачественная опухоль или подозрение на нее.
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Тяжелые заболевания печени.
- Острые тромбозы при инфаркте миокарда, инсульте и др.
- Обострение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболия (в т.ч. в анамнезе).
- Выраженная гипертриглицеридемия.
- Гиперчувствительность к Климонорму.

### Побочные эффекты

#### Со стороны половой системы:

- изменения частоты и интенсивности маточных кровотечений;

- прорывные кровотечения;
- межменструальные кровянистые выделения (обычно ослабляющиеся в ходе терапии);
- дисменорея, изменения вагинальных выделений;
- симптомы предменструального синдрома;
- болезненность, увеличение молочных желез.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- диспепсия;
- вздутие живота;
- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- рецидив холестатической желтухи.

#### Со стороны кожи и ее производных:

- кожная сыпь;
- зуд;
- хлоазма;
- узловатая эритема.

#### Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- мигрень;
- головокружение;
- тревожность;
- депрессивные симптомы;
- утомляемость.

#### Другие эффекты:

- учащенное сердцебиение;
- отеки;
- гипертензия;
- венозный тромбоз и тромбоэмболия;
- мышечные судороги;
- изменения массы тела;
- изменения либидо;
- нарушения зрения;
- аллергические реакции.

### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, вагинальное кровотечение.

**Лечение:** симптоматическое.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гормональные контрацептивы	Прекратить применение этих средств
Индукторы ферментов печени	Снижение эффективности Климонорма
Пенициллины и тетрациклины	Снижение уровня эстрадиола в крови
Средства, подвергающиеся конъюгации	Увеличение биодоступности эстрадиола
Противодиабетические средства	Изменение потребности в этих средствах
Алкоголь	Увеличение уровня эстрадиола в крови

### Регистрационное удостоверение:

П-8-242 № 008823 от 02.12.2004

## Клиндацин (Clindacin)

ОАО «Химфармкомбинат «Акрихин»  
(Россия)

Клиндамицин (Clindamycin)  
Антибиотик группы линкозамидов

### Форма выпуска

Крем ваг. 2%, туба алюм. 20 г

### Механизм действия

Антибиотик группы линкозамидов для вагинального применения. Механизм действия связан с нарушением внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке на уровне 50S-субъединицы рибосом.

Клиндамицин обладает широким спектром действия, оказывает бактериостатическое действие, в более высоких концентрациях в отношении некоторых микроорганизмов — бактерицидное.

Активен в отношении микроорганизмов, вызывающих бактериальные вагинозы: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus* spp.

К клиндамицину не чувствительны *Trichomonas vaginalis* и *Candida albicans*.

### Показания

- Бактериальный вагиноз.

### Способ применения и дозы

Разовая доза — 5 г крема (соответствует 1 полному аппликатору или 100 мг клиндамицина фосфата), которые с помощью аппликатора вводятся интравагинально на ночь в течение 3—7 дней.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к клиндамицину или линкомицину.

### Предостережения, контроль терапии

- Клинических исследований по применению клиндамицина у женщин в I триместре беременности не проводилось, поэтому применение его возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает риск для плода.
- Применение во II и III триместрах беременности возможно, т.к. не обнаружено какого-либо неблагоприятного влияния на плод.
- Известно, выделяется ли клиндамицин с молоком матери при интравагинальном применении, поэтому следует сопоставить пользу от применения клиндамицина в период грудного вскармливания и возможный риск для младенца.

### Взаимодействие

Между клиндамицином и эритромицином отмечено антагонистическое взаимодействие.

Регистрационное удостоверение:  
№ 000956/01-2002 от 04.01.2002

## Компливит «Мама» для беременных и кормящих женщин (Complivitum Mama)

ОАО «УфаВИТА» (Россия), входит  
в группу компаний «Фармстандарт»

Поливитаминовые средства + мультивитамины

### Форма выпуска и состав

Табл., п.о.

1 табл. содержит:

активные вещества: ретинола ацетат 0,5675 мг (1650 МЕ),  $\alpha$ -токоферола ацетат 20 мг, тиамин гидрохлорид 2 мг, рибофлавин 2 мг, пиридоксин гидрохлорид 5 мг, аскорбиновая кислота 100 мг, никотинамид 20 мг, фолиевая кислота 0,4 мг, кальция пантотенат 10 мг, цианокобаламин 5 мкг, эргокальциферол 6,25 мкг (250 МЕ), фосфор (в виде кальция фосфата дигидрата) 19 мг, железо (в виде железа сульфата гидрата) 10 мг, марганец (в виде марганца сульфата гидрата) 2,5 мг, медь (в виде меди сульфата пентагидрата) 2 мг, цинк (в виде цинка сульфата) 10 мг, кальций (в виде кальция фосфата дигидрата) 25 мг, магний (в виде магния карбоната) 25 мг;

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, тальк, крахмал картофельный, лимонная кислота, повидон, кальция стеарат, кислота стеариновая, желатин, сахароза, гидроксипропилцеллюлоза, полиэтиленоксид 4000, титана диоксид, краситель кислотный красный, краситель Е-104, тропеолин О

### Основные эффекты

- Комбинированное поливитаминовое ЛС с микро- и макроэлементами, действие которого обусловлено эффектами входящих в его состав компонентов.

### Показания

- Профилактика и лечение гиповитаминоза и дефицита минеральных веществ в период подготовки к беременности, во время беременности и грудного вскармливания.

### Способ применения и дозы

Внутри, по 1 табл. после завтрака, запивая жидкостью. Длительность приема определяется индивидуально.

### Противопоказания


- Повышенная чувствительность к компонентам ЛС.
- Детский возраст.
- Гипервитаминоз А.
- Повышенное содержание кальция и железа в организме.
- Мочекаменная болезнь.
- Пернициозная В<sub>12</sub>-дефицитная анемия.

### Побочные эффекты

- Возможны аллергические реакции.

### Регистрационное удостоверение:

Р № 002958/01-2003 от 04.11.2003



**Кондилин**  
**(Condylin)**

**Яманучи Юроп Б.В. (Нидерланды)**

---

Пододифиллотоксин (Podophyllotoxin)  
Дерматотропные средства, противоопухолевые  
средства растительного происхождения

### Форма выпуска

Р-р  $\delta$ /нар. прим. 0,5% с аппликаторами

### Основные эффекты

- Обладает местным цитостатическим и мумифицирующим эффектами.

### Фармакокинетика

При применении 0,1 мл (кондиломы площадью более 4 см<sup>2</sup>) C<sub>max</sub> достигается через 1—2 ч, T<sub>1/2</sub> — 1—4,5 ч. При применении 0,15 мл наблюдается более замедленное выведение ЛС.

Случаев кумуляции не описано.

### Показания

- Местное лечение остроконечных кондилом.

### Способ применения и дозы

Кондилин наносят с осторожностью с помощью аппликатора только на кондиломы 2 р/сут в течение 3 дней, далее делается 4-дневный перерыв; возможен повторный 3-дневный курс лечения. Общая продолжительность терапии не более 5 недель.

### Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Детский возраст (до 12 лет).
- Применение других ЛС, содержащих подофиллотоксин.
- Повышенная чувствительность к компонентам Кондилина.

### Предостережения, контроль терапии

- Перед применением Кондилина следует вымыть пораженные участки с мылом и хорошо просушить.
- Раздражение и изъязвление при попадании Кондилина на здоровые участки кожи и слизистых можно предотвратить при помощи защитных мазей, кремов и т.д. При развитии отека и баланопостита возможно применение противовоспалительных ЛС.
- При попадании Кондилина в глаза необходимо их срочно промыть большим количеством воды.
- Нанесение Кондилина на поверхность более 10 см<sup>2</sup> может привести к реакциям, связанным с резорбтивным действием.
- При случайном приеме внутрь необходимо промыть желудок, контролировать электролитный, газовый баланс, картину периферической крови, функциональное состояние печени.
- Во время лечения следует исключить половые контакты либо использовать барьерные контрацептивы.

### Побочные эффекты

**Местные реакции:** возможно покраснение, незначительная боль, изъязвления кондиломы. При наличии больших кондилом в препуциальной области возможны отек и баланопостит.

### Передозировка

При местном применении больших доз Кондилина его следует смыть мылом и водой.

### Взаимодействие

Следует избегать совместного применения с другими ЛС, содержащими подофиллотоксин.

### Регистрационное удостоверение:

П № 013828/01-2002 от 14.03.2002

## Л

## Ливарол (Livarol)

ОАО «Нижфарм» (Россия)

Кетоконазол (Ketoconazole)  
Противогрибковые средства

### Форма выпуска и состав

Супп. ваг.

1 супп. содержит:

активное вещество: кетоконазол 0,4 г;

основа: полиэтиленоксид 1500, полиэтиленоксид 400

### Механизм действия

Оказывает фунгицидное и фунгистатическое действие в отношении дерматофитов (*Trichophyton* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* spp.) и дрожжей (*Pityrosporum* spp., *Candida* spp., включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*). Механизм действия заключается в угнетении биосинтеза эргостерола и изменении липидного состава мембраны грибов.

Активен в отношении стафилококков и стрептококков.

### Фармакокинетика

При интравагинальном введении свечей всасывание минимально (менее 1%).

### Показания

- Лечение острого и хронического рецидивирующего вагинального кандидоза.
- Профилактика возникновения грибковых инфекций влагалища при пониженной резистентности организма и на фоне лечения антибактериальными средствами и другими ЛС, нарушающими нормальную микрофлору влагалища.

### Способ применения и дозы

Предварительно освободив суппозиторий от контурной упаковки, вводят его глубоко во влагалище в положении лежа на спине по 1 суппозиторию в сутки в течение 3—5 дней в зависимости от течения заболевания, при необходимости курс лечения повторяют до выздоровления.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам Ливарола.

### С осторожностью применять:

- при беременности и лактации (при решении вопроса о назначении Ливарола беременным и кормящим грудью женщинам, как и всегда в этих ситуациях, следует тщательно взвешивать соотношение польза/риск).

### Побочные эффекты

- Как правило, Ливарол переносится хорошо. Очень редко возможно возникновение аллергических реакций (зуд, жжение) в месте введения.

### Регистрационное удостоверение:

Р № 002290/01-2003 от 11.04.2003

## Линдинет 20 (Lindynette 20)

Гедеон Рихтер А.О. (Венгрия)

Этинилэстрадиол/гестоден  
(Ethinylestradiol/Gestodene)  
Эстрогены, гестагены; их гомологи  
и антагонисты

### Форма выпуска и состав

Табл., п.о.

1 табл. содержит:

активные вещества: этинилэстрадиол 20 мкг, гестоден 75 мкг;

вспомогательные вещества: натрия кальция эдетат, магния стеарат, кремний коллоидный безводный, повидон, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат;

состав оболочки: Д + С Желтый № 10 СІ 47005 (Е-104), повидон, титана диоксид СІ 7791 (Е-171), макрогол 6000, тальк, кальция карбонат, сахароза

### Механизм действия

Монофазное гестаген-эстрогенное контрацептивное средство. Угнетает секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, тормозит созревание фолликулов и препятствует процессу овуляции. Повышает вязкость цервикальной слизи, что затрудняет проникновение сперматозоидов в матку.

Линдинет 20, помимо предупреждения беременности, оказывает положительное влияние на менструальный цикл (при его нарушении): месячный цикл становится регулярным, снижается объем кровопотери во время менструации и частота развития железодефицитной анемии, снижается частота дисменореи, снижается частота появления функциональных овариальных кист, снижается частота внематочной беременности.

При применении Линдинета 20 снижается частота появления фиброаденом и фиброзных кист в молочных железах, воспалительных заболеваний органов малого таза и рака эндометрия. Улучшается состояние кожи при угревой сыпи.

### Фармакокинетика

**Гестоден** после приема внутрь быстро и практически на 100% всасывается их ЖКТ. После однократного приема  $C_{\max}$  отмечается через 1 ч и составляет 2—4 нг/мл. Биодоступность — около 99%.

Гестоден связывается с альбуминами и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). 1—2% находится в плазме в свободной форме, 50—75% специфически связывается с ГСПГ. Повышение уровня ГСПГ в крови, вызванное этинилэстрадиолом, влияет на уровень гестодена: растет фракция, связанная с ГСПГ, и снижается фракция, связанная с альбуминами. Средний  $V_d$  — 0,7—1,4 л/кг.

Гестоден биотрансформируется в печени. Средние значения клиренса составляют 0,8—1 мл/мин/кг. Уровень гестодена в сыворотке крови снижается двухфазно.  $T_{1/2}$  в конечной фазе — 12—20 ч. Гестоден выводится только в форме метаболитов, 60% — с мочой, 40% — с калом.

**Этинилэстрадиол** после приема внутрь всасывается быстро и практически полностью. Средняя  $C_{\max}$  в сыворотке крови достигается через 1—2 ч после приема и составляет 30—80 нг/мл. Биодоступность из-за пресистемной конъюгации и первичного метаболизма около 60%.

Полностью (около 98,5%), но неспецифически связывается с альбуминами и индуцирует повышение уровня ГСПГ в сыворотке крови. Средний  $V_d$  — 5—18 л/кг.

$C_{ss}$  устанавливается к 3—4-му дню приема Линдинета 20, и она на 20% выше, чем после однократного приема.

Подвергается ароматическому гидроксильрованию с образованием гидроксильрованных и метилированных метаболитов, которые присутствуют в форме свободных метаболитов или в форме конъюгатов (глюкуронидов и сульфатов). Метаболический клиренс из плазмы крови составляет около 5—13 мл.

Концентрация в сыворотке крови снижается двухфазно.  $T_{1/2}$  второй фазы — около 16—24 ч. Этинилэстрадиол выделяется только в форме метаболитов, в соотношении 2:3 с мочой и желчью.

### Показания

- Контрацепция.

### Способ применения и дозы

Следует принимать по 1 табл. в сутки (по возможности в одно и то же время суток) в течение 21 дня, после чего следует 7-дневный перерыв. Во время 7-дневного перерыва появляется менструальноподобное кровотечение. После 7-дневного перерыва независимо от того, закончилось кровотечение или только начинается, продолжают прием ЛС из следующей упаковки. Таким образом, 3 недели — прием драже, 1 неделя — перерыв. Прием Линдинета 20 из каждой новой упаковки начинают в один и тот же день недели. Первый прием Линдинета 20 надо начинать с первого дня менструального цикла.

**После аборта в I триместре беременности** можно начинать прием Линдинета 20 сразу же после операции. В этом случае нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции.

**После родов** прием Линдинета 20 можно начинать через 21—28 суток после родов или аборта. В этих случаях в первые 7 суток необходимо применять дополнительные методы контрацепции. Если после родов или аборта уже имелся сексуальный контакт, тогда перед началом приема ЛС следует исключить беременность или отложить начало приема до первой менструации.

При пропуске приема таблетки пропущенную таблетку надо принять как можно быстрее. Если интервал в приеме таблеток составил менее 36 ч, то эффективность Линдинета 20 не снизится, и в этом случае нет необходимости в применении дополнительного метода контрацепции. Остальные таблетки надо принимать в обычное время. Если интервал составил больше 36 ч, то эффективность Линдинета 20 может снизиться. В этом случае женщина должна принять пропущенную таблетку, а следующие таблетки она должна принимать в нормальном режиме. В этом случае в следующие 7 суток необходимо применять дополнительные методы контрацепции. Если в упаковке осталось менее 7 табл., прием Линдинета 20 из следующей упаковки следует начинать без перерыва. В этом случае менструальноподобное кровотечение не происходит до завершения приема ЛС из второй упаковки, но могут появляться мажущие или прорывные кровотечения.

Если менструальноподобное кровотечение не наступает после завершения приема Линдинета 20 из второй упаковки, то перед продолжением приема ЛС следует исключить беременность.

Если в течение 3—4 ч после приема Линдинета 20 начинается рвота и/или диарея, возможно снижение контрацептивного эффекта. Если симптомы прекратились в течение 12 ч, то надо принять еще 1 табл. дополнительно. После этого следует продолжать прием таблеток обычным образом. Если симптомы продолжаются больше 12 ч, то необ-

ходимо использовать дополнительные методы контрацепции в последующие 7 суток.

**Для задержки менструации** прием Линдинета 20 надо продолжать из новой упаковки без 7-дневного перерыва. Менструацию можно задерживать так долго, как это необходимо, до конца приема последней таблетки из второй упаковки. При задержке менструации могут появляться прорывные или мажущие кровотечения. Регулярный прием Линдинета 20 можно восстановить после обычного 7-дневного перерыва.

Таблетки следует принимать **внутри**, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, независимо от приема пищи.

### Противопоказания

- Заболевания или выраженные нарушения функции печени.
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Тромбозы и тромбоэмболии (в т.ч. в анамнезе).
- Инфаркт миокарда (в т.ч. в анамнезе).
- Сердечная недостаточность.
- Цереброваскулярные нарушения (в т.ч. в анамнезе).
- Состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия).
- Коагулопатия.
- Серповидно-клеточная анемия.
- Эстрогенозависимые опухоли, в т.ч. опухоли молочной железы или эндометрия (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет, осложненный микроангиопатиями.
- Маточные кровотечения неясной этиологии.
- Идиопатическая желтуха и зуд во время беременности.
- Наличие в анамнезе герпеса гениталий.
- Отосклероз с ухудшением состояния во время предыдущей беременности.
- Беременность.
- Повышенная чувствительность к компонентам Линдинета 20.

### Предостережения, контроль терапии

- Курение в период применения гормональных контрацептивов увеличивает риск развития кардиоваскулярных осложнений. Этот риск возрастает с возрастом (старше 35 лет). Поэтому женщинам, принимающим Линдинет 20, рекомендуют прекратить курение или снизить количество выкуриваемых сигарет. Применение Линдинета 20 увеличивает риск развития цереброваскулярных заболеваний.
- Женщинам, имеющим в анамнезе артериальную гипертензию или заболевания почек, в период приема Линдинета 20 необходимо тщательно контролировать АД, и, если отмечается значительное повышение АД, прием ЛС следует прекратить. У большинства пациенток с прекращением приема Линдинета 20 АД возвращается к норме.

- Риск развития венозных тромбоэмболических заболеваний (ВТЗ) у женщин, принимающих пероральные гормональные контрацептивы, выше, чем у не принимающих. Однако этот риск менее значителен, чем риск ВТЗ беременных. Из 100 000 беременных женщин приблизительно у 60 наблюдается ВТЗ, в то время как частота появления ВТЗ среди женщин, принимающих гестоден в комбинации, составляет около 30—40 случаев из 100 000 женщин в год.
- Риск появления артериальных или венозных тромбоэмболических заболеваний увеличивают следующие факторы: возраст старше 35 лет, курение, положительный семейный анамнез по ВТЗ, ожирение (индекс массы тела выше 30 кг/м<sup>2</sup>), нарушение жирового обмена, артериальная гипертензия, заболевания клапанов сердца, фибрилляция предсердий, длительная иммобилизация, тяжелая операция, операция на ногах, тяжелая травма.
- В связи с тем что риск тромбоэмболических заболеваний растет в послеоперационном периоде, необходимо прекратить прием Линдинета 20 за 4 недели до запланированной операции и возобновить прием через 1 неделю после активизации пациентки.
- При появлении мигрени, ухудшении течения мигрени или при появлении постоянной или непривычно сильной головной боли прием Линдинета 20 надо прекратить.
- Прием Линдинета 20 надо немедленно прекратить при появлении генерализованного зуда или при появлении эпилептического припадка.
- На фоне приема гормональных контрацептивов может наблюдаться снижение толерантности к углеводам.
- В некоторых случаях при применении гормональных контрацептивов было обнаружено повышение уровня триглицеридов в крови. Ряд гестагенов снижает концентрацию ЛПВП в плазме крови. В связи с тем что эстроген повышает концентрацию ЛПВП в плазме крови, влияние пероральных противозачаточных средств на обмен липидов зависит от равновесия эстрогена и гестагена и от дозы и формы гестагена.
- У женщин с наследственной гиперлипидемией, принимающих ЛС с эстрогеном, было обнаружено увеличение триглицеридов в плазме крови.
- При применении Линдинета 20, особенно в первые 3 месяца приема, могут появляться менструальноподобные (мажущие или прорывные) кровотечения. Если кровотечение сохраняется более длительно или появляется после того, как сформировались регулярные циклы, следует исключить беременность и злокачественные новообразования.
- В отдельных случаях менструальноподобное кровотечение в течение 7-дневного интервала не появляется. Если перед этим был нарушен режим приема ЛС или если кровотечение отсутствует после приема второй упаковки, до про-

должения курса приема Линдинета 20 надо исключить беременность.

- Перед началом применения Линдинета 20 следует собрать подробный семейный и личный анамнез, провести общемедицинский и гинекологический осмотр (измерение АД, исследование молочных желез, исследование органов малого таза, цитологическое исследование мазка), а также необходимые лабораторные исследования (функциональные показатели печени, почек, надпочечников, щитовидной железы, показатели свертывания крови и фибринолитических факторов, уровни липопротеинов и транспортных протеинов).
- Пациентку следует предупредить, что применение Линдинета 20 не защищает ее от инфекций, передающихся половым путем, в частности от СПИДа.
- При остром или хроническом нарушении функции печени следует прекратить прием Линдинета 20 до нормализации показателей функции печени.
- В случае появления депрессии при приеме Линдинета 20 целесообразно отменить его и временно перейти на другой метод контрацепции для уточнения связи между развитием депрессии и приемом ЛС. Назначение Линдинета 20 пациенткам, имевшим депрессию в анамнезе, возможно только под тщательным наблюдением, при появлении признаков депрессии ЛС следует отменить.
- При применении пероральных контрацептивов концентрация фолиевой кислоты в крови может снизиться. Это имеет клиническое значение только в случае наступления беременности через короткий промежуток времени после завершения курса приема перорального контрацептива.
- Под действием пероральных контрацептивов некоторые лабораторные показатели (функциональные показатели печени, почек, надпочечников, щитовидной железы, показатели свертывания крови и фибринолитических факторов, уровни липопротеинов и транспортных протеинов) могут изменяться.
- При необходимости назначения Линдинета 20 в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. Активные вещества ЛС в небольших количествах выделяются с грудным молоком.

**С особой осторожностью назначать при:**

- наличии случаев заболевания раком молочной железы в семейном анамнезе;
- хореи беременных (предшествующее назначение может ухудшать течение хореи беременных);
- сахарном диабете;
- эпилепсии;
- заболеваниях желчного пузыря, особенно желчнокаменной болезни (в т.ч. в анамнезе);
- печеночной недостаточности;
- холестатической желтухе (в т.ч. беременных в анамнезе);
- артериальной гипертензии;

- длительной иммобилизации;
- больших хирургических вмешательствах;
- депрессии (в т.ч. в анамнезе);
- мигрени.

**Побочные эффекты**

**Со стороны сердечно-сосудистой системы** (редко):

- тромбозомболия;
- тромбоз (в т.ч. сосудов сетчатки глаза);
- повышение АД.

**Со стороны пищеварительной системы** (иногда):

- тошнота, рвота.

**Со стороны половой системы** (иногда):

- межменструальные кровянистые выделения;
- изменения влагалищной секреции.

**Со стороны эндокринной системы** (иногда):

- чувство напряжения в молочных железах;
- изменения массы тела;
- изменения либидо.

**Со стороны нервной системы:**

- эмоциональная лабильность;
- депрессия;
- головокружение;
- головные боли;
- мигрень;
- слабость;
- усталость.

**Другие эффекты:**

- боли в низу живота;
- хлостазма;
- дискомфорт при ношении контактных линз;
- задержка жидкости и натрия в организме;
- аллергические реакции;
- нарушение толерантности к глюкозе.

**Передозировка**

**Симптомы:** тошнота, рвота, влагалищное кровотечение.


**Лечение:** назначают симптоматическую терапию, специфического антидота нет.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Ампициллин, тетрациклин, рифампицин, барбитураты, карбамазепин, фенилбутазон, фенитоин, гризеофульвин, топирамат, фелбамат, окскарбазепин	Снижают контрацептивную активность Линдинета 20. Во время приема Линдинета 20 с вышеперечисленными ЛС, а также в течение 7 дней после завершения курса их приема необходимо применять другие негормональные (презерватив, спермицидные гели) методы контрацепции. При применении рифампицина дополнительные методы контрацепции следует применять в течение 4 недель после завершения курса его приема
ЛС, повышающие моторику ЖКТ	Снижают всасывание активных веществ и уровень их в плазме крови

Группы и ЛС	Результат
ЛС, которые тормозят активность печеночных ферментов (в т.ч. итраконазол, флуконазол)	Повышают концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови
Препараты зверобоя (в т.ч. настой)	Снижают концентрацию активных веществ в крови, что может привести к появлению прорывных кровотечений, беременности. Причиной этого является индуцирующее действие зверобоя на ферменты печени, которое продолжается еще 2 недели после завершения курса приема зверобоя
ЛС, которые подвергаются сульфатированию в стенке кишечника (в т.ч. аскорбиновая кислота)	Конкурентно тормозят сульфатирование этинилэстрадиола и тем самым усиливают биологическую доступность этинилэстрадиола
Циклоспорин, теofilлин	Этинилэстрадиол путем ингибирования ферментов печени или ускорения конъюгации (в первую очередь глюкуронирования) может влиять на метаболизм этих ЛС; концентрация этих ЛС в плазме крови может повышаться или снижаться
Ритонавир	Снижает AUC этинилэстрадиола на 41%. В связи с этим во время применения ритонавира следует применять гормональный контрацептив с более высоким содержанием этинилэстрадиола или применять дополнительно негормональные методы контрацепции

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 015122/01-2003 от 30.06.2003



**Логест  
(Logest)**

Шеринг СА (Франция), дочернее  
предприятие Шеринг АГ (Германия)

---

Этинилэстрадиол/гестоден  
(Ethinylestradiol/Gestodene)  
Контрацептивные средства  
(эстроген + прогестоген)

**Форма выпуска**  
Драже

## Основные эффекты

Низкодозированный монофазный пероральный комбинированный контрацептив:

- подавляет овуляцию;
- увеличивает вязкость шеечной слизи и затрудняет попадание сперматозоидов в матку;
- эндометрий не готовится к имплантации яйцеклетки;
- менструации становятся регулярными, их интенсивность уменьшается, болезненность снижается или исчезает.

## Показания

- Контрацепция.

## Способ применения и дозы

Ежедневно 1 драже **внутри** в одно и то же время в течение 21 дня. Прием возобновляют через 7 дней. При пропуске следует принять драже в течение 12 ч, увеличение интервала снижает надежность контрацепции.

Начинают прием с первого дня менструации, при переходе с других ЛС на Логест не делают перерыва в приеме средств. После аборта в I триместре беременности прием начинают немедленно, во II — на 21—28-й дни, как и после родов.

## Противопоказания

- Тромбозы, состояния, предшествующие тромбозам (в т.ч. в анамнезе).
- Стенокардия, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе).
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей).
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Гормонозависимые злокачественные новообразования или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Беременность, подозрение на нее.
- Кормление грудью.
- Гиперчувствительность к компонентам Логеста.
- Длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, операции на ногах, обширные травмы.

## Предостережения, контроль терапии

**С осторожностью назначать при:**

- выраженных нарушениях жирового обмена;
- тромбофлебите поверхностных вен;
- отосклерозе с ухудшением слуха;
- мигрени;
- идиопатической желтухе или зуде при предшествующей беременности;
- врожденной гипербилирубинемии;
- сахарном диабете;



- системной красной волчанке;
- гемолитическом уремическом синдроме;
- болезни Крона;
- серповидно-клеточной анемии;
- артериальной гипертензии.

### Побочные эффекты

#### Со стороны половой системы:

- болезненность, увеличение молочных желез, выделения из них;
- мажущие кровянистые выделения;
- прорывные маточные кровотечения;
- изменение либидо.

#### Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- мигрень.

#### Со стороны органа зрения:

- непереносимость контактных линз;
- нарушение зрения.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- боли в животе;
- холестагическая желтуха.

#### Со стороны кожи и ее производных:

- кожные реакции;
- генерализованный зуд.

#### Другие эффекты:

- задержка жидкости;
- изменение массы тела;
- аллергические реакции;
- повышенная утомляемость, диарея, тромбоз, тромбоэмболии, хлоазма (редко).

### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.

**Лечение:** симптоматическое.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Сульфаниламиды, пиразолон	Повышение метаболизма Логеста
Индукторы ферментов печени	Повышение клиренса Логеста, возможны прорывные кровотечения и/или снижение надежности контрацепции
Ампициллины и тетрациклины	Снижение надежности контрацепции
Циклоспорин и другие средства с аналогичным метаболизмом	Логест изменяет их содержание в плазме и тканях
Гипогликемические средства и непрямые антикоагулянты	Коррекция доз этих средств

**Регистрационное удостоверение:**  
П-8-242 № 011107 от 21.05.2004

## Локоид (Locoid)

Яманучи Юроп Б.В. (Нидерланды)

Гидрокортизона бутират  
(Hydrocortisone Butyrate)

Глюкокортикоиды для наружного применения, гидрокортизона 17-бутират

### Форма выпуска

Мазь 0,1% туба 30 г

### Механизм действия

Локоид является синтетическим негалогенизированным глюкокортикоидным ЛС для местного применения. Оказывает противовоспалительное, противоотечное, противозудное действие. Эффективность его сравнима с галогенизированными стероидами.

### Фармакокинетика

Нанесенный на кожу Локоид **накапливается** в эпидермисе, в основном в зернистом слое. **Метаболизируется** Локоид главным образом в коже, так что в системный кровоток попадает уже слабый стероид гидрокортизон. Дальнейший метаболизм происходит в печени. Метаболиты и незначительная часть неизмененного гидрокортизона 17-бутирата **выделяются** с мочой и калом.

### Показания

- Экзема.
- Дерматиты.
- Псориаз.
- Другие чувствительные к местным ГКС заболевания кожи.

### Способ применения и дозы

Небольшие количества Локоида **наносит** на пораженную кожу 1—3 р/сут. При положительной динамике Локоид применяют от 1 до 3 раз в неделю. Для улучшения проникновения Локоид наносят массирующими движениями. В случаях резистентного течения заболеваний, например при локализации плотных псориатических бляшек на локтевых областях, коленях, Локоид необходимо применять под окклюзионными повязками. Доза ЛС, используемая в течение недели, в обычных случаях не должна превышать 30—60 г.

### Противопоказания

- Розовые угри, локализирующиеся на лице.
- Вульгарные угри.
- Дерматит, локализирующийся в области рта.
- Периаанальный, генитальный зуд.
- Дерматиты, осложненные бактериальной (например, импетиго), вирусной (например, *Herpes simplex*), грибковой (например, кандидами или дерматофитами) инфекциями.

- Паразитарные поражения кожи (чесотка).
- Повышенная чувствительность к Локоиду.

### Предостережения, контроль терапии

- Применение Локоида в рекомендуемых дозах не вызывает подавления гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, даже если длительное и в больших дозах применение Локоида может привести к увеличению содержания кортизола. При отмене Локоида продукция кортизола быстро нормализуется.
- Воздействие на плод может быть особенно выраженным при нанесении Локоида на большие поверхности. Нет данных о количестве гидрокортизона, выделяющегося с грудным молоком; рекомендуется соблюдать особую осторожность при назначении ЛС в период лактации.
- Локоид можно применять у детей с 6-месячного возраста. При нанесении его на область лица или под окклюзионные повязки продолжительность курса лечения необходимо сокращать. При применении ЛС в течение длительного времени необходимо наблюдать за массой тела, ростом, уровнем кортизола в плазме. У детей, которые еженедельно получали по 30—60 г Локоида, не было выявлено нарушений функции коры надпочечников.

### Побочные эффекты

**Местные реакции:** редко — раздражение кожи.

Риск местных и системных побочных эффектов возрастает при длительном применении Локоида на больших поверхностях поврежденной кожи и при использовании окклюзионных повязок. Риск возникновения побочных эффектов, характерных для ГКС, при применении Локоида ниже, чем при применении галогенизированных стероидов.

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 013840/01-2002 от 18.03.2002



**Люкрин депо**  
(Lucrin depo)

Abbott Laboratories (Испания)

Лейпрорелин (Leuprorelin)  
Противоопухолевые средства, гонадотропин-  
рилизинг гормона аналога

### Форма выпуска и состав

Лиоф. д/сусп. для в/м введ.

1 фл. содержит:

*активное вещество: лейпрорелин ацетат 3,75 мг;*

*вспомогательные вещества: желатин, сополимер DL-молочной и гликолевой кислот, маннит; состав растворителя: в каждой ампуле содержится карбоксиметилцеллюлоза натрия 10 мг,*

*маннит 100 мг, полисорбат 80 — 2 мг, вода для инъекций до 2 мл*

### Основные эффекты

- Лейпрорелин ацетат является синтетическим пептидным аналогом (агонистом) гонадотропин-рилизинг-гормона; имеет большую активность, чем естественный гормон.
- Взаимодействует с рецепторами гонадорелина гипофиза, вызывает их кратковременную стимуляцию с последующим длительным угнетением их активности.
- Обратимо подавляет выделение гипофизом лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, снижает концентрацию тестостерона в крови у мужчин и эстрадиола — у женщин, вызывает после кратковременной начальной стимуляции десенситизацию рецепторов.
- После первой в/м инъекции в течение 1 недели концентрация половых гормонов как у мужчин, так и у женщин повышается (физиологическая реакция). В этот же период повышается концентрация кислой фосфатазы в плазме, которая восстанавливается к 3—4-й неделе лечения. К 21-му дню после первого введения концентрация половых гормонов снижается ниже исходного уровня: у мужчин концентрация тестостерона достигает посткастрационного уровня, у женщин концентрация эстрадиола снижается до уровня, соответствующего овариоэктомии или постменопаузе. Это состояние сохраняется в течение всего периода лечения, что приводит к торможению роста и обратному развитию гормонозависимых опухолей (фибромиома матки, рак предстательной железы). После прекращения лечения восстанавливается физиологическая секреция гормонов.

### Фармакокинетика

Лейпрорелин ацетат не активен при приеме внутрь. Биодоступность при п/к и в/м введении сопоставима.

**Биодоступность** у мужчин — 98%, у женщин — 75%. Средний равновесный объем распределения — 27 л. Связь с белками плазмы — 43—49%. Системный клиренс — 7,6 л.

Лейпрорелин, являясь пептидом, подвергается метаболической деградации, главным образом, пептидазой до более коротких неактивных пептидов — пентапептида (метаболит I), трипептидов (метаболиты II и III) и дипептида (метаболит IV).

Время достижения максимальной концентрации основного метаболита М-I — 2—6 ч и соответствует 6% от максимального уровня лейпрорелина. Через 1 неделю после инъекции средняя концентрация М-I в плазме — 20% от средней концентрации лейпрорелина. Равновесная концентрация достигается через 7—14 суток после инъекции.

Лейпрорелин и его метаболит М-I выводятся почками: менее 5% от введенной дозы в течение 27 суток после инъекции.

**Показания**

- **Прогрессирующий рак предстательной железы** (паллиативное лечение), в т.ч. когда орхиэктомия или лечение эстрогенами не показаны или не применимы у данного пациента.
- **Эндометриоз** (на период до 6 месяцев как основная терапия или дополнение к хирургическому лечению).
- **Фибромиома матки** (на период до 6 месяцев в качестве предоперационной подготовки к удалению миомы или гистерэктомии, а также для симптоматического лечения и улучшения состояния у женщин в период менопаузы, которые отказываются от хирургического вмешательства).

**Способ применения и дозы**

Вводят в/м или п/к 1 раз в месяц. Место инъекции следует периодически менять.

**При раке предстательной железы** разовая доза — 3,75 мг или 7,5 мг.

Рекомендуемая разовая доза **при эндометриозе и фибромиомах матки** — 3,75 мг. Женщинам репродуктивного возраста первую инъекцию производят на 3-й день менструации. Продолжительность лечения не более 6 месяцев.

Растворы для инъекций готовят непосредственно перед введением с использованием прилагаемого растворителя в концентрации 3,75 мг/1 мл.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к лейпрорелину, аналогичным ЛС белкового происхождения или к любому другому вспомогательному веществу, входящему в состав лекарственной формы.
- Хирургическая кастрация.
- Беременность и период кормления грудью.
- Вагинальные кровотечения неустановленной этиологии.
- Рак предстательной железы (гормоннезависимый).

**Предостережения, контроль терапии**

- Люкрин депо должен применяться только под наблюдением врача.
- **Рак предстательной железы.** В течение первых нескольких недель лечения Люкрином депо могут развиваться преходящие симптомы ухудшения состояния или появиться дополнительные признаки и симптомы основного заболевания. У незначительного числа больных могут усиливаться боли в костях, которые купируются при симптоматическом лечении. Усиление симптомов ухудшения состояния в течение первых нескольких недель лечения Люкрином депо у пациентов с метастазами в позвоночник, с обструкцией мочевыводящих путей или с гематурией может повлечь за собой неврологические проблемы, такие как временная слабость нижних конечностей, парестезия и утяжеление урологической симптоматики. Поэтому в течение пер-

вых нескольких недель лечения больным с наличием метастазов в позвоночнике и выраженной обструкцией мочевыводящих путей требуется тщательное наблюдение.

- **Эндометриоз/фибромиома матки.** В самом начале курса лечения обычно отмечают преходящее нарастание концентрации половых стероидных гормонов, что обуславливает физиологические проявления действия ЛС. Некоторое усугубление симптоматики в начале терапии Люкрином депо достаточно быстро проходит при продолжении лечения адекватно подобранными дозами.
- Во время лечения и до восстановления менструаций должны применяться негормональные методы контрацепции.
- Способность к оплодотворению, или фертильность, подавленная в результате терапии, восстанавливается в период до 24 недель после окончания лечения.
- Применение Люкрин депо у женщин вызывало угнетение функции гипофизарно-гонадотропной системы. После окончания лечения функция восстанавливается через 3 месяца. Однако диагностические тесты, свидетельствующие о функции гипофизы или половых желез, проводимые во время лечения и в период до 3 месяцев после его окончания, могут искажаться.

**Побочные эффекты****Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- отеки;
- стенокардия;
- сердцебиение;
- брадикардия;
- тахикардия;
- аритмия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- изменения на ЭКГ;
- повышение АД;
- инфаркт миокарда;
- флебит;
- эмболия ветвей легочной артерии;
- инсульт;
- тромбозы;
- транзиторные ишемические атаки.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- изменение (повышение, снижение или отсутствие) аппетита, вкуса;
- сухость во рту или гиперсаливация;
- жажда;
- дисфагия;
- тошнота;
- рвота;
- диарея или запор;
- метеоризм;
- увеличение или снижение массы тела;
- повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы.

**Со стороны эндокринной системы:**

- боли в молочных железах;

- гинекомастия;
- увеличение щитовидной железы;
- андрогеноподобные эффекты (вирилизация, акне, себорея, усиление роста волос, изменение голоса).

#### **Со стороны системы крови:**

- анемия;
- тромбоцитопения;
- лейкопения;
- нейтропения;
- увеличение протромбинового и частичного тромбoplastинового времени.

#### **Со стороны опорно-двигательного аппарата:**

- боли в костях;
- артралгия;
- миалгия;
- повышение тонуса мышц;
- изменение плотности костной ткани при денситометрии костей у женщин в результате понижения уровня эстрогенов (после прекращения лечения лейпрорелином ацетатом плотность костной ткани восстанавливается).

#### **Со стороны центральной и периферической нервной системы:**

- головная боль;
- головокружение;
- обморок;
- нарушение сна (бессонница);
- повышенная раздражительность;
- депрессия;
- повышенная утомляемость;
- парестезии;
- нарушение памяти;
- галлюцинации;
- гиперестезия;
- оглушенность;
- эмоциональная лабильность;
- изменения личности;
- нейромышечные расстройства;
- периферическая нейропатия;
- возникновение мыслей о самоубийстве и суицидальные попытки (крайне редко).

#### **Со стороны дыхательной системы:**

- кашель;
- одышка;
- носовое кровотечение;
- фарингит;
- плевральный выпот;
- фиброзные образования в легких;
- инфильтраты в легких;
- расстройства дыхания.

#### **Со стороны кожи и ее производных:**

- дерматит;
- сухость кожи;
- кожный зуд;
- сыпь;
- экхимозы (кожные кровоизлияния);
- алопеция;
- гиперпигментация;

- изменения ногтей;
- акне, гипертрихоз (у женщин).

#### **Со стороны органов чувств:**

- конъюнктивит;
- нарушение зрения и слуха;
- шум в ушах.

#### **Со стороны мочеполовой системы:**

- дизурия;
- дисменорея;
- вагинальные кровотечения;
- сухость слизистой оболочки влагалища;
- вагинит;
- бели;
- боль в предстательной железе;
- атрофия яичек;
- боль в яичках;
- снижение либидо.

#### **Нарушения со стороны лабораторных показателей:**

- увеличение азота мочевины крови;
- гиперкальциемия и гиперкреатининемия;
- гиперлипидемия (увеличение общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов);
- гиперфосфатемия;
- гипогликемия;
- гипонатриемия;
- гиперурикемия.

#### **Местные реакции:**

- уплотнение тканей;
- гиперемия и боль в месте введения.

#### **Другие эффекты:**

- аллергические реакции (в т.ч. анафилактический шок);
- периферические отеки;
- изменение запаха тела;
- гриппоподобный синдром;
- «приливы» крови к коже лица и верхней части грудной клетки;
- повышенная потливость;
- увеличение лимфатических узлов (в первую неделю лечения);
- острая задержка мочи;
- сдавление спинного мозга (у мужчин в первые 2 недели лечения).

#### **Передозировка**

Данных относительно передозировки у людей не имеется. В случае передозировки больному следует назначать симптоматическое лечение.

#### **Взаимодействие**

Фармакокинетических исследований по лекарственному взаимодействию Люкрин депо с другими ЛС не проводилось.

#### **Регистрационное удостоверение:**

№ 015554/01 от 12.04.2004  
PR-RU-ABB-LUC-03 (04/05)

# М

## Магне В6 (Magne B6)

Санофи Винтроп Индустрия  
(Франция)

Макро- и микроэлементы,  
препараты магния

### Форма выпуска и состав

Табл., п.о.

*Р-р в ампулах, вводится внутривенно.*

1 табл. содержит:

*активные вещества: магния лактат дигидрат 470 мг, пиридоксина гидрохлорид 5 мг; 1 табл. содержит 48 мг Mg<sup>++</sup>, т.е. 1,97 ммоль; вспомогательные вещества: сахароза, тяжелый каолин, акациивая камедь, карбоксиполиметиллен 934, тальк, магния стеарат, воск Карнауэба (порошок), титана двуокись*

*1 ампула (10 мл) содержит:*

*активные вещества: магния лактат дигидрат 186 мг, магния пидолят 936 мг, пиридоксина гидрохлорид 10 мг; 1 ампула содержит 100 мг Mg<sup>++</sup> (4,12 ммоль) и 10 мг пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>);*

*вспомогательные вещества: натрия метабисульфит, натрия сахаринат, карамель с ароматической добавкой вишня, вода очищенная*

### Фармакологические свойства

Магний является жизненно важным элементом, который находится во всех тканях организма и необходим для нормального функционирования клеток, участвует в большинстве реакций обмена веществ. В частности, он участвует в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц.

Организм получает магний вместе с пищей. Недостаток магния в организме может наблюдаться при нарушении режима питания (диета) или при увеличении потребности в магнии (при повышенной физической и умственной нагрузке, стрессе, беременности, применении диуретиков).

Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) участвует во многих метаболических процессах, в регуляции метаболизма нервной системы. Витамин В<sub>6</sub> улучшает всасывание магния из ЖКТ и его проникновение в клетки.

Содержание магния в сыворотке:

- от 12 до 17 мг/л (0,5—0,7 ммоль/л) говорит об умеренной недостаточности магния;
- ниже 12 мг/л (0,5 ммоль/л) говорит о тяжелом дефиците магния.

### Фармакокинетика

**Всасывание** магния из ЖКТ составляет 1/2 от принимаемой внутрь дозы. Примерно 2/3 магния распределяется в костной ткани, а 1/3 находится в гладких и поперечно-полосатых мышцах.

**Выводится** через почки. После реабсорбции в моче остается в среднем 1/3 принятого магния.

### Показания

Дефицит магния:

- изолированный;
- сочетанный с другими дефицитами.

### Способ применения и дозы

Принимают во время еды, таблетки запивают стаканом воды, содержимое 1 ампулы растворяют в 1/2 стакана воды.

**Таблетки:** взрослым и детям старше 12 лет 6 табл./сут в 2—3 приема.

**Раствор:** дети при массе более 10 кг — 10—30 мг/кг/сут (1—3 амп.) в 2—3 приема; взрослые — 2—4 амп./сут в 2—3 приема.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам Магне В6.
- Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
- Фенилкетонурия.
- Таблетки — детский возраст до 12 лет.

### Предостережения, контроль терапии

- Лечение следует прекратить после нормализации концентрации магния в крови.
- Самонадмываемые ампулы с Магне В6 не требуют использования пилочки.
- При сахарном диабете следует учитывать, что Магне В6 содержит сахарозу.
- При сопутствующем дефиците кальция дефицит магния должен быть устранен до начала приема кальция.
- К развитию дефицита магния в организме может привести частое употребление слабительных средств, алкоголь, напряженные физические и психические нагрузки, т.к. это увеличивает потребность в магнии.

- При совместном применении с тетрациклином необходимо соблюдать 3-часовой интервал между приемами ЛС.
- Может применяться при беременности по индивидуальным показаниям.

■ Избегать приема Магне В6 при кормлении грудью.  
**С осторожностью применять:**

- при умеренной недостаточности функциональной активности почек (из-за риска развития гипермагниемии).

### Побочные эффекты

- Аллергические реакции.

### Со стороны пищеварительной системы:

- боли в животе;
- запор;
- тошнота, рвота;
- метеоризм.

### Передозировка

Передозировка может развиваться при почечной недостаточности.

**Симптомы:** падение АД, тошнота, рвота, замедление рефлексов, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич сердца, анурия.

**Лечение:** регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.


### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Фосфаты, соли кальция	Уменьшение всасывания магния
Тетрациклин	Снижение всасывания антибиотика
Пероральные тромболитические средства, препараты железа	Ослабление их действия
Леводопа	Угнетение активности леводопы

### Регистрационные удостоверения:

П № 013203/01-2001 от 19.07.2001 (табл.)

П № 013203/02-2001 от 19.07.2001 (р-р)



**Магнерот®**  
**(Magnerot®)**

Worwag Pharma GmbH & Co. KG  
 (Германия)

---

Магния оротат (Magnesium Orotate)  
 Макро- и микроэлементы

### Форма выпуска и состав

Табл.

1 табл. содержит:

**активное вещество:** магния оротат 500 мг (соответствует 32,8 мг магния);

**вспомогательные вещества:** поливинилпирролидон, тальк, стеарат магния, циклолат натрия, кукурузный крахмал, лактоза

### Механизм действия

Препарат магния. Магний является важнейшим микроэлементом, который необходим для обеспечения многих энергетических процессов, поскольку участвует в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот, а также принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения, угнетая нервно-мышечную передачу. Особый интерес магний представляет как естественный физиологический антагонист кальция.

Магний контролирует нормальное функционирование клеток миокарда, участвует в регуляции сократительной функции миокарда. В стрессовых ситуациях выводится повышенное количество свободного ионизированного магния, в связи с чем дополнительное количество магния способствует повышению резистентности к стрессу.

В состав Магнерота входит оротовая кислота, которая способствует росту клеток, участвует в процессе обмена веществ. Кроме того, оротовая кислота необходима для фиксации магния на АТФ в клетке и проявления его действия.

### Показания

- Комплексное лечение и профилактика инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности и аритмий сердца, вызванных дефицитом магния.
- Спастические состояния (в т.ч. ангиоспазм).
- Атеросклероз.
- Гиперлипидемии.

### Способ применения и дозы

**Внутрь.** По 2 табл. 3 р/день в течение 7 дней, затем по 1 табл. 2—3 р/сут ежедневно. Продолжительность курса не менее 4—6 недель. Повторные курсы возможны по индивидуальным показаниям.

**При ночных судорогах икрожных мышц** рекомендуется принимать по 2—3 табл. по вечерам.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к Магнероту.
- Нарушения функции почек.
- Мочекаменная болезнь.
- Цирроз печени с асцитом.
- В периоды беременности и лактации (грудного вскармливания) возможно с осторожностью и по показаниям, поскольку в это время потребность в магнии значительно возрастает. Если его содержание не сбалансировано, это может привести к серьезным осложнениям, в т.ч. невынашиванию беременности.

**Предостережения, контроль терапии**

Магнерот можно применять длительное время. Следует учитывать, что к дефициту магния в организме могут приводить заболевания ЖКТ, потребление пищевых продуктов со сниженным содержанием магния, хронический алкоголизм (из-за уменьшения резорбции магния в почечных канальцах и усиления выведения магния из организма), прием некоторых ЛС (пероральные контрацептивы, диуретики, миорелаксанты, глюкокортикоиды, инсулин), состояния, требующие повышенного потребления магния (гиподинамия, стресс, беременность).

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- неустойчивый стул и диарея (при приеме высоких доз), которые обычно проходят самостоятельно при снижении дозы Магнерота.

**Аллергические реакции:**

- аллергический дерматит.

**Передозировка**

Возможно усиление побочных эффектов.

**Регистрационное удостоверение:**

№ 012966/01-2001 от 21.05.2001



**Макмирор комплекс  
(Macmiror complex)**  
Poli Industria Chimica S.p.A. (Италия),  
поставщик CSC Ltd (Италия)

Нистатин/нифуразел (Nystatin/Nifuratel)  
Противогрибковые, антибактериальные, противопротозойные средства для местного применения

**Форма выпуска**

Крем, ваг.

Супп. ваг.

**Механизм действия**

Оказывает противопротозойное, противогрибковое и антибактериальное действие.

**Нифуразел** — производное нитрофурана. Высоко активен в отношении ряда бактерий, грибов и простейших (в т.ч. *Trichomonas vaginalis*).

**Нистатин** — противогрибковый антибиотик группы полиенов. Связываясь со стеролами в клеточной мембране грибов, нарушает ее проницаемость, что приводит к гибели клетки. Высоко активен в отношении *Candida albicans*.

Комбинация нифуразела и нистатина позволяет достичь более выраженного противогрибкового действия и значительно расширить спектр противомикробного действия.

Макмирор комплекс не нарушает физиологическую флору, что позволяет избежать развития

дисбактериоза и быстро восстановить нормоценоз влагалища.

**Показания**

- Применяют для лечения вульвовагинальных инфекций, вызванных чувствительными к ЛС возбудителями: бактериями, трихомонадами, грибами рода *Candida*.
- Высокая эффективность и низкая токсичность компонентов ЛС обуславливают широкий спектр его клинического применения в лечении вагинитов смешанной этиологии, в частности использование для профилактики микозов, вызванных специфическим лечением трихомониаза.

**Способ применения и дозы**

Применяют **интравагинально**. Суппозиторий следует вводить как можно глубже во влагалище.

По 1 суппозиторию вводят 1 р/сут вечером перед сном в течение 8 дней. При необходимости длительность лечения может быть изменена, курс терапии можно повторить после менструации.

Крем вводят во влагалище в количестве 2,5 г 1—2 р/сут вечером и/или утром в течение 8 дней. Процедуру производят при помощи градуированного аппликатора, прилагаемого к тюбику с кремом. Наличие специальной насадки позволяет ввести крем, не повреждая девственную плеву.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

**Предостережения, контроль терапии**

- Необходимо проводить одновременное лечение полового партнера из-за опасности повторного заражения.
- В период лечения следует избегать половых контактов.
- Возможно применение при беременности и в период лактации по строгим показаниям.

**Побочные эффекты****Аллергические реакции** (возможны):

- кожная сыпь;
- зуд.

**Передозировка**

В настоящее время о случаях передозировки Макмирора комплекса не сообщалось.

**Взаимодействие**

Не установлено клинически значимого взаимодействия Макмирора комплекса с другими средствами.

**Регистрационные удостоверения:**

Р № 012638/01-2001 от 30.01.2001 (супп. ваг.)

Р № 012638/02-2001 от 30.01.2001 (крем ваг.)

## Медофлюкон (Medoflucon)

Медокеми Лтд (Кипр)

Флуконазол (Fluconazole)  
Противогрибковые средства

### Форма выпуска

Капс. 50 мг № 7, 150 мг № 1

### Основные эффекты

- Медофлюкон обладает широким спектром противогрибкового действия. Он оказывает фунгистатический эффект в отношении *Candida albicans*, ряда штаммов *Candida nonalbicans* (*C. guilliermondii*, *C. pseudotropicalis*, *C. torulopsis*, *C. kefyr*, *C. stellatoidea*), а также *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium* spp., *Trichophyton* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

### Показания

- Кандидозы.
- Глубокие эндемические микозы, включая кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз.
- Онихомикоз, кандидозная паронихия.
- Криптококкоз (кожи, легких и других органов), криптококковый менингит.
- Профилактика грибковых инфекций у больных со сниженным иммунитетом, трансплантированным органами и злокачественными новообразованиями, а также получающих длительную антибактериальную, глюкокортикоидную, цитостатическую или лучевую терапию.
- Дерматофитии.
- Отрубевидный лишай.

### Способ применения и дозы

Применяется внутрь.

#### Дозы для взрослых:

- при орофарингеальном кандидозе и кандидозе слизистых оболочек (кроме генитального кандидоза) — 50—100 мг 1 р/сут;
- при вагинальном кандидозе — 150 мг 1 раз в 3—7 дней;
- при кандидемии, висцеральном кандидозе, грибковом менингите, кандидозах у больных с иммунодефицитными состояниями, глубоких эндемических микозах — 200—400 мг 1 р/сут;
- для профилактики грибковых инфекций — 50—400 мг 1 р/сут на протяжении всего периода антибактериальной, глюкокортикоидной, цитостатической или лучевой терапии.

#### Дозы для детей:

- при кандидозе кожи и слизистых оболочек — 3—6 мг/кг/сут;

- при генерализованном кандидозе и грибковом менингите — 6—12 мг/кг/сут;
- для профилактики грибковых инфекций — 3—12 мг/кг/сут.

### Регистрационное удостоверение:

П № 011967/01-2000 от 27.06.2000 (капс. 50 и 150 мг)

## Миакальцик® (Miacalcic®)

Novartis Pharma (Швейцария)

Кальцитонин (Calcitonin)  
Средства, регулирующие минеральный обмен и костный метаболизм

### Форма выпуска

Р-р д/ин. 100 МЕ/мл

Спрей наз. доз. 200 МЕ/доза

### Показания

- Остеопороз.
- Боли в костях.
- Костная болезнь Педжета.
- Нейродистрофические заболевания.
- Для раствора также: гиперкальциемия; острый панкреатит (в составе комбинированной терапии).

### Способ применения и дозы

Зависит от показаний и пути введения.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к синтетическому кальцитонину лосося или любому другому компоненту препарата.

### Предостережения, контроль терапии

- При подозрении на гиперчувствительность к кальцитонину рекомендуется проведение кожного теста.
- Соблюдать осторожность при вождении автомобиля и работе с механизмами.

### С осторожностью назначать:

- при беременности и в период кормления грудью.

### Побочные эффекты

#### Раствор для инъекций:

- тошнота;
- рвота;
- головокружение;
- приливы, сопровождающиеся чувством жара;
- артралгия;
- полиурия;
- озноб;
- реакции повышенной чувствительности, в т.ч. местные реакции в месте введения препарата или генерализованные кожные реакции;
- отдельные случаи анафилактического шока.



**Назальный спрей:**

- головная боль;
- тошнота;
- головокружение;
- приливы;
- утомление;
- фарингит;
- боли в костях и мышцах;
- желудочно-кишечные расстройства;
- извращение вкуса;
- артериальная гипертензия;
- кашель;
- гриппоподобные симптомы;
- боли в суставах;
- расстройства зрения;
- реакции повышенной чувствительности, в т.ч. генерализованные кожные реакции;
- отдельные случаи анафилактического шока.


**Регистрационные удостоверения:**

П-8-242 № 008824 от 03.12.1998 (р-р д/ин.)

(Швейцария)

П № 013245/01-2001 от 30.07.2001 (спрей наз.)

(Франция)

 <p><b>Микосист®</b> <b>(Mycosyst®)</b></p> <p>Геден Рихтер А.О. (Венгрия)</p>
<p>Флуконазол (Fluconazole) Противогрибковые средства</p>

**Форма выпуска**

Капс. 50, 100 и 150 мг

Р-р д/инф. 200 мг

**Механизм действия**

Противогрибковое средство, производное бистриазола. Механизм действия обусловлен ингибированием синтеза эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов. Микосист оказывает высокоспецифичное действие на грибковые ферменты, зависящие от цитохрома P450.

Микосист активен в отношении *Candida* spp., *Serpdococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Microsporium*, *Trichophyton*.

**Фармакокинетика**

Фармакокинетические параметры флуконазола сходны при в/в введении и приеме внутрь.

После приема внутрь флуконазол практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи и уровень кислотности желудочного сока не влияют на его абсорбцию. **Биодоступность** флуконазола превышает 90%.  $C_{\max}$  в плазме крови достигается через 1—2 ч после приема внутрь.

При приеме Микосиста 1 р/сут 90% уровень  $C_{ss}$  достигается на 4—5-й день лечения. При приеме ударной дозы, превышающей суточную дозу в 2 раза, 90% уровень  $C_{ss}$  достигается на 2-й день лечения.

**Связывание** с белками плазмы составляет 11—12%. Флуконазол хорошо проникает в ткани и биологические жидкости организма. При грибковом менингите концентрация флуконазола в спинномозговой жидкости составляет 80% от его концентрации в плазме крови. Флуконазол хорошо абсорбируется в ЖКТ, независимо от факторов, влияющих на изменение кислотности желудка. Это особенно важно у тех пациенток, которые имеют пониженную кислотность желудка.

Важно отметить, что **абсорбция** из кишечника не зависит от приема пищи, следовательно, пациентка может принимать ЛС до, во время или после еды. Учитывая длительный период полувыведения флуконазола из плазмы (около 30 ч), его можно назначать однократно, что определяет его преимущество перед другими антимикотическими средствами (уже через 2 ч после приема Микосиста достигается терапевтическая концентрация в плазме, а через 8 ч — во влажной среде). Активность сохраняется по крайней мере в течение 3 дней.

Флуконазол **выводится** с грудным молоком в концентрациях, равных таковым в плазме крови.

$T_{1/2}$  флуконазола составляет около 30 ч. Флуконазол выводится почками: 80% — в неизменном виде, 11% — в виде метаболитов.

При приеме Микосиста в дозе 50 мг/сут концентрация тестостерона в крови у мужчин и концентрация стероидов у женщин детородного возраста не меняется.

У пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, после облучения абсорбция флуконазола не меняется.

**Показания**

- Генитальный кандидоз (острый и хронический рецидивирующий вагинальный кандидоз, профилактика рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год), кандидозный баланит).
- Хронический генерализованный кандидоз.
- Висцеральный кандидоз эндокарда, органов брюшной полости, дыхательной и мочеполовой систем.
- Кандидоз глаз.
- Кандидемия.
- Кандидурия.
- Кандидоз слизистых оболочек полости рта (в т.ч. при ношении зубных протезов), глотки, пищевода, неинвазивный кандидоз бронхов и легких.
- Кандидоз кожи, ногтей, валиков, ногтей.
- Криптококкоз различной локализации (в т.ч. органов дыхания, слизистых оболочек).
- Криптококковый менингит.
- Дерматофитии, резистентные к местной терапии (микоз стоп, микоз гладкой кожи).

- Отрубевидный лишай.
- Онихомикозы.
- Эндемические микозы (кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз, гистоплазмоз у больных с нормальным иммунитетом).

### Способ применения и дозы

Лечение можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако в дальнейшем необходима коррекция дозы ЛС.

Суточная доза Микосиста зависит от характера и тяжести микотической инфекции. Лечение необходимо продолжать до достижения клинико-лабораторной ремиссии. При криптококковом менингите, рецидивирующем орофарингиальном кандидозе, у больных СПИДом необходимо длительное применение Микосиста в поддерживающих дозах.

**Взрослым при криптококкозе различной локализации** назначают в дозе 400 мг в 1-й день лечения, затем — по 200—400 мг 1 р/сут. Длительность лечения зависит от клинической картины и данных лабораторных исследований.

**При криптококковом менингите** курс лечения составляет не менее 6—8 недель.

**Для профилактики рецидива менингита у больных СПИДом** Микосист назначают после завершения курса лечения в поддерживающей дозе 200 мг/сут в течение длительного времени.

**При хроническом генерализованном кандидозе, кандидемии, висцеральном кандидозе** Микосист назначают в дозе 400 мг в 1-й день терапии, затем — по 200 мг/сут. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 400 мг. Продолжительность лечения определяется состоянием пациента.

**При орофарингеальном кандидозе** суточная доза Микосиста составляет 50—100 мг, курс лечения — 7—14 дней и более (при наличии иммунодефицитных состояний).

**При развитии кандидоза полости рта** на фоне ношения зубных протезов Микосист назначают в дозе 50 мг/сут в сочетании с местной антисептической терапией в течение 14 дней.

**При кандидозе слизистых оболочек другой локализации** (но не генитальном), например при эзофагитах, неинвазивных бронхопульмональных инфекциях, кандидурии, а также кандидозе кожи Микосист назначают в суточной дозе 50—100 мг. Курс лечения — 14—30 дней.

**При остром вагинальном кандидозе** Микосист назначают однократно в дозе 150 мг.

**При хроническом рецидивирующем вагинальном кандидозе** назначается поддерживающая терапия по 150 мг 1 раз в первый день менструации в течение 4—12 месяцев. При необходимости кратность применения Микосиста может быть увеличена.

**При профилактике рецидивов кандидоза** у больных со сниженным иммунитетом суточная доза Микосиста составляет 50—400 мг.

**При кандидозе кожи и дерматофитии** назначают в дозе 150 мг 1 р/нед или 50 мг/сут. Курс лечения — 2—4 недели, при микозе стоп — до 6 недель.

**При отрубевидном лишае** Микосист назначают по 50 мг/сут в течение 2—4 недель.

**При онихомикозах** назначают по 150 мг 1 р/нед. Курс лечения продолжается до полного замещения пораженного ногтя здоровым и составляет 3—6 месяцев при поражении ногтей на пальцах рук и 6—12 месяцев — при поражении ногтей на пальцах ног. При длительном течении патологического процесса может отмечаться изменение формы ногтевой пластинки.

**При глубоких эндемических микозах** Микосист назначают в дозе 200—400 мг/сут в течение 1—2 лет.

**Детям** Микосист назначают ежедневно 1 р/сут в дозе, не превышающей суточную дозу для взрослых. Продолжительность курса лечения зависит от клинического эффекта и нормализации лабораторных показателей.

**При кандидозе слизистых оболочек** Микосист назначают в дозе из расчета 6 мг/кг в 1-й день лечения (с целью достижения необходимой концентрации ЛС в плазме крови), затем — 3 мг/кг/сут.

**При хроническом генерализованном кандидозе, кандидемии, висцеральном кандидозе, криптококкозе** суточная доза Микосиста составляет 6—12 мг/кг массы тела в зависимости от состояния пациента.

**Для профилактики микозов** у пациентов с нарушениями иммунной системы на фоне применения цитостатиков или лучевой терапии назначают в дозе 3—12 мг/кг массы тела/сут под контролем содержания нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови.

**Новорожденным** в возрасте до 4 недель Микосист назначают в той же дозе, что и детям более старшего возраста, но увеличивают интервалы между введением: в возрасте до 2 недель Микосист вводят каждые 72 ч, в возрасте от 2 до 4 недель — каждые 48 ч.

**Пациентам пожилого возраста** при нормальной функции почек коррекция дозы не требуется.

**Взрослым при нарушениях функции почек** при однократном применении Микосиста (например, при вагинальном кандидозе) не требуется коррекция дозы.

При курсовом лечении первая ударная доза составляет 50—400 мг. Затем дозу ЛС или частоту применения необходимо корректировать в зависимости от клиренса креатинина.

У детей и пациентов пожилого возраста при нарушениях функции почек необходима коррекция дозы в соответствии с показателями клиренса креатинина: при клиренсе креатинина

более 50 мл/мин доза Микосиста не изменяется, при клиренсе креатинина 11—50 мл/мин — обычная суточная доза каждые 48 ч или половина обычной суточной дозы каждые 24 ч, при регулярно проводимом гемодиализе — обычная суточная доза после каждой процедуры.

Микосист назначают **внутрь** или **в/в капельно**. Скорость введения ЛС составляет не более 10 мл/мин. При изменении способа введения Микосиста коррекции дозы не требуется.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к флуконазолу и другим азольным производным в анамнезе.

### Предостережения, контроль терапии

- Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Микосиста с цизапридом, асептизолом, рифабутином, такролимусом, а также с другими ЛС, метаболизм которых осуществляется при участии системы цитохрома P450.
- При развитии мультиформной экссудативной эритемы, буллезных высыпаний, синдрома Стивенса—Джонсона, токсического эпидермального некролиза прием Микосиста следует прекратить.
- Больным, у которых во время лечения Микосистом отмечались изменения показателей функции печени, необходимо проведение обследования для выявления возможного гепатотоксического эффекта.
- При развитии симптомов нарушения функции печени лечение Микосистом следует прекратить.
- 100 мл инфузионного раствора содержат по 15 ммоль ионов натрия и хлора, что следует учитывать при назначении больным, которым необходимо ограничивать прием натрия и жидкости.
- Применение Микосиста при беременности возможно только в случаях тяжелых, угрожающих жизни инфекций, когда ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.
- Флуконазол выделяется с грудным молоком. Поэтому при необходимости его применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- боли в животе;
- метеоризм;
- диарея.

#### Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- синдром Стивенса—Джонсона (редко);
- синдром Лайелла (редко);
- анафилактический шок (в единичных случаях).

#### Другие эффекты:

- головная боль.

Следует учитывать, что на фоне применения флуконазола у пациентов с нарушениями иммунитета (при опухолях, СПИДе) возможно нарушение функции кроветворных органов, печени и почек, однако в настоящее время их взаимосвязь с приемом флуконазола не доказана.

У больных СПИДом, леченных флуконазолом, отмечались судороги, лейкопения, тромбоцитопения и алоpecia, однако в этих случаях их взаимосвязь с приемом Микосиста не установлена.

### Передозировка

**Лечение:** показано промывание желудка, далее проводят симптоматическую терапию. При форсированном диурезе усиливается выведение флуконазола. При 3-часовом гемодиализе концентрация флуконазола в плазме крови снижается на 50%.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Пероральные контрацептивы	Не отмечено клинически значимого взаимодействия Микосиста
Кумариновые антикоагулянты	Возможно увеличение протромбинового времени
Терфенадин	Следует учитывать риск развития нарушений сердечного ритма (поэтому при назначении данной комбинации следует проводить медицинское наблюдение за состоянием пациента)
Цизаприд	Возможно нарушение сердечного ритма (в т.ч. пароксизмальная желудочковая тахикардия)
Пероральные гипогликемические ЛС (производные сульфонилмочевины)	Возможно увеличение периода их полувыведения и возрастание риска развития гипогликемии
Фенитоин	Отмечается увеличение концентрации фенитоина в плазме крови
Рифампицин	Отмечается более быстрое выведение флуконазола из плазмы крови (на 20%), что требует увеличения его дозы
Циклоспорин А	Возможно увеличение концентрации его (поэтому при назначении данной комбинации необходимо контролировать концентрацию циклоспорина А в плазме крови)

Группы и ЛС	Результат
Теофиллин	Возможно увеличение его концентрации в крови (поэтому при назначении данной комбинации необходимо снижать дозу теофиллина)
Зидовудин	Возможно увеличение концентрации зидовудина в плазме крови, что может потребовать коррекции его дозы
Рифабутин	Возможно повышение уровня рифабутина в плазме крови и в некоторых случаях развитие увеита
Антациды, циметидин	Не оказывают влияние на всасывание флуконазола
20% раствор глюкозы, раствор Рингера, раствор калия хлорида в глюкозе, 4,2% раствор натрия бикарбоната, раствор Хартманна, аминофузин, 0,9% раствор натрия хлорида	Совместимы с Микосистом в форме раствора для инфузий (возможно введение в одной инфузионной системе)

**Регистрационные удостоверения:**

П № 012167/01-2000 от 28.07.2000 (капс.)

П № 012167/02-2000 от 28.07.2000 (р-р д/инф.)

**Микрогинон  
(Microgynon)**

Шеринг АГ (Германия)

Этинилэстрадиол/левоноргестрел  
(Ethinylestradiol/Levonorgestrel)Контрацептивные средства  
(эстроген + гестаген)**Форма выпуска**

Драже

**Основные эффекты**

Низкодозированное монофазное пероральное комбинированное эстроген-гестагенное средство.

Под его действием:

- овуляция подавляется на гипоталамо-гипофизарном уровне;
- увеличивается вязкость шеечной слизи, что затрудняет попадание сперматозоидов в полость матки;

- эндометрий не подготавливается к имплантации яйцеклетки;
- менструации становятся регулярными, безболезненными, уменьшается их интенсивность.

**Показания**

- Контрацепция.

**Способ применения и дозы**

Ежедневно **внутри** в одно время 1 драже в течение 21 дня. Если опоздание в приеме менее 12 ч, контрацептивная защита не снижается. Прием возобновляют через 7 дней, даже если продолжается кровотечение отмены.

Начинают с 1-го дня менструации, при замене других гормональных контрацептивов на Микрогинон не делают перерыва в приеме. После аборта в I триместре беременности прием начинают немедленно, во II и после родов — на 21—28-й дни.

**Противопоказания**

- Тромбозы, состояния, предшествующие тромбозам (в т.ч. в анамнезе).
- Стенокардия, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе).
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей).
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Гормонозависимые злокачественные новообразования или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Беременность, подозрение на нее.
- Кормление грудью.
- Гиперчувствительность к компонентам Микрогинона.
- Длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, операции на ногах, обширные травмы.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать при:**

- выраженных нарушениях жирового обмена;
- тромбофлебите поверхностных вен;
- отосклерозе с ухудшением слуха;
- идиопатической желтухе или зуде при предшествующей беременности;
- врожденной гипербилирубинемии;
- сахарном диабете;
- системной красной волчанке;
- гемолитическом уремическом синдроме;
- болезни Крона;

- серповидно-клеточной анемии;
- артериальной гипертензии.

### Побочные эффекты

#### Со стороны половой системы:

- болезненность, увеличение молочных желез, выделения из них;
- мажущие кровянистые выделения;
- прорывные маточные кровотечения;
- изменение либидо.

#### Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- мигрень.

#### Со стороны органа зрения:

- непереносимость контактных линз;
- нарушение зрения.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота, рвота;
- боли в животе;
- холестагическая желтуха.

#### Со стороны кожи и ее производных:

- кожные реакции;
- генерализованный зуд.

#### Другие эффекты:

- задержка жидкости;
- изменение массы тела;
- аллергические реакции.

#### Редко:

- повышенная утомляемость;
- диарея;
- тромбоз;
- тромбоемболия;
- хлосазма.

### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.

**Лечение:** симптоматическое.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Сульфаниламиды, пиразолон	Повышение метаболизма Микрогинона
Индукторы ферментов печени	Возможны прорывные кровотечения и/или снижение надежности контрацепции
Ампициллины и тетрациклины	Снижение надежности контрацепции
Циклоспорин и средства с аналогичным метаболизмом	Микрогинон изменяет их содержание в плазме и тканях
Гипогликемические средства и непрямые антикоагулянты	Коррекция доз этих средств

**Регистрационное удостоверение:**

П № 015604/01 от 27.04.2004



## Мирамистин (Myramistin)

ЗАО «Инфамед» (Россия)

Антисептические средства

### Форма выпуска

Р-р  $\varnothing$ /местн. прим. 0,01%

Мазь 0,5%

### Механизм действия

Обладает выраженным бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Действует на возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, а также на вирусы герпеса, иммунодефицита человека и др. Оказывает противогрибковое действие (некоторые аскомицеты, дрожжевые грибы и другие патогенные грибы, включая грибковую микрофлору с резистентностью к химиотерапевтическим ЛС).

Эффективно предотвращает инфицирование ран и ожогов, активизируя процессы регенерации. Обладает выраженной гиперосмолярной активностью, вследствие чего купирует раневое и перифокальное воспаление, абсорбирует гнойный экссудат, способствуя формированию сухого струпа.

Не повреждает грануляции и жизнеспособные клетки кожи, не угнетает краевую эпителизацию.

Не обладает местнораздражающим, мутагенным, канцерогенным, эмбриотоксическим действием и аллергизирующими свойствами.

При местном применении Мирамистин не обладает способностью всасываться через кожу и слизистые оболочки.

### Показания

- **Хирургия и травматология:** профилактика нагноений и лечение гнойных ран и гнойно-воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата.
- **Акушерство-гинекология:** профилактика и лечение нагноений послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовые инфекции, воспалительные заболевания (вульвовагинит, эндометрит).
- **Комбустиология:** лечение поверхностных и глубоких ожогов II и IIIA степени, подготовка ожоговых ран к дерматопластике.
- **Дерматология, венерология:** лечение кандидозов кожи и слизистых, микозов стоп и крупных складок. Профилактика заболеваний, передаваемых половым путем (сифилис, гонорея, трихомониаз, генитальный герпес, генитальный кандидоз).
- **Урология:** комплексное лечение острых и хронических уретритов и уретропростатитов специфической (хламидиоз, трихомониаз, гонорея) и неспецифической природы.

- **Стоматология:** лечение периодонтитов, стоматитов, гигиеническая обработка съемных протезов.
- **Оториноларингология:** комплексное лечение острых и хронических гайморитов, тонзиллитов, ларингитов.

### Способ применения и дозы

**Хирургия, травматология, комбустиология:** с профилактической и лечебной целью раствором 0,01% орошают поверхность ран и ожогов, тампонируют раны и свищевые ходы, накладывают марлевые салфетки. Процедуру повторяют 2—3 р/сут в течение 3—5 дней. Высокоэффективен метод активного дренирования ран и полостей (около 1 л/сут).

**Акушерство-гинекология:** для профилактики послеродовой инфекции — влагалитические орошения за 5—7 дней до родов, при родах после каждого влагалитического исследования и после родов. При родоразрешении путем кесарева сечения перед операцией обрабатывают влагалитце, во время операции — полость матки и разрез на ней, а после — вводят во влагалитце тампоны. При воспалительных заболеваниях женских половых органов — интравагинальное введение тампонов, а также органный электрофорез в течение 2 недель.

**Венерология:** для профилактики не позже 2 ч после полового акта Мирамистин вводится в мочеиспускательный канал (около 2 мл), а женщинам и во влагалитце (5—10 мл) на 2—3 мин. Мирамистином обрабатывают кожу бедер, лобка, половых органов.

**Урология:** в комплексном лечении уретритов и уретропростатитов впрыскивание в уретру 2—3 мл раствора 1—2 р/сут через день в течение 10 дней.

### Противопоказания

- Непереносимость Мирамистина.

### Побочные эффекты

- Местно может возникнуть кратковременно (15—20 сек) чувство легкого жжения.
- Аллергические реакции.

### Регистрационные удостоверения:

Р. № 001926/01-2002 от 29.11.2002 (р-р)

П. № 013144/01-2001 от 06.07.2001 (мазь)

## Мирена (Mirena)

Лейрас ОЙ (Финляндия), дочернее  
предприятие Шеринг АГ (Германия)

Левоноргестрел (Levonorgestrel)  
Контрацептивные средства с прогестагеном

### Форма выпуска

Внутриматочная система

### Основные эффекты

- В эндометрии создаются высокие концентрации левоноргестрела, что оказывает сильное антипролиферативное действие на эндометрий. Наблюдаются морфологические изменения эндометрия и слабая местная реакция на инородное тело, препятствует гиперплазии эндометрия и при терапии эстрогенами.
- Мирена предупреждает проникновение спермы в матку, угнетает подвижность и функции сперматозоидов в матке и маточных трубах. У некоторых женщин происходит и угнетение овуляции.
- Предшествующее применение Мирены не влияет на детородную функцию: 80% желающих иметь ребенка женщины беременеют в течение года после удаления внутриматочной системы.

### Показания

- Контрацепция.
- Идиопатическая меноррагия.
- Защита эндометрия от гиперплазии во время заместительной терапии эстрогенами.

### Способ применения и дозы

Мирена вводится в полость матки и остается эффективной в течение 5 лет. Женщину нужно повторно обследовать через 4—12 недель после установки, а затем не реже 1 раза в год.

Мирену устанавливают в один из 7 дней после начала менструации, немедленно после аборта в I триместре беременности, спустя 6 недель после родов. Во время заместительной эстрогенной терапии у женщин, не имеющих менструаций, Мирену устанавливают в любое время, при сохраненных менструациях — в последние дни кровотечения.

Мирена может быть заменена новой в любой день менструального цикла. Для посткоитальной контрацепции Мирену не применяют.

### Противопоказания

- Беременность или подозрение на нее.
- Острые или рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза.
- Инфекции нижних отделов мочеполового тракта.
- Послеродовой эндометрит.
- Септический выкидыш в течение трех последних месяцев.
- Цервицит.
- Дисплазия шейки матки.
- Злокачественные процессы матки или шейки матки.
- Патологическое маточное кровотечение неясной этиологии.
- Врожденные или приобретенные аномалии матки, в т.ч. фибромиомы, ведущие к деформации полости матки.
- Заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям.
- Острые заболевания или опухоли печени.


- Повышенная чувствительность к компонентам Мирены.

### Побочные эффекты

Более чем у 10% женщин, использующих Мирену, наблюдаются изменение характера маточных кровотечений (частые, продолжительные или тяжелые кровотечения, мажущие кровянистые выделения, олиго- и аменорея) и увеличение фолликулов, которое обычно протекает бессимптомно и исчезает в течение 3 месяцев. Другие, более редкие, побочные эффекты приведены в таблице (см. ниже).

### Регистрационное удостоверение:

П № 014834/01 от 29.04.2004



**Монтавит гель**  
**(Montavit gel)**

Монтавит ГезмбХ (Австрия)

---

Средства, регулирующие функцию органов мочеполовой системы и репродукцию

### Форма выпуска

Гигиенический одноразовый тюбик (5 × 6,5 мл)  
Туба многоразового использования 20 и 50 г

### Механизм действия

Монтавит гель является средством заместительной терапии: восполняет дефицит естественного секрета, присутствующего во влагалище. Недостаток секрета приводит к сухости слизистой оболочки влагалища, образованию на ней микротрещин. В результате женщины испытывают неприятные и болезненные ощущения. Монтавит гель увлажняет слизистую влагалища и обладает исключительным смазывающим действием. Монтавит гель облегчает проникновение во влагалище, устраняет дискомфорт, ощущение жжения, напряжения и боль при коитусе и интравагинальных вмешательствах. Прекрасно переносится.

### Показания

- Монтавит гель показан при нарушении состава слизи влагалища или уменьшении ее количества при снижении образования. Это может наблюдаться:
  - во время менопаузы;
  - после различных операций на матке и яичниках;
  - молодые женщины могут сталкиваться с этой проблемой в стрессовых ситуациях (вагинизм).
- Применяют гель для профилактики связанных с сухостью влагалища нарушений полового акта в виде затруднения проникновения во влагалище.

Нежелательные реакции	Частота		
	От 1/100 до 1/10	От 1/1000 до 1/100	От 1/10 000 до 1/1000
Подверженность инфекциям	—	Генитальные инфекции	—
Эндокринные	Отек (периферический или абдоминальный)	—	—
Метаболические	Увеличение массы тела	—	—
Психические	Сниженное настроение Нервозность Лабильность настроения	—	Снижение либидо
Неврологические	Головная боль	—	Мигрень
Органов пищеварения	Боль в животе Тошнота	—	Вздутие живота
Кожные	Угри	Гирсутизм Выпадение волос Зуд	Сыпь Крапивница Экзема
Опорно-двигательной системы	Боль в спине	—	—
Половых органов и молочных желез	Дисменорея Бели Цервицит Напряженность, болезненность молочных желез Боль в малом тазу	—	Перфорация матки
Общие и в области установки Мирены	Экспульсия	—	—



ще, напряжения, неприятных и болезненных ощущений.

- Используют Монтавит гель при гинекологических вмешательствах с интравагинальным введением инструментов

### Способ применения и дозы

Монтавит гель — ЛС для местного применения. Доза и частота аппликаций определяются женщиной индивидуально.

Небольшое количество геля наносят на преддверие влагалища перед половым актом для профилактики затруднений во время коитуса, для терапии сухости влагалища или перед гинекологическим исследованием.

### Противопоказания

Не описаны.

### Предостережения, контроль терапии

- Монтавит гель нейтрален, легко смывается и не оставляет пятен на белье.
- Хорошо переносится слизистой оболочкой, не содержит жиров.
- Монтавит гель совместим с латексом, не препятствует использованию презервативов.
- Следует учитывать, что Монтавит гель не является противозачаточным средством.
- Безупречное качество геля гарантируется проведением химического и бактериологического контроля.

### Побочные эффекты

- Монтавит гель прекрасно переносится, не оказывает отрицательного действия на слизистую оболочку влагалища и на половой член.

### Передозировка


О случаях передозировки не сообщалось.

### Взаимодействие

Монтавит гель нейтрален и хорошо совместим с водорастворимыми веществами. Кроме того, гель может являться основой для доставки и распределения этих веществ на слизистой оболочке влагалища.

### Регистрационное удостоверение:

П № 2001/249

 <p><b>Монурал®</b> <b>(Monural®)</b> Замбон Груп, Инфарцам СА (Швейцария)</p>
<p>Фосфомидин (Fosfomycin) Антибиотики</p>

### Форма выпуска и состав

Пор. д/р-ра д/пр. внутри 2 и 3 г

1 пакет содержит:

активное вещество: фосфомидин трометамол 3,754 г или 5,631 г (эквивалент 2 или 3 г фосфомидина);

вспомогательные вещества: мандариновый ароматизатор, апельсиновый ароматизатор, сахарин, сахароза

### Основные эффекты

Активный ингредиент Монурала — фосфомидин трометамол — антибиотик широкого спектра, производное фосфононовой кислоты.

Монурал обладает бактерицидным действием. Механизм действия связан с подавлением первого этапа синтеза клеточной стенки бактерий. Являясь структурным аналогом фосфонола пирувата, вступает в конкурентное взаимодействие с ферментом N-ацетил-глюкозамин-3-о-энолпирувил-трансферазой, в результате чего происходит специфическое, избирательное и необратимое ингибирование этого фермента, что обеспечивает отсутствие перекрестной резистентности с другими классами антибиотиков и возможность синергизма с другими антибиотиками (*in vitro* отмечают синергизм с амоксициллином, цефалексином, пипемидиновой кислотой). Антибактериальный спектр действия фосфомидина трометамол *in vitro* включает большинство обычных грамположительных (*Enterococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyt*, *Staphylococcus* spp.) и грамотрицательных (*E. coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp.) возбудителей. *In vitro* фосфомидин трометамол снижает адгезию ряда бактерий на эпителии мочевыводящих путей.

### Фармакокинетика

**Всасывание:** быстро всасывается из ЖКТ при пероральном приеме. В организме диссоциирует на фосфомидин и трометамол. Последний не обладает антибактериальными свойствами. Биодоступность разовой пероральной дозы 3 г составляет от 34 до 65%. Максимальная концентрация в плазме наблюдается через 2—2,5 ч ( $T_{max}$ ) после перорального приема и составляет 22—32 мг/л ( $C_{max}$ ). Период полувыведения из плазмы равен 4 ч.

**Распределение:** Монурал не связывается с белками плазмы, не метаболизируется, преимущественно накапливается в моче. При пероральном приеме разовой дозы 3 г в моче достигается высокая концентрация (от 1053 до 4415 мг/л), на 99% бактерицидная для большинства обычных возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Минимальная ингибирующая концентрация Монурала для этих возбудителей составляет 128 мг/л. Она поддерживается в моче на протяжении 24—48 ч, что предполагает однодозный курс лечения.

**Выведение:** Монурал на 90% выводится почками в неизменном виде с созданием высоких



концентраций в моче. Около 10% от принятой дозы экскретируется с калом в неизменном виде. У пациентов с умеренным снижением почечной функции (клиренс креатинина > 80 мл/мин), включая ее физиологическое снижение у лиц пожилого возраста, период полувыведения фосфомицина немного удлинняется, но концентрация в моче остается на терапевтическом уровне.

### Показания

- Острый бактериальный цистит, острые приступы рецидивирующего бактериального цистита.
- Бактериальный неспецифический уретрит.
- Бессимптомная массивная бактериурия у беременных.
- Послеоперационные инфекции мочевых путей.
- Профилактика инфекции мочевыводящих путей при хирургическом вмешательстве и трансуретральных диагностических исследованиях.

### Способ применения и дозы

**Внутрь**, 1 р/сут — 1 пакет 3 г натошак за 2 ч до или после еды (растворяют в  $\frac{1}{3}$  стакана воды), предпочтительно перед сном, предварительно опорожнив мочевой пузырь.

**Детям старше 5 лет** назначают 2 г (Монурал педиатрический) только 1 раз. Курс лечения составляет 1 день.

**В более тяжелых случаях** (пожилые пациенты, рецидивирующие инфекции) принимают еще 1 пакет через 24 ч.

**С целью профилактики** инфицирования мочевыводящих путей при хирургическом вмешательстве, трансуретральных диагностических проце-

дурах принимают 1 пакет за 3 ч до вмешательства и второй пакет через 24 ч после первого приема.

Одновременный прием пищи замедляет всасывание Монурала — необходимо применять его за 2 ч до или после еды.

### Противопоказания

- Индивидуальная повышенная чувствительность к фосфомицину трометамолу.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 10 мл/мин).
- Дети младше 5 лет.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- изжога;
- понос.

#### Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

### Передозировка

Риск передозировки минимален, т.к. Монурал выпускается в упаковке по 1 или 2 пакета. В случае передозировки рекомендуется увеличить диурез пероральным приемом жидкости.


### Взаимодействие

Следует избегать одновременного приема с метоклопрамидом, т.к. это может привести к снижению концентрации Монурала в сыворотке и моче.

### Регистрационное удостоверение:

П № 012976/01-2001 от 22.05.2001

## Н


**Небилет®  
(Nebilet®)**
**Berlin-Chemie AG/Menarini Group  
(Германия/Италия)**

 Небиволол (Nebivolol)  
 $\beta_1$ -адреноблокаторы селективные
**Форма выпуска и состав**

Табл. 5 мг

1 табл. содержит:

*активное вещество: небиволола гидрохлорид 5,45 мг (что соответствует 5 мг небиволола); вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремний диоксид, магний стеарат, полисорбат 80, гидроксипропилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы*

**Механизм действия**

Кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор. Оказывает гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Снижает повышенное АД в покое, при физическом напряжении и стрессе. Конкурентно и избирательно блокирует синаптические и внесинаптические  $\beta_1$ -адренорецепторы, дела их недоступными для катехоламинов, моделирует высвобождение эндотелиального вазодилатирующего фактора (NO). Гипотензивное действие обусловлено также уменьшением активности ренин-ангиотензивной системы (прямо не коррелирует с изменением активности ренина в плазме крови).

В первые дни лечения увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление, в дальнейшем, при длительном применении, оно нормализуется или снижается. Гипотензивный эффект наступает через 2—5 дней, стабильное действие отмечается через 1—2 месяца.

Снижая потребность миокарда в кислороде (урежение ЧСС и снижение преднагрузки и постнагрузки), уменьшает число и тяжесть приступов стенокардии, повышает переносимость физической нагрузки. Антиаритмическое действие обусловлено подавлением патологического автоматизма сердца (в т.ч. в патологическом очаге) и замедлением АВ-проводимости.

**Фармакокинетика**

**Абсорбция** из ЖКТ быстрая. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание. Биодоступность — 12% у лиц с быстрым метаболизмом (эффект первого прохождения) и почти полная — у лиц с «медленным». Связь с белками плазмы крови для D-небиволола — 98,1%, для L-небиволола — 97,9%.

**Метаболизируется** с образованием активных метаболитов путем ациклического и ароматического гидроксирования и частичного N-деалкилирования; образующиеся гидрокси- и аминопроизводные конъюгируют с глюкуроновой кислотой и выводятся в виде O- и N-глюкуронов. Период полувыведения гидроксиметаболитов — 24 ч, энантиомеров небиволола — 10 ч (у лиц с «быстрым» метаболизмом), гидроксиметаболитов — 48 ч, энантиомеров небиволола — 30—50 ч (у лиц с «медленным» метаболизмом). **Выводится** почками (38%), кишечником (48%).

**Показания**

- Артериальная гипертензия.
- Ишемическая болезнь сердца.

**Способ применения и дозы**

Принимают независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости, и желательнее всегда в одно и то же время суток. Средняя суточная доза составляет 2,5—5 мг небиволола ( $1/2$ —1 табл.) 1 р/сут. Оптимальный эффект становится выраженным через 1—2 недели лечения, а в ряде случаев — через 4 недели.

Небилет® можно применять для монотерапии или в сочетании с другими средствами, снижающими кровяное давление. У больных с почечной недостаточностью, а также у пациентов старше 65 лет начальная доза составляет  $1/2$  табл. (2,5 мг небиволола) в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличивать до 10 мг (2 табл. в один прием).

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к небивололу.
- Бронхиальная астма.
- Сердечная недостаточность (в стадии декомпенсации).
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Артериальная гипотензия.
- Выраженная брадикардия.

- Кардиогенный шок.
- Синдром слабости синусового узла.
- Атриовентрикулярная блокада II и III степени.
- Феохромоцитома.
- Стенокардия Принцметала.
- Депрессия.
- Облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающая» хромота).
- Миастения, мышечная слабость.
- Детский возраст (до 18 лет). Эффективность и безопасность не установлены.

### Предостережения, контроль терапии

- У пациентов со стенокардией прекращать терапию следует постепенно — в течение 1—2 недель.
- При стенокардии напряжения подобная доза должна обеспечить ЧСС в покое в пределах 55—60 уд/мин, при нагрузке — не более 110 уд/мин.
- У курильщиков эффективность β-адреноблокаторов ниже.
- При сахарном диабете Небилет® не влияет на содержание сахара в крови, но, как и все β-адреноблокаторы, может маскировать признаки гипогликемии.
- При гиперфункции щитовидной железы Небилет® нивелирует тахикардию.
- Псориаз: Небилет® назначают только после того, как было тщательно взвешено соотношение между возможным риском и пользой от применения ЛС.
- У больных с аллергией к β-адреноблокаторам возможно возникновение анафилактических реакций.
- Мониторинг больных, принимающих β-адреноблокаторы, включает наблюдение за ЧСС и АД (в начале приема — ежедневно, затем 1 раз в 3—4 месяца), содержанием глюкозы в крови у больных сахарным диабетом (1 раз в 4—5 месяцев).
- У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4—5 месяцев). Небилет® может усиливать проявления нарушений периферического артериального кровообращения.
- Недопустимо внезапное прекращение приема β-адреноблокаторов (по возможности лечение следует прекращать постепенно, сокращая дозу в течение 10 дней).
- Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения β-адреноблокаторами возможно уменьшение продукции слезной жидкости.
- Во время беременности назначают только по строгим показаниям (в связи с возможным развитием у новорожденных брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии и паралича дыхания). Лечение необходимо прерывать за 48—72 ч до родов. В тех случаях, когда это невозможно, необходимо обеспечивать строгое наблюдение за новорожденными в течение 48—72 ч после родоразрешения.

### С осторожностью применять:

- при почечной недостаточности;
- в пожилом возрасте (старше 65 лет);
- при сахарном диабете;
- при гиперфункции щитовидной железы;
- при аллергических заболеваниях;
- при псориазе;
- при беременности и лактации.

### Побочные эффекты

#### Со стороны нервной системы:

- головная боль, головокружение, усталость и парестезии (частота появления 1—10%);
- депрессия;
- снижение внимания;
- сонливость;
- бессонница;
- «кошмарные» сновидения;
- галлюцинация.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота, сухость во рту, понос, запор (более чем 1% случаев).

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- ортостатическая гипотензия;
- сердечная недостаточность;
- отеки;
- нарушения ритма сердца;
- синдром Рейно;
- АВ-блокада;
- кардиалгия.

#### Другие эффекты:

- аллергические реакции;
- фотодерматоз;
- гипергидроз;
- бронхоспазм (в т.ч. при отсутствии ранее обструктивных заболеваний легких);
- ринит.

### Передозировка

**Симптомы:** снижение АД, тошнота, рвота, цианоз, синусовая брадикардия, АВ-блокада, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца, бронхоспазм, потеря сознания, кома.

**Лечение:** промывание желудка, активированный уголь. В случае тяжелой гипотензии, брадикардии и сердечной недостаточности следует с интервалом в 2—5 мин вводить в/в β-адрено-стимуляторы до достижения желаемого эффекта. При отсутствии положительного эффекта целесообразно введение дофамина, добутамина или норэпинефрина. В качестве последующих мер возможно назначение 1—10 мг глюкагона, постановка трансвенозного интракардиального электростимулятора. При бронхоспазме следует ввести в/в стимуляторы β<sub>2</sub>-адренорецепторов. При желудочковой экстрасистолии — лидокаин (препараты IA класса не применяются). При судорогах — в/в введение диазепама.

## Взаимодействие

Одновременное применение небиволола с НПВС не ослабляет его гипотензивное действие. Осторожность нужна при комбинации блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК) типа верапамила или дилтиазема в связи с их отрицательным действием на сократимость и АВ-проведение возбуждения. Одновременное применение блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов и анестезирующих средств может вызвать кардиодепрессивный эффект и увеличить риск развития артериальной гипотензии. Анестезиолога следует проинформировать о том, что пациент принимает Небилет.

При сочетании с гипотензивными средствами, нитроглицерином или БМКК может развиться резкая артериальная гипотензия (особая осторожность необходима при сочетании с празозином); увеличение выраженности брадикардии — при сочетании с антиаритмическими средствами, резерпином,  $\alpha$ -метилдопой, клонидином, гуанфацином; суммация отрицательного хронотропного и дромотропного эффекта — при сочетании с сердечными гликозидами; увеличение синдрома «отмены» — при сочетании с клонидином. Индукторы микросомального окисления (рифампицин, барбитураты) снижают, а ингибиторы (циметидин) повышают концентрацию в плазме крови.

## Регистрационное удостоверение:

№ 011417/01-1999 от 04.10.1999



## Нео-Пенотран (Neo-Penotran)

Эмбил Фармацевтикал Ко. Лтд  
(Турция) для Шеринг АГ (Германия)

Метронидазол/миконазол  
(Metronidazole/Miconazole)  
Комбинированные противогрибковые,  
противопротозойные и противомикробные  
средства

## Форма выпуска и состав

Супп. ваг. № 14, с одноразовыми напальчниками  
1 супп. содержит:

метронидазол 500 мг, миконазол нитрата 100 мг

## Основные эффекты

- Миконазола нитрат активен в отношении большинства грибов: *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Dimorphons fungi*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Torulopsis glabrata*, а также — некоторых грамположительных микроорганизмов. Метронидазол активен в отношении *Trichomonas vaginalis* и *Gardnerella vaginalis*.
- При вагинальном введении Нео-Пенотрана миконазола нитрат практически не всасывается,

а концентрации метронидазола в крови в 5 раз ниже, чем при приеме внутрь.

## Показания

- Вагинальный кандидоз.
- Трихомонадный вульвовагинит.
- Бактериальный вагиноз (неспецифический вагинит, анаэробный вагиноз, гарднереллезный вагинит).
- Смешанные вагинальные инфекции, вызываемые возбудителями бактериального вагиноза, вагинального кандидоза и трихомонадного вульвовагинита.

## Способ применения и дозы

**Интравагинально** (вводят глубоко с помощью напальчников) 2 р/сут по 1 суппозиторию на ночь и утром, если не назначено иначе.

Обычный курс — 7 дней, при рецидивирующем вагинитах или вагинитах, резистентных к другому лечению, — 14 дней.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам Нео-Пенотрана.
- Беременность.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Заболевания периферической и центральной нервной системы.
- Нарушения гемопоэза.
- Не рекомендовано применять девственницам и пациенткам до 14 лет.

## Предостережения, контроль терапии

- Во время терапии и в течение 24—48 ч после окончания лечения нельзя употреблять алкоголь.
- Основа суппозитория может взаимодействовать с контрацептивной диафрагмой или презервативом.
- При трихомониазе необходимо одновременное лечение партнера.
- Применение Нео-Пенотрана при беременности возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.
- Грудное вскармливание необходимо прекратить на время лечения, можно возобновить через 24—48 ч после окончания лечения.

## Побочные эффекты

- **Местно:** жжение, зуд во влагалище в 2—6% случаев.

## Со стороны пищеварительной системы:

- боль или спазмы в животе (3%);
- металлический привкус (1,7%);
- сухость во рту, запор, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота (менее 1%).

## Со стороны нервной системы (менее 1%):

- головная боль;
- двигательные нарушения (атаксия);
- головокружение;

- психоэмоциональные нарушения;
- периферическая невропатия (при длительном приеме);
- судороги.

**Со стороны системы крови** (менее 1%):

- лейкопения.

**Аллергические реакции** (менее 1%):

- кожные высыпания.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Алкоголь	Возможны дисульфирам-подобные реакции
Пероральные антикоагулянты	Усиливается эффект не-прямых антикоагулянтов
Фенитоин	Повышается уровень фенитоина в крови, уровень метронидазола в крови снижается
Фенобарбитал	Снижает уровень метронидазола в крови
Дисульфирам	Могут отмечаться некоторые психические реакции
Циметидин	Повышение уровня метронидазола в крови и риска неврологических побочных эффектов
Литий	Повышение токсичности лития
Астемизол и терфенадин	Ингибция метаболизма этих ЛС и повышение их концентрации в плазме

**Регистрационное удостоверение:**

**№ 014405/01-2002 от 30.09.2002**



**Новинет®**  
**(Novynette®)**

**Геден Рихтер А.О. (Венгрия)**

---

Этинилэстрадиол/дезогестрел  
(Ethinylestradiol/Desogestrel)  
Контрацептивные средства

### Форма выпуска и состав

Табл., п.о.

1 табл. содержит:

*активные вещества: этинилэстрадиол 20 мкг, дезогестрел 150 мкг;*

*вспомогательные вещества: хинолин желтый (E104), альфа-токоферол, магния стеарат, кремний коллоидный безводный, лактозы моногидрат;*

*состав оболочки: пропиленгликоль, макрогол 6000, гипромеллоза*

### Механизм действия

Монофазное гормональное контрацептивное средство для приема внутрь, содержащее комбинацию эстрогена (этинилэстрадиол) и гестагена (дезогестрел).

Контрацептивный эффект обусловлен влиянием на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. Угнетает гонадотропную функцию гипофиза, снижая выделение ФСГ и ЛГ, подавляет развитие фолликула и препятствует процессу овуляции.

Кроме того, контрацептивное действие обусловлено снижением восприимчивости эндометрия к бластоциту и усиливается за счет повышения вязкости слизи в шейке матки, препятствующей продвижению сперматозоидов.

Оказывает благоприятное воздействие на липидный обмен: повышает содержание ЛПВП в плазме, не влияя при этом на содержание ЛПНП.

При приеме Новинета значительно сокращаются потери менструальной крови. Регулярный прием Новинета приводит к нормализации менструального цикла, способствует предупреждению развития ряда гинекологических заболеваний, в т.ч. онкологических.

Оказывает благоприятное воздействие на кожные покровы, заметно улучшает состояние кожи при угрях.

### Фармакокинетика

**Дезогестрел** быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ и сразу метаболизируется в 3-кето-дезогестрел, который является биологически активным метаболитом дезогестрела.  $C_{max}$  достигается через 1,5 ч после приема Новинета и составляет 2 нг/мл. Биодоступность дезогестрела — 62—81%.

3-кето-дезогестрел хорошо связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином и со связывающим половые гормоны глобулином.  $V_d$  составляет 1,5 л/кг.  $C_{ss}$  устанавливается ко второй половине менструального цикла, когда уровень 3-кето-дезогестрела увеличивается в 2—3 раза.

Кроме 3-кето-дезогестрела (который образуется в печени и в стенке кишечника) имеются и другие метаболиты: 3а-ОН-дезогестрел, 3b-ОН-дезогестрел, 3а-ОН-5а-Н-дезогестрел (метаболиты первой фазы). Эти метаболиты не обладают фармакологической активностью и, частично путем конъюгации (вторая фаза метаболизации), превращаются в полярные метаболиты, в сульфаты и глюкуронаты. Плазменный клиренс составляет около 2 мл/мин/кг массы тела.

$T_{1/2}$  составляет 38 ч. Метаболиты удаляются с мочой и калом (в соотношении 6:4).

**Этинилэстрадиол** быстро и полностью всасывается из ЖКТ.  $C_{max}$  достигается через 1—2 ч после приема ЛС и составляет 80 пг/мл. Биодоступность этинилэстрадиола из-за пресистемной конъюгации и эффекта первого прохождения составляет около 60%.

Этинилэстрадиол полностью **связывается** с белками плазмы крови, в основном с альбумином.  $V_d$  составляет 5 л/кг.  $C_{ss}$  устанавливается к 3—4-му дню приема, при этом уровень этинилэстрадиола в сыворотке на 30—40% выше, чем после однократного приема Новинета.

Пресистемная **конъюгация** этинилэстрадиола значительна. Минуя стенку кишечника (первая фаза метаболизма), он подвергается конъюгации в печени (вторая фаза метаболизма). Этинилэстрадиол и его метаболиты (сульфаты и глюкуроныды) выделяются в желчь и вступают в энтерогепатическую циркуляцию. Плазменный клиренс около 5 мл/мин/кг массы тела.

$T_{1/2}$  этинилэстрадиола составляет в среднем около 26 ч. Около 40% **выводится** с мочой и около 60% — с калом.

## Показания

- Контрацепция.

## Способ применения и дозы

Новинет назначают по 1 табл./сут (по возможности в одно и то же время суток) начиная с 1—5-го дня менструального цикла в течение 21 дня. Затем следует 7-дневный перерыв, во время которого происходит менструальноподобное кровотечение. На 8-й день (т.е. через 4 недели после приема первой таблетки, в тот же день недели) возобновляется прием таблеток из следующей упаковки (даже если кровотечение еще не прекратилось).

Такой схемы приема таблеток придерживаются до тех пор, пока желательна предотвращение беременности. При соблюдении правил приема контрацептивное действие сохраняется и на время 7-дневного перерыва.

Если прием первой таблетки происходит в 1-й день менструального цикла, то дополнительные методы контрацепции не требуются. Прием таблеток можно начинать и с 2—5-го дня менструации, но в этом случае в первом цикле надо применять дополнительные методы контрацепции в первые 7 суток приема таблеток.

Если прошло более 5 дней после начала менструации, следует отложить начало приема до следующей менструации.

**После родов** некормящим женщинам Новинет можно назначить через 21 день. В этом случае нет необходимости в применении других методов контрацепции. Если Новинет назначается позже чем через 21 день после родов, тогда в первые 7 суток приема необходимо использовать дополнительные методы контрацепции. Если в послеродовом периоде половой контакт предшествовал пероральной контрацепции, то с приемом Новинета необходимо подождать до появления первой менструации. Женщинам, продолжающим грудное вскармливание, не рекомендуется применение комбинированных пероральных противозачаточных средств, т.к. прием ЛС может уменьшить выделение молока.

**После аборта** прием Новинета рекомендуется начинать сразу после операции, и в этом случае нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции.

**При переходе к Новинету** после приема другого эстроген-гестагенного гормонального контрацептива первую таблетку Новинета следует принять на следующий день после завершения курса предыдущего ЛС. В применении дополнительных методов контрацепции необходимости нет.

При переходе к Новинету после приема другого гормонального контрацептива, содержащего только гестаген, первую таблетку Новинета надо принять в первый день менструального цикла; нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции. Если при приеме предыдущего ЛС не возникает менструация, начинать прием Новинета можно в любой день цикла, но в этом случае в первые 7 суток приема необходимо применять дополнительные методы контрацепции.

В вышеизложенных случаях применение календарного метода в качестве дополнительного метода контрацепции не рекомендуется.

**При необходимости отсрочки менструации** прием таблеток из следующей упаковки следует продолжать без 7-дневного перерыва. В этом случае могут появляться межменструальные кровотечения, но это не уменьшает противозачаточного действия ЛС. Регулярный прием Новинета можно восстановить после обычного 7-дневного перерыва.

В случае пропуска приема Новинета, если с момента последнего приема прошло не более 36 ч, нужно принять пропущенную таблетку и далее продолжить прием в обычное время. Если между приемом таблеток прошло более 36 ч, это считается пропуском таблетки, надежность контрацепции в этом цикле не гарантируется, и рекомендуется применение дополнительных методов контрацепции.

При пропуске приема 1 таблетки на первой или второй неделе цикла необходимо принять 2 таблетки в следующий день и затем продолжить регулярный прием, используя дополнительные методы контрацепции до конца цикла. При пропуске 1 таблетки на третьей неделе цикла дополнительно к перечисленным мерам исключается 7-дневный перерыв.

Если после приема Новинета появляется рвота или понос, тогда всасывание Новинета может быть неполноценным. Если симптомы прекратились в течение 12 ч, то надо принять еще 1 таблетку дополнительно. После этого следует продолжать прием таблеток обычным образом. Если симптомы продолжаются больше 12 ч, то необходимо использовать дополнительные методы контрацепции в последующие 7 суток.

Таблетки следует принимать **внутри**, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости.

**Противопоказания**

- Беременность (в т.ч. предполагаемая).
- Артериальная гипертензия (АД > 160/100 мм рт. ст.).
- Семейные формы гиперлипидемии.
- Тромбоэмболии (в т.ч. в анамнезе) или предрасположенность к ним.
- Цереброваскулярные заболевания (ишемический и геморрагический инсульт).
- Выраженный атеросклероз.
- Заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, ИБС, декомпенсированные пороки сердца, миокардит).
- Диабетическая ангиопатия (в т.ч. ретинопатия).
- Тяжелые заболевания печени (в т.ч. в анамнезе).
- Холестатическая желтуха.
- Острый вирусный гепатит (до нормализации лабораторных показателей и в первые 6 месяцев после их нормализации).
- Синдром Дубина—Джонсона.
- Синдром Ротора.
- Желчнокаменная болезнь.
- Опухоли печени.
- Порфирия.
- Желтуха беременных.
- Желтуха в результате приема ГКС.
- Эстрогензависимые опухоли или подозрение на них.
- Рак молочной железы.
- Рак эндометрия.
- Фиброаденома молочной железы.
- Генитальные кровотечения неясной этиологии.
- Системная красная волчанка (в т.ч. в анамнезе).
- Отосклероз или его ухудшение во время предыдущей беременности или во время приема ГКС.
- Герпес гениталий (в т.ч. во время предыдущей беременности).
- Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту Новинета.

**Предостережения, контроль терапии**

- С осторожностью и только после тщательной оценки пользы и риска применения Новинет назначается при заболеваниях системы гемостаза, сердечной недостаточности (в т.ч. в анамнезе), почечной недостаточности (в т.ч. в анамнезе), эпилепсии, мигрени, при имеющемся риске развития эстрогензависимой опухоли, сахарном диабете, тяжелой депрессии (в т.ч. в анамнезе), серповидноклеточной анемии (в период инфекций или состояний гипоксии прием Новинета может спровоцировать возникновение тромбоэмболии).
- Перед началом применения Новинета необходимо провести общеемедицинское (подробный семейный и личный анамнез, измерение АД, лабораторные исследования) и гинекологическое обследования (в т.ч. обследование молочных желез, цитологический анализ цервикального мазка) для исключения противопоказаний и беременности. Во время приема Новинета требуется медицинский контроль каждые 6 месяцев.

- Прием Новинета следует немедленно прекратить при возникновении впервые сильной головной боли либо усилении обычных мигреней, при остром ухудшении остроты зрения, при подозрении на инфаркт или тромбоз, при резком повышении АД, при появлении желтухи или гепатита без желтухи, интенсивного генерализованного зуда, при появлении эпилепсии или учащении эпилептических припадков, за 4 недели до планируемого оперативного вмешательства и в случае длительной иммобилизации (прием Новинета можно возобновить по прошествии 2 недель с момента ремобилизации), при беременности.
- Эффективность Новинета снижается в случае пропуска таблеток, при рвоте и поносе, а также при одновременном приеме Новинета вместе с некоторыми другими ЛС. Противозачаточный эффект может снизиться, если после многомесячного приема таблеток Новинет появляются нерегулярные мажущие или прорывные кровотечения. В случае, когда возникает нарушение менструации или маточное кровотечение «отмены» вообще не наступает, а наличие беременности маловероятно, прием таблеток Новинет следует продолжить лишь до окончания всех таблеток из следующей упаковки. Если в конце второго цикла не последует кровотечение «отмены» либо менструация не нормализуется, прием таблеток Новинет следует прекратить на то время, пока не будет исключено наличие беременности.
- Риск возникновения артериальных и венозных тромбоэмболий на фоне приема пероральных гормональных контрацептивов возрастает при наличии тромбоэмболических заболеваний в семейном анамнезе, при ожирении (индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>), при дислипотеинемии, артериальной гипертензии, пороках сердца, фибрилляции предсердий, сахарном диабете, длительной иммобилизации, с возрастом и при курении.
- Наличие антифосфолипидных антител (антикардиолипины-антитела, люпус-антикоагулянт), резистентность к активированному протеину С, гиперхромодистеинемия, дефицит протеинов С или S или антитромбина III predispose к тромбообразованию. Целенаправленное лечение вышеперечисленных состояний снижает риск тромбообразования. Однако беременность представляет больший риск тромбообразования, чем прием гормональных контрацептивов.
- Эстрогенный компонент Новинета может искажать результаты некоторых лабораторных показателей: функции печени, почек, надпочечников, щитовидной железы, липопротеинов, транспортных протеинов, факторов свертывания крови и фибринолиза.
- Новинет противопоказан к применению при беременности. Прием Новинета рекомендуется прекратить за 3 месяца до срока планируемой

беременности. В случае наступления беременности Новинет следует отменить.

- Эпидемиологические исследования доказали, что среди детей, рожденных женщинами, которые раньше принимали гормональные противозачаточные средства, частота нарушений развития плода не возрастает. В случаях приема Новинета во время раннего периода беременности тератогенных эффектов не выявлено.
- Применение Новинета не показано в период лактации (грудного вскармливания), т.к. он подавляет лактацию и влияет на качество и состав молока. Кроме того, активные вещества выделяются с грудным молоком.

### Побочные эффекты

*Тяжелые побочные явления, требующие отмены Новинета*

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальные и венозные тромбоэмболические заболевания (в т.ч. инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз легочных артерий) (редко);
- артериальная гипертензия (редко);
- артериальная или венозная тромбоэмболия в печеночных, в мезентериальных, в почечных сосудах или в сосудах сетчатки (в отдельных случаях).

#### Со стороны пищеварительной системы:

- холестатическая желтуха;
- желчнокаменная болезнь;
- имелись редкие сообщения о развитии доброкачественной или злокачественной опухоли печени у женщин, длительно принимающих гормональные контрацептивы.

#### Другие эффекты:

- обострение системной красной волчанки (редко);
- хорея Сиденхема, которая проходит после отмены ЛС (в отдельных случаях).

*Другие побочные явления, встречающиеся чаще, но не требующие отмены ЛС*

#### Со стороны половой системы:

- межменструальные кровотечения;
- аменорея после отмены Новинета;
- изменение влагалищной слизи;
- развитие инфекций влагалища (в т.ч. кандидоз);
- напряженность, болезненность, увеличение молочных желез;
- выделение молока.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота, рвота;
- желчнокаменная болезнь;
- холестатическая желтуха.

#### Со стороны кожи и ее производных:

- узловая эритема;

- сыпь;
- хлоазмы.

#### Со стороны центральной нервной системы:

- головная боль;
- мигрень;
- изменения настроения;
- депрессивные состояния.

#### Со стороны органа зрения:

- при ношении контактных линз может повышаться чувствительность роговицы.

#### Со стороны обмена веществ:

- задержка жидкости в организме;
- изменение массы тела;
- снижение толерантности к углеводам.

### Передозировка

Не были описаны тяжелые симптомы после приема больших доз Новинета, поэтому нет необходимости в лечении передозировки.

Однако, если было принято большое количество таблеток, в первые 2—3 ч можно провести промывание желудка. Новинет не имеет специфического антидота, лечение симптоматическое.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Спазмолитики, производные фенотропидина, антибиотики (тетрациклин, ампициллин, рифампицин), гризеофульвин, слабительные ЛС и некоторые лекарственные растения (например, зверобой)	Возможно уменьшение контрацептивного эффекта Новинета
Пероральные гипогликемические ЛС или инсулин	Возможно нарушение контроля состояния углеводного обмена, т.к. Новинет может снижать толерантность к углеводам и повышать потребность в инсулине или пероральных гипогликемических средствах, что может потребовать коррекции доз

Регистрационное удостоверение:  
П № 014994/01-2003 от 23.05.2003



## O

## Остеогенон (Osteogenon)

Pierre Fabre Medicament Production  
(Франция)

Оссеин-гидроксипатитное соединение  
Регуляторы кальциево-фосфорного обмена

### Форма выпуска и состав

Табл., п.о.

1 табл. содержит:

*активное вещество: оссеин-гидроксипатитное соединение 830 мг (относится к безводной субстанции);*

*вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, коллоидальный кремний, магния стеарат, картофельный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, двуокись титана, полиэтиленгликоль, тальк, железа оксид желтый*

### Механизм действия

Остеогенон оказывает двоякое действие на метаболизм костной ткани: стимулирующее действие на остеобласты и ингибирующее действие на остеокласты. Остеогенон содержит необходимые компоненты для синтеза костной ткани.

Кальций, входящий в состав Остеогенона, содержится в нем в виде гидроксипатита (в соотношении с фосфором 2:1), что способствует более полному его всасыванию из ЖКТ; кроме того, он ингибирует выработку паратгормона и предотвращает гормонально обусловленную резорбцию костной ткани. Замедленное высвобождение кальция из гидроксипатита обуславливает отсутствие пика гиперкальциемии. Фосфор, участвующий в кристаллизации гидроксипатита, способствует фиксации кальция в кости и тормозит его выведение почками.

Органический компонент Остеогенона (оссеин) содержит локальные регуляторы ремоделирования костной ткани (трансформирующий фактор роста — бета ( $\beta$ -TGF), инсулиноподобные факторы роста I, II (IGF-I, IGF-II), остеокальцин, коллаген первого типа), которые активизируют процесс костеобразования и угнетают резорбцию костной ткани.  $\beta$ -TGF стимулирует активность остеобластов, повышает их количест-

во, способствует выработке коллагена, а также ингибирует образование предшественников остеокластов. IGF-I и IGF-II стимулируют синтез коллагена и остеокальцина.

Остеокальцин способствует кристаллизации костной ткани путем связывания кальция. Коллаген первого типа обеспечивает формирование костной матрицы.

### Показания

- Профилактика и лечение остеопороза различной этиологии, в т.ч. первичного (предклимактерического, климактерического, старческого) и вторичного (обусловленного ревматоидным артритом, заболеваниями печени и почек, гипертиреозом, гиперпаратиреозом, несовершенным костеобразованием, а также применением глюкокортикоидов, гепарина, иммобилизацией).
- Коррекция остеопении и нарушений кальциево-фосфорного баланса, в т.ч. в период беременности и грудного вскармливания.
- Ускорение заживления переломов костей.

### Способ применения и дозы

Назначают взрослым для приема **внутри**:

■ **при остеопорозе** — по 2—4 табл. 2 р/сут;

■ **по другим показаниям** — 1—2 табл./сут.

Продолжительность лечения определяется состоянием пациента.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к Остеогенону.
- Гиперкальциемия и выраженная гиперкальциемия.

### Предостережения, контроль терапии

- У пациентов, предрасположенных к мочекаменной болезни, необходима коррекция режима дозирования Остеогенона.
- У больных с нарушениями функции почек следует избегать длительного применения высоких доз Остеогенона.
- В состав ЛС входят лишь следовые количества натрия хлорида, поэтому допустимо использование Остеогенона у больных с артериальной гипертензией.

### Побочные эффекты

- В редких случаях возможно появление аллергических реакций.

**Передозировка**

О случаях передозировки не сообщалось.

**Взаимодействие**

Остеогенон замедляет всасывание препаратов железа и тетрациклинов, поэтому при совмест-

ном назначении с этими препаратами интервал времени между их приемом должен составлять не менее 4 ч.

**Регистрационное удостоверение:  
П № 013182/01-2001 от 18.07.2001**

# П

## Панклав (Panklav)

Нemofarm (Сербия и Черногория)

Амоксициллин/клавулановая кислота  
(Amoxicillin/Clavulanic acid)  
Антибиотики, пенициллины

### Форма выпуска

Табл., п.о., 250 мг/125 мг, 500 мг/125 мг

### Механизм действия

Обладает широким спектром антибактериального действия. Активен в отношении как чувствительных к амоксициллину штаммов, так и в отношении штаммов, продуцирующих бета-лактамазы.

Грамположительные аэробы: *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. bovis*, *Staphylococcus aureus* (кроме метициллин-резистентных штаммов), *S. epidermidis* (кроме метициллин-резистентных штаммов), *Listeria* spp., *Enterococcus* spp.

Грамотрицательные аэробы: *Bordetella pertussis*, *Brucella* spp., *Campylobacter jejuni*, *E. coli*, *Gardnerella vaginalis*, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholerae*, *Yersenia enterocolitica*.

Анаэробы: *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Actinomyces israelii*.

### Основные эффекты

Панклав представляет собой комбинацию амоксициллина — полусинтетического пенициллина с широким спектром антибактериальной активности и клавулановой кислоты — необратимого ингибитора бета-лактамаз (II, III, IV, V типа; неактивен в отношении I типа). Клавулановая кислота образует стойкий инактивированный комплекс с указанными ферментами и защищает амоксициллин от потери антибактериальной активности, вызванной продукцией бета-лактамаз, как основными возбудителями и ко-патогенами, так и условнопатогенными микроорганизмами. Данная комбинация обеспечивает высокую бактерицидную активность Панклава.

### Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры амоксициллина и клавулановой кислоты сходны. Оба компонента хорошо **всасываются** после приема внутрь, прием пищи не влияет на степень всасывания. Пик плазменных концентраций достигается приблизительно через 1 ч после приема.

Оба компонента характеризуются хорошим объемом распределения в жидкостях и тканях организма (легкие, среднее ухо, плевральная и перитониальная жидкости, матка, яичники и т.д.). Амоксициллин также проникает в синовиальную жидкость, печень, предстательную железу, небные миндалины, мышечную ткань, желчный пузырь, секрет придаточных пазух носа, слону и бронхиальный секрет.

Амоксициллин и клавулановая кислота не проникают через гематоэнцефалический барьер при невоспаленных мозговых оболочках.

Амоксициллин и клавулановая кислота **проникают** через плацентарный барьер и в следовых концентрациях выводятся с грудным молоком.

Амоксициллин и клавулановая кислота характеризуются низким связыванием с белками плазмы.

Амоксициллин частично метаболизируется, клавулановая кислота подвергается, по-видимому, интенсивному метаболизму.

Амоксициллин **выводится** почками практически в неизменном виде путем тубулярной секреции и клубочковой фильтрации. Клавулановая кислота выводится путем клубочковой фильтрации, частично в виде метаболитов. Небольшие количества могут выводиться через кишечник и легкими. Период полувыведения амоксициллина и клавулановой кислоты составляет 1—1,5 ч. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью период полувыведения увеличивается до 7,5 ч для амоксициллина и до 4,5 ч для клавулановой кислоты.

Оба компонента удаляются гемодиализом и незначительные количества — перитониальным диализом.

### Показания

Панклав предназначен для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллин/клавулановая кислота штаммами:

- инфекции ЛОР-органов (острый и хронический синусит, острый и хронический отит, тонзиллит, фарингит);

- инфекции дыхательных путей (острые и хронические бронхиты и пневмонии, эмпиема плевры);
- инфекции мочевыводящих путей (в т.ч. циститы, уретриты, пиелонефриты);
- инфекции в гинекологии (в т.ч. сальпингит, сальпингофорит, эндометрит, септический аборт, пельвиоперитонит);
- инфекции костей и суставов (в т.ч. хронический остеомиелит);
- инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. флегмона, раневая инфекция);
- инфекции желчных путей (холецистит, холангит);
- заболевания, передаваемые половым путем (гонорея, шанкроид);
- одонтогенные инфекции.

### Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать **внутри** во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Взрослым и детям старше 12 лет (или более 40 кг массы тела) обычная доза **в случае легкого и среднетяжелого течения инфекций** составляет: 1 табл. 250 мг/125 мг 3 р/сут.

**При тяжелом течении инфекций** назначают по 2 табл. 250 мг/125 мг 3 р/сут или по 1 табл. 500 мг/125 мг 3 р/сут.

Максимальная суточная доза клавулановой кислоты (в форме калиевой соли): для взрослых 600 мг и 10 мг/кг массы тела для детей.

Максимальная суточная доза амоксициллина составляет 6 г для взрослых и 45 мг/кг массы тела для детей.

Курс лечения — 5—14 дней. Продолжительность курса лечения определяется индивидуально. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без повторного медицинского осмотра.

Дозировка **при одонтогенных инфекциях**: 1 табл. 625 мг каждые 12 ч в течение 5 дней.

Дозировка **при почечной недостаточности умеренной степени** (клиренс креатинина 10—30 мл/мин) составляет 1 табл. 500 мг/125 мг каждые 12 ч, **при тяжелой почечной недостаточности** (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) — 1 табл. 500 мг/125 мг каждые 24 ч.

**При анурии** интервал между дозированием следует увеличить до 48 ч и более.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к цефалоспорином и другим бета-лактамам антибиотикам).
- Инфекционный мононуклеоз (в т.ч. при появлении кореподобной сыпи).
- Фенилкетонурия (для форм, содержащих в качестве вспомогательного вещества аспартам).

### Предостережения, контроль терапии

- При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кроветворения, печени и почек.

- С целью снижения риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ следует принимать Панклав во время еды.

- Возможно развитие суперинфекции за счет роста нечувствительной к нему микрофлоры, что требует соответствующего изменения антибактериальной терапии.

- При назначении больным с сепсисом возможно развитие реакции бактериолиза (реакция Яриша—Герксгеймера).

- У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пеницилинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками.

- Прием Панклава приводит к появлению амоксициллина в моче. Высокие концентрации амоксициллина дают ложно-положительную реакцию на глюкозу мочи при использовании реактива Бенедикта или раствора Феллинга. Рекомендуется использовать ферментативные реакции с глюкозооксидазой.

- На способность к концентрации внимания Панклав не влияет.

### С осторожностью назначать при:

- беременности и в период лактации;
- тяжелой печеночной недостаточности;
- заболеваниях ЖКТ (в т.ч. колите в анамнезе, связанном с применением пеницилинов);
- хронической почечной недостаточности.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- нарушение функции печени, повышение активности «печеночных» трансаминаз;
- холестатическая желтуха, гепатит, псевдомембранозный колит (в единичных случаях).

#### Аллергические реакции:

- крапивница;
- эритематозные высыпания;
- мультиформная эритема, анафилактический шок, отек Квинке, синдром Стивенса—Джонсона (редко);
- эксфолиативный дерматит (крайне редко).

#### Местные реакции:

- флебит в месте в/в введения (в отдельных случаях).

#### Другие эффекты:

- кандидоз;
- развитие суперинфекции;
- обратимое увеличение протромбинового времени.

### Передозировка


**Симптомы:** нарушение функции ЖКТ и водно-электролитного баланса.

**Лечение:** симптоматическое. Гемодиализ эффективен.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды, глюкозамин, слабительные ЛС, аминогликозиды	Замедляют и снижают абсорбцию
Аскорбиновая кислота	Повышает абсорбцию
Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, цефалоспорины, циклосерин, ванкомицин, рифампицин)	Оказывают синергидное действие
Бактериостатические ЛС (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды)	Оказывают антагонистическое действие
Непрямые антикоагулянты	Повышает эффективность. При одновременном приеме антикоагулянтов необходимо следить за показателями свертываемости крови
Пероральные контрацептивы, ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК, этинилэстрадиол	Уменьшает эффективность. Риск развития кровотечений «прорыва»
Диуретики, аллопуринол, фенилбутазон, НПВС и другие ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Повышают концентрацию амоксициллина (клавулановая кислота выводится в основном путем клубочковой фильтрации)
Аллопуринол	Повышает риск развития кожной сыпи

**Регистрационное удостоверение:**  
№ 014651/01-2002 от 20.12.2002



**Паузогест®**  
**(Pausogest®)**

**Геден Рихтер А.О. (Венгрия)**

---

Эстрадиол/норэтистерона ацетат  
(Estradiol/Norethisterone acetate)

Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты

## Форма выпуска

Табл., п.о. пленочной, № 28, 84

## Механизм действия

Монофазное средство для заместительной гормональной терапии. Паузогест представляет собой комбинацию эстрогена и прогестагена. Паузогест восполняет недостаток женских половых гормонов в период постменопаузы, купирует вегето-сосудистые, психоземональные и другие климактерические эстрогенозависимые симптомы в период постменопаузы, препятствует развитию гиперпластических процессов эндометрия, предотвращает снижение костной массы и остеопороз.

## Фармакокинетика

Эстрадиол и норэтистерона ацетат **всасываются** из ЖКТ. Метаболизируются в печени.

**Выделяются** с мочой в виде метаболитов и, небольшое количество, в неизменном виде — с калом.

## Показания

- Заместительная гормональная терапия в постклимактерическом периоде.
- Профилактика постменопаузального остеопороза.

## Способ применения и дозы

Каждая упаковка рассчитана на 28 дней приема. Лечение проводят постоянно, начиная прием таблеток из следующей упаковки сразу же после завершения предыдущей. Назначают по 1 табл./сут.

Длительность терапии Паузогестом определяется индивидуально, в зависимости от клинической ситуации. Терапию следует начинать не ранее чем через год после наступления менопаузы.

## Противопоказания

- Беременность или подозрение на беременность.
- Злокачественные опухоли молочных желез (или подозрение на них) или их наличие в анамнезе.
- Эстрогенозависимая опухоль (например, карцинома эндометрия) или подозрение на нее.
- Острые или хронические заболевания печени или наличие в анамнезе заболеваний печени.
- Заболевания почек.
- Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболические заболевания.
- Цереброваскулярные нарушения или наличие этих заболеваний в анамнезе.
- Аномальные вагинальные кровотечения неизвестной этиологии.
- Гемоглобинопатии.
- Порфирия.
- Повышенная чувствительность к компонентам Паузогеста.

## Предостережения, контроль терапии

- Перед началом лечения необходимо собрать семейный анамнез и провести тщательное

медицинское обследование, включающее измерение АД, исследование молочных желез и брюшной полости, гинекологическое обследование.

- Пациенток, которые получали ранее терапию эстрогенами, необходимо тщательно обследовать с целью выявления гиперплазии эндометрия.
- При длительном применении Паузогеста обследование необходимо проводить не реже 1 раза в год.
- В первые месяцы приема Паузогеста могут появляться преходящие менструальноподобные кровотечения. Если эти кровотечения продолжаются длительное время, необходимо провести диагностическое выскабливание или аспирационную биопсию для исключения возможного злокачественного процесса эндометрия.
- Следует немедленно прервать терапию при появлении следующих **побочных явлений**:
  - тромбоз глубоких вен, в т.ч. тромбозомболические осложнения;
  - развитие желтухи;
  - появление мигреноподобной головной боли;
  - внезапное ухудшение или нарушение зрения;
  - выраженное повышение АД.
- Продолжительную терапию для профилактики остеопороза следует проводить у тех женщин, у которых имеется большой риск перелома костей.
- У пациенток, получающих антигипертензивную терапию в сочетании с гормональной, необходимо регулярно контролировать АД.
- Больных с эпилепсией, мигренью, сахарным диабетом, бронхиальной астмой или сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо наблюдать с особой тщательностью, т.к. эстрогены могут ухудшать течение этих заболеваний.
- За 4—6 недель до хирургического вмешательства следует прекратить терапию Паузогестом.

### Побочные эффекты

#### Со стороны эндокринной и половой систем:

- менструальноподобные кровотечения; нагрубание молочных желез, заболевания молочных желез, тошнота, головная боль, периферические отеки (в первые несколько месяцев лечения).

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тромбозы, тромбозомболии (при длительном приеме).

#### Другие эффекты (редко):

- нарушение зрения;
- кожные реакции.

### Передозировка

При правильном применении Паузогеста передозировка невозможна.


**Симптомы:** возможны тошнота, рвота, маточное кровотечение.

**Лечение:** специфического антидота нет. При необходимости проводят симптоматическую терапию.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Индукторы печеночных ферментов	Метаболизм эстрогена усиливается, и эффективность Паузогеста снижается
Средства для наркоза, опиоидные анальгетики, некоторые гипотензивные средства, этанол	Снижают эффективность Паузогеста
Гипогликемические ЛС	Может потребоваться корректировка доз
Барбитураты, фенитоин, рифампицин, карбамазепин	Доказано лекарственное взаимодействие при совместном применении Паузогеста

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 013951/01-2002 от 24.04.2002



**Пелокс-400**  
**(Pelox-400)**  
Вокхардт Лтд (Индия)

---

Пефлоксацин (Pefloxacin)  
Противомикробные средства, фторхинолоны

### Форма выпуска

Табл., п.о.

### Механизм действия

Противомикробное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Действует бактерицидно. Ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, вследствие чего нарушаются репликация ДНК и синтез клеточных белков бактерий.

К пефлоксацину обычно чувствительны:

- грамотрицательные аэробные бактерии: *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Neisseria gonorrhoeae*;
- некоторые внутриклеточные возбудители: *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.;
- грамположительные аэробные бактерии: *Streptococcus* spp., *Acinetobacter* spp., *Clostridium perfringens*.

К пефлоксацину резистентны:

- грамотрицательные анаэробные бактерии: *Bacteroides* spp. (за исключением *B. fragilis*), *Spirochaetaceae*, *Mycobacterium tuberculosis*.

### Фармакокинетика

При пероральном приеме 400 мг пефлоксацина около 90% всасывается примерно через 20 мин.

Максимальная концентрация пefлоксацина в сыворотке крови составляет примерно 4 мкг/мл и достигается через полтора часа после приема таблетки внутрь; период полувыведения составляет примерно 12 ч.

Перорально принятый пefлоксацин **распределяется** в тканях и жидкостях организма. Высокие концентрации пefлоксацина наблюдаются в желчи, легких, почках, печени, желчном пузыре, миндалинах. Пefлоксацин также хорошо проникает в кости, глазную жидкость, бронхиальный секрет, слюну, кожу, мышцы. Концентрация пefлоксацина в спинномозговой жидкости после третьего приема составляет 4,5 мкг/мл.

Объем распределения в организме составляет 1,7 л/кг массы тела.

Пefлоксацин метаболизируется в печени.

При нормальной функции печени и почек около половины введенного ЛС **выделяется** через почки в неизменном виде или в виде метаболитов. Около 30% обнаруживается в кале в неизменном виде и в виде метаболитов.

### Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к пefлоксацину микроорганизмами:

- верхних дыхательных путей и ЛОР-органов;
- нижних дыхательных путей;
- почек и мочевыводящих путей;
- пищеварительной системы (в т.ч. рта, зубов, челюстей); желчного пузыря и желчевыводящих путей;
- кожных покровов, слизистых оболочек и мягких тканей;
- опорно-двигательного аппарата;
- брюшной полости и органов малого таза;
- гонорея, хламидиоз, простатит;
- хирургические и внутрибольничные инфекции;
- тяжелые системные инфекции: септицемия, бактериемия, эндокардит, менингоэнцефалит, остеомиелит.

### Способ применения и дозы

#### Исключительно для взрослых!

Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции, а также чувствительности микроорганизма.

Обычная суточная доза составляет 800 мг/сут (по 400 мг 2 р/сут).

Пациентам с нарушением функции почек (при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин) разовая доза должна составлять 50% средней дозы при кратности назначения 2 р/сут или полную разовую дозу вводят 1 р/сут.

### Противопоказания

- Беременность.
- Период лактации (грудное вскармливание).

- Детский и подростковый возраст — до 15 лет.
- Повышенная чувствительность к пefлоксацину или другим ЛС из группы фторхинолонов.
- Эпилепсия.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

### Предостережения, контроль терапии

- При почечной и печеночной недостаточности должна быть уменьшена разовая доза и кратность введения (пропорционально степени повреждения функции).
- В период лечения пefлоксацином больные должны получать большое количество жидкости (для предотвращения кристаллурии).
- В период лечения пefлоксацином следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами.
- Больные, получающие Пелокс-400, не должны заниматься деятельностью, требующей концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### С осторожностью назначать при:

- атеросклерозе сосудов головного мозга;
- судорожном синдроме неустановленной этиологии.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- нарушение функции пищеварительного тракта;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- абдоминальные боли;
- кандидоз;
- дисбактериоз.

#### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миалгии;
- артралгии;
- тендинит.

#### Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- слабость;
- бессонница;
- тремор;
- судороги.

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия.

#### Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения;
- нейтропения.

#### Со стороны кожи и ее производных:


- фотосенсибилизация;
- гиперемия кожи;
- кожный зуд;
- крапивница.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды, препараты,	Одновременный прием с пefлоксацином может

Группы и ЛС	Результат
содержащие ионы алюминия, цинка, железа или магния	вызвать снижение всасывания пefлоксацина, поэтому интервал между назначением этих ЛС должен быть не менее 4 ч
Антикоагулянты	При одновременном применении с пefлоксацином удлинится время кровотечения
Гистаминовые H <sub>2</sub> -блокаторы	Удлиняют период полувыведения, снижают общий и почечный клиренс
Пробенецид	Замедляет выведение пefлоксацина
Теofilлин	Одновременный прием с пefлоксацином может привести к повышению концентрации теofilлина в плазме крови за счет конкурентного ингибирования в участках связывания цитохрома P450, что приводит к увеличению периода полувыведения теofilлина и возрастанию риска развития токсического действия, связанного с теofilлином

Регистрационное удостоверение:  
№ 014811/01-2003 от 21.02.2003



**Пимафуцин**  
(Pimafucin)  
Яманучи Юроп Б.В. (Нидерланды)

---

Натамицин (Natamycin)  
Противогрибковые антибиотики

**Форма выпуска**

Табл., п.о., 100 мг  
Супп. ваг. 100 мг  
Крем 2%

**Механизм действия**

Пимафуцин обладает фунгицидным действием, не всасывается из ЖКТ, через неповрежденную кожу и слизистые. Резистентности грибов к Пимафуцину не наблюдалось. Наибольшей активностью обладает в отношении *Candida* spp.

**Показания**

- Грибковые заболевания кожи и слизистых:

- неинвазивный кандидоз кишечника (кишечнорастворимые таблетки) — лечение, а также профилактика после приема антибиотиков, ГКС, цитостатиков;
- вульвовагинальный кандидоз (свечи);
- отомикозы, наружные отиты, первично вызванные грибами или осложнившиеся микозом;
- другие поражения кожи и слизистых, вызванные грибами рода *Candida* и другими дрожжевыми, дрожжеподобными и иными чувствительными к натамицину микроорганизмами.

**Способ применения и дозы**

**При кандидозе кишечника:** взрослым назначают по 1 табл. 4 р/сут (в среднем в течение 1 недели), детям — по 1 табл. 2 р/сут.

**При дерматомикозах:** крем наносят на пораженную кожу 1—3 р/сут.

**При отомикозе:** смазывают кремом 1 или несколько раз в сутки; перед процедурой ухо очищают, после — в слуховой проход помещают турунду.

**При вагинитах, вульвитах, вульвовагинитах:** назначают по 1 суппозиторию на ночь в течение 6—9 дней. При необходимости дополнительно принимают таблетки внутрь (по 1 табл. 4 р/сут в течение 5—10 дней) для санации очага реинфекции в кишечнике.

**При баланопостите:** крем наносят на пораженную кожу 1—3 р/сут в течение 7—10 дней. После исчезновения симптомов заболевания рекомендуется продолжать лечение еще несколько дней.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к компонентам Пимафуцина.

**Предостережения, контроль терапии**

- Разрешен к применению на любых сроках беременности, в период лактации и у детей (в т.ч. новорожденных) во всех формах выпуска.

**Побочные эффекты**

- При приеме таблеток в первые дни лечения возможно появление тошноты, диареи, обычно проходящих самостоятельно.
- Местные реакции — раздражение кожи и слизистых.

**Передозировка**

На настоящий момент сведений о передозировке Пимафуцина нет.

**Взаимодействие**

Лекарственное взаимодействие не описано.

**Регистрационные удостоверения:**

- П № 03552/03-2002 от 09.01.2002 (табл.)
- П № 03552/02-2002 от 09.01.2002 (крем)
- П № 03552/01-2002 от 09.01.2002 (супп.)



## Полижинакс (Polygynax)

Лаборатория Иннотек  
Интернациональ, произведено  
Иннотера Шузи (Франция)

Неомицина сульфат/полимиксина В  
сульфат/нистатин (Neomycin  
sulphate/Polymyxin B sulphate/Nystatin)  
Антибиотики комбинированные

### Форма выпуска и состав

Капс. ваг.

1 капс. содержит:

*активные вещества:* неомицина сульфат 35 000 МЕ, полимиксина В сульфат 35 000 МЕ, нистатин 100 000 МЕ;

*вспомогательные вещества:* гидрогенизированное соевое масло, Тефоз 63®, диметикон 1000; состав оболочки: желатин, глицерол, диметикон 1000, очищенная вода в количестве, необходимом для одной капсулы весом 3,2 г

### Механизм действия

Оказывает бактерицидное действие на грамположительные (*Staphylococcus aureus*, коринебактерии и др.) и грамотрицательные микроорганизмы (*Enterococcus faecium*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Hemophilus influenzae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Ureaplasma urealyticum*). Обладает фунгицидным действием на патогенные грибы, особенно дрожжеподобные рода *Candida albicans*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*. Улучшает трофические процессы в слизистой влагалища.

### Фармакокинетика

Равномерно распределяется по слизистой влагалища, оказывая местное бактерицидное и фунгицидное действие. Практически не всасывается с поверхности слизистой влагалища.

### Показания

#### Лечение:

- неспецифические, грибковые, смешанные вагиниты;
- вульвовагиниты;
- цервиковагиниты.

#### Профилактика:

- перед хирургическим вмешательством в области половых органов;

- до и после диатермокоагуляции шейки матки;
- перед внутриматочными диагностическими процедурами;
- перед родами.

### Способ применения и дозы

**Вагинальный.** Одну капсулу ввести глубоко во влагалище вечером перед сном. Курс лечения составляет 12 дней. Профилактический курс — 6 дней.

В случае пропуска в приеме одной или нескольких доз возобновите прием Полижинакса в обычной дозе.

### Противопоказания

- Аллергическая реакция на любой компонент Полижинакса.

### Предостережения, контроль терапии

- Сроки применения Полижинакса должны быть ограничены с целью предупреждения формирования устойчивости к нему отдельных возбудителей заболеваний и риска реинфекции.
- Во время лечения не рекомендуется использовать колпачки и презервативы из латекса.
- Не следует прерывать курс лечения во время менструации.
- В случае почечной недостаточности следует принять решение о дальнейшем применении Полижинакса.
- Применение в период беременности возможно только в том случае, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода. Если во время лечения наступила беременность, решение о необходимости продолжить лечение принимается по индивидуальным показаниям.
- Во время кормления грудью применения Полижинакса необходимо избегать.

### Побочные эффекты

- Аллергические реакции на компоненты Полижинакса.
- При длительном применении возможно системное проявление побочных действий аминогликозидов.


### Взаимодействие

Не рекомендуется использовать в сочетании со спермицидами, т.к. возможно снижение активности Полижинакса.

### Регистрационное удостоверение:

П № 011782/01 от 27.10.2003

## Р

 <b>Ранклав®</b> <b>(Ranclav®)</b>
<b>Ranbaxy Laboratories (Индия)</b>
Амоксициллин/клавулановая кислота (Amoxicillin/Clavulanic acid)
Пенициллины

**Форма выпуска и состав**

Табл., п.о.

1 табл. содержит:

амоксициллина тригидрат, эквивалентный амоксициллину 250 мг, 500 мг; клавуланат калия, эквивалентный клавулановой кислоте 125 мг

**Механизм действия**

Ранклав — комбинация амоксициллина — полусинтетического пенициллина с широким спектром антибактериального действия и клавулановой кислоты — необратимого ингибитора бета-лактамаз. Клавулановая кислота образует стойкий инактивированный комплекс с указанными ферментами и защищает амоксициллин от потери антибактериальной активности, вызванной продукцией бета-лактамаз, как основными возбудителями, так и условнопатогенными микроорганизмами.

Ранклав активен в отношении грамположительных аэробов: *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. bovis*, *Staphylococcus aureus* (кроме метициллинорезистентных штаммов), *S. epidermidis* (кроме метициллинорезистентных штаммов), *Listeria* spp., *Enterococcus* spp.; грамотрицательных аэробов: *Bordetella pertussis*, *Brucella* spp., *Campylobacter jejuni*, *E. coli*, *Gardnerella vaginalis*, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*; анаэробов: *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Actinomyces israelii*.

**Фармакокинетика**

Основные фармакокинетические параметры амоксициллина и клавулановой кислоты сход-

ны. Быстро **всасывается** после приема внутрь (прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию).  $C_{max}$  достигается через 1 ч после приема. Имеет большой объем распределения — высокие концентрации обнаруживаются в жидкостях и тканях организма (легких, плевральной, перитонеальной, синовиальной жидкости, небных миндалинах, бронхиальном секрете, предстательной железе, мышечной ткани, жировой ткани, секрете придаточных пазух носа, среднем ухе и др.). Пик концентраций в жидкостях организма наблюдается через 1 ч после достижения пика плазменных концентраций.

Не проходит через ГЭБ при невоспаленных мозговых оболочках, проходит через плацентарный барьер и в следовых концентрациях проникает в грудное молоко. Слабо **связывается** с белками плазмы. Амоксициллин частично метаболизируется, клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму.

Амоксициллин **выводится** почками практически в неизменном виде тубулярной секрецией и клубочковой фильтрацией; клавулановая кислота — путем клубочковой фильтрации, частично в виде метаболитов. Небольшие количества выводятся кишечником и легкими.  $T_{1/2}$  составляет 1—1,5 ч, при тяжелой почечной недостаточности увеличивается до 7,5 (для амоксициллина) и 4,5 ч (для клавулановой кислоты). Удаляется при гемодиализе, незначительно — при перитонеальном диализе.

**Показания**

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллин/клавулановая кислота аэробными и анаэробными микроорганизмами:

- инфекции ЛОР-органов (острый и хронический синусит, острый и хронический отит, тонзиллит, фарингит);
- инфекции дыхательных путей (острые и хронические бронхиты и пневмонии, эмпиема плевры);
- инфекции мочевыводящих путей (в т.ч. циститы, уретриты, пиелонефриты);
- инфекции в гинекологии (включая сальпингит, сальпингоофорит, эндометрит, септический аборт, пельвиоперитонит);
- инфекции костей и суставов (в т.ч. хронический остеомиелит);

- инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. флегмона и раневая инфекция);
- инфекции желчных путей (холецистит, холангит);
- заболевания, передающиеся половым путем (гонорея, шанкрод);
- одонтогенные инфекции.

### Способ применения и дозы

**Внутрь**, принимать во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Взрослым и детям старше 12 лет (или более 40 кг массы тела) в случае **легкого** или **средне-тяжелого течения инфекций** по 1 табл. 250 мг/125 мг 3 р/сут. При **тяжелом течении инфекции** назначают по 1 табл. 500 мг/125 мг 3 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Аллергические реакции на антибиотики группы пенициллинов и цефалоспоринов в анамнезе.
- Холестатическая желтуха, гепатит, вызванные приемом антибиотиков группы пенициллинов (в анамнезе).
- Печеночная недостаточность.
- Инфекционный мононуклеоз.
- Лимфолейкоз.

### Предостережения, контроль терапии

- Высокие концентрации дают ложноположительную реакцию на глюкозу в моче при использовании реактива Бенедикта или раствора Феллинга (рекомендуется использовать ферментативные реакции с глюкозооксидазой).
- Применение при беременности и кормлении грудью возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

### Побочные эффекты

- Снижение аппетита.
- Сухость слизистой полости рта.
- Тошнота.
- Рвота.
- Диарея.
- Головная боль.
- Головокружение.
- Тремор.
- Бессонница.
- Гранулоцитопения.
- Анемия.
- Тромбоцитоз.
- Кандидоз.
- Псевдомембранозный колит.
- Аллергические реакции.

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 013099/01-2001 от 26.06.2001

**Регулон®**  
(Regulon®)

Гедон Рихтер А.О. (Венгрия)

Этинилэстрадиол/дезогестрел  
(Ethinylestradiol/Desogestrel)

Эстрогены, гестагены; их гомологи  
и антагонисты

### Форма выпуска

Табл., п.о. пленочной, № 21

### Механизм действия

Монофазное гормональное контрацептивное средство для приема внутрь, содержащее комбинацию эстрогена (этинилэстрадиол) и гестагена (дезогестрел). Угнетает гонадотропную функцию гипофиза, снижая выделение ФСГ и ЛГ, подавляет развитие фолликула и препятствует процессу овуляции.

Контрацептивное действие усиливается за счет повышения вязкости цервикальной слизи и торможения имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

### Фармакокинетика

После приема внутрь этинилэстрадиол и дезогестрел быстро и почти полностью **абсорбируются** из ЖКТ.  $C_{max}$  активных веществ в плазме крови достигается через 1—1,5 ч.

**Связывание** с белками плазмы высокое для обоих компонентов (более 90%). Активные вещества выделяются с грудным молоком. Этинилэстрадиол кумулирует в жировой ткани.

Для этинилэстрадиола характерны пресистемный метаболизм и кишечно-печеночная рециркуляция. Дезогестрел метаболизируется в печени с образованием активного метаболита 3-кето-дезогестрела.  $T_{1/2}$  составляет в среднем 24 ч для этинилэстрадиола и 31 ч для дезогестрела.

Этинилэстрадиол **выводится** преимущественно печенью (около 60%), остальные 40% выводятся почками в виде метаболитов.

### Показания

- Контрацепция.
- Функциональные нарушения менструального цикла.
- Синдром предменструального напряжения.

### Способ применения и дозы

**Для контрацепции** Регулон назначают по 1 табл./сут (по возможности в одно и то же время суток) начиная с 1—5-го дня менструации в течение 21 дня. Затем следует 7-дневный перерыв, во время которого происходит менструальноподобное кровотечение. Затем возобновляется прием таблеток из следующей упаковки (даже если кровотечение еще не прекратилось).

При переходе к Регулону после другого гормонального контрацептива для приема внутрь применяется аналогичная схема.

**После родов** женщинам, которые не кормят грудью, Регулон можно назначить через 21 день; у женщин, продолжающих грудное вскармливание, возможно назначение Регулона начиная с 6-го месяца.

**После аборта** прием Регулона рекомендуется начинать сразу после операции.

Если между приемом таблеток прошло более 36 ч, это считается пропуском таблетки, надежность контрацепции в этом цикле не гарантируется.

При пропуске 1 таблетки на 1-й или 2-й неделе цикла необходимо принять 2 таблетки в следующий день и затем продолжить регулярный прием.

При пропуске 2 таблеток подряд на 1-й или 2-й неделе цикла необходимо принимать по 2 таблетки в последующие 2 дня, затем продолжить регулярный прием, используя дополнительные методы контрацепции до конца цикла. При пропуске таблетки на 3-й неделе цикла дополнительно к перечисленным мерам исключается 7-дневный перерыв. Следует учитывать, что при нерегулярном приеме повышается риск овуляции и/или появления кровянистых выделений в связи с минимальной дозой эстрогена.

**В лечебных целях** дозу и схему применения подбирают индивидуально.

### Противопоказания

- Беременность.
- Лактация (грудное вскармливание).
- Тяжелые заболевания печени.
- Синдром Дубина—Джонсона.
- Синдром Ротора.
- Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы (в т.ч. тяжелая артериальная гипертензия).
- Расстройства мозгового кровообращения (в т.ч. в анамнезе).
- Тромбозы и тромбоэмболии (в т.ч. в анамнезе).
- Опухоли печени.
- Рак молочной железы в настоящее время.
- Рак эндометрия.
- Нарушения липидного обмена.
- Тяжелые формы сахарного диабета.
- Порфирия.
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Отосклероз.
- Идиопатическая желтуха.
- Острый вирусный гепатит.
- Кожный зуд беременных в анамнезе.

### Предостережения, контроль терапии

- Перед началом применения Регулона необходимо провести общее медицинское и гинекологическое обследование (обследование молочных желез, цитологический анализ цервикального мазка) для исключения связанных с риском заболеваний и беременности.

- Не рекомендуют назначать Регулон пациенткам, имеющим в семейном анамнезе тромбоэмболические заболевания в молодом возрасте или нарушения свертываемости крови.
- С особой осторожностью назначают Регулон пациенткам с умеренной и мягкой артериальной гипертензией, нарушениями функции почек, рассеянным склерозом, эпилепсией, малой хореией, интермиттирующей порфирией, скрытой тетанией, бронхиальной астмой.
- При возникновении или усилении мигреноподобной, необычно сильной головной боли, при остром ухудшении зрения, при подозрении на тромбоз или эмболию, при резком повышении АД, при развитии желтухи или гепатита, при возникновении генерализованного зуда, при возникновении или учащении эпилептических припадков, при длительной иммобилизации Регулон следует немедленно отменить.
- При появлении умеренных межменструальных кровотечений, особенно в первые 2—3 месяца, следует продолжать прием Регулона, т.к. в большинстве случаев эти кровотечения прекращаются спонтанно. Если межменструальные кровотечения не исчезают или повторяются, требуется медицинское обследование для выяснения их причины.
- Регулон требует очень тщательного выполнения правил его приема (регулярного, в одно и то же время суток, без пропуска таблеток).
- После перенесенного вирусного гепатита применение гормональных контрацептивов для приема внутрь допускается не ранее чем через 6 месяцев, при условии нормализации функции печени.
- На фоне применения Регулона пациенткам с нарушениями функции печени следует проходить обследование каждые 2—3 месяца.
- У курящих женщин старше 35 лет при приеме эстрогеносодержащих ЛС повышается риск возникновения тромбоэмболий различной локализации. В связи с этим женщина, желающая продолжить прием контрацептивов, должна отказаться от курения.
- В случае рвоты или диареи прием таблеток следует продолжать, но необходимо применять дополнительные методы контрацепции.
- Следует прекратить прием Регулона за 6 недель до планируемой операции.
- Регулон противопоказан к применению при беременности.
- Регулон противопоказан к применению в период лактации (грудного вскармливания), т.к. он подавляет лактацию и влияет на количество молока. Кроме того, активные вещества выделяются с грудным молоком.
- Прием Регулона рекомендуется прекратить за 3 месяца до срока планируемой беременности. В случае наступления беременности Регулон следует отменить.

- При отсутствии менструальноподобного кровотечения продолжение приема допускается после исключения беременности.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- редко — тошнота, рвота;
- в отдельных случаях — заболевания желчного пузыря, желтуха, диарея.

#### Со стороны эндокринной системы:

- редко — изменение массы тела.

#### Со стороны половой системы:

- редко — напряженность молочных желез, изменение либидо;
- в отдельных случаях — изменение влагалищной секреции, грибковые вагиниты.

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- в отдельных случаях — повышение АД, тромбозы и тромбоэмболии различной локализации.

#### Со стороны нервной системы:

- редко — головная боль, подавленное настроение, повышенная утомляемость.

#### Со стороны кожи и ее производных:

- редко, при длительном приеме — пигментные пятна;
- в отдельных случаях — сыпь, выпадение волос.

#### Другие эффекты:

- в отдельных случаях — дискомфорт при ношении контактных линз.

### Передозировка

В настоящее время не описаны токсические эффекты вследствие передозировки Регулона.


### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Индукторы микросомальных печеночных ферментов (рифампицин, производные фенобарбитала), противосудорожные ЛС (фенитоин, карбамазепин), дигидроэрготамин, некоторые транквилизаторы, фенилбутазон, кетоконазол, а также антибиотики широкого спектра действия (тетрацилин, хлорамфеникол, ампициллин, неомицин)	Возможно уменьшение контрацептивного эффекта Регулона (эти комбинации не рекомендуются)
Непрямые антикоагулянты	Возможно нарушение действия антикоагулянтов, следует контролировать протромбиновое время и при необходимости скорректировать дозу антикоагулянтов

Группы и ЛС	Результат
Трициклические антидепрессанты, мапротилин, β-адреноблокаторы	Возможно увеличение биодоступности и в связи с этим токсичности этих ЛС
Пероральные гипогликемические ЛС или инсулин	Возможно нарушение контроля состояния углеводного обмена (при необходимости проводят коррекцию режима дозирования)
Бромокриптин	Возможно взаимное снижение эффективности
Гепатотоксические ЛС (прежде всего дантролен)	Значительно повышается риск развития гепатотоксического действия, особенно у женщин старше 35 лет

### Регистрационное удостоверение:

П № 015054/01-2003 от 18.06.2003



## Ренни (Rennie)

Байер Хелс Кэр (Швейцария)

---

Кальция карбонат/магния карбонат  
(Calcium carbonate/Magnesium carbonate)  
Антацидные средства

### Форма выпуска

Табл. жев.

### Основные эффекты

- Ренни нейтрализует избыточную кислоту в желудке, тем самым оказывает защитное действие на слизистую оболочку. Достижение положительного эффекта через 3—5 мин после приема обусловлено хорошей растворимостью таблеток и высоким содержанием кальция.

### Показания

- Применяется для устранения симптомов, вызываемых повышенной кислотностью желудочно-го сока (изжога, чувство переполнения или тяжести в эпигастральной области, метеоризм, тошнота, кислая отрыжка).
- Применяется после погрешностей в диете, приема некоторых ЛС и злоупотребления алкоголем, кофе, никотином.

### Способ применения и дозы

Ренни предназначен для **энтерального** приема.

**Взрослые и дети старше 12 лет:** если не назначено иначе, при появлении симптомов 1—2 таблетки разжевать (или держать во рту до полного рассасывания). При необходимости можно повторить прием Ренни через 2 ч.

Максимальная суточная доза — 16 таблеток.

**Дети в возрасте до 12 лет:** применение возможно только по индивидуальным показаниям.

### Противопоказания

- Выраженные нарушения функции почек.
- Гиперкальциемия.
- Повышенная чувствительность к компонентам Ренни.
- Миастения.

### Предостережения, контроль терапии

- При назначении Ренни больным с нарушениями почечной функции следует регулярно контролировать концентрацию магния и кальция в сыворотке крови. В этом случае следует воздержаться от длительного лечения в высоких дозах.
- Если применение Ренни не приводит к исчезновению изжоги, тяжести в эпигастральной области, тошноты и др., следует выяснить причины возникновения данных симптомов.
- Прием Ренни в течение длительного времени и в высоких дозах может привести к гиперкальциемии, которая исчезает после прекращения его приема.
- Указание больным сахарным диабетом: 1 таблетка Ренни содержит 475 мг сахарозы.

### С осторожностью применять:

- в период беременности и грудного вскармливания.

### Побочные эффекты

- При соблюдении рекомендованных доз Ренни хорошо переносится. Тем не менее возможны аллергические реакции, изменение консистенции стула.
- Если антацидные средства используются в высоких дозах в пределах нескольких часов с момента последнего приема, может наблюдаться компенсационная гиперсекреция желудочного сока.
- У больных с почечной недостаточностью применение Ренни может вызвать гипермагниемии и гиперкальциемию.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Индометацин, салицилаты, хлорпромазин, фенитоин, H <sub>2</sub> -гистаминоблокаторы, β-адреноблокаторы, дифлунизал, изониазид, антибиотики тетрациклинового ряда, непрямые антикоагулянты, барбитураты, препараты железа	При одновременном применении Ренни уменьшает абсорбцию из ЖКТ перечисленных ЛС. Их следует применять за 1 ч до или через 1 ч после приема антацида

Группы и ЛС	Результат
Антихолинергические ЛС	Усиливают и удлиняют действие Ренни, замедляют опорожнение желудка
Сульфадиазин, леводопа, ацетилсалициловая и налидиксовая кислоты	Ренни усиливает эффект данных ЛС

### Регистрационное удостоверение:

П № 012507/01 от 26.09.2003



**Ровамицин®**  
**(Rovamycine®)**

**Рон-Пуленк Рорер (Франция)**

---

Спирамицин (Spiramycin)  
Макролиды

### Форма выпуска

Табл., п.о., 1,5 млн МЕ

Пор. лиоф. д/ин.

### Механизм действия

Спирамицин принадлежит к антибиотикам группы макролидов. Антибактериальный спектр спирамицина выглядит следующим образом:

- обычно чувствительные микроорганизмы: минимальная подавляющая концентрация (МПК) ≤ 1 мг/л. Более 90% штаммов являются чувствительными. Стрептококки, чувствительные к метициллину, стафилококки, энтерококки, *Rhodococcus equi*, *Branhamella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Moraxella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella*, *Chlamydia*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Porphyromonas*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*;
- умеренно чувствительные микроорганизмы: антибиотик умеренно активен *in vitro*. Положительные результаты могут отмечаться при концентрациях антибиотика в очаге воспаления выше, чем МПК (см. «Фармакокинетика»). *Neisseria gonorrhoea*, *Clostridium perfringens*, *Ureaplasma urealyticum*;
- устойчивые микроорганизмы (МПК > 4 мг/л); по крайней мере, 50% штаммов разновидностей являются устойчивыми. Метициллин-резистентные стафилококки, *Enterobacteria*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Nocardia asteroides*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Mycoplasma hominis*.

Активность спирамицина в отношении *Toxoplasma gondii* была доказана *in vitro* и *in vivo*.

Спирамицин проникает и накапливается в фагоцитах (нейтрофилы, моноциты и перитонеальные и альвеолярные макробактериофаги). У человека концентрации препарата внутри фагоцитов являются достаточно высокими. Эти свойства объясняют эффекты спирамицина на внутриклеточные бактерии.

### Фармакокинетика

**Абсорбция** спирамицина происходит быстро, но не полно, с большой вариабельностью (от 10 до 60%).

После перорального приема 6 млн МЕ спирамицина максимальная концентрация в плазме составляет около 3,3 мкг/мл.

Спирамицин не проникает в спинномозговую жидкость, однако диффундирует в грудное молоко. Проникает через плацентарный барьер (концентрация в крови плода составляет примерно 50% от концентрации в сыворотке крови матери). Концентрации в ткани плаценты в 5 раз выше, чем соответствующие концентрации в сыворотке крови.

Объем распределения — примерно 383 л.

Препарат хорошо проникает в слюну и ткани (концентрация в легких — 20—60 мкг/г, в миндалинах — 20—80 мкг/г, инфицированных пазухах — от 75 до 110 мкг/г, в костях — от 5 до 100 мкг/г). Спустя десять дней после окончания лечения концентрация лекарственного вещества в селезенке, печени и почках составляет от 5 до 7 мкг/г.

Связь с белками плазмы — низкая (приблизительно 10%).

Спирамицин метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов с неустановленной химической структурой.

**Выделяется** главным образом с желчью (концентрации в 15—40 раз выше, чем в сыворотке). Почечная экскреция активного спирамицина составляет около 10% от введенной дозы.

Период полувыведения после приема 3 млн МЕ спирамицина составляет приблизительно 8 ч. Он может удлиняться у пожилых пациентов. У пациентов с нарушениями функции почек не требуется коррекции дозы спирамицина.

### Показания

- Токсоплазмоз у беременных женщин.
- Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, особенно ЛОР-органов (в т.ч. тонзиллиты и синуситы); нижних дыхательных путей (острая внебольничная пневмония, включая атипичную пневмонию, обострение хронического бронхита); периодонта; кожи и мягких тканей (рожа, вторичные инфицированные дерматозы, импетиго, эктима, эритразма); костей и суставов; половой системы (негонорейной природы).
- Профилактика менингококкового менингита в случаях, когда рифампицин противопоказан: эрадикация *Neisseria meningitidis* в носоглотке.

Спирамицин не используется для лечения менингококкового менингита. Препарат рекомендуется для профилактики у больных после проведения лечения, а также у лиц, имевших контакт с больным за 10 дней до его госпитализации.

- Профилактика рецидивов острого суставного ревматизма у лиц с аллергической реакцией на пенициллины.

### Способ применения и дозы

**Для взрослых:** внутрь 2—3 таблетки по 3 млн МЕ или 4—6 таблеток по 1,5 млн МЕ (т.е. 6—9 млн МЕ) в день в 2 или 3 приема. Максимальная суточная доза составляет 9 млн МЕ.

**Для детей** (при массе тела 20 кг и более): дозировка для детей составляет от 150—300 тыс. МЕ на кг массы тела в сутки, разделенная на 2 или 3 приема. Максимальная суточная доза у детей составляет 300 тыс. МЕ на кг массы тела в сутки.

Таблетки по 3 млн МЕ у детей не применяются.

**Профилактика менингококкового менингита:** для взрослых — 3 млн МЕ за 12 ч в течение 5 дней; для детей — 75 тыс. МЕ за 12 ч в течение 5 дней.

**Пациенты с нарушением функции почек:** в результате малой почечной экскреции не требуется изменение дозы.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к спирамицину и другим компонентам препарата.
- Период лактации.

### Предостережения, контроль терапии

- Не рекомендуется использование спирамицина у больных с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы ввиду возникновения острого гемолиза.
- При назначении кормящим женщинам необходимо прекратить кормление, поскольку возможно проникновение спирамицина в грудное молоко.
- У спирамицина не выявлено тератогенного действия, поэтому его можно без опасения применять беременным женщинам.
- Уменьшение риска передачи токсоплазмоза плоду во время беременности отмечается с 25% до 8% при использовании в I триместре, с 54% до 19% — во II и с 65% до 44% — в III триместре.
- У пациентов с заболеваниями печени необходимо периодически контролировать ее функцию в период лечения препаратом.

### С осторожностью назначать:

- при обструкции желчных протоков;
- при печеночной недостаточности.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота, рвота;
- диарея;
- очень редко (менее 0,01%) — случаи возникновения псевдомембранозного колита;



- единичные случаи язвенного эзофагита и острого колита;
- возможность развития острого повреждения слизистой оболочки кишечника у пациентов со СПИДом при применении высоких доз спирамицина по поводу криптоспоридоза (всего 2 случая).

#### Со стороны периферической и центральной нервной системы:

- проходящие парестезии.

#### Со стороны печени:

- очень редко (менее 0,01%) — изменение функциональных проб печени и развитие хронического гепатита.

#### Со стороны системы крови:

- очень редко (менее 0,01%) — развитие острого гемолиза и тромбоцитопении.

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- возможно удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

#### Реакции гиперчувствительности:

- сыпь на коже;
- крапивница;
- кожный зуд;
- очень редко (менее 0,01%) — ангионевротический отек, анафилактический шок.

#### Передозировка

Специфического антитота не существует. При подозрении на передозировку спирамицином требуется симптоматическая терапия.

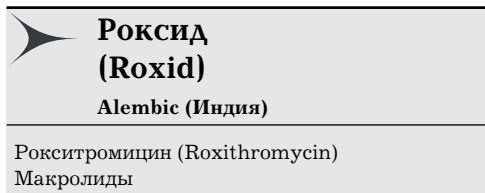
#### Взаимодействие

Леводопа: вследствие ингибирования всасывания карбидопы уровень леводопы в плазме может снижаться. При одновременном назначении спирамицина необходим клинический контроль и некоторое изменение дозировки леводопы.

#### Регистрационные удостоверения:

П № 013418/02-2002 от 17.01.2002 (пор. лиоф. д/ин.)

П № 013418/01-2001 от 15.10.2001 (табл., п.о., 1,5 млн МЕ и 3 млн МЕ)



#### Форма выпуска

Табл., п.о., 150 мг № 10, 300 мг № 8

#### Механизм действия

Современный полусинтетический антибиотик-макролид для приема внутрь. Реализует свое бактериостатическое действие путем связывания

с 50S-субъединицей рибосомы микробной клетки и нарушения синтеза белка.

Активен в отношении стрептококков группы А и В, в т.ч. *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*; *N. meningitidis*, *B. catarrhalis*, *B. pertussis*, *L. monocytogenes*, *C. diphtheriae*, *Clostridium* spp., *M. pneumoniae*, *P. multocida*, *U. urealyticum*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *L. pneumophila*, *Campylobacter* spp., *G. vaginalis*.

Менее активен в отношении *H. influenzae*, *B. fragilis*, *V. cholerae*.

Неактивен в отношении *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.

#### Фармакокинетика

Кислотоустойчив и не разрушается кислым содержимым желудка, при приеме внутрь хорошо всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 ч после приема. За счет высокой растворимости в липидах Роксид превосходно проникает внутри клетки (эффективен в отношении внутриклеточных микроорганизмов), и его концентрация в тканях и жидкостях организма превышает МС-90. Высокие концентрации создаются в миндалинах, аденоидах, околоносовых пазухах, бронхах, легких, слюне, мокроте, экссудате среднего уха, плевральной и синовиальной жидкостях, деснах, коже, простате, гениталиях. Практически не проникает через ГЭБ.  $T_{1/2}$  колеблется от 8 до 15 ч. Прием 150 мг 2 р/день или 300 мг 1 р/день обеспечивает сохранение эффективной концентрации в плазме и тканях в течение 24 ч.

Частично метаболизируется в печени и выводится преимущественно через ЖКТ.

#### Показания

Противовоспалительное действие связано с ингибированием образования супероксидных анионов, секретиции цитокинов и интерлейкинов, ФНО-альфа.

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемых чувствительными к Роксиду микроорганизмами:

- ЛОР-инфекции (тонзиллит, фарингит, синусит, средний отит);
- инфекции нижних дыхательных путей (острый и хронический бронхит, пневмония, включая атипичные, бактериальные инфекции при хронических обструктивных заболеваниях легких);
- инфекции полости рта (в одонтологии и челюстно-лицевой хирургии);
- кожные инфекции (фолликулит, фурункулез, карбункул, пиодермия, инфицированные язвы);
- урогенитальные инфекции, кроме гонореи (уретрит, пилелонефрит, простатит, цервиковагинит, сальпингит).

#### Способ применения и дозы

**Взрослым:** 150—300 мг 2 р/сут за 30 мин до еды или 300 мг 1 р/сут. Курс лечения — 5—10 дней.

**Детям:** 2,5—5 мг/кг веса 2 р/сут.



**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к рокситромицину в анамнезе.
- Грудной возраст (до 2 месяцев).
- Беременность и лактация.

**Предостережения, контроль терапии**

- У больных с печеночной недостаточностью доза Роксиды не должна превышать 150 мг/день.

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- диспепсия;
- диарея.

**Со стороны нервной системы:**

- головокружение;
- головная боль.

**Со стороны кожи и ее производных:**

- сыпь.

**Передозировка**


**Лечение:** промывание желудка, симптоматическое лечение. Специфического антидота нет.

**Взаимодействие**

Одновременный прием с эрготамином или его производными может вызвать «эрготизм» — артериальный спазм и тяжелую ишемию.

**Регистрационное удостоверение:**

П № 011638/01-2000 от 19.01.2000 (табл., п.о., 150 мг, 300 мг)



**Румикоз®**  
**(Rumicos®)**

ОАО «Отечественные лекарства»,  
Щелковский витаминный завод  
(Россия)

---

Итраконазол (Itraconazole)  
Противогрибковые ЛС, производное триазола

**Форма выпуска**

Капс. 100 мг № 6, 100 мг № 15

**Механизм действия и основные эффекты**

Итраконазол — синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, производное триазола. Ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов, что обуславливает противогрибковый эффект препарата.

Итраконазол активен в отношении инфекций, вызываемых дерматофитами (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дрожжеподобными грибами и дрожжами (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Candida* spp., включая *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp.,

*Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis*, а также другими дрожжевыми и плесневыми грибами.

При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу же после плотной еды. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 3—4 ч после приема внутрь.

Накопление препарата в кератиновых тканях, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает накопление в плазме, а скорость его выведения зависит от регенераций эпидермиса.

**Показания**

- Дерматомикозы.
- Грибковый кератит.
- Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами.
- Системные микозы: системный аспергиллез и кандидоз, криптококкоз (включая криптококковый менингит), гистоплазмоз, споротрихоз, параконидиоидомикоз, бластомикоз и др.
- Кандидомикозы с поражением кожи или слизистых, в т.ч. вульвовагинальный кандидоз.
- Глубокие висцеральные кандидозы.
- Отрубевидный лишай.

**Противопоказания**

- Индивидуальная гиперчувствительность к препарату или его составным частям.
- Беременность.
- Прием некоторых ЛС (см. «Взаимодействие»).

**Способ применения и дозы**

Принимают сразу после еды. Дозы, схемы применения и длительность курсов зависят от возбудителя заболевания и локализации процесса.

Схемы применения представлены в таблице (см. ниже).

**Предостережения, контроль терапии**

- Женщинам детородного возраста необходимо использовать контрацепцию. При лактации следует прекратить грудное вскармливание.
- Рекомендуется регулярно контролировать функцию печени. Лечение следует прекратить при возникновении нейропатии.
- У пациентов с почечной недостаточностью, нарушенным иммунитетом необходима коррекция дозы.

**С осторожностью назначать:**

- детям;
- пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам;
- при хронической сердечной недостаточности (в т.ч. в анамнезе);
- при серьезных заболеваниях легких;
- при почечной недостаточности;
- при отеках;
- при заболеваниях печени.

Показание	Доза	Продолжительность
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 р/сут или 200 мг 1 р/сут	1 день 3 дня
Отрубевидный лишай	200 мг 1 р/сут	7 дней 1,5 дня
Дерматомикозы гладкой кожи	200 мг 1 р/сут 100 мг 1 р/сут	7 дней 15 дней
Грибковый кератит	200 мг 1 р/сут	21 день
Поражение высококератинизированных областей кожного покрова, таких как кисти рук и стопы, требуют дополнительного лечения в течение 15 дней по 100 мг/сут		
Оральный кандидоз	100 мг 1 р/сут	15 дней
Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например у больных нейтропенией, больных СПИДом или с пересаженными органами. Следовательно, может потребоваться двукратное увеличение дозы		

### Побочные эффекты

- Диспепсия.
- Тошнота.
- Нарушения менструального цикла.
- Аллергические реакции.
- Возможна застойная сердечная недостаточность, отек легких.
- Тяжелое токсическое поражение печени (очень редко).


### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антацидные препараты	Рекомендуется применение не ранее чем через 2 ч после приема Румикоза®
H <sub>2</sub> -гистамино-блокаторы, ингибиторы протонной помпы	Рекомендуется принимать Румикоз® с кислыми напитками
Пероральные антикоагулянты. Ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир, индинавир, саквинавир). Алкалоиды барвинка розового, бусульфан, доцетаксел, триметрексат и т.п. противоопухолевые препараты. Расщепляемые ферментом СУР3А4 блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридин, верапамил)	Необходимо следить за концентрацией этих препаратов в плазме, дозу, если необходимо, следует уменьшить
Иммуносупрессивные средства (циклоsporин, такролимус, сиролимус). Другие группы: дигоксин, карбамазепин,	

Группы и ЛС	Результат
буспирон, алфентанил, алпрозолам, бротизолам, рифабутин, метилпреднизолон, эбастин, ребоксетин	
Ритонавир, индинавир, кларитромицин, эритромицин и другие ингибиторы СУР3А4	Контролировать дозировку Румикоза®
Рифампицин, рифабутин, фенитоин и другие индукторы печеночных ферментов	Не рекомендуется
Терфенадин, астемизол, мизоластин, цисаприд, триазолами мидазолам, дофетилид, хинидин, пимозид, ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА симвастатин и ловастатин. Блокаторы кальциевых каналов	Нельзя назначать одновременно
Ятраконазол, зидовудин, флувастатин, этинилэстрадиол, норэтистерона, имипрамин, пропранолол, диазепам, циметидин, индометацин, толбутамид и сульфаметазин	Взаимодействия не отмечены

**Регистрационное удостоверение:**  
№ 001739/01-2002 от 23.09.2002

## С



**Спарфло®  
(Sparflo®)**  
Dr. Reddy's Laboratories Ltd (Индия)

Спарфлоксацин (Sparfloxacin)  
Антибиотики, хинолоны и фторхинолоны

**Форма выпуска**

Табл. 200 мг

**Механизм действия**

Спарфлоксацин характеризуется широким спектром антибактериального действия, включающим грамположительные и грамотрицательные бактерии, спорообразующие и неспорообразующие анаэробы, ряд микроорганизмов с внутриклеточной локализацией.

Отмечена активность в отношении *S. aureus* (MSSA), *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella* spp., *B. fragilis*, *Peptostreptococcus* spp., *M. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *L. pneumophila*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Y. enterocolitica*.

**Фармакокинетика**

Спарфлоксацин хорошо **всасывается** при пероральном приеме, **биодоступность** составляет 92%, достигает максимальных концентраций в крови через 3–6 ч. После однократного приема 400 мг  $C_{\max}$  составляет 1,3 + 0,2 мкг/мл;  $V_d$  — 300 л после приема 400 мг Спарфло, период полувыведения — около 20 ч. Почечный клиренс неизмененного ЛС составляет менее 15% общего клиренса, экскреция спарфлоксацина с мочой колеблется от 5 до 10%, а его метаболита глюкуроида — от 18 до 34,5%.

**Показания**

Лечение неосложненных и осложненных инфекций, вызванных возбудителями, чувствительными к Спарфло:

- болезни, передающиеся половым путем (гонорея, хламидиоз);
- инфекции дыхательных путей (пневмонии, обострения хронических обструктивных заболеваний легких, отиты, синуситы);

- желудочно-кишечные инфекции (инфекции, вызванные шигеллами и сальмонеллами);
- инфекции почек и мочевыводящих путей (уретриты, циститы, пиелиты);
- инфекции кожи и мягких тканей (инфицированные раны, абсцессы, пиодермии, фурункулезы, инфекционные дерматиты);
- хирургические инфекции.

**Способ применения и дозы**

Рекомендуются следующие ориентировочные дозы: первый прием — 2 табл. по 200 мг (разовый прием) утром независимо от приема пищи, в последующие дни — по 1 табл. 200 мг 1 р/сут.

Длительность лечения зависит от тяжести заболевания, клинического течения и результатов бактериологического исследования, но обычно составляет 10 дней.

**Больным с почечной недостаточностью** (клиренс креатинина 50 мл/мин) назначают 2 табл. по 200 мг (разовый прием) в первый день и по 1 табл. по 200 мг 1 раз в 2 дня. При этом продолжительность лечения обычно составляет 9 дней.

Таблетки следует проглатывать, не разжевывая, запивая жидкостью. Спарфло можно принимать независимо от приема пищи.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность в анамнезе к ЛС из класса хинолонов.
- Наличие в анамнезе реакций фоточувствительности.
- Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Беременность.
- Период кормления грудью.
- Возраст до 18 лет.
- Одновременный прием антиаритмических ЛС Ia и III классов, антигистаминных средств (терфенадин, астемизол).

**Побочные эффекты**

- Спарфло® обычно хорошо переносится больными.
- При лечении спарфлоксацином могут возникать обычно обратимые побочные явления.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- боли в животе;

- метеоризм.

**Со стороны нервной системы:**

- головная боль;
- головокружение;
- бессонница.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- удлинение интервала QT;
- расширение сосудов.

**Со стороны опорно-двигательного аппарата:**

- артралгии;
- миалгии.

**Со стороны системы крови:**

- лейкоцитоз.

**Со стороны кожи и ее производных:**

- повышенная чувствительность к ультрафиолетовому облучению (фотодерматозы).

**Влияние на лабораторные показатели:**

- отмечается незначительное увеличение уровня сывороточных трансаминаз.

**Регистрационное удостоверение:**

**П № 011913/01-2000 от 04.05.2000**

## Т

## Таваник (Tavanic)

Hoechst Marion Roussel (Германия)

Левофлоксацин (Levofloxacin)  
Хинолоны и фторхинолоны

### Форма выпуска

Р-р д/инф. 500 мг, фл. 100 мл  
Табл. 500 мг

### Основные эффекты

Активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов *in vitro* и *in vivo*: *E. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *E. sakazakii*, *E. coli*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *L. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens* *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *A. anitratus*, *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *B. pertussis*, *C. diversus*, *C. freundii*, *M. morgani*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. stuartii*, *S. marcescens*, *C. perfringens*.

### Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики после р-р в/в введения 500 мг левофлоксацина составляют:  $C_{\max}$  —  $6,2 \pm 1$  мкг/мл,  $T_{\max}$  —  $1 \pm 0,1$  ч,  $T_{1/2}$  —  $6,4 \pm 0,7$  ч.

Плазменный профиль концентраций левофлоксацина после в/в введения аналогичен плазменному профилю после орального приема ЛС.

Левофлоксацин преимущественно **выводится** через почки в неизменном виде.

### Показания

- Синусит (воспаление придаточных пазух носа).
- Обострение хронического бронхита.
- Внебольничная пневмония.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит.
- Инфекции кожи и мягких тканей.

### Способ применения и дозы

**В/в** (капельно, медленно) — 500 мг р-ра Таваника д/ин. 1—2 р/сут. Продолжительность инфузии не менее 60 мин. Через несколько дней лечения (если позволяет состояние пациента) можно перейти на прием ЛС **внутри** в той же дозе.

Дозы зависят от характера, тяжести инфекции и чувствительности предполагаемого возбудителя. При нормальной функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) можно рекомендовать следующий режим дозирования Таваника:

- **синусит (воспаление придаточных пазух носа)**: 500 мг 1 р/сут, 10—14 дней;
- **обострение хронического бронхита**: 250—500 мг 1 р/сут, 7—10 дней;
- **внебольничная пневмония**: 500 мг 1—2 р/сут, 7—14 дней;
- **осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит**: 250 мг 1 р/сут, 7—10 дней;
- **инфекции кожи и мягких тканей**: 250—500 мг 1—2 р/сут, 7—14 дней.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, но не должна превышать 14 дней. Как и при применении других антибиотиков, лечение Таваником (инфузионный раствор или таблетки) рекомендуется продолжать не менее 48—78 ч после нормализации температуры тела или после эрадикации возбудителя. Не следует прерывать или досрочно прекращать лечение.

Раствор д/ин. Таваник совместим с 0,9% раствором натрия хлорида, 5% раствором глюкозы, 2,5% раствором Рингера с глюкозой, комбинированными растворами для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

**При нарушении функции печени** не требуется коррекция доз, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени в незначительной степени.

Левофлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому **при нарушении функции почек** необходимо постепенно снижать дозу ЛС.

**Режим дозирования Таваника при нарушении функции почек** представлен в таблице (см ниже).

Клиренс креатинина	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/12 ч
	1-я доза — 250 мг	1-я доза — 500 мг	1-я доза — 500 мг

Клиренс креатинина	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/12 ч
<b>Затем</b>			
50—20 мл/мин	По 125 мг/24 ч	250 мг/24 ч	250 мг/12 ч
<b>Затем</b>			
19—10 мл/мин	По 125 мг/48 ч	125 мг/24 ч	125 мг/12 ч
<b>Затем</b>			
Менее 10 мл/мин (включая гемодиализ и ДАПД <sup>1</sup> )	По 125 мг/48 ч	125 мг/24 ч	125 мг/24 ч

<sup>1</sup> После гемодиализа или длительного амбулаторного перитонеального диализа (ДАПД) не требуется введения дополнительных доз.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам.
- Эпилепсия.
- Поражение сухожилий при предшествующем применении хинолонов.
- Детский или подростковый возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.

### Предостережения, контроль терапии

- У лиц пожилого возраста иметь в виду возможные возрастные нарушения функции почек.
- При сахарном диабете учитывать возможность развития гипогликемии.
- При миастении возможно развитие мышечной слабости.
- При тяжелой пневмококковой пневмонии можно не получить оптимального терапевтического эффекта.
- При нозокомиальных инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, может потребоваться комбинированное лечение.
- При подозрении на псевдомембранозный колит немедленно отменить Таваник.
- При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможен гемолиз.
- При нарушении рекомендуемой продолжительности инфузии возможны усиленное сердцебиение, транзиторное падение АД, сосудистый коллапс (немедленно прекратить инфузию).
- Для предотвращения фотосенсибилизации избегать сильного солнечного или УФ-облучения.
- Избегать выполнения работ, требующих концентрации внимания и быстрой реакции (например, управление автомобилем).

### Побочные эффекты

- Побочные эффекты наблюдаются: часто — 1—10%, иногда — менее 1%, редко — 0,1%, очень редко — менее 0,01%, в отдельных случаях — единичные сообщения.

#### Со стороны кожи и ее производных:

- иногда — зуд и покраснение кожи;

- редко — анафилактические и анафилактоидные реакции: крапивница, бронхоспазм, удушье, отек кожи и слизистых оболочек;
- очень редко — фотосенсибилизация;
- в отдельных случаях синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и экссудативная многоформная эритема могут развиваться через несколько минут или часов после введения первой дозы ЛС. Общим реакциям гиперчувствительности иногда предшествуют более легкие кожные реакции.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- часто — тошнота, диарея;
- иногда — потеря аппетита, рвота, боли в животе, нарушения пищеварения;
- редко — кровавый понос как признак воспаления кишечника и псевдомембранозного колита.

#### Со стороны эндокринной системы:

- очень редко — гипогликемия («волчий» аппетит, нервозность, испарина, дрожь).

#### Со стороны нервной системы:

- иногда — головная боль, головокружение и/или оцепенение, сонливость, нарушения сна;
- редко — неприятные ощущения (например, парестезии в кистях рук), дрожь, беспокойство, страх, приступы судорог и спутанность сознания;
- очень редко — нарушения зрения, слуха, вкуса и обоняния, понижение тактильной чувствительности, галлюцинации и депрессия, двигательные расстройства.

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- редко — усиленное сердцебиение, снижение АД;
- очень редко — коллапс, шок.

#### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- редко — тенденит, атралгия, миалгия;
- очень редко — разрыв сухожилий, чаще — ахиллова (возможен в течение 48 ч после начала лечения, носит двусторонний характер); мышечная слабость;
- в отдельных случаях — рабдомиолиз.

#### Со стороны печени и почек:

- часто — повышение активности ферментов печени (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы);

- иногда — повышение уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови;
- очень редко — гепатит; интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

**Со стороны системы крови:**

- иногда — эозинофилия, лейкопения;
- редко — нейтропения; тромбоцитопения;
- очень редко — агранулоцитоз;
- в некоторых случаях — гемолитическая анемия, панцитопения.

**Другие эффекты:**

- иногда — астения;
- очень редко — лихорадка, аллергический пневмонит, васкулит.

**Передозировка**

**Симптомы:** спутанность и нарушение сознания, головокружение, приступы судорог.

**Лечение:** симптоматическое. Левофлоксацин не выводится при диализе. Специфического антидота не существует.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Ослабление действия Таваника (интервал между приемами ЛС не менее 2 ч)
ГКС	Повышение риска разрыва сухожилий
НПВС	Снижение порога судорожной готовности
Соли железа	Ослабление действия Таваника (интервал между приемами ЛС не менее 2 ч)
Сукральфат	Ослабление действия Таваника (интервал между приемами ЛС не менее 2 ч)
Бикарбонат натрия	Несовместимость в одной капельнице
Гепарин	Несовместимость в одной капельнице
Пробенецид	Замедление выведения Таваника
Фенбуфен	Снижение порога судорожной готовности
Циклоспорин	Замедление выведения циклоспорина
Циметидин	Замедление выведения Таваника

**Регистрационные удостоверения:**

П № 012242/01-2000 от 19.09.2000 (табл.)

П № 012242/02-2000 от 19.09.2000 (р-р д/инф.)

## Тантум роза (Tantum rose)

Анжеллини Франческо (Италия),  
поставщик CSC Ltd (Италия)

Бензидамин (Benzydamine)  
Нестероидные противовоспалительные  
средства для местного применения

**Форма выпуска**

Пор. д/приг. р-ра д/интрав. введ.

Р-р д/интрав. введ.

**Механизм действия**

Ингибирует циклооксигеназу и угнетает синтез простагландинов, а также стабилизирует клеточные мембраны. Способен нарушать метаболические процессы, вызывать повреждения клеточных структур и лизис бактериальных клеток, в т.ч. *Gardnerella vaginalis*.

**Основные эффекты**

- Тантум роза оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и антиэкссудативное действие
- Обладает антибактериальными свойствами.

**Фармакокинетика**

Тантум роза хорошо проникает через слизистые оболочки, особенно быстро проникает и накапливается в воспаленных тканях. **Выводится** в виде метаболитов почками и кишечником.

**Показания**

- Бактериальный вагиноз.
- Специфические вульвовагиниты (в составе комплексной терапии).
- Неспецифические вульвовагиниты и цервиковагиниты любой этиологии, включая вторично развившиеся на фоне химиотерапии и радиотерапии.
- Профилактика пре- и постоперационных осложнений в оперативной гинекологии.
- В качестве гигиенического средства в послеродовом периоде.

**Способ применения и дозы**

Применяют **интравагинально**.

Для одного спринцевания используют весь объем флакона (140 мл). Перед введением раствор необходимо немного подогреть на водяной бане. Процедуру следует проводить лежа, жидкость должна оставаться во влагалище несколько минут. Содержимое 1 пакетика с порошком перед применением растворяют в 500 мл воды.

**При бактериальном вагинозе** вагинальные орошения проводят 1—2 р/сут в течение 7—10 дней.

**При неспецифических вульвовагинитах и цервиковагинитах** любой этиологии (включая

вторично развившиеся на фоне химио- и радиотерапии), при специфических вульвовагинитах применяют 2 р/сут в течение 10 дней.

Для профилактики пре- и постоперационных осложнений в оперативной гинекологии и в качестве гигиенического средства в послеродовом периоде спринцевания проводят 1 р/сут в течение 3—5 дней.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ЛС.
- Детский возраст до 12 лет.

### Предостережения, контроль терапии

- При появлении аллергических реакций применение Тантум розы следует прекратить и назначить противоаллергическую терапию.
- Возможно применение Тантум розы при беременности и в период лактации по индивидуальным показаниям.

### Побочные эффекты

- При использовании по показаниям и в рекомендуемых дозах побочные эффекты не наблюдаются.
- При продолжительном местном применении возможно возникновение аллергических реакций, сухости во рту, сонливости.

### Передозировка


До настоящего времени о случаях передозировки Тантум розы не сообщалось.

### Взаимодействие

Не установлено клинически значимого взаимодействия Тантум розы с другими ЛС.

### Регистрационные удостоверения:

П № 014275/01-2002 от 02.08.2002 (р-р)  
П № 014275/02-2002 от 02.08.2002 (пор.)

 <p><b>Тардиферон®</b> <b>(Tardyferon®)</b> Pierre Fabre Medicament Production (Франция)</p>
<p>Сульфат железа Антианемические средства, препараты железа</p>

### Форма выпуска и состав

Табл. ретард, п.о.

1 табл. содержит:

активные вещества: железа сульфат 256,3 мг (соответствует 80 мг двухвалентного железа), мукопротеоза 80 мг, аскорбиновая кислота 30 мг; вспомогательные вещества: картофельный крахмал, эудрагит С, тальк, дибутилфталат,

повидон, магния стеарат, касторовое масло, магния трисиликат; состав оболочки: тальк, эудрагит Е, двуокись титана, крахмал, воск, парафин, сахароза

### Механизм действия

Восполняет дефицит железа в организме, который необходим для синтеза гемоглобина. Мукопротеоза — мукополисахарид, получаемый из слизистой оболочки кишечника, обеспечивает лучшую переносимость препарата и повышает биодоступность и постепенное высвобождение двухвалентного железа ( $Fe^{2+}$ ) из препарата. Аскорбиновая кислота способствует улучшению всасывания железа.

После приема препарата всасывание железа происходит преимущественно в дистальном отделе тонкой кишки. Максимальная концентрация иона железа в плазме крови достигается через 7 ч после приема препарата и сохраняется повышенной в течение суток. В среднем абсорбируется 10—20% принимаемой дозы. Всасывание увеличивается при снижении запасов железа в организме.

### Показания

Лечение и профилактика железодефицитных состояний, вызываемых:

- беременностью;
- лактацией;
- нарушением всасывания железа из ЖКТ;
- длительными кровотечениями;
- неполноценным и несбалансированным питанием.

### Способ применения и дозы

Принимают **внутри** после еды. Длительность терапии определяется индивидуально.

Взрослым — по 1—2 табл./сут. Беременным (II и III триместры беременности) и кормящим женщинам с профилактической целью рекомендуется принимать по 1 таблетке через день.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Заболевания, сопровождающиеся накоплением железа в организме (апластическая и гемолитическая анемия, талассемия, гемосидероз, гемохроматоз).
- Нарушение усвоения железа (сидероахрестическая анемия, свинцовая анемия, пернициозная анемия (недостаточность витамина  $B_{12}$ )).
- Детский возраст (до 6 лет).

### Предостережения, контроль терапии

- Перед началом терапии препаратом железа необходимо произвести исследование уровня сывороточного железа, ферритина сыворотки (т.е. документировать дефицит железа).
- Терапия препаратом должна проводиться до нормализации картины крови (8—12 недель).



- При приеме препарата может быть темное окрашивание кала, ложноположительная бензидиновая проба.
- Следует учитывать, что употребление чая в больших количествах уменьшает всасывание ионов железа в ЖКТ.
- Специальных исследований по использованию препарата у детей не проводилось.

### Побочные эффекты

- Боли в животе.
- Тошнота.
- Рвота.
- Диарея.
- Запор.
- Аллергические реакции.

### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, диарея. При подозрении на передозировку необходимо провести исследование содержания сывороточного железа и уровня ферритина сыворотки, сделать промывание желудка, назначить внутрь молоко и сырое яйцо для усиления связывания ионов железа в ЖКТ и их последующего выведения. В случае значительного превышения нормальных показателей ферритина сыворотки необходимо назначение хелатора железа (десферал).

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антацидные ЛС, антибиотики тетрациклинового ряда и пеницилламин	Всасывание железа ухудшается
Аскорбиновая кислота	Улучшение всасывания железа
Другие препараты железа	Нельзя назначать вместе с Тардифероном, в т.ч. для парентерального применения, во избежание передозировки

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 013865/01-2002 от 26.03.2002



**Тержинан**  
**(Tergynan)**

Laboratoires Bouchara-Recordati  
(Франция)

---

Тернидазол/неомицина сульфат/  
нистатин/преднизолон (Ternidasole/  
Neomycin sulfate/Nystatin/Prednisolone)  
Противомикробные средства

### Форма выпуска и состав

Табл. д/ваг. прим. 1,2 г

1 табл. содержит:

**активные вещества:** тернидазол 0,2 г, неомицина сульфат 0,1 г или 65 000 МЕ, нистатин 100 000 МЕ, преднизолон в форме метасульфобензоата натрия 0,003 г;  
**вспомогательные вещества:** крахмал, лактоза, безводный коллоидный кремний, тальк, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, поливидон-наполнитель, ароматическая отдушка

### Механизм действия

Комбинированное средство для местного применения в гинекологии. Оказывает противомикробное, противовоспалительное, противопротозойное, противогрибковое действие; обеспечивает целостность слизистой оболочки влагалища и постоянство pH.

**Тернидазол** — противогрибковое средство из группы производных имидазола, снижает синтез эргостерола (составной части клеточной мембраны), изменяет структуру и свойства клеточной мембраны. Оказывает трихомонацидное действие, активен также в отношении анаэробных бактерий, в частности гарднерелл.

**Неомицина сульфат** — антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Действует бактерицидно в отношении грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* spp., *Shigella flexneri* spp., *Shigella boydii* spp., *Shigella sonnei* spp., *Proteus* spp.) микроорганизмов; в отношении *Streptococcus* spp. малоактивен.

Устойчивость микроорганизмов развивается медленно и в небольшой степени.

**Нистатин** — противогрибковый антибиотик из группы полиенов, высокоэффективен в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, изменяет проницаемость клеточных мембран и замедляет их рост.

**Преднизолон** — дегидрированный аналог гидрокортизона, оказывает выраженное противовоспалительное, противоаллергическое, противоэксудативное действие. Состав наполнителя позволяет обеспечить постоянство pH.

### Показания

- **Лечение вагинитов**, вызванных чувствительными к Тержинану микроорганизмами, в т.ч.:
  - бактериального вагинита;
  - трихомониаза влагалища;
  - вагинита, вызванного грибами рода *Candida*;
  - смешанного вагинита.
- **Профилактика вагинитов**, в т.ч.:
  - перед гинекологическими операциями;
  - перед родами и абортom;
  - до и после установки внутриматочных средств;
  - до и после диатермокоагуляции шейки матки;
  - перед гистерографией.

### Способ применения и дозы

Одну таблетку вводят глубоко во влагалище в положении лежа перед сном. Перед введением во влагалище таблетку следует намочить в воде в течение 20—30 сек. После введения необходимо полежать 10—15 мин.

Средняя продолжительность лечения — 10 дней; в случае подтвержденного микоза может быть увеличена до 20 дней.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к одному из компонентов Тержинана.

### Предостережения, контроль терапии

- В случае лечения вагинитов, трихомониаза рекомендуется одновременное лечение половых партнеров.
- Не следует прекращать лечение во время менструации.
- Применение в периоды беременности и лактации возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода или младенца.

### Побочные эффекты

- Чувство жжения, зуд и раздражение во влагалище (особенно в начале лечения).
- В отдельных случаях возможны аллергические реакции.

### Передозировка

В связи с низкой степенью абсорбции в системный кровоток передозировка маловероятна.

### Взаимодействие

Не выявлено.

### Регистрационное удостоверение:

П № 015129/01-2003 от 30.06.2003

## Тотема (Tot'hema)

Лаборатория Иннотек  
Интернациональ, произведено  
Иннотера Шузи (Франция)

Макро- и микроэлементы, стимуляторы гемопоза, препараты железа

### Форма выпуска и состав

Р-р д/пр. *внутрь*

Состав 1 мл (1 амп. = 10 мл):

железа глюконат, что соответствует элементарному железу 5 мг (в 1 амп. — 50 мг); марганца глюконат, что соответствует элементарному марганцу 133 мкг (в 1 амп. — 1,33 мг); меди

глюконат, что соответствует элементарной меди 70 мкг (в 1 амп. — 0,7 мг)

### Механизм действия

В качестве основных компонентов содержит глюконаты железа, марганца и меди.

**Железо** необходимо для синтеза гема, входящего в состав гемоглобина, миоглобина и других металлопротеинов организма, участвует в окислительно-восстановительных процессах.

**Медь и марганец** — важная составная часть ферментативных систем, участвующих в основных окислительно-восстановительных процессах в организме.

### Показания

- Лечение железодефицитной анемии.
- Профилактика железодефицитных состояний у лиц из группы риска:
  - беременных;
  - детей и подростков;
  - женщин репродуктивного возраста;
  - пожилых людей.

### Способ применения и дозы

Принимают **внутрь**, желательно натощак перед едой. Содержимое ампулы растворяют в воде или любом безалкогольном напитке.

Режим приема и доза устанавливаются индивидуально.

**Лечение:** продолжительность курса терапии до восстановления запасов железа в организме, как правило, 3—6 месяцев. Взрослым — 100—200 мг/сут (20—40 мл). Детям старше 3 лет — из расчета 3—7 мг/кг массы тела в сутки в 2—4 приема.

**Профилактическое применение:** женщинам в период беременности — по 50 мг/сут (10 мл) в течение последних 6 месяцев беременности, начиная с 4-го месяца.

### Противопоказания

- Анемии, не связанные с дефицитом железа.
- Перегрузка железом (гемохроматоз, гемосидероз).
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.
- Свинцовое отравление.
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Детский возраст младше 3 лет.

### Предостережения, контроль терапии

- Избыточное употребление чая подавляет всасывание железа.
- Во избежание потемнения эмали зубов следует избегать длительного контакта раствора с зубами.
- Лицам, страдающим сахарным диабетом, необходимо учитывать, что в 10 мл препарата содержится 3 г сахарозы.

- Контроль эффективности лечения следует проводить не ранее чем через 3 месяца после его начала.

### Побочные эффекты

- Окрашивание кала в черный цвет.
- Желудочно-кишечные расстройства (изжога, тошнота, рвота, диарея, запор, боли в области эпигастрия).
- Потемнение эмали зубов.

### Передозировка


**Симптомы:** тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии. Описаны случаи некроза ЖКТ и шоковые состояния.

**Лечение:** промывание желудка 1% раствором питьевой соды. При концентрации железа в сыворотке крови более 5 мг/мл вводят дефероксамин. При шоке — противошоковая терапия.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Ципрофлоксацин, тетрациклин, бисфосфонаты	Снижение всасывания данных ЛС из ЖКТ
Соли, окиси и гидроокиси магния, алюминия и кальция	Нарушение всасывания солей железа. Допустим прием Тотема не ранее чем через 2 ч после применения данных средств
Препараты железа	Недопустимое сочетание при любых способах введения

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 015590/01 от 21.04.2004



**Транзипег  
(Transipeg)**

**Байер Хелс Кэр (Швейцария)**

---

Макрогол (Macrogol)  
Слабительные средства

### Форма выпуска и состав

Пор. д/приг. р-ра д/пр. внутрь  
Состав:

*активное вещество: 1 пакетик 3,45 г содержит макрогол 3350 2,95 г, 1 пакетик 6,9 г содержит макрогол 3350 5,9 г;*

*вспомогательные вещества: натрия сульфат безводный, натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат, аспартам, ароматическая добавка (яблочная или лимонная)*

### Механизм действия

Содержит макрогол 3350, который не переваривается и не всасывается в ЖКТ. Макрогол 3350 обладает способностью удерживать воду, которая разжижает каловые массы и облегчает их эвакуацию, оказывая косвенное воздействие на перистальтику, при этом не вызывая раздражающего эффекта.

Начало действия наступает через 24—48 ч после приема.

### Показания

- Симптоматическое лечение запоров.

### Способ применения и дозы

**Взрослые:** 1—2 пакетика в сутки за один прием (предпочтительно утром). Содержимое пакетика предварительно растворить: для 5,9 г в 100 мл воды (1/2 стакана). Максимальная суточная доза — 11, 8 г (2 пакетика по 5,9 г).

**Дети:** от 1 до 6 лет — 1—2 пакетика в сутки (предпочтительно утром). Содержимое пакетика предварительно растворить: для 2,95 г в 50 мл воды. Максимальная суточная доза — 5,9 г (2 пакетика по 2,95 г). От 6 до 12 лет: 1—3 пакетика в сутки (предпочтительно утром). Содержимое пакетика предварительно растворить: для 2,95 г в 50 мл воды. Максимальная суточная доза — 8, 85 г (3 пакетика по 2,95 г).

### Противопоказания

- Тяжелые заболевания тонкого кишечника и толстой кишки (непроходимость, прободение стенки кишечника, выраженное растяжение толстой кишки, тяжелые воспалительные заболевания кишечника).
- Боли в животе неясного генеза.
- Дегидратация.
- Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки толстого кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).
- Фенилкетонурия (содержит аспартам).
- Повышенная чувствительность к компонентам Транзипега.

### Предостережения, контроль терапии

- Не содержит калорий, не содержит сахара и может приниматься пациентами с сахарным диабетом, не подвергается ферментативной обработке.
- При возникновении запора, который не может быть объяснен малоподвижным образом жизни или который сопровождается болями, лихорадкой или другими желудочно-кишечными симптомами, следует установить его причины.
- Содержит натрий. В случае соблюдения бессолевой диеты с ограниченным ее потреблением следует учитывать содержание натрия (в паке-

тике 3,45 г содержится 145 мг натрия; в пакети-ке 6,9 г содержится 290 мг натрия).

- Содержит калий, который следует учитывать при определении суточного потребления (в па-кетике 3,45 г содержится 20 мг калия; в пакети-ке 6,9 г содержится 40 мг калия).
- Содержит аспартам, который является источ-ником фенилаланина.
- Не оказывает влияния на способность управ-ления автомобилем или работы с механиз-мами.
- Учитывая отсутствие тератогенного действия и абсорбции в кишечнике, во время беременно-сти и в период грудного вскармливания приме-нение Транзипега возможно по назначению врача.

### Побочные эффекты

- При соблюдении рекомендованных доз Транзи-пег хорошо переносится.

### Аллергические реакции (редко):

- сыпь;
- кожный зуд;
- отек кожи и/или подкожной клетчатки.

### Со стороны пищеварительной системы:

- боли в животе;
- тошнота;
- рвота;
- метеоризм;
- диарея.

### Передозировка

**Симптомы:** диарея, исчезающая в течение 24—48 ч после прекращения приема Транзипега. Впоследствии лечение можно продолжать бо-лее низкими дозами.

### Взаимодействие

Учитывая способность Транзипега замедлять аб-сорбцию одновременно назначаемых ЛС, его сле-дует принимать через 2 ч после приема других средств.

### Регистрационное удостоверение:

П № 015894/01 от 13.08.2004



**Триквилар  
(Triquilar)**

Шеринг АГ (Германия)

Этинилэстрадиол/левоноргестрел  
(Ethinylestradiol/Levonorgestrel)

Контрацептивные средства  
(эстроген + прогестоген)

### Форма выпуска

Драже

### Основные эффекты

- Низкодозированное трехфазное пероральное комбинированное эстроген-гестагенное средст-во. Вызывает:
  - подавление овуляции;
  - увеличение вязкости шеечной слизи (пре-пятствует подвижности сперматозоидов);
  - неготовность эндометрия к имплантации яй-цеклетки.
- Способствует регулярности, безболезненности, снижению интенсивности менструаций.

### Показания

- Контрацепция.

### Способ применения и дозы

Ежедневно **внутри** в одно и то же время по 1 дра-же в течение 21 дня строго в указанной последо-вательности. Прием возобновляют через 7 дней, даже если продолжается кровотечение отмены (обычно происходит в перерыв).

Начинают с 1-го дня менструации, но при замене на Триквилар других гормональных контрацепти-вов не следует делать перерыва в приеме средств. После аборта в I триместре беременности прием начинают немедленно, во II — на 21—28-й дни, как и после родов.

### Противопоказания

- Тромбозы, состояния, предшествующие тром-бозам (в т.ч. в анамнезе).
- Стенокардия, инфаркт миокарда, церебровас-кулярные нарушения, неконтролируемая арте-риальная гипертензия.
- Мигрень с очаговыми неврологическими симп-томами (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицериде-мией (в т.ч. в анамнезе).
- Печеночная недостаточность и тяжелые за-болевание печени (до нормализации показа-телей).
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Гормонозависимые злокачественные новообра-зования или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Беременность, подозрение на нее.
- Кормление грудью.
- Гиперчувствительность к компонентам Трик-вилара.
- Длительная иммобилизация, серьезные хирург-ические вмешательства, операции на ногах, об-ширные травмы.

### Предостережения, контроль терапии

#### С осторожностью назначать при:

- выраженных нарушениях жирового обмена;
- тромбофлебитах поверхностных вен;
- отосклерозе с ухудшением слуха;
- идиопатической желтухе или зуде при предше-ствующей беременности;

- врожденной гипербилирубинемии;
- сахарном диабете;
- системной красной волчанке;
- гемолитическом уремическом синдроме;
- болезни Крона;
- серповидно-клеточной анемии;
- артериальной гипертензии.

### Побочные эффекты

#### Со стороны половой системы:

- болезненность, увеличение молочных желез, выделения из них;
- мажущие кровянистые выделения;
- прорывные маточные кровотечения;
- изменение либидо.

#### Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- мигрень.

#### Со стороны органа зрения:

- непереносимость контактных линз;
- нарушение зрения.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- боли в животе;
- холестатическая желтуха.

#### Со стороны кожи и ее производных:

- кожные реакции;
- генерализованный зуд.

#### Другие эффекты:

- задержка жидкости;
- изменение массы тела;
- аллергические реакции.

### Редко:

- повышенная утомляемость;
- диарея;
- тромбоз;
- тромбоземболия;
- хлоазма.

### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.

**Лечение:** симптоматическое.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Сульфаниламиды, пиразолон	Повышение метаболизма Триквилара
Индукторы ферментов печени	Повышение клиренса Триквилара, возможны прорывные кровотечения и/или снижение надежности контрацепции
Ампициллины и тетрациклины	Снижение надежности контрацепции
Циклоспорин и другие средства с аналогичным метаболизмом	Триквилар изменяет их содержание в плазме и тканях
Гипогликемические средства и непрямые антикоагулянты	Коррекция доз этих средств

### Регистрационное удостоверение:

П № 01564/01 от 03.06.2004

## У


**Утрожестан  
(Utrogestan)**
**Laboratoires Besins International 5  
(Франция)**

 Прогестерон (Progesteron)  
Гестагены
**Форма выпуска и состав**

Капс. 100, 200 мг

1 капс. содержит:

активное вещество: прогестерон натуральный  
микроинсулированный 100 мг;

вспомогательные вещества: масло арахиса, лецитин соевый, желатин, глицерин, титана диоксид

**Механизм действия**

Гестаген, гормон желтого тела. Связываясь с рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, проникает в ядро, где, активируя ДНК, стимулирует синтез РНК. Способствует переходу слизистой оболочки матки из фазы пролиферации, вызываемой фолликулярным гормоном, в секреторную фазу, а после оплодотворения — в состояние, необходимое для развития оплодотворенной яйцеклетки. Уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб, стимулирует развитие концевых элементов молочной железы.

Стимулируя протеинлипазу, увеличивает запасы жира, повышает утилизацию глюкозы, увеличивая концентрацию базального и стимулированного инсулина, способствует накоплению в печени гликогена, повышает выработку гонадотропных гормонов гипофиза; уменьшает азотемию, увеличивает выведение азота с мочой. Активирует рост секреторного отдела ацинусов молочных желез и индуцирует лактацию. Способствует образованию нормально-го эндометрия.

**Фармакокинетика**

При приеме внутрь микроинсулированный прогестерон абсорбируется из ЖКТ. Уровень прогестерона в плазме крови постепенно повышается в течение первого часа,  $C_{max}$  отмечается через 1—3 ч после приема.

Концентрация прогестерона в плазме крови увеличивается от 0,13 нг/мл до 4,25 нг/мл через 1 ч, до 11,75 нг/мл через 2 ч и составляет 8,37 нг/мл через 3 ч, 2 нг/мл через 6 ч и 1,64 нг/мл через 8 ч.

Основными метаболитами, которые определяются в плазме крови, являются 20-альфа-гидроксидельта-4-альфа-прегнанолон и 5-альфа-дигидропрогестерон.

**Выводится** с мочой в виде метаболитов, 95% из них составляют глюкуроноконъюгированные метаболиты, в основном 3-альфа, 5-бета-прегнандиол (прегнандион).

Указанные метаболиты, которые определяют в плазме крови и моче, аналогичны веществам, образующимся при физиологической секреции желтого тела.

**При вагинальном введении** абсорбция происходит быстро, высокий уровень прогестерона в плазме крови наблюдается через 1 ч после введения. При введении препарата по 100 мг 2 р/сут средняя концентрация сохраняется на уровне 9,7 нг/мл в течение 24 ч.

При введении в дозах более 200 мг/сут концентрация прогестерона в плазме крови соответствует I триместру беременности.

**Метаболизируется** с образованием преимущественно 3-альфа, 5-бета-прегнандиола. Уровень 5-бета-прегнандиола в плазме не увеличивается.

**Выводится** с мочой в виде метаболитов, основную часть составляет 3-альфа, 5-бета-прегнандиол (прегнандион). Это подтверждается постоянным повышением его концентрации  $C_{max}$  142 нг/мл через 6 ч).

**Показания**

- Прогестерон-дефицитные состояния.
- **Пероральный путь введения:**
- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности;
- предменструальный синдром;
- нарушение менструального цикла вследствие нарушения овуляции или ановуляции;
- фиброзно-кистозная мастопатия;
- менопауза;
- заместительная гормонотерапия менопаузы (в сочетании с эстрогенными ЛС).

**Вагинальный путь введения:**

- заместительная гормонотерапия в случае дефицита прогестерона при нефункционирующих (отсутствующих) яичниках (донорство яйцеклеток);

- поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению;
- поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле;
- преждевременная менопауза;
- заместительная гормонотерапия (в сочетании с эстрогенными ЛС);
- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности;
- профилактика и лечение привычного и угрожающего аборта вследствие прогестиновой недостаточности;
- профилактика миомы матки, эндометриоза.

### Способ применения и дозы

Продолжительность лечения определяется характером и особенностями заболевания.

#### Пероральный путь введения

Препараты принимают внутрь, запивая водой. В большинстве случаев при недостаточности прогестерона суточная доза Утрожестана составляет 200—300 мг, разделенные на 2 приема (утром и вечером).

**При недостаточности лютеиновой фазы** (предменструальный синдром, фиброзно-кистозная мастопатия, дисменорея, пременопауза) суточная доза составляет 200 или 400 мг, принимаемые в течение 10 дней (обычно с 17-го по 26-й день цикла).

**При заместительной гормонотерапии** в менопаузе на фоне приема эстрогенов Утрожестан применяется по 200 мг/сут в течение 10—12 дней.

#### Вагинальный путь введения

**При полном отсутствии прогестерона у женщин с нефункционирующими (отсутствующими) яичниками** (донорство яйцеклеток) на фоне эстрогенной терапии по 200 мг/сут на 13-й и 14-й дни цикла, затем по 100 мг 2 р/сут с 15-го по 25-й день цикла, с 26-го дня и в случае определения беременности доза возрастает на 100 мг/сут каждую неделю, достигая максимума 800 мг/сут, разделенных на 3 приема. Такая дозировка может применяться на протяжении 60 дней.

**Для поддержки лютеиновой фазы во время проведения цикла экстракорпорального оплодотворения** рекомендуется принимать от 400 до 800 мг/сут начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина в течение всего срока беременности.

**Для поддержки лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле, при бесплодии, связанном с нарушением функции желтого тела,** рекомендуется принимать 200—300 мг/сут начиная с 17-го дня цикла на протяжении 10 дней, в случае задержки менструации и диагностики беременности лечение должно быть продолжено.

**В случаях угрозы аборта или в целях профилактики привычных абортов,** возникающих на

фоне недостаточности прогестерона, принимать по 200—400 мг/сут в 2 приема в I и II триместрах беременности.

Капсулы вводят глубоко во влагалище.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, склонность к тромбозам, острые формы флебита или тромбозамболических заболеваний; кровотечения из половых путей неясного генеза; аборт неполный, порфирия.
- Установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочных желез и половых органов.
- Пероральный путь введения — при выраженных нарушениях функций печени.

### Предостережения, контроль терапии

- Препарат нельзя применять с целью контрацепции.
- При пероральном приеме необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### С осторожностью применять:

- при заболеваниях сердечно-сосудистой системы;
- при артериальной гипертензии;
- при хронической почечной недостаточности;
- при сахарном диабете;
- при бронхиальной астме;
- при эпилепсии;
- при мигрени;
- при депрессии;
- при гиперлипопротеинемии;
- при беременности в III триместре;
- в период лактации.

### Побочные эффекты

- Аллергические реакции.
- При приеме внутрь: сонливость, проходящее головокружение (через 1—3 ч после приема препарата), крайне редко — межменструальное кровотечение.

### Передозировка

Побочные эффекты, перечисленные выше, свидетельствуют чаще всего о передозировке. Они спонтанно исчезают при уменьшении дозы препарата.

### Взаимодействие

Усиливает действие диуретиков, гипотензивных ЛС, иммунодепрессантов, антикоагулянтов.

Уменьшает лактогенный эффект окситоцина.

### Регистрационное удостоверение:

№ ЛС-000186 от 22.04.2005



## Фарматекс (Pharmatex)

Лаборатория Иннотек  
Интернациональ, произведено  
Иннотера Шузи (Франция)

Бензалкония хлорид (Benzalkonium chloride)  
Негормональные контрацептивные средства  
для местного применения, антисептики

### Форма выпуска

Супп. ваг.  
Табл. ваг.  
Крем ваг.  
Тамп. ваг.  
Канс. ваг.

### Механизм действия

Действующее вещество Фарматекса — бензалкония хлорид является катионовым сурфактантом, обладает одновременно спермицидными и антисептическими свойствами. Бензалкония хлорид повреждает мембраны сперматозоидов, разрушает жгутики и вызывает разрыв головки. Кроме того, нарушает электролитный баланс водной фазы цервикальной слизи, что ингибирует подвижность сперматозоидов.

В экспериментальных условиях выявлена способность Фарматекса вызывать гибель многих микроорганизмов, в т.ч. возбудителей, вызывающих заболевания, передаваемые половым путем.

### Основные эффекты

- Фарматекс повреждает сперматозоиды и некоторые патогенные микроорганизмы. Обездвиживание и разрушение сперматозоидов обуславливают невозможность оплодотворения ими яйцеклетки.
- Применение Фарматекса значительно уменьшает риск возникновения беременности, однако не устраняет его полностью. В случае правильного применения Фарматекса при строгом соблюдении инструкции клиническая эффективность, определяемая скорректированным индексом Перля, составляет менее 1, т.е. показывает достаточную надежность контрацепции.
- *In vitro* Фарматекс наиболее активен в отношении гонококка, хламидий, вируса герпеса тип 2, вируса иммунодефицита человека, влагалищной трихомонады, золотистого стафилококка. Фарматекс

не оказывает действия на микоплазмы и слабо действует на *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Haemophilus ducrey* и *Treponema pallidum*.

- Исследования *in vivo* подтвердили полученные *in vitro* данные и показали, что компоненты Фарматекса обладают определенной активностью в предупреждении некоторых заболеваний, передающихся половым путем, однако строгих доказательств этому пока не имеется.
- Следует особо подчеркнуть, что Фарматекс не влияет на сапрофитную влагалищную микрофлору, в т.ч. на палочку Додерляйна.

### Фармакокинетика

Бензалкония хлорид не проникает через слизистую оболочку влагалища, следовательно, не обладает системным действием. Фарматекс **абсорбируется** лишь на поверхности стенок влагалища и затем **выводится** вместе с нормальными физиологическими выделениями или устраняется простым промыванием водой.

### Показания

Фарматекс в любой лекарственной форме может быть использован в качестве местного контрацептива женщинами репродуктивного возраста, не имеющими к этому противопоказаний, а также в следующих случаях:

- при противопоказаниях к применению пероральных контрацептивов или внутриматочной спирали;
- в период после родов и во время кормления грудью;
- после прерывания беременности;
- в период, предшествующий менопаузе;
- при необходимости эпизодического предохранения от беременности;
- при постоянном использовании пероральных контрацептивов в случае пропуска или опоздания в приеме очередной дозы;
- в качестве дополнительного средства местной контрацепции при использовании вагинальной диафрагмы или внутриматочной спирали (особенно, если в это же время принимаются некоторые ЛС, такие как НПВС).

### Способ применения и дозы

Фарматекс используют для **интравагинального** введения. Так как он выпускается в различных лекарственных формах, наиболее удобный вариант можно подобрать индивидуально. Дей-



ствие тампона и крема начинается немедленно, Фарматекс в суппозиториях, капсулах и таблетках начинает действовать после полного растворения соответствующей лекарственной формы и высвобождения бензалкония хлорида. Спермицидная активность тампона сохраняется в течение суток после введения, крема — 10 ч, а других лекарственных форм — 3—4 ч.

Защитный эффект тампона рассчитан на несколько половых сношений в течение 24 ч после введения. Действие Фарматекса в других лекарственных формах рассчитано только на 1 половой акт, который происходит в течение времени, пока Фарматекс сохраняет активность. Следует обязательно вводить новый суппозиторий, таблетку, капсулу или порцию крема соответственно перед каждым повторным половым актом. Кратность использования ограничена индивидуальной переносимостью к действующему веществу Фарматекса и частотой половых актов.

Фарматекс в суппозиториях, таблетках, капсулах или креме совместим с влагалищной диафрагмой или внутриматочной спиралью; тампоны Фарматекса — с внутриматочной спиралью.

**Суппозитории вагинальные** имеют удобную для введения форму цилиндра с конусообразным концом.

В положении лежа суппозиторий вводят глубоко во влагалище не позднее чем за 5 мин до полового акта. Разовая доза — 1 суппозиторий. Он сохраняет контрацептивную активность в течение 4 ч после введения, перед каждым повторным половым актом для надежности защиты необходимо вводить новый суппозиторий.

**Таблетки вагинальные** имеют отверстие, что облегчает их использование.

В положении лежа ее вводят глубоко во влагалище не позднее чем за 10 мин до полового акта. Разовая доза — 1 таблетка. Она сохраняет контрацептивную активность в течение 3 ч после введения, перед каждым повторным половым актом для надежности защиты необходимо вводить новую таблетку.

**Крем вагинальный**, для удобства использования к тюбику с кремом прилагается дозирующий аппликатор.

Перед введением на конец тюбика устанавливают дозатор, который наполняют полностью (до кольцевидной метки или до упора поршня) так, чтобы не образовывались воздушные пузырьки, потом дозатор отсоединяют. С его помощью крем до полового акта вводят глубоко во влагалище, медленно нажимая на поршень, затем дозирующее устройство извлекают. Введение легче производить лежа. Контрацептивное действие крема развивается немедленно, активность одной порции крема сохраняется в течение 10 ч после введения. Перед каждым повторным половым актом для надежности защиты необходимо вводить новую порцию крема.

**Тампоны вагинальные** пропитаны кремом, имеют форму цилиндра, удобную для введения.

Перед введением тампон извлекают из защитной упаковки и, раздвинув губы вульвы одной рукой, другой вставляют его во влагалище. Затем, надавливая средним пальцем в центр плоской поверхности тампона, продвигают его в глубину влагалища до шейки матки.

Защитный эффект наступает немедленно и продолжается 24 ч. В течение этого периода нет необходимости менять тампон, даже если одно за другим следуют несколько половых сношений. Удалить тампон можно через 2 ч после последнего полового сношения. В любом случае тампон следует извлечь через 24 ч после введения во влагалище. В случае если с удалением тампона возникают сложности, необходимо присесть на корточки, что уменьшает глубину влагалища, и вытащить тампон, зажав его между указательным и средним пальцами.

**Капсулы вагинальные.** Мягкие капсулы имеют удобную для введения овальную форму.

В положении лежа капсулу вводят глубоко во влагалище не позднее чем за 10 мин до полового акта. Разовая доза — 1 капсула. Она сохраняет контрацептивную активность в течение 4 ч после введения, перед каждым повторным половым актом для надежности защиты необходимо вводить новую капсулу.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам Фарматекса.
- Некоторые заболевания:
  - кольпит;
  - изъязвление и раздражение слизистой оболочки влагалища и матки.
- Невозможность правильного применения Фарматекса:
  - у лиц с нарушениями психики;
  - лицами, не допускающими любые вмешательства на половых органах, что препятствует использованию контрацептива;
  - лобым, кто не способен понять или согласиться с этим видом контрацепции.

### Предостережения, контроль терапии

- Эффективность контрацепции зависит исключительно от тщательного соблюдения правил применения Фарматекса.
- Запрещается использование мыла для туалета половых органов за 2 ч до введения любой лекарственной формы Фарматекса и в течение 2 ч после полового акта, т.к. мыло, даже в остаточных количествах, разрушает бензалкония хлорид.
- Сразу после полового акта можно проводить только наружный туалет половых органов, используя чистую воду или специальное, не содержащее мыла пенящее средство Фарматекс.
- Влагалищное орошение не следует проводить в течение 2 ч после полового акта.
- Нельзя принимать ванны, купаться в водоемах с Фарматексом, введенным во влагалище, из-за

опасности снижения его контрацептивного действия.

- Необходимо прервать использование Фарматекса при возникновении или обострении заболеваний влагалища.
- При необходимости назначения какого-либо другого ЛС вагинально необходимо до конца курса лечения прекратить контрацепцию с помощью Фарматекса.
- Не обнаружено какого-либо вредного воздействия Фарматекса на течение беременности, не было выявлено тератогенного действия. Показано, что хлористый бензалконий не проникает в кровь и молоко, что позволяет использовать Фарматекс во время грудного вскармливания.

### Побочные эффекты

- Возможны **аллергические реакции**: жжение, зуд, контактный дерматит.

### Передозировка

Случаи передозировки не описаны.

### Взаимодействие

Любое ЛС, введенное во влагалище, может инaktivировать спермицидное действие Фарматекса.

При применении Фарматекса следует учитывать, что бензалкония хлорид разрушается мылом.

### Регистрационное удостоверение:

П № 011489/01 от 04.06.2004

 <p><b>Фемоден</b> <b>(Femoden)</b> Шеринг АГ (Германия)</p>
<p>Эthinyleстрадиол/гестоден (Ethinylestradiol/Gestodene) Контрацептивные средства (эстроген + прогестоген)</p>

### Форма выпуска

Драже

### Основные эффекты

Низкодозированное монофазное пероральное комбинированное эстроген-гестагенное средство:

- подавляет овуляцию на гипоталамо-гипофизарном уровне;
- увеличивает вязкость шейной слизи, что затрудняет проникновение сперматозоидов в полость матки;
- препятствует подготовке эндометрия к имплантации яйцеклетки;
- способствует регулярности, безболезненности, снижению интенсивности менструаций.

### Показания

- Контрацепция.

### Способ применения и дозы

Ежедневно **внутри** 1 драже в одно и то же время в течение 21 дня. Если опоздание в приеме менее 12 ч, контрацептивная защита не снижается. Прием возобновляют через 7 дней, даже если продолжается кровотечение отмены (обычно развивается в перерыв).

Начинают с 1-го дня менструации, при замене других гормональных контрацептивов Фемоденом не делают перерыва в приеме. После аборта в I триместре беременности прием начинают немедленно, во II и после родов — на 21—28-й день.

### Противопоказания

- Тромбозы, состояния, предшествующие тромбозам (в т.ч. в анамнезе).
- Стенокардия, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе).
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей).
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Гормонозависимые злокачественные новообразования или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Беременность, подозрение на нее.
- Кормление грудью.
- Гиперчувствительность к компонентам Фемодена.
- Длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, операции на ногах, обширные травмы.

### Предостережения, контроль терапии

#### С осторожностью назначать при:

- выраженных нарушениях жирового обмена;
- тромбофлебите поверхностных вен;
- отосклерозе с ухудшением слуха;
- мигрени;
- идиопатической желтухе или зуде при предшествующей беременности;
- врожденной гипербилирубинемии;
- сахарном диабете;
- системной красной волчанке;
- гемолитическом уремическом синдроме;
- болезни Крона;
- серповидно-клеточной анемии;
- артериальной гипертензии.

### Побочные эффекты

#### Со стороны половой системы:

- болезненность, увеличение молочных желез, выделения из них;
- мажущие кровянистые выделения;
- прорывные маточные кровотечения;
- изменение либидо.

**Со стороны нервной системы:**

- головная боль;
- мигрень.

**Со стороны органа зрения:**

- непереносимость контактных линз;
- нарушение зрения.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота рвота;
- боли в животе;
- холестагическая желтуха.

**Со стороны кожи и ее производных:**

- кожные реакции;
- генерализованный зуд.

**Другие эффекты:**

- задержка жидкости;
- изменение массы тела;
- аллергические реакции.

**Редко:**

- повышенная утомляемость;
- диарея;
- тромбоз;
- тромбоземболия;
- хлоазма.

**Передозировка**


**Симптомы:** тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.

**Лечение:** симптоматическое.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Сульфаниламиды, пиразолон	Повышение метаболизма Фемодена
Индукторы ферментов печени	Возможны прорывные кровотечения и/или снижение надежности контрацепции
Ампициллины и тетрациклины	Снижение надежности контрацепции
Циклоспорин и средства с аналогичным метаболизмом	Фемоден изменяет их содержание в плазме и тканях
Гипогликемические средства и непрямые антикоагулянты	Коррекция доз этих средств

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 011455/01-1999 от 29.10.2004



**Фемостон®**  
**(Femoston®)**  
Solvay Pharmaceuticals (Нидерланды)

Эстрадиол/дидрогестерон  
(Estradiol/Dydrogesterone)  
Противоклимактерические средства

**Форма выпуска и состав**

Табл., п.о.

**Фемостон 1-10:**

1 табл., п.о., белого цвета, содержит:  
активное вещество: эстрадиол 1 мг;  
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

1 табл., п.о., серого цвета, содержит:  
активные вещества: эстрадиол 1 мг, дидрогестерон 10 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

**Фемостон 2-10:**

1 табл., п.о., розового цвета, содержит:  
активное вещество: эстрадиол 2 мг;  
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

1 табл., п.о., светло-желтого цвета, содержит:  
активные вещества: эстрадиол 2 мг, дидрогестерон 10 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

**Фемостон 1/5:**

1 табл., п.о., содержит:  
активные вещества: эстрадиол 1 мг, дидрогестерон 5 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

**Основные эффекты**

Средства для низкодозированной и традиционной заместительной гормональной терапии:

- восполняют дефицит эстрогенов в период перименопаузы;
- устраняют различные климактерические симптомы;
- препятствуют гиперплазии эндометрия;
- снижают уровень общего холестерина.

**Показания**

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при естественной менопаузе или после хирургического вмешательства.
- Профилактика постменопаузального остеопороза и урогенитальных расстройств.
- Фемостон 1-10 и Фемостон 2-10 — препараты циклического режима ЗГТ для применения в перименопаузе.
- Фемостон 1-5 — монофазный низкодозированный препарат ЗГТ для применения в постменопаузе.

**Способ применения и дозы**

Независимо от формы выпуска Фемостона ежедневно по 1 таблетке в одно и то же время в непрерывном режиме.

При регулярном менструальном цикле принимать Фемостон 1-10 или Фемостон 2-10 в первый день менструации.

При нерегулярном менструальном цикле решение о первом дне приема Фемостона 1-10 или Фемостона 2-10 принимается по индивидуальным показаниям. Обычно лечение следует начинать после 10—14 дней приема гестагенов.

Если в последние 12 месяцев менструации отсутствовали, начало приема Фемостона 1/5 в любой удобный день.

### Противопоказания

- Беременность, период лактации.
- Эстрогенозависимые злокачественные новообразования, подозрение на них.
- Вагинальные кровотечения неясного генеза.
- Тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных сосудов.
- Острые заболевания печени до нормализации функциональных показателей.
- Гиперчувствительность к компонентам Фемостона.

### С осторожностью назначать при:

- доброкачественной опухоли печени;
- холелитиазе;
- мигрени, эпилепсии;
- системной красной волчанке;
- почечной недостаточности;
- отосклерозе.

### Побочные эффекты

- В первые месяцы лечения комбинированным Фемостоном может наблюдаться нагрубание молочных желез.
- Редко отмечаются тошнота, головная боль. Эти симптомы носят транзиторный характер.
- При применении Фемостона 1-10 и Фемостона 2-10 возможна менструальноподобная реакция.

### Регистрационные удостоверения:

П № 011361/01 от 28.12.2004 Фемостон (табл., п.о.)

П № 014320/01-2002 от 26.08.2002 Фемостон 1/5 (табл., п.о.)

## Ферро-Фольгамма® (Ferro-Folgamma®)

Worwag Pharma GmbH & Co. KG  
(Германия)

Витамины и витаминоподобные средства, макро- и микроэлементы, стимуляторы гемопоэза

### Форма выпуска и состав

Капс.

1 капс. содержит:

активные вещества: железа (II) сульфат безводный 100 мг (соответствует 37 мг железа),

фолиевая кислота 5 мг, цианокобаламин 10 мкг, аскорбиновая кислота 100 мг; вспомогательные вещества: твердый жир, рапсовое масло, соевый лецитин желатин, раствор сорбита 70%, желатин, красный оксид железа, черный оксид железа, этинил ванилин

### Фармакодинамика

Ферро-Фольгамма — комплексное антианемическое средство, содержащее двухвалентное железо в виде простой соли сульфата железа, витамины В<sub>12</sub>, фолиевую и аскорбиновую кислоты, предназначенное для лечения железодефицитных состояний. Железо является важной составной частью организма человека. Оно входит в состав гемоглобина, миоглобина и различных других ферментов. Аскорбиновая кислота улучшает всасывание железа в кишечнике. Витамин В<sub>12</sub> и фолиевая кислота участвуют в образовании и созревании эритроцитов.

Активные компоненты Ферро-Фольгамма находятся в специальной нейтральной оболочке, которая обеспечивает их всасывание, главным образом, в верхнем отделе тонкой кишки. Отсутствие местного раздражающего действия на слизистую оболочку желудка способствует хорошей переносимости Ферро-Фольгаммы со стороны ЖКТ.

### Показания

- Сочетанные железо-фолиево-В<sub>12</sub>-дефицитные анемии, вызванные хроническими кровопотерями (желудочное, кишечное кровотечение, кровотечение из мочевого пузыря, геморроидальных узлов, мено-метрорагии), а также хроническим алкоголизмом, инфекциями, приемом противосудорожных и пероральных контрацептивных ЛС.
- Анемия во время беременности и кормления грудью.
- Профилактика дефицита железа и фолиевой кислоты во II и III триместрах беременности, в послеродовом периоде, во время кормления грудью.

### Способ применения и дозы

Внутрь, после еды.

**Анемия:** легкая форма — по 1 капс. 3 р/день в течение 3—4 недель, при среднетяжелом течении — по 1 капс. 3 р/день в течение 8—12 недель, при тяжелой форме — по 2 капс. 3 р/день в течение 16 и более недель.

**Во время беременности** для профилактики недостатка фолиевой кислоты и железа: по 1 капс. 3 р/день во II и III триместрах беременности, в послеродовом периоде во время кормления грудью.

### Противопоказания

- Анемии, не связанные с дефицитом железа (например, гемолитические анемии или изолированная мегалобластная анемия, вызванная недостатком витамина В<sub>12</sub>).
- Избыточное содержание железа в организме (например, гемосидероз).

- Расстройство механизмов утилизации железа (например, свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия).

### Предостережения, контроль терапии

- Темная окраска стула обусловлена выведением невоссавшегося железа и не имеет клинического значения.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- изредка возможны расстройства;
- боль в эпигастрии;
- диарея;
- запор.

#### В отдельных случаях наблюдаются:

- аллергические реакции;
- нарушение сна;
- возбуждение;
- депрессия.

### Передозировка

**Симптомы:** эпигастральные боли, тошнота, рвота, расстройство стула, сонливость, бледность, развитие шокового состояния вплоть до комы.


**Лечение:** промывание желудка, назначение дефероксамина и адекватная поддерживающая терапия.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Органические кислоты, соли кальция, фосфаты, фитин, холестирамин, а также антацидные препараты, содержащие алюминий, магний, кальций	Нарушают всасывание железа
Препараты, содержащие ферменты поджелудочной железы	Могут уменьшать всасывание железа
Одновременное применение фенобарбитала, карбамазепина, вальпроата, сульфасалазина, гормональных контрацептивов, антагонистов фолиевой кислоты, триметоприма, пириметамина и триамтерена	Снижает биодоступность фолиевой кислоты
Соли железа	Нарушают всасывание в ЖКТ антибиотиков группы тетрациклина

### Регистрационное удостоверение:

№ 012666/01-2001 от 09.02.2001



**Флемоксин Солютаб®**  
**(Flemoxin Solutab®)**

Yamanouchi Europe B.V. (Нидерланды)

---

Амоксициллин (Amoxicillin)  
Пенициллины

### Форма выпуска

Табл. 125, 250 и 500 мг, № 20

### Механизм действия

Антибиотик широкого спектра действия группы полусинтетических пенициллинов. Действует бактерицидно.

Активен в отношении *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium welchii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Helicobacter pylori*.

Менее активен в отношении *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi*, *Shigella sonnei*, *Vibrio cholerae*.

К Флемоксину Солютабу устойчивы бактерии, продуцирующие бета-лактамазы, *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp. (индол-положительный), *Serratia* spp., *Enterobacter* spp.

### Фармакокинетика

После приема внутрь амоксициллин **абсорбируется** быстро и практически полностью (93%), кислотоустойчив. Прием пищи практически не оказывает влияния на абсорбцию Флемоксина Солютаба.  $C_{max}$  активного вещества в плазме наблюдается через 1—2 ч. После приема внутрь 250 мг амоксициллина  $C_{max}$  активного вещества, составляющая 5 мкг/л, отмечается в плазме крови через 2 ч. При удвоенной дозе  $C_{max}$  в плазме крови также увеличивается в 2 раза.

Около 20% амоксициллина **связывается** с белками плазмы. Амоксициллин проникает в слезные оболочки, костную ткань и внутриглазную жидкость, мокроту в терапевтически эффективных концентрациях. Концентрация амоксициллина в желчи превышает его концентрацию в плазме крови в 2—4 раза. В амниотической жидкости и пуповинных сосудах концентрация амоксициллина составляет 25—30% от его уровня в плазме крови беременной женщины. Амоксициллин плохо проникает через ГЭБ; однако при воспалении мозговых оболочек (например, при менингитах) концентрация в спинномозговой жидкости составляет около 20% от концентрации в плазме крови.

Амоксициллин частично метаболизируется, большинство его метаболитов неактивны в отношении микроорганизмов.

Амоксициллин **элиминируется** преимущественно почками, около 80% путем канальцевой экс-

креции, 20% — посредством клубочковой фильтрации.

При отсутствии нарушения функций почек  $T_{1/2}$  амоксициллина составляет 1—1,5 ч. У недоношенных, новорожденных и детей младше 6 месяцев — 3—4 ч.

$T_{1/2}$  амоксициллина не изменяется при нарушении функции печени. При нарушении функции почек (клиренс креатинина равен или менее 15 мл/мин)  $T_{1/2}$  амоксициллина увеличивается и достигает при анурии 8,5 ч.

### Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к Флемоксину Солютабу микроорганизмами:

- инфекции органов дыхания;
- инфекции органов мочеполовой системы;
- инфекции органов ЖКТ;
- инфекции кожи и мягких тканей.

### Способ применения и дозы

Устанавливают индивидуально, с учетом тяжести течения заболевания, чувствительности возбудителя к Флемоксину Солютабу, возраста пациента.

**В случае инфекционно-воспалительных заболеваний легкой и средней тяжести** рекомендуются применение Флемоксина Солютаба по следующей схеме: взрослым и детям старше 10 лет назначают по 500—750 мг 2 р/сут или по 375—500 мг 3 р/сут. Детям в возрасте от 3 до 10 лет назначают по 375 мг 2 р/сут или по 250 мг 3 р/сут.

Суточная доза Флемоксина Солютаба для детей (в т.ч. в возрасте до 1 года) обычно составляет 30 мг/кг массы тела, разделенная на 2—3 приема.

**При хронических заболеваниях, рецидивах, инфекциях тяжелого течения** доза Флемоксина Солютаба может быть увеличена: взрослым назначают по 0,75—1 г 3 р/сут; детям — 60 мг/кг/сут, разделенные на 3 приема.

**При острой неосложненной гонорее** назначают 3 г Флемоксина Солютаба в 1 прием в сочетании с 1 г пробенецида.

**Пациентам с нарушением функции почек** при клиренсе креатинина ниже 10 мл/мин дозу ЛС уменьшают на 15—50%.

**В случае инфекций легкой и средней тяжести течения** Флемоксин Солютаб принимают в течение 5—7 дней. Однако при инфекциях, вызванных стрептококком, продолжительность лечения должна составлять не менее 10 дней.

**При лечении хронических заболеваний, инфекций тяжелого течения** дозы должны определяться клинической картиной заболевания.

Прием Флемоксина Солютаба необходимо продолжать в течение 48 ч после исчезновения симптомов заболевания.

Флемоксин Солютаб назначают независимо от приема пищи. Таблетку можно проглотить целиком, разделить на части или разжевать, запив стаканом воды, а также можно развести в воде с об-

разованием сиропа (в 20 мл) или суспензии (в 100 мл), обладающими приятным абрикосовым вкусом.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к Флемоксину Солютабу или другим бета-лактамам антибиотикам.
- Инфекционный мононуклеоз и лейкомоидные реакции лимфатического типа.
- Возможно применение Флемоксина Солютаба при беременности по показаниям.
- В небольших количествах амоксициллин выделяется с грудным молоком, что может привести к развитию явлений сенсибилизации у ребенка.

### Предостережения, контроль терапии

- Наличие эритродермии в анамнезе не является противопоказанием для назначения Флемоксина Солютаба.
- Одновременное применение с аллопуринолом не увеличивает частоту кожных реакций в отличие от сочетания аллопуринола с ампициллином.
- Существует перекрестная устойчивость и перекрестная гиперчувствительность к ЛС пенициллинового ряда, цефалоспорином.
- Как и при применении других ЛС пенициллинового ряда, возможно развитие суперинфекций.
- Появление тяжелой диареи, характерной для псевдомембранозного колита, рекомендуется считать основанием для принятия соответствующих мер.
- Назначение Флемоксина Солютаба больным с инфекционным мононуклеозом и лимфатической лейкоемией противопоказано, т.к. у 60—100% пациентов развивается экзантема, не являющаяся аллергической реакцией на ЛС.
- При применении пенициллинов в очень редких случаях возможно развитие анафилактических реакций, с большей вероятностью в случае аллергии в анамнезе.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- редко — диарея, зуд в области ануса, возможна диспепсия;
- очень редко — псевдомембранозный и геморрагический колиты.

#### Со стороны мочевыделительной системы:

- редко — развитие интерстициального нефрита.

#### Со стороны системы крови:

- редко — агранулоцитоз, тромбоцитопения.

#### Аллергические реакции:

- кожные реакции, главным образом, в виде специфической макуло-папулезной сыпи;
- редко — мультиформная эритема, синдром Стивенса—Джонсона;
- в отдельных случаях — анафилактический шок, ангионевротический отек.

**Передозировка**


**Симптомы:** нарушения функции ЖКТ — тошнота, рвота, диарея; следствием рвоты и диареи может быть нарушение водно-электролитного баланса.

**Лечение:** назначают промывание желудка, активированный уголь, солевые слабительные средства; применяют меры для поддержания водно-электролитного баланса.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Пробенецид, фенилбутазон, оксифенбутазон (в меньшей степени — ацетилсалициловая кислота, индометацин и сульфинпиразон)	Подавляют тубулярную секрецию ЛС пенициллинового ряда, что приводит к увеличению периода полувыведения и повышению концентрации амоксициллина в плазме крови
Антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды, хлорамфеникол	Могут нейтрализовать бактерицидный эффект амоксициллина
При одновременном назначении с аминогликозидами	Возможен синергический эффект
Пероральные контрацептивы при одновременном приеме	Амоксициллин может снижать их эффективность

**Регистрационное удостоверение:**  
И. № 013650/01-2002 от 24.01.2002



**Фромилид**  
**(Fromilid)**  
KRKA (Словения)

---

Кларитромицин (Clarithromycin)  
Макролиды и азалиды

**Форма выпуска**

Табл. 250 и 500 мг

**Основные эффекты**

Внутриклеточные микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* и *C. pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*), грамположительные микроорганизмы (стрептококки и стафилококки, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium* spp.), отдельные грамотрицательные микроорганизмы (*Haemophilus influenzae* и *H. ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *N. meningitidis*, *Borrelia burgdorferi*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter* spp. и *Helicobacter pylori*); некоторые анаэробы (*Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Pro-*

*pionibacterium* spp., *Clostridium perfringens* и *Bacteroides melaninogenicus*); *Toxoplasma gondii* и все микобактерии, за исключением *M. tuberculosis*.

**Фармакокинетика**

Кларитромицин хорошо всасывается из ЖКТ. Пища замедляет всасывание, но не влияет существенно на биодоступность кларитромицина. Приблизительно 20% кларитромицина немедленно метаболизируется в 14-гидрокси-кларитромицин, обладающий выраженной активностью в отношении *Haemophilus influenzae*. Кларитромицин легко проникает в ткани и жидкости организма, где достигает концентрации, почти в 10 раз превышающей концентрацию в сыворотке. Период полувыведения после приема дозы 250 мг составляет от 3 до 4 ч; после приема дозы 500 мг — от 5 до 7 ч.

**Показания**

- Инфекции верхних отделов дыхательных путей (тонзиллофарингит, острый синусит), средний отит.
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Инфекции кожи и мягких тканей, микобактериальные инфекции (*M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. leprae*) и эрадикация *H. pylori* у больных с язвой двенадцатиперстной кишки или желудка (всегда в комбинации с другими ЛС).
- Другие инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к Фромилиду микроорганизмами.

**Способ применения и дозы**

**Взрослые и дети старше 12 лет:** по 250—500 мг 2 р/сут. Максимальная суточная доза для взрослых — 2 г. Для эрадикации *H. pylori* назначают по 250—500 мг 2 р/сут в течение 7 дней (всегда в сочетании с другим антибиотиком и ингибитором протонной помпы).

**Дети младше 12 лет:** по 7,5 мг/кг массы тела 2 р/сут. Максимальная суточная доза для детей — 1 г.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к кларитромицину или другим макролидным антибиотикам.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Порфирия.
- I триместр беременности.
- Одновременный прием с терфенадином, дисапридом, пимозидом или астемизолом.

**Предостережения, контроль терапии**

- Кларитромицин назначается во II и III триместрах беременности в случаях, когда польза от его приема превышает потенциальный риск для плода. В период лечения кормление грудью не рекомендуется.

### **Побочные эффекты**

- Могут появиться тошнота, рвота, диарея и боли в животе.
- Могут отмечаться стоматит, глоссит, головная боль, реакции гиперчувствительности, временное изменение вкуса.
- У отдельных больных головокружение, спутанность сознания, чувство страха, бессонница, ночные кошмары.
- Очень редко отмечается повышение активности ферментов печени и холестатический гепатит.

### **Взаимодействие**

При одновременном применении Фромилида уменьшается скорость метаболизма в печени следующих ЛС: варфарина и других пероральных антикоагулянтов, карбамазепина, теофиллина, терфенадина, астемизола, пимозиды, цисаприда, триазолама, мидазолама, циклоспорина, такролимуса, дигоксина, алкалоидов спорыньи.

**Регистрационное удостоверение:**  
**П № 014777/01-2003 от 04.02.2003**



## X

## Хемомицин (Nemomycin)

Nemofarm (Сербия и Черногория)

Азитромицин (Azitromycin)  
Макролиды

### Форма выпуска

Капс. 250 мг № 6

### Основные эффекты

Антибиотик широкого спектра действия. Является представителем подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

К Хемомицину чувствительны грамположительные кокки: *Streptococcus pneumoniae*, *St. pyogenes*, *St. agalactiae*, стрептококки групп CF и G, *Staphylococcus aureus*, *St. viridans*; грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducreyi*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; некоторые анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp.; а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*.

Хемомицин не активен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

### Фармакокинетика

Хемомицин быстро **всасывается** из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг Хемомицина максимальная концентрация азитромицина в плазме крови достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. **Биодоступность** составляет 37%.

Хемомицин хорошо **проникает** в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10—50 раз выше, чем в плазме крови) и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким рН,

окружающей лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24—34%) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию.

Хемомицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5—7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие курсы лечения.

**Выведение** Хемомицина из плазмы крови проходит в 2 этапа: период полувыведения составляет 14—20 ч в интервале от 8 до 24 ч после приема и 41 ч — в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять Хемомицин 1 р/сут.

### Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к Хемомицину микроорганизмами:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, синусит, тонзиллит, средний отит);
- скарлатина;
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальные и атипичные пневмонии, бронхит);
- инфекции урогенитальной системы (неосложненный уретрит и/или цервицит);
- инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
- болезнь Лайма (боррелиоз), для лечения начальной стадии (erythema migrans);
- заболевание желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.

### Способ применения и дозы

Хемомицин следует обязательно принимать за 1 ч до еды или через 2 ч после еды, 1 р/сут.

**При инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей** назначают по 500 мг/сут в течение 3 дней (курсовая доза — 1,5 г).

При неосложненном уретрите и/или цервиците назначают однократно 1 г (4 капсул. по 250 мг).

При болезни Лайма (боррелиозе) для лечения начальной стадии (erythema migrans) назначают по 1 г (4 капсул. по 250 мг) в 1-й день и по 500 мг ежедневно со 2-го по 5-й день (курсовая доза — 3 г).

При заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, назначают по 1 г/сут (4 капсул. по 250 мг) в течение 3 дней в составе комбинированной терапии.

В случае пропуска приема 1 дозы Хемомицина пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие — с перерывом в 24 ч.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к антибиотикам группы макролидов.
- При беременности Хемомицин следует назначать в том случае, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.
- Кормление грудью на время лечения следует приостановить.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- возможны тошнота, диарея, боль в животе;
- редко — рвота, метеоризм, транзиторное повышение активности «печеночных» ферментов.

#### Со стороны кожи и ее производных:

- в отдельных случаях — сыпь.

### Взаимодействие

Антацидные средства замедляют всасывание Хемомицина. Рекомендуется соблюдать перерыв по меньшей мере в 2 ч между приемами Хемомицина и антацидных ЛС. В отличие от большинства макролидов Хемомицин не связывается с ферментами комплекса цитохрома P450, вследствие чего не проявляет реакции лекарственного взаимодействия с ЛС, метаболизирующимися по этому пути (теофиллин, терфенадин, варфарин, карбамазепин, фенитоин, триазолам, дигоксин, эрготамин, циклоспорин и др.).

Регистрационное удостоверение:  
П № 013856/01-2002 от 25.03.2002



**Хофитол  
(Chophytol)**

Лаборатории Роза-Фитофарма  
(Франция)

---

Артишока полевого листьев экстракт  
(*Synara arvensis* extract)  
Желчегонные средства

### Форма выпуска и состав

Табл., п.о.

1 табл., п.о., массой 0,350 г содержит:  
активное вещество: сухой водный экстракт сока свежих листьев артишока полевого (*Synara scolymus*);  
наполнителей и вспомогательных веществ 0,20 г q.s. на 1 табл.

### Фармакологические свойства

Фармакологический эффект препарата обусловлен комплексом входящих в состав листьев артишока полевого биологически активных веществ.

Цинарин в сочетании с фенолоксидами обладает желчегонным, а также гепатопротекторным действием.

Содержащиеся в артишоке аскорбиновая кислота, каротин, витамины В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>, инулин способствуют нормализации обменных процессов.

### Показания

Препарат применяется в комплексной терапии:

- дискинезии желчевыводящих путей по гипокINETическому типу;
- хронических некалькулезных холециститов;
- хронических гепатитов;
- цирроза печени;
- хронического нефрита;
- хронической почечной недостаточности.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** взрослым по 2—3 таблетки 3 раза в день до еды.

Детям старше 6 лет рекомендуется принимать по 1—2 таблетки (в зависимости от возраста) 3 раза в день до еды.

Курс лечения — 2—3 недели.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Желчнокаменная болезнь.
- Непроходимость желчных путей.
- Острые заболевания печени, почек, желче- и мочевыводящих путей.


### Побочные эффекты

- Возможны аллергические реакции.
- При длительном применении препарата в высоких дозах возможно развитие диареи.

Регистрационное удостоверение:

П № 013320/01-2001

## Ц


**Ципролет®  
(Ciprolet®)**

Dr. Reddy's Laboratories Ltd (Индия)

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)  
Антибиотики, хинолоны и фторхинолоны**Форма выпуска**Р-р в/в. 200 мг, фл. 100 мл  
Табл. 250 и 500 мг  
Капли глазн. 3 мг/мл**Механизм действия**

Спектр действия ципрофлоксацина включает следующие виды грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов: *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus* (индолположительные и индолотрицательные), *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Brucella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*.

Ципрофлоксацин эффективен в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы.

Чувствительность к ципрофлоксацину варьирует у *Gardnerella*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *E. faecalis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *M. hominis*, *M. tuberculosis*, *M. fortuitum*.

Чаще всего резистентны: *E. faecium*, *U. urealyticum*, *N. asteroides*.

Анаэробы за некоторым исключением умеренно чувствительны (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.) или устойчивы (*Bacteroides* spp.).

Ципрофлоксацин не действует на *T. pallidum* и грибы.

Резистентность к ципрофлоксацину вырабатывается медленно и постепенно, плазмидная резистентность отсутствует. Ципрофлоксацин активен в отношении возбудителей, резистентных, например, к бета-лактамам антибиотикам, аминогликозидам или тетрациклам.

Ципрофлоксацин не нарушает нормальную кишечную и вагинальную микрофлору.

**Фармакокинетика**

Ципрофлоксацин быстро и хорошо всасывается после приема (биодоступность составляет 70—80%). Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 60—90 мин. Объем распределения — 2—3 л/кг. Связывание с белками плазмы крови незначительно (20—40%). Ципрофлоксацин хорошо проникает в органы и ткани. Примерно через 2 ч после приема внутрь или в/в введения он обнаруживается в тканях и жидкостях организма во много раз в больших концентрациях, чем в сыворотке крови.

Ципрофлоксацин выводится из организма в основном в неизменном виде главным образом через почки. Период полувыведения из плазмы как после приема внутрь, так и после в/в введения составляет от 3 до 5 ч.

Значительное количество Ципролета выводится также с желчью и калом, поэтому только значительные нарушения функции почек ведут к замедлению выведения.

**Показания**

■ **Лечение неосложненных и осложненных инфекций, вызванных возбудителями, чувствительными к Ципролету:**

- инфекции органов малого таза (включая аднексит и простатит);
- гонорея;
- инфекции дыхательных путей. При амбулаторном лечении пневмококковых пневмоний ципрофлоксацин не является ЛС первой очереди, но он показан при пневмониях, вызываемых, например, клебсиеллами, энтеробактером, бактериями рода *Pseudomonas*, гемофильными палочками, бактериями рода *Branhamella*, легионеллами, стафилококками;
- инфекции среднего уха и придаточных пазух носа, особенно если они вызваны грамотрицательными бактериями, включая бактерии рода *Pseudomonas*, или стафилококками;
- инфекции глаз;
- инфекции почек и мочевыводящих путей;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- инфекции ЖКТ;
- инфекции желчного пузыря и желчевыводящих путей;
- перитонит;
- сепсис.

- **Профилактика и лечение инфекций у больных со сниженным иммунитетом** (например, при лечении иммунодепрессантами и при нейтропении). Избирательная деконтаминация кишечника на фоне лечения иммунодепрессантами.

### Способ применения и дозы

Рекомендуются следующие ориентировочные разовые/суточные дозы для взрослых:

- **при неосложненных инфекциях нижних и верхних мочевых путей** — 2 × 125 мг;
- **при осложненных инфекциях мочевых путей** (в зависимости от степени тяжести) — 2 × 250 — 500 мг;
- **при инфекции дыхательных путей** — 2 × 250 — 500 мг;
- **при прочих инфекциях** — 2 × 500 мг.

**При инфекциях тяжелого течения**, например при рецидивирующих инфекциях у больных муковисцидозом, инфекциях брюшной полости, костей и суставов, вызванных *Pseudomonas* или стафилококками, а также при пневмониях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, суточную дозу следует увеличить до 1,5 г (2 × 750 мг) при приеме внутрь, если лечение не проводится в/в.

**Острую гонорею и острый неосложненный цистит** у женщин можно лечить разовой дозой 500 мг.

Рекомендуется продолжать лечение в течение не менее 3 дней после нормализации температуры или исчезновения клинических симптомов. Длительность лечения при острой неосложненной гонорее и цистите составляет 1 день. При инфекциях почек, мочевыводящих путей и брюшной полости — до 7 дней. При остеомиелите курс лечения может составлять до 2 месяцев. При остальных инфекциях курс лечения — 7—14 дней. У больных со сниженным иммунитетом лечение проводится в течение всего периода нейтропении.

**У больных с нарушением функции почек** при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин (или уровне сывороточного креатинина выше 3 мг/100 мл) назначают: 2 р/сут половинную стандартную дозу или 1 р/сут полную стандартную дозу.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину и другим ЛС группы хинолонов.
- Беременность.
- Лактация.
- Детский и подростковый возраст.

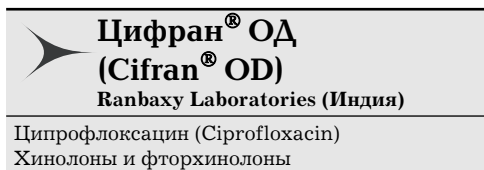
### Предостережения, контроль терапии

- У больных пожилого возраста ципрофлоксацин следует применять с осторожностью.
- Больным с эпилепсией, приступами судорог в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС ципрофлоксацин следует назначать только по жизненным показаниям.

- Во время лечения ципрофлоксацином необходима адекватная гидратация для профилактики возможной кристаллурии.

### Регистрационные удостоверения:

П № 012765/01-2001 от 13.03.2001 (капли глазн.)  
П-8-242 № 008395 от 29.04.1998 (р-р д/ин., табл.)



### Форма выпуска

Табл., п.о., пролонгированного действия 500 и 1000 мг

### Основные эффекты

- Противомикробное средство широкого спектра действия. Действует бактерицидно.
- Ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, действует как на размножающиеся микроорганизмы, так и в фазе покоя; повышает проницаемость клеточной оболочки бактерий.
- Цифран ОД таблетки обеспечивают длительное, равномерное высвобождение ципрофлоксацина, при этом ЛС принимается только 1 р/день.

### Показания

**Инфекции и воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:**

- гонорея;
- хронический бактериальный простатит;
- воспалительные заболевания кожных покровов;
- пиелонефрит, цистит (в т.ч. осложненный);
- осложненные внутрибрюшные воспалительные заболевания (применяется в комбинации с метронидазолом);
- инфекционно-воспалительные заболевания нижнего отдела дыхательного тракта, включая пневмонию, обострение хронического бронхита и инфекционные осложнения муковисцидоза;
- острый синусит;
- холецистит, холангит;
- воспалительные заболевания костей и суставов (в т.ч. острый и хронический остеомиелит);
- диарея инфекционного генеза.

### Способ применения и дозы

**Гонорея острая неосложненная:** 500 мг **внутри** однократно, 1 день.


**Гонорея осложненная:** по 500 мг 1 р/сут, 3—5 дней.

**Хронический бактериальный простатит:** по 1000 мг однократно в день, 28 суток.

**Инфекции мочевыводящих путей:** по 500—1000 мг 1 р/сут **внутри**, 3—10 дней.

**Инфекции кожи:** 1000—1500 мг 1 р/сут, 7—14 дней.

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 014995/01-2003 от 02.06.2003

 <p><b>Цифран® СТ</b> <b>(Cifran® ST)</b></p> <p><b>Ranbaxy Laboratories (Индия)</b></p>
<p>Ципрофлоксацин/тинидазол (Ciprofloxacin/Tinidazole) Хинолоны и фторхинолоны</p>

### Форма выпуска и состав

Табл., п.о., 500/600 мг

1 табл. содержит:

ципрофлоксацина гидрохлорид USP, эквивалентный ципрофлоксацину 500 мг, тинидазол ВР 600 мг

### Механизм действия

При инфекционно-воспалительных процессах в ротовой полости чаще всего присутствует смесь анаэробных и аэробных бактерий. Поэтому для терапии необходим антибиотик, активный в отношении указанного спектра бактерий.

Цифран СТ — комбинированное средство, предназначенное для терапии микст-инфекций, вызванных анаэробными и аэробными микроорганизмами.

Ципрофлоксацин — антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении большинства аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, таких как *E. coli*, *Klebsiella* spp., *S. typhi* и другие штаммы *Salmonella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Yersinia enterocolitica*, *Ps. aemginosa*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *H. ducreyi*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *V. cholerae*, *B. fragilis*, *Staph. aureus* (включая метициллинустойчивые штаммы), *Staph. epidermidis*, *Strep. pyogenes*, *Strep. pneumoniae*, *Chlamidia*, *Mycoplasma*, *Legionella* и *Mycobacterium tuberculosis*.

Тинидазол эффективен в отношении анаэробных микроорганизмов, таких как *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, и простейших *Trichomonas* spp., *Entamoeba* spp., *Lamblia* spp.

### Фармакокинетика

Как ципрофлоксацин, так и тинидазол хорошо **абсорбируются** в ЖКТ. Пиковые концентрации каждого компонента достигаются в течение 1—2 ч. Быстро **проникают** в ткани организма, достигая там высокие концентрации.

### Показания

Лечение микст-инфекций, вызванных чувствительными анаэробными и аэробными микроорганизмами:

- внутрибрюшные инфекции;
- воспалительные гинекологические заболевания;
- послеоперационные инфекции при возможном присутствии аэробных и анаэробных бактерий;
- абсцесс легкого, эмпиема;
- инфекции ротовой полости (включая периодонтит и периостит);
- хронический синусит;
- язвы на «диабетической стопе», пролежни;
- хронический остеомиелит;
- инфекции кожи и мягких тканей.

### Способ применения и дозы

**Внутрь.** Следует принимать после еды, запивая достаточным количеством воды. Не следует разламывать, разжевывать или каким-либо другим способом разрушать таблетку.

Рекомендуемая доза для взрослых: Цифран СТ 500/600 мг 1 табл. 2 р/день.

### Противопоказания

**Цифран СТ противопоказан при:**

- гиперчувствительности (аллергии) к какому-либо производным фторхинолона или имидазола;
- гематологических заболеваниях в анамнезе;
- органических неврологических поражениях;
- беременности и детском возрасте (до 18 лет).

### Предостережения, контроль терапии

- При совместном применении с алкоголем входящего в состав Цифрана СТ тинидазола могут возникать болезненные спазмы в животе, тошнота и рвота. Поэтому совместное применение Цифрана СТ и алкоголя противопоказано.

### Побочные эффекты

- Снижение аппетита.
- Сухость слизистой полости рта.
- Тошнота.
- Рвота.
- Диарея
- Головная боль.
- Головокружение.
- Тремор.
- Бессонница.
- Гранулоцитопения.
- Анемия.
- Тромбоцитоз.
- Кандидоз.
- Псевдомембранозный колит.
- Аллергические реакции.

**Регистрационное удостоверение:**

П № 015922/01 от 31.08.2004

## Э


**Элевит Пронаталь®  
(Elevit Pronatal®)**

Байер Хелс Кэр (Швейцария)

Комбинированные средства  
Витамины и витаминоподобные средства**Форма выпуска и состав**

Табл., п.о., № 30 и 100

Состав:

витамины: А 1,2 мг, В<sub>1</sub> 1,6 мг, В<sub>2</sub> 1,8 мг, В<sub>6</sub> 2,6 мг,  
В<sub>12</sub> 4 мкг, С 100 мг, D<sub>3</sub> 12,5 мкг, Е 15 мг;

а также: биотин 0,2 мг, пантотенат кальция  
10 мг, никотинамид 19 мг, кальций 125 мг,  
магний 100 мг, фосфор 125 мг, железо 60 мг,  
медь 1 мг, марганец 1 мг, цинк 7,5 мг, фолиевая  
кислота 0,8 мг

**Механизм действия**

Элевит Пронаталь восполняет во время беременности повышенные потребности матери и плода в витаминах и микроэлементах, необходимых для развития здорового ребенка и нормального течения беременности, а также в период кормления.

Количество витаминов и микроэлементов в ЛС соответствует дозам, рекомендованным для рациона питания беременных и кормящих женщин.

**Показания**

- Недостаток минеральных веществ и микроэлементов во время беременности и в период лактации (кормление грудью).
- Профилактика врожденных пороков развития плода.
- Профилактика железодефицитной анемии во время беременности.
- Элевит Пронаталь® рекомендуется принимать с момента принятия решения о зачатии и на протяжении всей беременности, а также в период кормления.

**Способ применения и дозы**

**Взрослые:** по 1 табл. в день до беременности (при принятии решения о зачатии), на протяжении всей беременности, во время кормления грудью.

**Противопоказания**

- Элевит Пронаталь® не следует принимать лицам с повышенной индивидуальной чувствительностью к компонентам ЛС.

**Предостережения, контроль терапии  
Не рекомендуется длительно использовать при:**


- гипервитаминозе витамина А и/или D;
- повышенном содержании кальция в крови;
- повышенном выделении кальция с мочой;
- мочекаменной болезни;
- нарушении усвояемости железа.

**Побочные эффекты**

- В отдельных случаях могут наблюдаться нарушения со стороны ЖКТ, желудочно-кишечные нарушения (запор), но эти нарушения не требуют отмены ЛС.

**Регистрационное удостоверение:**

№ 015935/01 от 03.09.2004


**Элефлокс®  
(Eleflox®)**

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Левофлоксацин (Levofloxacin)  
Хинолоны и фторхинолоны**Форма выпуска**

Табл., п.о., 250 и 500 мг

**Механизм действия**

Противомикробное средство широкого спектра действия. Оказывает выраженное бактерицидное действие, ингибирует обе субъединицы ДНК-гиразы и топоизомеразу IV, разрушает клеточную стенку бактерий. Также активен против пневмококков и внутриклеточных патогенов.

**Фармакокинетика**

Благодаря чрезвычайно высокой биодоступности и легкому проникновению внутрь клетки Элефлокс достигает высоких концентраций в интерстициальной тканевой жидкости и внутри клеток. Обычно назначается 1 р/сут. 87% Элефлокса **выводится** с мочой в активной форме,



благодаря чему достигаются высокие концентрации в мочеполовых органах и предстательной железе. При нарушении функции печени не требуется коррекции дозы. Для пожилых пациентов не требуется изменения режима дозирования, кроме случаев низкого клиренса креатинина.

### Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- инфекции дыхательных путей (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- острый синусит;
- инфекции мочевыводящих путей, неосложненные и осложненные (пиелонефрит, цистит, уретрит и др.);
- простатит;
- инфекции кожных покровов и мягких тканей;
- септицемия и бактериемия, связанная с указанными выше показаниями;
- интраабдоминальная инфекция.

### Способ применения и дозы

**Синусит** (воспаление придаточных пазух носа): по 500 мг 1 р/день, 10—14 дней.

**Обострение хронического бронхита:** по 250 мг или по 500 мг 1 р/день, 7—10 дней.

**Внебольничная пневмония:** по 500 мг 1—2 р/день, 7—14 дней.

**Неосложненные инфекции мочевых путей:** по 250 мг 1 р/день, 3 дня.

**Простатит:** по 500 мг 1 р/день, 28 дней.

**Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит:** по 250 мг 1 р/день, 7—10 дней.

**Инфекции кожи и мягких тканей:** по 250 мг или по 500 мг 1—2 р/день, 7—14 дней.

**Септицемия/бактериемия:** по 250 мг или по 500 мг 1—2 р/день, 10—14 дней.

**Интраабдоминальная инфекция:** по 250 мг или по 500 мг 1 р/день, 7—14 дней (в комбинации с антибактериальными ЛС, действующими на анаэробную флору).

**Регистрационное удостоверение:**

**П № 016110/01 от 23.12.2004**



**Эпокрин  
(Eprocin)**

ГосНИИ особо чистых биопрепаратов  
(Россия)

Эпоэтин альфа (Epoetin alfa)  
Стимуляторы гемопоэза, гликопротеиды

**Форма выпуска**

Р-р  $\partial$ /ин.

### Показания

■ Эпокрин — рекомбинантный эритропоэтин человека, обладает свойствами натурального. Применяют для **лечения и профилактики анемий:**

- у больных с хронической почечной недостаточностью, в т. ч. при гемодиализе;
- при противоопухолевой терапии солидных опухолей;
- при применении Зидовудина при ВИЧ;
- при миеломной болезни, неходжкинских лимфомах низкой степени злокачественности, хронических лимфолейкозах;
- при ревматоидном артрите;
- у недоношенных детей с массой до 1500 г.

■ **Для уменьшения объемов переливаемой крови** при обширных хирургических вмешательствах и острых кровопотерях.

### Способ применения и дозы

Выбор пути введения (**п/к, в/в**) и дозы зависят от показания и определяются индивидуально.

При высокой эффективности дозу снижают и подбирают поддерживающую, при низкой — повышают до величины, после которой применение Эпокрин нецелесообразно. Эта доза колеблется от 300 до 600 МЕ/кг в зависимости от этиологии анемии. Терапию начинают при низких уровнях эндогенного эритропоэтина: менее 200 МЕ/мл (при ВИЧ — 500), что не относится к профилактическому назначению. Вводят 3 раза в неделю в стартовых дозах.

**При хронической почечной недостаточности:** 30 МЕ/кг п/к или 50 МЕ/кг в/в.

**При цитостатической терапии опухолей:** 100 МЕ/кг п/к или 150 МЕ/кг в/в.

**При применении Зидовудина при ВИЧ:** 100 МЕ/кг или 150 МЕ/кг в/в.

**При миеломной болезни, неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности, хронических лимфолейкозах:** 100 МЕ/кг п/к.

**При ревматоидном артрите:** 50—75 МЕ/кг п/к.

**При профилактике при кровопотерях:** 100—150 МЕ/кг.

**У недоношенных детей:** 200 МЕ/кг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Парциальная красноклеточная аплазия.
- Невозможность адекватной антикоагулянтной терапии.
- Инфаркт миокарда.
- Нестабильная стенокардия или повышенный риск тромбоза.
- Порфирия.

### Предостережения, контроль терапии

■ Эпокрин не заменяет, но снижает объемы и частоту гемотрансфузии.

- Перед лечением исключают причины неадекватных реакций на Эпокрин (дефицит железа, фолиевой кислоты, цианокобаломина и др.).
- При беременности и лактации назначают, если ожидаемая польза превышает риск для плода.

**С осторожностью назначать при:**

- злокачественных новообразованиях;
- серповидноклеточной анемии;
- умеренной анемии без дефицита железа;
- рефрактерной анемии;
- эпилепсии;
- хронической печеночной недостаточности.

**Побочные эффекты**

- В начале лечения — гриппоподобные симптомы: лихорадочное состояние, головная боль, миалгия, артралгия.
- При п/к инъекциях — гиперемия, жжение, болезненность в месте введения. Аллергические реакции: сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический шок, экзема.
- Гипертензия, гипертонические кризы, гиперкалиемия и гиперфосфатемия, тромбоцитоз, тром-

бозы шунта (при гемодиализе), снижение ферритина в сыворотке.

- Очень редко — образование антител с развитием парциальной красноклеточной аплазии или без нее.

**Передозировка**

**Симптомы:** усиление побочных эффектов.

**Лечение:** симптоматическое, при высоком уровне гемоглобина и гематокрита — кровопускание.

**Взаимодействие**


Группы и ЛС	Результат
Циклоспорин	Возможно увеличение связывания эритроцитами
Растворы препаратов	Несовместимости не выявлено, но смешивать Эпокрин с ними не рекомендуется

**Регистрационное удостоверение:**

№ 003686/01 от 28.07.2004



## Ю

 <p><b>Юнидокс Солутаб®</b> <b>(Unidox Solutab®)</b> Yamanouchi Europe B.V. (Нидерланды)</p>
<p>Доксициклин (Doxycycline) Тетрациклины</p>

**Форма выпуска и состав**

Табл. 100 мг № 10

1 табл. содержит:

доксициклина моногидрат 100 мг

**Механизм действия**

Антибиотик широкого спектра действия группы тетрациклинов. Действует бактериостатически.

Активен в отношении грамположительных бактерий: *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria* spp. (в т.ч. *Listeria monocytogenes*); грамотрицательных бактерий: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella* spp., *Clostridium* spp., *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Pasteurella* spp., *Yersinia* spp., *Vibrio* spp., *Francisella tularensis*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Bacteroides* spp., *Entamoeba histolytica*, а также *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Spirochaeta* spp., *Rickettsiae*.

Менее активен в отношении *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp.

**Фармакокинетика**

После приема внутрь доксициклин практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи или молока незначительно влияет на абсорбцию доксициклина. После приема 200 мг в первый день лечения и по 100 мг/сут в последующие дни поддерживается терапевтический уровень концентрации в плазме (1,5—3 мкг/мл).  $C_{\max}$  доксициклина в плазме крови (2,6—3 мкг/мл) достигается через 2 ч после приема 200 мг, через 24 ч концентрация активного вещества в плазме крови снижается до 1,5 мкг/мл.

Доксициклин обратимо связывается с белками плазмы (80—90%), хорошо проникает в ткани, плохо — в спинномозговую жидкость (10—20% от

уровня в плазме крови). Накапливается в зубной и костной ткани. Концентрация в желчи в 5—10 раз превышает таковую в плазме при нормальной функции печени.

Доксициклин проникает через плацентарный барьер, определяется в материнском молоке.

Метаболизируется только незначительная часть доксициклина.

$T_{1/2}$  после однократного приема внутрь составляет 16—18 ч, после приема повторных доз — 22—23 ч.

Приблизительно 40% активного вещества выводится почками в биологически активной форме, 20—40% выводится через кишечник в виде неактивных форм (хелатов).

$T_{1/2}$  доксициклина у пациентов с нарушениями функции почек не меняется, т.к. возрастает его выведение через кишечник.

Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на величину концентрации доксициклина в плазме крови.

**Показания**

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к средству микроорганизмами:

- инфекции органов дыхания и ЛОР-органов;
- инфекции органов мочеполовой системы (в т.ч. неосложненная гонорея, негонококковый уретрит, первичный и вторичный сифилис — в случае непереносимости пенициллинов и цефалоспоринов);
- гнойные инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. угревая сыпь);
- инфекции ЖКТ;
- сыпной тиф;
- трахома.

**Способ применения и дозы**

**Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг** в первый день лечения назначают 200 мг/сут в 1 или 2 приема, в последующие дни лечения — по 100 мг/сут в 1 прием. В случае тяжелых инфекций назначают по 200 мг/сут в течение всего периода лечения.

**Детям старше 12 лет с массой тела менее 50 кг** в первый день лечения назначают суточную дозу из расчета 4 мг/кг в 1 прием, в последующие дни лечения — по 2 мг/кг 1 р/сут. При инфекциях тяжелого течения назначают в суточной дозе 4 мг/кг в течение всего курса лечения.

Продолжительность курса лечения обычно составляет 5—10 дней, в ряде случаев устанавливается индивидуально.

**При инфекциях мочеполовой системы** доза составляет, как правило, 200 мг/сут в течение 7—10 дней.

**При гонорее** женщинам назначают по 200 мг/сут до полного излечения (в среднем в течение 5 дней); мужчинам назначают по 200—300 мг/сут в 1 прием в течение 2—4 дней либо в течение 1 дня по 300 мг 2 р/сут (второй прием через 1 ч после первого).

**При первичном и вторичном сифилисе** назначают по 300 мг/сут, минимальная продолжительность лечения — 10 дней.

**При сыпном тифе** назначают однократно 100—200 мг (в зависимости от тяжести заболевания).

Индивидуальный подбор дозы может быть необходим у пациентов пожилого возраста, а также при нарушениях функции печени и почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин).

Предпочтительно принимать во время еды. Таблетку можно проглотить целиком, разделить на части или разжевать, запив стаканом воды, а также можно развести в воде с образованием сиропа (в 20 мл) или суспензии (в 100 мл).

### Противопоказания

- I и II триместры беременности.
- Детский возраст до 12 лет.
- Повышенная чувствительность к антибиотикам группы тетрациклинов.

### Предостережения, контроль терапии

- Пациентам с выраженным нарушением функции печени или при сочетании выраженной почечной и печеночной недостаточности Юнидокс Солотаб назначают только в случае невозможности лечения другими ЛС, дозу Юнидокса Солотаба при этом уменьшают.
- Существует возможность перекрестной устойчивости с другими антибиотиками группы тетрациклинов.
- Длительное применение может вызвать гиповитаминоз в связи с подавлением роста бактерий, продуцирующих витамины группы В.
- Доксциклин замедляет остеогенез, повышает хрупкость костей у плода, нарушает нормальное развитие зубов (необратимо изменяется цвет зубов, развивается гипоплазия эмали).
- При необходимости применения Юнидокса Солотаба в период лактации следует решить вопрос о прерывании грудного вскармливания. Доксциклин определяется в материнском молоке в количествах, составляющих 30—40% от величины его концентрации в плазме крови.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- анорексия;
- тошнота, рвота;
- дисфагия;

- глоссит;
- диарея;
- энтероколит (за счет пролиферации резистентных штаммов стафилококков).

#### Эффекты, обусловленные биологическим действием:

- кандидоз за счет пролиферации *Candida albicans* (проявляется диареей, глосситом, стоматитом, проктитом, вагинитом).

#### Со стороны кожи и ее производных:

- макуло-папулезная и эритематозная сыпь;
- редко — эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация.

#### Аллергические реакции:

- уртикарная сыпь;
- ангионевротический отек;
- анафилактические реакции;
- перикардит;
- обострение системной красной волчанки.

#### Со стороны системы крови:

- гемолитическая анемия;
- тромбоцитопения;
- нейтропения;
- эозинофилия.

### Передозировка

**Симптомы:** возможно усиление проявлений описанных побочных эффектов.

**Лечение:** промывание желудка; при необходимости проводят симптоматическую терапию, назначают активированный уголь и осмотические слабительные средства. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны.


### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антибактериальные ЛС, действующие бактерицидно (пенициллины, цефалоспорины)	Снижают клиническую эффективность средства
Антибиотики группы тетрациклинов и ЛС, содержащие ионы металлов (антациды, соли железа)	Может снижаться эффективность. Антибиотики группы тетрациклинов могут усиливать эффекты антикоагулянтов, в связи с чем может потребоваться коррекция их дозы
Пероральные контрацептивы	Может снижаться уровень эстриола, в результате чего могут появиться кровотечения; в редких случаях снижается контрацептивный эффект и возможно наступление беременности
Индукторы печеночного метаболизма (производные барбитуровой кислоты, карбамазепина, этанола, фенитоина)	$T_{1/2}$ может уменьшаться

### Регистрационное удостоверение:

П № 013102/01-2001 от 27.06.2001

## Я

 <b>Ярина</b> <b>(Yarina)</b> Шеринг АГ (Германия)
Этинилэстрадиол/дроспиренон (Ethinylestradiol/Drospirenone) Контрацептивные средства

**Форма выпуска**

Табл., п.о.

**Механизм действия**

Низкодозированное монофазное пероральное средство с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием.

Тормозит овуляцию, повышает вязкость шейной слизи и затрудняет движение сперматозоидов в матку. При гормональных нарушениях препятствует увеличению массы тела, появлению отеков, уменьшает акне, снижает жирность кожи и волос. Менструации становятся короче, болевые ощущения — слабее или исчезают.

**Показания**

- Контрацепция.
- Гормоназависимая задержка жидкости, угревая сыпь и себорея у женщин.

**Способ применения и дозы**

Ежедневно **внутри** в одно и то же время по 1 драже в течение 21 дня. Если опоздание в приеме менее 12 ч, контрацептивная защита не снижается. Прием возобновляют через 7 дней, даже если продолжается кровотечение отмены (обычно развивается в перерыв).

Прием начинают в 1-й день менструации. При замене гормональных контрацептивов (пероральных, инъекционных или имплантантов) на Ярину ее прием можно начинать, не делая перерыва.

**Противопоказания**

- Тромбозы (в т.ч. в анамнезе), факторы риска тромбоза.
- Стенокардия, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения.
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.

- Желтуха, тяжелые заболевания печени, опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Рак молочной железы или половых органов (в т.ч. в анамнезе).
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Беременность или подозрение на нее.
- Грудное вскармливание.
- Гиперчувствительность.

**Предостережения, контроль терапии**

- Ярина не предохраняет от заболеваний, передаваемых половым путем.
- Следует сообщать любому врачу о приеме Ярины.
- Необходимо регулярно проходить медицинские осмотры.

**С осторожностью назначать при:**

- курении;
- сахарном диабете;
- избыточной массе тела;
- гипертензии;
- поражениях клапанов сердца или серьезных нарушениях ритма;
- флебитах;
- варикозном расширении вен;
- мигрени;
- эпилепсии;
- повышенном уровне калия в крови;
- заболеваниях печени или желчного пузыря;
- болезни Крона;
- системной красной волчанке;
- гемолитическом уремическом синдроме;
- серповидно-клеточной анемии;
- хлоазме;
- раке молочной железы, или высоком уровне холестерина и триглицеридов, или тромбозах, или инфаркте миокарда, или нарушении мозгового кровообращения у кого-то из ближайших родственников пациентки.

**Побочные эффекты**

- Нерегулярные влагалищные кровотечения прекращаются обычно после 3 циклов применения Ярины.
- Возможны проходящие со временем: головная боль; набухание, боль и выделения из молочных желез; изменения полового влечения; непереносимость контактных линз; тошнота, рвота; кожные реакции; реакции повышенной чувствительности.
- Редко — тромбозы, тромбэмболия.

**Передозировка**

**Симптомы:** тошнота, рвота или влагалищное кровотечение.

**Лечение:** симптоматическое.

**Взаимодействие**

<b>Группы и ЛС</b>	<b>Результат</b>
Противосудорожные средства, барбитураты, ампициллины, тетрациклины, рифампицин, гризеофульвин и другие индукторы ферментов печени	Снижают контрацептивную защиту Ярины

<b>Группы и ЛС</b>	<b>Результат</b>
Кетоконазол, эритромицин, циклоспорин	Нарушают метаболизм Ярины
Ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, индометацин и некоторые другие НПВС, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона	Повышение сывороточного уровня ионов калия

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 013882/01-2002 от 01.04.2002



---

# ПРИЛОЖЕНИЕ

---

**Применение ЛС при беременности  
и кормлении грудью**

# Применение ЛС при беременности и кормлении грудью

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Адеметионин	—	—	В I и II триместрах
Азитромицин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Азлоциллин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Азтреонам	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Алендронат натрия	—	—	При грудном вскармливании
Алпразалам	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Альфакальцидол	—	При беременности	При грудном вскармливании
Амантадин	При грудном вскармливании	—	—
Амброксол	—	В I и II триместрах	В I триместре и при грудном вскармливании
Амикацин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Аминокапроновая кислота	—	—	При родах
Аминофиллин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Амитриптилин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Амлодипин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Амоксициллин	При грудном вскармливании	При беременности	—
Ампициллин	При беременности	—	При грудном вскармливании
Амфотерицин В	—	—	При грудном вскармливании
Андрогены	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Антациды с алюминием	При беременности и грудном вскармливании	—	—

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Апротинин	—	—	В I и III триместрах
Атенолол	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Атропин	При грудном вскармливании	—	—
Ацетазоламид	—	Во II и III триместрах	В I триместре
Ацетиламиноянтарная кислота	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Ацетилсалициловая кислота	—	При беременности	При грудном вскармливании
Ацетилцистеин	—	При беременности и грудном вскармливании	В I триместре
Ацикловир	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Беклометазон	—	Во II и III триместрах	В I триместре и при грудном вскармливании
Бензатин бензилпенициллин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Бензилпенициллин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Бетаксолол	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Блеомицин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Бромкриптин	При грудном вскармливании	При беременности	—
Будезонид	—	При беременности	При грудном вскармливании
Ванкомицин	—	Во II и III триместрах	В I триместре и при грудном вскармливании
Верапамил	—	При беременности	—
Винбластин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Винкристин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Винпоцетин	—	—	При беременности
Галоперидол	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Галотан	—	—	В I триместре и во время родов



Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Ганиреликс	—	—	При беременности
Гемцитабин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Гентамицин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Гепарин натрий	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Гестонорон капроат	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Гестринон	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Гидрокортизон	—	При беременности	При грудном вскармливании
Гидроксипрогестерон	—	При беременности	—
Гидрохлоротиазид	—	—	В первый месяц вскармливания
Гиосцин бутилбромид	При грудном вскармливании	При беременности	—
Гозерелин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Дакарбазин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Дактиномицин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Даназол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Дексаметазон	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Дефероксамин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Джозамицин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Диазепам	—	В I триместре при крайней необходимости	При грудном вскармливании
Дигоксин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Диенгест	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Диклофенак	—	При беременности и грудном вскармливании	—

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Дипиридамо́л	—	При крайней необходимости, особенно во II и III триместрах	—
Дифенгидрамин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Добута́мин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Доксициклин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Доксорубицин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Домперидон	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Допа́мин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Доцетаксел	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Дроперидол	—	При беременности	При грудном вскармливании
Дротаверин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Зафирлукаст	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Зидовудин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Золмитриптан	—	При беременности	При грудном вскармливании
Ибупрофен	При грудном вскармливании	В I и II триместрах	В III триместре
Ими́пенем	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Имипра́мин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Индометацин	В I и II триместрах и при грудном вскармливании не рекомендуется	—	В III триместре
Интерферон альфа	—	При беременности	При грудном вскармливании
Интерферон альфа-2b	—	При беременности	При грудном вскармливании

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Применять с осторожностью</b>	<b>Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска</b>	<b>Противопоказаны</b>
Ипратропия бромид	Во II и III триместрах при наличии строгих показаний	—	—
Иринотекан	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Итраконазол	—	При беременности	При грудном вскармливании
Ифосфамид	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Калия йодид	—	Только в рекомендуемых дозах	—
Карбамазепим	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Карбоплатин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Кетоконазол	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Кетопрофен	—	В I и II триместрах	В III триместре и при грудном вскармливании
Кетотифен	—	При беременности	При грудном вскармливании
Кларитромицин	—	Во II и III триместрах	При грудном вскармливании и в I триместре
Клемастин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Клиндамицин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Кломипрамин	—	При крайней необходимости во II и III триместрах	При грудном вскармливании и в I триместре
Кломифен	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Клоназепам	При беременности по строгим показаниям	—	При грудном вскармливании
Клонидин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Клотримазол	—	—	В I триместре
Кодеин	—	При беременности	—
Колекальциферол в высоких дозах	—	—	Прекратить грудное вскармливание

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Применять с осторожностью</b>	<b>Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска</b>	<b>Противопоказаны</b>
Кромоглициевая кислота	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Ксантинола никотинат	Особенно в I триместре	—	—
Ламивудин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Ламотриджин	—	При беременности	—
Левамизол	—	При беременности	При грудном вскармливании
Левомецетин	При грудном вскармливании	—	—
Левоноргестрел	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Левотироксин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Лейпрорелин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Лидокаин	По жизненным показаниям	—	—
Ломустин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Лоразепам	При беременности по строгим показаниям	—	При грудном вскармливании
Лоратадин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Маннитол	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Мебендазол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Мебикар	—	—	В I триместре
Медазепам	Только по строгим показаниям	—	—
Медроксипрогестерон	—	—	При беременности
Мелоксикам	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Мелфалан	—	Во II и III триместрах	В I триместре и при грудном вскармливании
Менадион	По показаниям	—	—
Меропенем	—	При беременности и грудном вскармливании	—

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Месна	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Метамизол натрий	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Метациклин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Метилглюкамина акридоацетат	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Метилдопа	—	При грудном вскармливании	—
Метилпреднизолон	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Метилэргометрин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Метоклопрамид	—	—	При беременности
Метотрексат	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Метронидазол	Во II и III триместрах только по жизненным показаниям	—	В I триместре и при грудном вскармливании
Метформин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Миансерин	При беременности при крайней необходимости	—	При грудном вскармливании
Миконазол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Митомоцин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Мифепристон	—	—	При беременности
Моклебемид	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Монтелукаст	По строгим показаниям	—	—
Надропарин кальций	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Налидиксовая кислота	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Напроксен	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Натрия фторид	—	—	При беременности
Нафарелин	—	—	Прекратить грудное вскармливание

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Небиволол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Невирапин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Недокромил	При беременности	При грудном вскармливании	—
Нетилмицин	При беременности	—	При грудном вскармливании
Нимесулид	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Нистатин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Нитразепам	—	—	В I и III триместрах и при грудном вскармливании
Нитроглицерин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Нитрофурантоин	При грудном вскармливании	—	При беременности и в первом месяце грудного вскармливания
Нифедипин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Норэтистерон	При беременности по показаниям	—	При грудном вскармливании
Оксалиплатин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Оксациллин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Оксибутинин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Оксолиновая кислота	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Омепразол	При беременности	—	—
Омоконазол	—	В I триместре и при грудном вскармливании	—
Орлистат	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Орнидазол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Офлоксацин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Паклитаксел	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Панкреатин	—	При беременности	—

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Пароксетин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Пентакрахмал	—	—	В I триместре
Пентоксифиллин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Пефлоксацин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Пипемидовая кислота	—	—	В I и III триместрах
Пиперациллин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Пирантел	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Пирацетам	—	При беременности	При грудном вскармливании
Пироксикам	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Полиоксидоний	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Празозин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Преднизолон	При беременности только по жизненным показаниям	При грудном вскармливании	—
Прогестины	—	—	При беременности
Прометазин	В III триместре	—	В I триместре и при грудном вскармливании
Пропилтиоурацил	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Пропранолол	—	При беременности	За 48—72 ч до родов и при грудном вскармливании
Ралоксифен	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Ранитидин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Резерпин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Ретинол	—	—	В I триместре
Рифампицин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Ропивакаин	При грудном вскармливании	При беременности	—

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Салицилаты	—	—	При грудном вскармливании
Сальбутамол	—	—	В I и II триместрах при угрозе выкидыша, в III триместре при отслойке плаценты, токсикозе
Сальметерол	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Секнидазол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Сертралин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Спирамицин	При беременности по показаниям	—	При грудном вскармливании
Спиринолактон	Только по строгим показаниям	—	—
Сулиндак	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Сульфаниламиды	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Тамоксифен	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Теноксикам	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Теofilлин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Теразозин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Тербуталин	По показаниям	—	—
Тетрациклин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Тиамазол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Тиамин	По показаниям	—	—
Тианептин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Тиaproфеновая кислота	—	Не рекомендуется в I и II триместрах и при грудном вскармливании	—
Тиболон	—	—	Прекратить грудное вскармливание



Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Тинидазол	—	Во II и III триместрах при крайней необходимости	Прекратить грудное вскармливание
Тиоридазин	При беременности по строгим показаниям	—	При грудном вскармливании
Толтеродин	Не рекомендуется	—	—
Топотекан	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Триамцинолон	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Троспия хлорид	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Урофоллитропин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Фамцикловир	При крайней необходимости	—	—
Фексофенадин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Фенилбутазон	—	—	При беременности
Фенитоин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Фенобарбитал	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Фенопрофен	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Фенотерол	При беременности	—	При грудном вскармливании
Флуконазол	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Флунизолид	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Флуоксетин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Флурбипрофен	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Фосфазид	—	—	В I триместре и при грудном вскармливании
Фосфомицин	При крайней необходимости	—	—
Фторурацил	—	—	Прекратить грудное вскармливание

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Фуразолидон	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Фуросемид	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Хифенадин	—	При беременности	В I триместре и при грудном вскармливании
Хлорамфеникол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Хлоропирамин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Хлорохин	—	—	При беременности
Цефазолин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Цефалексин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Цефепим	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Цефоперазон	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Цефотаксим	—	Во II и III триместрах и при грудном вскармливании	В I триместре
Цефтазидим	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Цефтриаксон	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Цефуроксим	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Циклоспорин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Циклофосфамид	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Циметидин	—	—	При грудном вскармливании
Циннаризин	Не рекомендуется	—	—
Ципротерон	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Ципрофлоксацин	—	—	Прекратить грудное вскармливание

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Применять с осторожностью</b>	<b>Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска</b>	<b>Противопоказаны</b>
Цисплатин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Циталопрам	—	При беременности	При грудном вскармливании
Эконазол	При грудном вскармливании	При беременности	—
Эноксапарин натрия	Не рекомендуется	—	—
Эпирубицин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Эргометрин	Не рекомендуется при грудном вскармливании	—	При беременности
Эритромицин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Эстрадиол	—	—	При беременности
Эстрогены	При грудном вскармливании	—	При беременности
Этидроновая кислота	—	—	При беременности
Этил бискумацетат	—	—	При грудном вскармливании
Этинилэстрадиол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Этопозид	—	—	Прекратить грудное вскармливание

# УКАЗАТЕЛИ

---

<b>Указатель</b>	<b>лекарственных средств</b>
<b>Указатель</b>	<b>таблиц</b>
<b>Указатель</b>	<b>рисунков</b>
<b>Указатель</b>	<b>реферативных обзоров</b>

## Указатель лекарственных средств

В указатель включены международные и торговые наименования лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний в акушерстве и гинекологии и разрешенных к применению на территории Российской Федерации по состоянию на 1 ноября 2004 г. Основными источниками являются электронная версия Регистра лекарственных средств России и Государственного реестра лекарственных средств.

**Международные непатентованные наименования (МНН) лекарственных средств** выделены полужирным шрифтом. Рядом с МНН в левой колонке указаны номера раздела и глав, в которых данное МНН упоминается. Напротив каждого МНН указаны торговые наименования (ТН), зарегистрированные в Российской Федерации.

**Комбинированные лекарственные средства** приведены через косую черту (/). Напротив каждого комбинированного лекарственного средства указаны торговые наименования, зарегистрированные в Российской Федерации.

МНН	Номер раздела	Номер главы	ТН
<b>Азитромицин</b>	II	18, 26, 55, 57	Азивок, <b>Азитрал</b> , Азитрокс, Азитромицин-АКОС, Азитромицин, Азитроцин, Веро-Азитромицин, Зи-фактор, Зитролид, Зитроцин, Сумазид, Сумамед, Сумамед форте, Сумамецин, Сумамокс, Хемомицин
Азитромицин			<b>Азитромицин</b>
Азитромицин-АКОС			<b>Азитромицин</b>
<b>Азитроцин</b>			<b>Азитромицин</b>
			ТН
			МНН

<b>3,5,7,3'4'-Пентаоксифлаво</b> н (II-17)	Кверцетин
5-Фторурацил	<b>Фторурацил</b>
5-Фторурацил-Эбеве	<b>Фторурацил</b>
D,L-(рацемический) Хлорамфеникол	<b>Хлорамфеникол</b>
D-Сорбит	<b>Сорбитол</b>
L-Метионин	<b>Метионин</b>
L-Тироксин 100 Берлин Хеми	<b>Левотироксин натрий</b>
L-Тироксин 50 Берлин Хеми	<b>Левотироксин натрий</b>
L-Тироксин-Акри	<b>Левотироксин натрий</b>
L-Тироксин-Фармак	<b>Левотироксин натрий</b>
<b>N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмура</b> мил-L-аланил-D-изоглутамин (Синтетический мурамилдипептид) (II-55)	Ликопид
N-АЦ-ратиофарм	<b>Ацетилцистеин</b>
Абактал	<b>Пефлоксацин</b>
Абергин	<b>Бромокриптин</b>
Абитаксел	<b>Паклитаксел</b>
Агапурин	<b>Пентоксифиллин</b>
Агапурин 600 ретард	<b>Пентоксифиллин</b>
Агапурин ретард	<b>Пентоксифиллин</b>
Агнукастон	<b>Прутьяка обыкновенного плодов экстракт</b>
Адалат	<b>Нифедипин</b>
Адалат СЛ	<b>Нифедипин</b>
Адвил	<b>Ибупрофен</b>
Аддитива витамин С шипучие таблетки с лимонным вкусом	<b>Аскорбиновая кислота</b>
Аддитива кальций	<b>Кальция карбонат</b>
Аддитива Магний	<b>Магния карбонат</b>
<b>Адеметионин (II-20)</b>	Гептрал
Адрибластин	<b>Доксорубицин</b>
Азактам	<b>Азтреонам</b>
<b>Азаметония бромид (II-20)</b>	Пентамин
Азаран	<b>Цефтриаксон</b>
Азафен	<b>Пипофезин</b>
Азивок	<b>Азитромицин</b>
Азидотимидин	<b>Зидовудин</b>
Азидотимидин (Тимазид)	<b>Зидовудин</b>
Азитрал	<b>Азитромицин</b>
Азитрокс	<b>Азитромицин</b>
<b>Азитромицин (II-18, 26, 55, 57)</b>	Азивок, Азитрал, Азитрокс, Азитромицин-АКОС, Азитромицин, Азитроцин, Веро-Азитромицин, Зи-фактор, Зитролид, Зитроцин, Сумазид, Сумамед, Сумамед форте, Сумамецин, Сумамокс, Хемомицин

Азитромицин	<b>Азитромицин</b>
Азитромицин-АКОС	<b>Азитромицин</b>
Азитроцин	<b>Азитромицин</b>
<b>Азлоциллин (II-31)</b>	Азлоциллин, Секуропен
Азлоциллин	<b>Азлоциллин</b>
<b>Азотная кислота/кислоты органические/ меди нитрат (II-55)</b>	Солкодерм
<b>Азтреонам (II-29, 30)</b>	Азакам
Айрифен	<b>Кетотифен</b>
Аквадетрим	<b>Колекальциферол</b>
Аквазан	<b>Повидон-йод</b>
Акваметро	<b>Метронидазол</b>
Акваципро	<b>Ципрофлоксацин</b>
Аколат	<b>Зафирлукаст</b>
Акридипин	<b>Амлодипин</b>
Аксетин	<b>Цефуроксим</b>
Активель	<b>Эстрадиол/норэтистерон</b>
Активированный уголь «Мекс»	<b>Активированный уголь</b>
<b>Активированный уголь (II-20)</b>	Активированный уголь «Мекс», Активированный уголь СКН, Белосорб-П, Карбактин, Карболонг, Карбопект, Микросорб-П, Уголь активированный МС, Уголь активированный ФАС-Э, Ультра-адсорб, Энтеросорбент
Активированный уголь СКН	<b>Активированный уголь</b>
Актинервал	<b>Карбамазепин</b>
Актовегин	<b>Депротейнизированный гемодериват из крови молочных телят</b>
Актонель	<b>Ризендроновая кислота</b>
Актрапид НМ	<b>Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)</b>
Актрапид НМ Пенфилл	<b>Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)</b>
<b>Алгедрат (II-23)</b>	Алюминия гидроокись
<b>Алгедрат/магния гидроксид (II-20, 23)</b>	Алмагель, Алтацид, Алюмаг, Гастрацид, Маалокс, Маалукол, Палмагель
<b>Алендронат натрия (I-11; II-51)</b>	Фосамакс
Алзолам	<b>Алпразолам</b>
Алив	<b>Напроксен</b>
Алкеран	<b>Мелфалан</b>
<b>Аллилэстренол**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Алмагель	<b>Алгедрат/магния гидроксид</b>
Алмирал	<b>Диклофенак</b>
<b>Алпразолам (II-52, 58)</b>	Алзолам, Алпразолам, Ксанакс, Ксанакс ретард, Неурол 0,25, Неурол 1,0, Хелекс
Алпразолам	<b>Алпразолам</b>
Алтацид	<b>Алгедрат/магния гидроксид</b>

<b>Алтретамин (II-56)</b>	Гексален
Алципро	<b>Ципрофлоксацин</b>
<b>Альбумин (II-16, 20, 68)</b>	Альбумин, Альбумин плацентарный, Альбумин человеческий, Плазбумин 20, Постаб-раствор альбумина
Альбумин	<b>Альбумин</b>
Альбумин плацентарный	<b>Альбумин</b>
Альбумин человеческий	<b>Альбумин</b>
Альдактон	<b>Спиронолактон</b>
Альдецин	<b>Беклометазон</b>
Альфа ДЗ-Тева	<b>Альфакальцидол</b>
<b>Альфакальцидол (II-51)</b>	Альфа ДЗ-Тева, Оксидевит, Этальфа
альфа-Токоферола ацетат (витамин Е)	<b>Витамин Е</b>
Альфаферон	<b>Интерферон альфа</b>
Альфинал	<b>Финастерид</b>
Альфогель	<b>Алюминия фосфат</b>
Алюмаг	<b>Алгедрат/магния гидроксид</b>
<b>Алюминия ацетат (II-34)</b>	Бурова жидкость
Алюминия гидроокись	<b>Алгедрат</b>
<b>Алюминия фосфат (II-20, 23)</b>	Альфогель, Гефал, Фосфалюгель
Амбен	<b>Аминометилбензойная кислота</b>
Амбробене	<b>Амброксол</b>
Амброгексал	<b>Амброксол</b>
<b>Амброксол (II-69)</b>	Амбробене, Амброгексал, Амброксол, Амброксол-ретард, Амбросан, Амбросол, Афлеган, Дефлегмин, Капли Бронховерн, Лазолван, Медовент, Мукоброн, Мукосольван, Фервекс от кашля, Халиксол
Амброксол	<b>Амброксол</b>
Амброксол-ретард	<b>Амброксол</b>
Амбросан	<b>Амброксол</b>
Амбросол	<b>Амброксол</b>
Амидент	<b>Хлоргексидин</b>
Амизол	<b>Амитриптилин</b>
<b>Амикацин (II-17)</b>	Амикацин, Амикацина сульфат, Амикин, Амикозит, Селемицин, Хемацин
Амикацин	<b>Амикацин</b>
Амикацина сульфат	<b>Амикацин</b>
Амикин	<b>Амикацин</b>
Амиклон	<b>Клотримазол</b>
Амикозит	<b>Амикацин</b>
Аминеурин	<b>Амитриптилин</b>
<b>Аминодиоксотетрагидрофталазиндион натрия (II-57)</b>	Галавит
<b>Аминокапроновая кислота (II-27, 33, 40, 49, 59)</b>	Аминокапроновая кислота
Аминокапроновая кислота	<b>Аминокапроновая кислота</b>



Аминомал	<b>Аминофиллин</b>
<b>Аминометилбензойная кислота (II-16, 27, 33, 49, 59)</b>	Амбен, Памба
<b>Аминофиллин (II-12, 13, 20, 21, 31, 69)</b>	Аминомал, Аминофиллин, Теофиллин-Этилендиамин, Эуфиллин, Эуфиллин-Дарница
Аминофиллин	<b>Аминофиллин</b>
Амирол	<b>Амитриптилин</b>
Амитон	<b>Амитриптилин</b>
<b>Амитриптилин (II-58)</b>	Амизол, Аминеурин, Амирол, Амитон, Амитриптилин, Амитриптилин Лечива, Амитриптилин Никомед, Амитриптилин-АКОС, Амитриптилин-Гриндекс, Амитриптилин-ЛЭНС, Амитриптилин-Словакофарма, Амитриптилин-Ферейн, Амитриптилина гидрохлорид, Апо-Амитриптилин, Веро-Амитриптилин, Ново-Триптин, Саротен, Саротен ретард, Эливел
Амитриптилин	<b>Амитриптилин</b>
Амитриптилин Лечива	<b>Амитриптилин</b>
Амитриптилин Никомед	<b>Амитриптилин</b>
Амитриптилина гидрохлорид	<b>Амитриптилин</b>
Амитриптилин-АКОС	<b>Амитриптилин</b>
Амитриптилин-Гриндекс	<b>Амитриптилин</b>
Амитриптилин-ЛЭНС	<b>Амитриптилин</b>
Амитриптилин-Словакофарма	<b>Амитриптилин</b>
Амитриптилин-Ферейн	<b>Амитриптилин</b>
Амловас	<b>Амлодипин</b>
<b>Амлодипин (II-20, 31)</b>	Акридипин, Амловас, Амлодипина бесилат, Веро-Амлодипин, Калчек, Кардилопин, Корвадил, Норваск, Нормодипин, Стамло
Амлодипина бесилат	<b>Амлодипин</b>
Амоклан Гексал	<b>Амоксициллин/клавуланат</b>
Амоксиклав	<b>Амоксициллин/клавуланат</b>
Амоксисар	<b>Амоксициллин</b>
<b>Амоксициллин (II-18, 26, 29, 30, 34, 35)</b>	Амоксисар, Амоксициллин, Амоксициллин Ватхэм, Амоксициллина натриевая соль стерильная, Амоксициллина тригидрат, Амосин, Оспамокс, Раноксил, Флемоксин Соллютаб, Хиконцил
Амоксициллин	<b>Амоксициллин</b>
Амоксициллин Ватхэм	<b>Амоксициллин</b>
<b>Амоксициллин/клавуланат (II-14, 15, 16, 17, 18, 26, 29, 30, 33, 35, 40, 55, 57)</b>	Амоклан Гексал, Амоксиклав, Амоксициллина натриевая соль + Клавуланат калия 5:1, Аугментин, Курам, Медоклав, Панклав, Ранклав, Рапиклав, Флемоклав Соллютаб
Амоксициллина натриевая соль стерильная	<b>Амоксициллин</b>
Амоксициллина натриевая соль + Клавуланат калия 5:1	<b>Амоксициллин/клавуланат</b>

Амоксициллина тригидрат	<b>Амоксициллин</b>
Амосин	<b>Амоксициллин</b>
Ампиокс	<b>Ампициллин/оксациллин</b>
Амписид	<b>Ампициллин/сульбактам</b>
Ампициллин, Оксациллин-Боримед	<b>Ампициллин/оксациллин</b>
<b>Ампициллин (II-15, 16, 18, 26, 29, 30, 33, 34, 63)</b>	Ампициллин, Ампициллин-АКОС, Ампициллин-КМП, Ампициллин Ватхэм, Ампициллина натриевая соль, Ампициллина тригидрат, Зетсил, Стандациллин
Ампициллин	<b>Ампициллин</b>
Ампициллин Ватхэм	<b>Ампициллин</b>
<b>Ампициллин/оксациллин (II-15, 16, 31, 63)</b>	Ампиокс, Ампициллин, Оксациллин-Боримед, Оксамп, Оксамп натрий, Оксампицин, Оксамсар
<b>Ампициллин/сульбактам (II-17, 26, 29, 30, 57)</b>	Амписид, Сулациллин, Сульбацин, Сультасин, Уназин
Ампициллина натриевая соль	<b>Ампициллин</b>
Ампициллина тригидрат	<b>Ампициллин</b>
Ампициллин-АКОС	<b>Ампициллин</b>
Ампициллин-КМП	<b>Ампициллин</b>
Амфолип	<b>Амфотерицин В</b>
<b>Амфотерицин В (II-63, 67)</b>	Амфолип, Амфотерицин В, Фунгизон
Амфотерицин В	<b>Амфотерицин В</b>
Анальгин	<b>Метамизол натрий</b>
Анальгин-АКОС	<b>Метамизол натрий</b>
Анальгин-Н.С.	<b>Метамизол натрий</b>
Анальгин-Рос	<b>Метамизол натрий</b>
Анальгин-Русфар	<b>Метамизол натрий</b>
Анальгин-УБФ	<b>Метамизол натрий</b>
Анальгин-УВИ	<b>Метамизол натрий</b>
Анальгин-Ферейн	<b>Метамизол натрий</b>
Анаприлин	<b>Пропранолол</b>
Анафранил	<b>Кломипрамин</b>
Андрокур	<b>Ципротерон</b>
Андрокур депо	<b>Ципротерон</b>
Анжелик	<b>Эстрадиол/дроспиренон</b>
Анопирин	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
Антеовин	<b>Этинилэстрадиол/левоноргестрел</b>
Антифунгол	<b>Клотримазол</b>
Апаурин	<b>Диазепам</b>
Апилак	<b>Маточное молочко</b>
Апо-Амитриптилин	<b>Амитриптилин</b>
Апо-атенол	<b>Атенолол</b>
Апо-Галоперидол	<b>Галоперидол</b>
Апо-Дикло	<b>Диклофенак</b>
Апо-Докси	<b>Доксициклин</b>

Апо-Индометацин	<b>Индометацин</b>
Апо-Карбамазепин	<b>Карбамазепин</b>
Апо-Метоклоп	<b>Метоклопрамид</b>
Апо-Метронидазол	<b>Метронидазол</b>
Апонил	<b>Нимесулид</b>
Апо-Тиоридазин	<b>Тиоридазин</b>
Апо-Триазид	<b>Гидрохлоротиазид/триамтерен</b>
Апо-Флуоксетин	<b>Флуоксетин</b>
Апротекс	<b>Апротинин</b>
<b>Апротинин (II-16, 20, 27, 40)</b>	Апротекс, Апротинин, Гордокс, Ингипрол, Ингитрил, Контрикал 10 000, Трасилол 500 000
Апротинин	<b>Апротинин</b>
<b>Апрофен (II-13)</b>	Апрофен
Апрофен	<b>Апрофен</b>
Арбифлекс-100	<b>Пентоксифиллин</b>
Арбифлекс-400	<b>Пентоксифиллин</b>
<b>Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (II-33, 55)</b>	Имунофан
Аредиа	<b>Памидроновая кислота</b>
Аренарин	<b>Бессмертника песчаного цветки</b>
<b>Артишока листьев экстракт (II-20, 21, 33)</b>	Артишока экстракт, Хофитол
Артишока экстракт	<b>Артишока листьев экстракт</b>
Артрозан	<b>Диклофенак</b>
Артрозилен	<b>Кетопрофен</b>
Асвитол	<b>Аскорбиновая кислота</b>
Асентра	<b>Сертралин</b>
Асептинол С	<b>Хлоргексидин</b>
Аситэк	<b>Ранитидин</b>
<b>Аскорбиновая кислота (II-12, 13, 20, 21, 38, 39, 40, 43; КФО-Б)</b>	Аддитива витамин С шипучие таблетки с лимонным вкусом, Асвитол, Аскорбиновая кислота, Аскорбиновая кислота-Русфар, Аскорбиновая кислота-УБФ, Витамин С, Витамин С-инъектопас, Пливит С, Упсавит витамин С, Цебион
Аскорбиновая кислота	<b>Аскорбиновая кислота</b>
<b>Аскорбиновая кислота/рутозид (II-27, 57)</b>	Аскорути, Аскорути-Н.С., Аскорути-УБФ, Профилактин С, Рутаскорбин
Аскорбиновая кислота-Русфар	<b>Аскорбиновая кислота</b>
Аскорбиновая кислота-УБФ	<b>Аскорбиновая кислота</b>
Аскорути	<b>Аскорбиновая кислота/рутозид</b>
Аскорути-Н.С.	<b>Аскорбиновая кислота/рутозид</b>
Аскорути-УБФ	<b>Аскорбиновая кислота/рутозид</b>
Аспекард	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
Аспиватрин	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
Аспинат	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
Аспирекс	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
Аспирин	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>

Аспирин «Йорк»	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
Аспирин для детей	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
Аспирин кардио	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
Аспирин-Директ	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
Аспитрин	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
Асталин	<b>Сальбутамол</b>
Астафен	<b>Кетотифен</b>
Атегекасл композитум	<b>Атенолол</b>
Атенобене	<b>Атенолол</b>
Атенова	<b>Атенолол</b>
Атенодлол	<b>Атенолол</b>
Атенол	<b>Атенолол</b>
Атенолан	<b>Атенолол</b>
<b>Атенолол (II-20, 31)</b>	Апо-атенол, Атегекасл композитум, Атенобене, Атенова, Атенодлол, Атенол, Атенолан, Атенолол, Атенолол-ратиофарм, Атенолол-Акри, Атенолол-Никомед, Атенолол-Тева, Аткордил, Бетадур, Бетокард, Вазкотен, Веро-Атенолол, Катенол, Принорм, Тенолол, Теноретик, Тенорик, Тенормин, Хайпотен
Атенолол	<b>Атенолол</b>
Атенолол-Акри	<b>Атенолол</b>
Атенолол-Никомед	<b>Атенолол</b>
Атенолол-ратиофарм	<b>Атенолол</b>
Атенолол-Тева	<b>Атенолол</b>
Аткордил	<b>Атенолол</b>
Атровент	<b>Ипратропия бромид</b>
Атровент Н	<b>Ипратропия бромид</b>
<b>Атропин (II-12, 13, 20)</b>	Атропин, Атропина сульфат
Атропин	<b>Атропин</b>
Атропина сульфат	<b>Атропин</b>
Аугментин	<b>Амоксициллин/клавуланат</b>
Ауроним	<b>Нимесулид</b>
Аурорикс	<b>Моклобемид</b>
Афлеган	<b>Амброксол</b>
Ахдез 3000	<b>Хлоргексидин</b>
<b>Ацеклофенак (II-53)</b>	Аэргал
Ацербин	<b>Яблочная кислота/салициловая кислота/ бензойная кислота/пропиленгликоль</b>
<b>Ацетазоламид (II-36, 37, 60)</b>	Диакарб
<b>Ацетиламиноянтарная кислота (II-40)</b>	Когитум
<b>Ацетилсалициловая кислота (II-17, 20, 21, 33)</b>	Анопирин, Аспекард, Аспиватрин, Аспинат, Аспирекс, Аспирин, Аспирин-Директ, Аспирин для детей, Аспирин кардио, Аспирин «Йорк», Аспитрин, Ацетилсалициловая кислота МС, Буфферан, Нью-аспер, НЮ-силз 75 кардио-аспирин, Терапин, Упсарин Упса

Ацетилсалициловая кислота МС	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
<b>Ацетилцистеин (II-69)</b>	N-АЦ-ратиофарм, Ацетилцистеин, Ацетилцистеин Седико шипучий быстрорастворимый, Ацетилцистеин Стада международный, АЦЦ, АЦЦ 100, АЦЦ 200, АЦЦ инъект, АЦЦ лонг, Флуимуцил, Экзомюк 200
Ацетилцистеин	<b>Ацетилцистеин</b>
Ацетилцистеин Седико шипучий быстрорастворимый	<b>Ацетилцистеин</b>
Ацетилцистеин Стада международный	<b>Ацетилцистеин</b>
Ацигерпин	<b>Ацикловир</b>
Ацидекс	<b>Ранитидин</b>
<b>Ацикловир (II-18, 55)</b>	Ацигерпин, Ацикловир, Ацикловир-АКОС, Ацикловир-Акри, Ацикловир-КМП, Ацикловир-Н.С., Ацикловир Гексал, Ацикловир Стада Международный, Ацикlostад международный, Валтрекс, Веро-Ацикловир, Виворакс, Виролекс, Герпевир, Герперакс, Герпесин, Зовиракс, Ловир, Медовир, Провирсан, Цикловир, Цикловирал Седико, Цитивир
Ацикловир	<b>Ацикловир</b>
Ацикловир Гексал	<b>Ацикловир</b>
Ацикловир Стада Международный	<b>Ацикловир</b>
Ацикловир-АКОС	<b>Ацикловир</b>
Ацикловир-Акри	<b>Ацикловир</b>
Ацикловир-КМП	<b>Ацикловир</b>
Ацикловир-Н.С.	<b>Ацикловир</b>
Ацикlostад международный	<b>Ацикловир</b>
Ацилакт	<b>Лактобактерии ацидофильные</b>
Ацилок	<b>Ранитидин</b>
Ацупамил	<b>Верапамил</b>
АЦЦ	<b>Ацетилцистеин</b>
АЦЦ 100	<b>Ацетилцистеин</b>
АЦЦ 200	<b>Ацетилцистеин</b>
АЦЦ инъект	<b>Ацетилцистеин</b>
АЦЦ Лонг	<b>Ацетилцистеин</b>
Аэртал	<b>Ацеклофенак</b>
Аэсцин	<b>Эсцин</b>
Балциннарзин	<b>Циннаризин</b>
Баралгетас	<b>Метамизол натрий/пифофенон/фенпивериния бромид</b>
Баралгин М	<b>Метамизол натрий</b>
Батрафен	<b>Циклопирокс</b>
БД-Рокс	<b>Рокситромицин</b>
Беклазон	<b>Беклометазон</b>
Беклазон легкое дыхание	<b>Беклометазон</b>
Беклазон Эко	<b>Беклометазон</b>
Беклазон Эко Легкое Дыхание	<b>Беклометазон</b>

Беклоджет 250	<b>Беклометазон</b>
<b>Беклометазон (II-25, 34)</b>	Альдецин, Беклазон, Беклазон легкое дыхание, Беклазон Эко, Беклазон Эко Легкое Дыхание, Беклоджет 250, Беклофорте, Бекодиск, Беконазе, Бекотид, Насобек
Беклофорте	<b>Беклометазон</b>
Бекодиск	<b>Беклометазон</b>
Беконазе	<b>Беклометазон</b>
Бекотид	<b>Беклометазон</b>
Белара	<b>Этинилэстрадиол/хлормадинон</b>
Белвидон	<b>Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат</b>
<b>Белладонны алкалоиды/фенобарбитал/эрготамин (II-38)</b>	Беллатаминал
Беллатаминал	<b>Белладонны алкалоиды/фенобарбитал/эрготамин</b>
Белосорб-П	<b>Активированный уголь</b>
Бенакорт	<b>Будесонид</b>
Бенарин	<b>Будесонид</b>
<b>Бендазол (II-20, 21, 31, 60)</b>	Глиофен, Дибазол, Дибазол-АКОС, Дибазол-Дарница, Дибазол-Н.С., Дибазол-УБФ
<b>Бендазол/папаверин/теобромин (II-31)</b>	Теодибаверин
<b>Бензалкония хлорид (КФО-А)</b>	Бензалкония хлорид, Инцидин экстра Н, Катацел, Лайна-био, Лизанин ОП-РЕД, Макси-Дез, Микро 10+, Микро кват, НД-1, Фарматекс
Бензалкония хлорид	<b>Бензалкония хлорид</b>
<b>Бензатин бензилпенициллин (II-18)</b>	Бензатин бензилпенициллин стерильный, Бензилциллин-1, Бициллин-1, Ретарпен 1,2, Ретарпен 2,4, Экстенциллин
Бензатин бензилпенициллин стерильный	<b>Бензатин бензилпенициллин</b>
<b>Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина (II-18)</b>	Бензилциллин-5, Бициллин-5, Дициллин-5
<b>Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина/бензилпенициллин (II-18)</b>	Бензилциллин-3, Бициллин-3, Дициллин-3
<b>Бензидамин (II-18, 34, 55)</b>	Тантум, Тантум верде, Тантум роза
<b>Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат (II-33, 34)</b>	Мирамистин, Мирамистин-Дарница
<b>Бензилпенициллин (II-17, 18, 26, 29, 30)</b>	Бензилпенициллин-КМП, Бензилпенициллина калиевая соль, Бензилпенициллина натриевая соль, Бензилпенициллина новокаиновая соль, Пенициллин G натриевая соль, Прокаин пенициллин G 3 мега
Бензилпенициллина калиевая соль	<b>Бензилпенициллин</b>
Бензилпенициллина натриевая соль	<b>Бензилпенициллин</b>
Бензилпенициллина новокаиновая соль	<b>Бензилпенициллин</b>
Бензилпенициллин-КМП	<b>Бензилпенициллин</b>

Бензилциллин-1	<b>Бензатин бензилпенициллин</b>
Бензилциллин-3	<b>Бензатина бензилпенициллин/ бензилпенициллин прокаина/ бензилпенициллин</b>
Бензилциллин-5	<b>Бензатина бензилпенициллин/ бензилпенициллин прокаина</b>
Бензогексоний	<b>Гексаметония бензосульфонат</b>
Бенфогамма 150	<b>Бенфотиамин</b>
<b>Бенфотиамин (II-33)</b>	Бенфогамма 150, Бенфотиамин
Бенфотиамин	<b>Бенфотиамин</b>
Берликорт	<b>Триамцинолон</b>
Берлитион 300 ЕД	<b>Тиоктовая кислота</b>
Берлитион 300 ораль	<b>Тиоктовая кислота</b>
Берлон	<b>Метамизол натрий/пифофенон/ фенпивериния бромид</b>
Беротек	<b>Фенотерол</b>
Беротек Н	<b>Фенотерол</b>
Беспа	<b>Дрогаверин</b>
<b>Бессмертника песчаного цветки (II-20, 23)</b>	Аренарин, Бессмертника песчаного цветки, Бессмертника экстракт сухой, Фламин
Бессмертника песчаного цветки	<b>Бессмертника песчаного цветки</b>
Бессмертника экстракт сухой	<b>Бессмертника песчаного цветки</b>
Бетадин	<b>Повидон-йод</b>
Бетадур	<b>Атенолол</b>
Бетак	<b>Бетаксолол</b>
<b>Бетаксолол (II-20, 31)</b>	Бетак, Бетоптик, Бетоптик С, Локрен
Бетокард	<b>Атенолол</b>
Бетоптик	<b>Бетаксолол</b>
Бетоптик С	<b>Бетаксолол</b>
Биллем	<b>Тамоксифен</b>
Билобил	<b>Гинкго двулопастного листьев экстракт</b>
Билобил форте	<b>Гинкго двулопастного листьев экстракт</b>
Биноклар	<b>Кларитромицин</b>
Биобактон сухой	<b>Лактобактерии ацидофильные</b>
Биогулин 30/70 У-100	<b>Инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический)</b>
Биогулин 70/30	<b>Инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический)</b>
Биоженьшень	<b>Женьшень</b>
Биосулин Н	<b>Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)</b>
Биосулин Р	<b>Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)</b>
Биотраксон	<b>Цефтриаксон</b>
Биотум	<b>Цефтазидим</b>
Бифасам	<b>Бифоназол</b>

<b>Бифидобактерии бифидум (II-18, 34, 55, 63, 64)</b>	Бифидумбактерин, Бифидумбактерин форте, БифоВир, Лиобифидум, Пробифор
Бифидумбактерин	<b>Бифидобактерии бифидум</b>
Бифидумбактерин форте	<b>Бифидобактерии бифидум</b>
БифоВир	<b>Бифидобактерии бифидум</b>
<b>Бифоназол (II-67)</b>	Бифасам, Бифоназол, Бифосин, Бифоспор, Микоспор
Бифоназол	<b>Бифоназол</b>
Бифосин	<b>Бифоназол</b>
Бифоспор	<b>Бифоназол</b>
Бициллин-1	<b>Бензатин бензилпенициллин</b>
Бициллин-3	<b>Бензатина бензилпенициллин/ бензилпенициллин прокаина/ бензилпенициллин</b>
Бициллин-5	<b>Бензатина бензилпенициллин/ бензилпенициллин прокаина</b>
Бластокарб	<b>Карбоплатин</b>
Бластолем	<b>Цисплатин</b>
Бленамакс	<b>Блеомицин</b>
<b>Блеомицин (II-32, 56)</b>	Бленамакс, Блеомицитина гидрохлорид, Блеоцин
Блеомицитина гидрохлорид	<b>Блеомицин</b>
Блеоцин	<b>Блеомицин</b>
Болинет	<b>Ибупрофен</b>
Болинет Лингвал	<b>Ибупрофен</b>
Бондронат	<b>Ибандроновая кислота</b>
Бонифос	<b>Клодроновая кислота</b>
Бонифен	<b>Ибупрофен</b>
Бравегил	<b>Клемастин</b>
Бравинтон	<b>Винпоцетин</b>
Брал	<b>Метамизол натрий/пифофенон/ фенпивериния бромид</b>
Бралангин	<b>Метамизол натрий/пифофенон/ фенпивериния бромид</b>
Бренциале форте	<b>Фосфолипиды эссенциальные</b>
Бризорал	<b>Кетоконазол</b>
Брилид	<b>Рокситромицин</b>
<b>Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (II-58)</b>	Феназепам, Феназепам-Рос, Элзепам
<b>Бромокриптин (I-8; II-17, 31, 36, 42, 45, 47, 52)</b>	Абергин, Бромокриптин Рихтер, Бромэргон, Парлодел
Бромокриптин Рихтер	<b>Бромокриптин</b>
Бромэргон	<b>Бромокриптин</b>
Брустан	<b>Ибупрофен</b>
Бруфен ретард	<b>Ибупрофен</b>
Буденофальк	<b>Будесонид</b>
<b>Будесонид (II-25, 69)</b>	Бенакорт, Бенарин, Буденофальк, Будесонид, Пульмикорт, Пульмикорт турбухалер, Тафен назаль, Цикортид Циклокапс



Будесонид	<b>Будесонид</b>
Бурана	<b>Ибупрофен</b>
Бурова жидкость	<b>Алюминия ацетат</b>
<b>Бусерелин (I-4; II-44, 46, 49, 50, 52, 53, 55, 57)</b>	Бусерелин, Бусерелин-депо, Бусерелина ацетат
Бусерелин	<b>Бусерелин</b>
Бусерелина ацетат	<b>Бусерелин</b>
Бусерелин-депо	<b>Бусерелин</b>
Бускопан	<b>Гиосцина бутилбромид</b>
Бутадион	<b>Фенилбутазон</b>
<b>Бутоконазол (II-18, 55, 67)</b>	Гинофорт
Буфферан	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
Быструмгель	<b>Кетопрофен</b>
Вазкотен	<b>Атенолол</b>
Вазонит	<b>Пентоксифиллин</b>
<b>Вакцина герпетическая (II-55)</b>	Витагерпавак
<b>Валацикловир (II-18, 55)</b>	Валтрекс
<b>Валерианы корневища с корнями (II-20, 21, 33, 44)</b>	Валерианы настойка, Валерианы экстракт
Валерианы настойка	<b>Валерианы корневища с корнями</b>
Валерианы экстракт	<b>Валерианы корневища с корнями</b>
Валиум Рош	<b>Диазепам</b>
Валтрекс	<b>Ацикловир</b>
Валтрекс	<b>Валацикловир</b>
Ванколед	<b>Ванкомицин</b>
<b>Ванкомицин (II-17, 26, 63, 64)</b>	Ванколед, Ванкомицин Тева, Ванкомицина гидрохлорид, Ванкоцин, Ванмиксан, Веро-Ванкомицин, Эдицин
Ванкомицин Тева	<b>Ванкомицин</b>
Ванкомицина гидрохлорид	<b>Ванкомицин</b>
Ванкоцин	<b>Ванкомицин</b>
Ванмиксан	<b>Ванкомицин</b>
Вартек	<b>Подофиллотоксин</b>
Венитан	<b>Эсцин</b>
Веноплант	<b>Эсцин</b>
Венофер	<b>Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс</b>
Вентокол	<b>Сальбутамол</b>
Вентолин	<b>Сальбутамол</b>
Вентолин Небулы	<b>Сальбутамол</b>
Вепезид	<b>Этопозид</b>
Веракард	<b>Верапамил</b>
Верамил	<b>Верапамил</b>
<b>Верапамил (II-12, 13, 20, 21, 31)</b>	Ацупамил, Веракард, Верамил, Верапамил, Верапегене, Верогалид ЕР, Веромил, Данистол, Изоптин, Каверил, Лекоптин, Тарка, Фаликард, Финоптин, Фламон
Верапамил	<b>Верапамил</b>
Верапегене	<b>Верапамил</b>

Вераплекс	<b>Медроксипрогестерон</b>
Вермокс	<b>Мебендазол</b>
Веро-Азитромицин	<b>Азитромицин</b>
Веро-Амитриптилин	<b>Амитриптилин</b>
Веро-Амлодипин	<b>Амлодипин</b>
Веро-анаприлин	<b>Пропранолол</b>
Веро-Атенолол	<b>Атенолол</b>
Веро-Ацикловир	<b>Ацикловир</b>
Веро-Ванкомицин	<b>Ванкомицин</b>
Веро-винбластин водный	<b>Винбластин</b>
Веро-Винкристин	<b>Винкристин</b>
Веро-Винпоцетин	<b>Винпоцетин</b>
Веро-Верапамил	<b>Верапамил</b>
Веро-Даназол	<b>Даназол</b>
Веро-Дексаметазон	<b>Дексаметазон</b>
Веро-Диклофенак	<b>Диклофенак</b>
Веро-Дипиридамола	<b>Дипиридамола</b>
Веро-Дротаверин	<b>Дротаверин</b>
Веро-Индометацин	<b>Индометацин</b>
Веро-Ифосфамид	<b>Ифосфамид</b>
Веро-Кларитромицин	<b>Кларитромицин</b>
Веро-Ламотриджин	<b>Ламотриджин</b>
Веро-Лоратадин	<b>Лоратадин</b>
Веро-Мебендазол	<b>Мебендазол</b>
Веро-Метоклопрамид	<b>Метоклопрамид</b>
Веро-Метотрексат	<b>Метотрексат</b>
Веро-Метформин	<b>Метформин</b>
Веромил	<b>Верапамил</b>
Веро-Митомицин	<b>Митомицин</b>
Веро-Нифедипин	<b>Нифедипин</b>
Веро-Офлоксацин	<b>Офлоксацин</b>
Веро-Пипемидин	<b>Пипемидовая кислота</b>
Веро-Пироксикам	<b>Пироксикам</b>
Веро-Ранитидин	<b>Ранитидин</b>
Веро-Рибоксин	<b>Инозин</b>
Веро-Рокситромицин	<b>Рокситромицин</b>
Веро-Спиронолактон	<b>Спиронолактон</b>
Веро-Тамоксифен	<b>Тамоксифен</b>
Веро-Триамтезид	<b>Гидрохлоротиазид/триамтерен</b>
Веро-Финастерид	<b>Финастерид</b>
Веро-Флуконазол	<b>Флуконазол</b>
Веро-Циклоспорин	<b>Циклоспорин</b>
Веро-Ципрофлоксацин	<b>Ципрофлоксацин</b>
Веро-Цисплатин	<b>Цисплатин</b>

Верошпилакгон	<b>Спиронолактон</b>
Верошпирон	<b>Спиронолактон</b>
Веро-Эпирубицин	<b>Эпирубицин</b>
Веро-Этопозид	<b>Этопозид</b>
Вестал	<b>Панкреатин</b>
Ветозорал	<b>Кетоконазол</b>
Вибрамицин	<b>Доксициклин</b>
Виворакс	<b>Ацикловир</b>
Вигантол	<b>Колекальциферол</b>
Видеин 3	<b>Колекальциферол</b>
Видестим	<b>Ретинол</b>
Викасол	<b>Менадиона натрия бисульфит</b>
Викасол-Дарница	<b>Менадиона натрия бисульфит</b>
Вильпрафен	<b>Джозамицин</b>
<b>Винбластин (II-32, 56)</b>	Веро-винбластин водный, Винбластин-ЛЭНС, Винбластин-Рихтер, Винбластин-Тева, Винбластина сульфат, Розевин, Цитобластин водный
Винбластина сульфат	<b>Винбластин</b>
Винбластин-ЛЭНС	<b>Винбластин</b>
Винбластин-Рихтер	<b>Винбластин</b>
Винбластин-Тева	<b>Винбластин</b>
<b>Винкрестин (II-56)</b>	Веро-Винкрестин, Винкрестин, Винкрестин-Рихтер, Винкрестин-Тева, Винкрестин ликвид-Рихтер, Винкрестина сульфат, Цитокрестин водный, Цитомид
Винкрестин	<b>Винкрестин</b>
Винкрестин ликвид-Рихтер	<b>Винкрестин</b>
Винкрестина сульфат	<b>Винкрестин</b>
Винкрестин-Рихтер	<b>Винкрестин</b>
Винкрестин-Тева	<b>Винкрестин</b>
Винпотон	<b>Винпоцетин</b>
<b>Винпоцетин (II-38, 39, 40, 42)</b>	Бравинтон, Веро-Винпоцетин, Винпотон, Винпоцетин, Винпоцетин-АКОС, Винпоцетин-Акри, Винпоцетин-Дарница, Винпоцетин-Н.С., Винпоцетин-Рос, Винпоцетин-Сар, Винцетин, Кавинтон, Кавинтон Форте
Винпоцетин	<b>Винпоцетин</b>
Винпоцетин-АКОС	<b>Винпоцетин</b>
Винпоцетин-Акри	<b>Винпоцетин</b>
Винпоцетин-Дарница	<b>Винпоцетин</b>
Винпоцетин-Н.С.	<b>Винпоцетин</b>
Винпоцетин-Рос	<b>Винпоцетин</b>
Винпоцетин-Сар	<b>Винпоцетин</b>
Винцетин	<b>Винпоцетин</b>
Вирамун	<b>Невирапин</b>
Виролекс	<b>Ацикловир</b>

Витагерпавак	<b>Вакцина герпетическая</b>
Витакальцин	<b>Кальция карбонат</b>
Витамин А ацетат	<b>Ретинол</b>
Витамин А пальмитат	<b>Ретинол</b>
<b>Витамин Е (II-20, 21, 33, 38, 39, 40, 43, 57, 69; КФО-Б)</b>	альфа-Токоферола ацетат (витамин Е), Витамин Е-ацетат, Витамин Е, Витамин Е 100 — Словакофарма, Витамин Е 200 — Словакофарма, Витамин Е 400 — Словакофарма, Витрум витамин Е, Доппельгерц Витамин Е форте, Токофер-200, Токофер-400, Токоферокапс, Токоферола ацетат, Эвитол
Витамин Е	<b>Витамин Е</b>
Витамин Е 100 — Словакофарма	<b>Витамин Е</b>
Витамин Е 200 — Словакофарма	<b>Витамин Е</b>
Витамин Е 400 — Словакофарма	<b>Витамин Е</b>
Витамин Е-ацетат	<b>Витамин Е</b>
Витамин С	<b>Аскорбиновая кислота</b>
Витамин С-инъектопас	<b>Аскорбиновая кислота</b>
Витрум витамин Е	<b>Витамин Е</b>
Виферон	<b>Интерферон альфа-2b</b>
Вицеф	<b>Цефгазидим</b>
Вобэнзим	<b>Панкреатин/папаин/бромелаин/трипсин/ химотрипсин/амилаза/липаза/рутозид</b>
<b>Водорода пероксид (II-17, 33)</b>	Оксилизин, Паркон, Пероксид водорода А 35, Пероксид водорода Т 59
Вокадин	<b>Повидон-йод</b>
Волекам	<b>Гидроксиэтилкрахмал</b>
Вольтарен	<b>Диклофенак</b>
Вольтарен Акти	<b>Диклофенак</b>
Вольтарен рапид	<b>Диклофенак</b>
Вольтарен Эмульгель	<b>Диклофенак</b>
Волловен	<b>Гидроксиэтилкрахмал</b>
Вормин	<b>Мебендазол</b>
Вудазидин	<b>Зидовудин</b>
Вэллферон	<b>Интерферон альфа</b>
Габриглобин (Иммуноглобулин человека нор- мальный для внутривенного введения сухой)	<b>Иммуноглобулин человека нормальный</b>
Гайро	<b>Орнидазол</b>
Галавит	<b>Аминодиоксотетрагидрофгалазиндион натрия</b>
Галагран	<b>Гидроксиметилхиноксалиндиоксид/ тримекаин/метилурацил</b>
Галопер	<b>Галоперидол</b>
<b>Галоперидол (II-20)</b>	Апо-Галоперидол, Галопер, Галоперидол, Галоперидол-Акри, Галоперидол-ратиофарм, Галоперидол-Ферейн, Галоперидол деканоат, Галоперидол форте

Галоперидол	Галоперидол
Галоперидол деканоат	Галоперидол
Галоперидол форте	Галоперидол
Галоперидол-Акри	Галоперидол
Галоперидол-ратиофарм	Галоперидол
Галоперидол-Ферейн	Галоперидол
<b>Галотан (II-13)</b>	Наркотан, Фторотан
Гамма Глобулин Хуман раствор 16%	<b>Иммуноглобулин человека нормальный</b>
<b>Ганиреликс (I-5; II-57)</b>	Оргалутран
Гастрацид	<b>Алгедрат/магния гидроксид</b>
Гексален	<b>Алтретамин</b>
<b>Гексаметония бензосульфат (II-20)</b>	Бензогексоний
Гексикон	<b>Хлоргексидин</b>
<b>Гексопреналин (I-10; II-12, 16, 20, 21, 33)</b>	Гинипрал
Гелариум	<b>Зверобоя травы экстракт</b>
<b>Гели, восполняющие влагалищный секрет (II-54)</b>	Монтавит гель
Гельминтокс	<b>Пирантел</b>
Гемзар	<b>Гемцитабин</b>
Гемитон	<b>Клонидин</b>
Гемодез	<b>Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат</b>
Гемодез-Н	<b>Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат</b>
Гемодез-Н-Сендересис	<b>Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат</b>
Гемодез-Н-Синко	<b>Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат</b>
Гемодез-Сендересис	<b>Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат</b>
Гемосан	<b>Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат</b>
Гемофер пролонгатум	<b>Железа сульфат</b>
Гемохес	<b>Гидроксиэтилкрахмал</b>
<b>Гемцитабин (II-56)</b>	Гемзар
Генотропин	<b>Соматропин</b>
<b>Гентамицин (II-16, 17, 26, 29, 30, 35, 55, 63, 64)</b>	Гентамицин, Гентамицин-АКОС, Гентамицин-К, Гентамицин-М.Дж., Гентамицин-Ферейн, Гентамицина сульфат-Дарница, Гентацикол
Гентамицин	<b>Гентамицин</b>
Гентамицина сульфат-Дарница	<b>Гентамицин</b>
Гентамицин-АКОС	<b>Гентамицин</b>

Гентамицин-К	<b>Гентамицин</b>
Гентамицин-М.Дж.	<b>Гентамицин</b>
Гентамицин-Ферейн	<b>Гентамицин</b>
Гентацикол	<b>Гентамицин</b>
Гепарин	<b>Гепарин натрий</b>
Гепарин «Биохеми»	<b>Гепарин натрий</b>
<b>Гепарин натрий (II-17, 21, 33)</b>	Гепарин, Гепарин-натрий Браун, Гепарин-Рихтер, Гепарин-Ферейн, Гепарин «Биохеми», Гепарин натрий, Лиотон 1000
Гепарин натрий	<b>Гепарин натрий</b>
Гепарин-натрий Браун	<b>Гепарин натрий</b>
Гепарин-Рихтер	<b>Гепарин натрий</b>
Гепарин-Ферейн	<b>Гепарин натрий</b>
Гепарсил	<b>Силибинин</b>
Гептрал	<b>Адеметионин</b>
Геримакс Женьшень	<b>Женьшень</b>
Герпевир	<b>Ацикловир</b>
Герперакс	<b>Ацикловир</b>
Герпесин	<b>Ацикловир</b>
<b>Гестонорона капроат (II-56)</b>	Депостат
<b>Гестрион (I-7; II-46, 49, 50, 53, 55)</b>	Неместран
Гефал	<b>Алюминия фосфат</b>
<b>Гидрокортизон (II-24, 27, 34, 36, 41, 42, 66)</b>	Гидрокортизон, Гидрокортизон-АКОС, Гидрокортизон-Пос N, Гидрокортизон-Рихтер, Гидрокортизона ацетат, Гидрокортизона гемисукцинат, Кортеф, Локоид, Солу Кортеф, Сополькорт Н
Гидрокортизон	<b>Гидрокортизон</b>
Гидрокортизона ацетат	<b>Гидрокортизон</b>
Гидрокортизона гемисукцинат	<b>Гидрокортизон</b>
Гидрокортизон-АКОС	<b>Гидрокортизон</b>
Гидрокортизон-Пос N	<b>Гидрокортизон</b>
Гидрокортизон-Рихтер	<b>Гидрокортизон</b>
<b>Гидроксиметилхиноксалиндиоксид/тримеканн/метилурацил (II-17)</b>	Галагран, Диоксиколь
<b>Гидроксипрогестерон**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
<b>Гидроксиэтилкрахмал (II-16, 17, 20, 62, 64, 65, 68)</b>	Волекам, Волювен, Гемохес, Инфукол ГЭК, Рефортан ГЭК, Стабизол ГЭК, ХАЕС-стерил
<b>Гидрохлоротиазид/триамтерен (II-20)</b>	Апо-Триазид, Веро-Триамтезид, Триам-Ко, Триампур композитум, Триамтезид, Триамтел
Гикамтин	<b>Топотекан</b>
Гиналгин	<b>Хлорхинальдол/метронидазол</b>
Гинезол 7	<b>Миконазол</b>
Гинелея	<b>Этинилэстрадиол/гестоден</b>
Гинипрал	<b>Гексопреналин</b>
Гинифорт	<b>Бутоконазол</b>

Гинкго Билоба	<b>Гинкго двулопастного листьев экстракт</b>
<b>Гинкго билоба/гептаминол/троксерутин (II-17)</b>	Гинкор форт
<b>Гинкго двулопастного листьев экстракт (II-36, 37)</b>	Билобил, Билобил форте, Гинкго Билоба, Мемоплант, Ревайтл Гинкго, Танакан
Гинкор форт	<b>Гинкго билоба/гептаминол/троксерутин</b>
Гино-Дактарин	<b>Миконазол</b>
Гино-Певарил	<b>Эконазол</b>
Гино-Тардиферон	<b>Железа сульфат/фолиевая кислота</b>
Гино-травоген овулум	<b>Изоконазол</b>
Гинофорт	<b>Бутоконазол</b>
Гинсана	<b>Женьшень</b>
<b>Гиосцина бутилбромид (II-12, 13)</b>	Бускопан
Гиперикум	<b>Зверобоя травы экстракт</b>
Гистак	<b>Ранитидин</b>
Гистодил	<b>Циметидин</b>
Глиминфор	<b>Метформин</b>
Глиофен	<b>Бендазол</b>
Глиформин	<b>Метформин</b>
<b>Глицин (II-39, 40, 42)</b>	Глицин
Глицин	<b>Глицин</b>
<b>Глутаминовая кислота (II-20, 39, 40)</b>	Глутаминовая кислота, Кальция глютаминат, Эпилаптон
Глутаминовая кислота	<b>Глутаминовая кислота</b>
Глюкоза	<b>Декстроза</b>
Глюкоза ангидридная	<b>Декстроза</b>
Глюкоза Биеффе	<b>Декстроза</b>
Глюкоза моногидрат	<b>Декстроза</b>
Глюкоза-Н.С.	<b>Декстроза</b>
Глюкоза-Сендересис	<b>Декстроза</b>
Глюкоза-Синко	<b>Декстроза</b>
Глюкоза-Э	<b>Декстроза</b>
Глюкофаж	<b>Метформин</b>
<b>Гозерелин (I-4; II-44, 46, 49, 50, 52, 53, 55)</b>	Золадекс
<b>Гонадорелин**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
<b>Гонадотропин хорионический (I-6; II-33, 45, 57)</b>	Гонадотропин хорионический, Прегнил, Хорагон
Гонадотропин хорионический	<b>Гонадотропин хорионический</b>
Гонал-Ф	<b>Фоллитропин альфа</b>
Гордокс	<b>Апротинин</b>
<b>Гормональное ЛС, получаемое из передней доли гипофиза крупного и мелкого рогатого скота (II-17)</b>	Лактин
<b>Грамположительные и грамотрицательные симбионты кишечника в сочетании с ЛС, обеспечивающими кислую среду (II-63)</b>	Хилак форте
Грандим	<b>Дифенгидрамин</b>

Гриппферон	<b>Интерферон альфа</b>
Гутрон	<b>Мидодрин</b>
<b>Дакарбазин (II-32, 56)</b>	Дакарбазин, Дакарбазин-ЛЭНС, Дакарбазин Лахема, Дакарбазин Медак
Дакарбазин	<b>Дакарбазин</b>
Дакарбазин Лахема	<b>Дакарбазин</b>
Дакарбазин Медак	<b>Дакарбазин</b>
Дакарбазин-ЛЭНС	<b>Дакарбазин</b>
Дактарин	<b>Миконазол</b>
<b>Дактиномицин (II-56)</b>	Дактиномицин, Космеген
Дактиномицин	<b>Дактиномицин</b>
Даларгин	<b>Тирозин-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинаина диацетат</b>
Далацин	<b>Клиндамицин</b>
Далацин Ц	<b>Клиндамицин</b>
Далацин Ц фосфат	<b>Клиндамицин</b>
Дализол	<b>Кальция фолинат</b>
<b>Далтепарин натрий (II-17, 33)</b>	Фрагмин
<b>Даназол (I-7; II-41, 46, 49, 50, 53, 55; КФО-А)</b>	Даназол, Веро-Даназол, Дановал, Данол
Даназол	<b>Даназол</b>
Данистол	<b>Верапамил</b>
Дановал	<b>Даназол</b>
Данол	<b>Даназол</b>
Дардум	<b>Цефоперазон</b>
Дафнеджин	<b>Циклопирокс</b>
<b>Двуспиральная РНК лизата дрожжей Saccharomyces cerevisiae (II-55)</b>	Ридостин
Дезаминоокситоцин	<b>Демокситоцин</b>
Дезин 0,2	<b>Хлоргексидин</b>
Дезин 0,5	<b>Хлоргексидин</b>
Дезихэнд	<b>Хлоргексидин</b>
<b>Дезогестрел (КФО-А)</b>	Чарозетта
Дезоксикортикостерон триметилацетат	<b>Дезоксикортон</b>
Дезоксикортикостерона ацетат	<b>Дезоксикортон</b>
<b>Дезоксикортон (II-66)</b>	Дезоксикортикостерон триметилацетат, Дезоксикортикостерона ацетат
Дез-яхонт	<b>Хлоргексидин</b>
Декапептил	<b>Трипторелин</b>
Декапептил депо	<b>Трипторелин</b>
Декарис	<b>Левамизол</b>
Дексавен	<b>Дексаметазон</b>
Дексазон	<b>Дексаметазон</b>
Дексакорт	<b>Дексаметазон</b>
Дексамед	<b>Дексаметазон</b>
<b>Дексаметазон (II-12, 16, 33, 36, 41, 42, 56, 57, 62, 69)</b>	Веро-Дексаметазон, Дексавен, Дексазон, Дексакорт, Дексамед, Дексаметазон,



	Дексаметазон-ЛЭНС, Дексаметазон-Ферейн, Дексаметазон Никомед, Дексаметазона фосфата динатриевая соль, Дексапос, Дексафар, Дексона-Д, Дексона, Детаметазон, Максидекс, Офтан Дексаметазон
Дексаметазон	<b>Дексаметазон</b>
Дексаметазон Никомед	<b>Дексаметазон</b>
Дексаметазона фосфата динатриевая соль	<b>Дексаметазон</b>
Дексаметазон-ЛЭНС	<b>Дексаметазон</b>
Дексаметазон-Ферейн	<b>Дексаметазон</b>
Дексапос	<b>Дексаметазон</b>
Дексафар	<b>Дексаметазон</b>
Дексона	<b>Дексаметазон</b>
Дексона-Д	<b>Дексаметазон</b>
<b>Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000 (II-16, 17, 21, 22, 29, 33)</b>	Реомакродекс, Реополиглюкин
Декстрафер	<b>Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс</b>
<b>Декстроза (II-12, 13, 17, 20, 21, 29, 64, 65, 66, 68)</b>	Глюкоза, Глюкоза-Н.С., Глюкоза-Сендересис, Глюкоза-Синко, Глюкоза-Э, Глюкоза ангидридная, Глюкоза Биеффе, Глюкоза моногидрат, Декстроза, Декстроза моногидрат
Декстроза	<b>Декстроза</b>
Декстроза моногидрат	<b>Декстроза</b>
<b>Демокситоцин (I-9)</b>	Дезаминоокситоцин
Депин-Е	<b>Нифедипин</b>
Депо-Медрол	<b>Метилпреднизолон</b>
Депонит 10	<b>Нитроглицерин</b>
Депо-Провера	<b>Медроксипрогестерон</b>
Депостат	<b>Гестонорона капроат</b>
Депренон	<b>Флуоксетин</b>
Деприм	<b>Зверобоя травы экстракт</b>
Деприм форте	<b>Зверобоя травы экстракт</b>
<b>Депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят (II-20, 21, 33)</b>	Актовегин, Солкосерил
Десферал	<b>Дефероксамин</b>
Детаметазон	<b>Дексаметазон</b>
Детралекс	<b>Диосмин/гесперидин</b>
Детрузитол	<b>Толтеродин</b>
Детский мотрин	<b>Ибупрофен</b>
<b>Дефероксамин (II-22)</b>	Десферал
Дефлегмин	<b>Амброксол</b>
<b>Джозамицин (II-17, 18, 29, 33, 40, 55)</b>	Вильпрафен
<b>Диазепам (II-13, 14, 20, 21, 33, 52, 58, 60, 61)</b>	Апаурин, Валиум Рош, Диазепам, Диазепам-Ратиофарм, Диазепам-Тева, Диазепам Никомед, Калмпоз, Реланиум, Релиум, Седуксен, Сибазон
Диазепам	<b>Диазепам</b>
Диазепам Никомед	<b>Диазепам</b>

Диазепам-Ратиофарм	Диазепам
Диазепам-Тева	Диазепам
Диазолин	Мебгидролин
Диакарб	Ацетазоламид
Диалинт	Мебгидролин
Диане-35	Этинилэстрадиол/ципротерон
Дианормет	Метформин
Дибазол	Бендазол
Дибазол-АКОС	Бендазол
Дибазол-Дарница	Бендазол
Дибазол-Н.С.	Бендазол
Дибазол-УБФ	Бендазол
Дивигель	Эстрадиол
Дивина	Эстрадиол/медроксипрогестерон
Дивисек	Эстрадиол/медроксипрогестерон
Дивитрен	Эстрадиол/медроксипрогестерон
Дигестал	Панкреатин/желчи компоненты/ гемицеллюлаза
Дигестал форте	Панкреатин/желчи компоненты/ гемицеллюлаза
<b>Дигоксин (II-62, 69)</b>	Дигоксин, Дилакор
Дигоксин	Дигоксин
<b>Дидрогестерон (I-2; II-33, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 52, 53, 55, 57)</b>	Дюфастон
Диклобене	Диклофенак
Диклоберл № 75	Диклофенак
Дикловит	Диклофенак
Диклоген	Диклофенак
Дикломакс	Диклофенак
Дикломакс-25	Диклофенак
Дикломакс-50	Диклофенак
Диклонак	Диклофенак
Диклонат II	Диклофенак
Диклонат II ретард 100	Диклофенак
Диклоран	Диклофенак
Диклоран СР	Диклофенак
Дикло-Ф	Диклофенак
<b>Диклофенак (II-35, 38, 43, 49, 52, 53, 54)</b>	Алмирал, Апо-Дикло, Артрозан, Веро-Диклофенак, Вольтарен, Вольтарен Акти, Вольтарен рапид, Вольтарен Эмульгель, Дикло-Ф, Диклобене, Диклоберл № 75, Дикловит, Диклоген, Дикломакс-25, Дикломакс-50, Дикломакс, Диклонак, Диклонат II, Диклонат II ретард 100, Диклоран, Диклоран СР, Диклофенак, Диклофенак-АКОС, Диклофенак-Акри, Диклофенак-Акри ретард, Диклофенак-Альтфарм, Диклофенак-МФФ, Диклофенак-Н.С.,

	Диклофенак-Ратиофарм, Диклофенак-Тева, Диклофенак-ФПО, Диклофенак натрий, Диклофенак ретард, Диклофенак Штада, Диклофенакол, Наклоф, Наклофен, Наклофен Дуо, Натрия диклофенак, Неодол, Ортофен, Ортофер, Раптен рапид, Ревмавек, Фелоран, Фламерил, Фламерил К, Фламерил Ретард, Этифенак, Юмеран
Диклофенак	<b>Диклофенак</b>
Диклофенак натрий	<b>Диклофенак</b>
Диклофенак ретард	<b>Диклофенак</b>
Диклофенак Штада	<b>Диклофенак</b>
Диклофенак-АКОС	<b>Диклофенак</b>
Диклофенак-Акри	<b>Диклофенак</b>
Диклофенак-Акри ретард	<b>Диклофенак</b>
Диклофенак-Альтфарм	<b>Диклофенак</b>
Диклофенак-МФФ	<b>Диклофенак</b>
Диклофенак-Н.С.	<b>Диклофенак</b>
Диклофенакол	<b>Диклофенак</b>
Диклофенак-Ратиофарм	<b>Диклофенак</b>
Диклофенак-Тева	<b>Диклофенак</b>
Диклофенак-ФПО	<b>Диклофенак</b>
Дилакор	<b>Дигоксин</b>
Димедрол	<b>Дифенгидрамин</b>
Димедрол-Рос	<b>Дифенгидрамин</b>
Димедрол-УВИ	<b>Дифенгидрамин</b>
Димедрол-УФБ	<b>Дифенгидрамин</b>
Динексан А	<b>Лидокаин</b>
<b>Динопрост (I-9; II-12, 13, 16)</b>	Простин F2 альфа, Энзапрост-Ф
<b>Динопростон (I-9; II-12, 13)</b>	Препидил, Простенон, Простенонгель, Простин E2
Диоксацин	<b>Оксалиновая кислота</b>
Диоксиколь	<b>Гидроксиметилхиноксалиндиоксид/ тримекаин/метилурацил</b>
<b>Диосмин/гесперидин (II-17)</b>	Детралекс
Дип Рилиф	<b>Ибупрофен</b>
<b>Дипиридамол (II-17, 20, 21, 33)</b>	Веро-Дипиридамол, Курантил, Персантин
Дипразин	<b>Прометазин</b>
<b>Дистигмина бромид (II-54)</b>	Убретид
<b>Дифенгидрамин (II-13, 17, 29, 56)</b>	Грандим, Димедрол, Димедрол-Рос, Димедрол-УФБ, Димедрол-УВИ, Псило-бальзам
Дифенин	<b>Фенитоин</b>
Диферелин	<b>Трипторелин</b>
Дифлазон	<b>Флуконазол</b>
Дифлюокан	<b>Флуконазол</b>
Дициллин-3	<b>Бензатина бензилпенициллин/ бензилпенициллин прокаина/ бензилпенициллин</b>

Дициллин-5	<b>Бензатина бензилпенициллин/ бензилпенициллин прокаина</b>
Дицинон	<b>Этамзилат</b>
Диэтаноламина фузидат	<b>Фузидовая кислота</b>
<b>Добутамин (II-62, 65, 66)</b>	Добутамин ГЕКСАЛ, Добутамин Лахема 250, Добутамин Солвей, Добутамин-Гриндекс, Добутрекс
Добутамин ГЕКСАЛ	<b>Добутамин</b>
Добутамин Лахема 250	<b>Добутамин</b>
Добутамин Солвей	<b>Добутамин</b>
Добутамин-Гриндекс	<b>Добутамин</b>
Добутрекс	<b>Добутамин</b>
Доксал	<b>Доксициклин</b>
Доксидар	<b>Доксициклин</b>
Доксициклин	<b>Доксициклин</b>
<b>Доксициклин (II-34, 35, 55, 57; КФО-А)</b>	Апо-Докси, Вибрамицин, Доксал, Доксидар, Доксициклин, Доксициклин-АКОС, Доксициклин Штада, Доксициклина гидрохлорид, Медомицин, Юнидокс Солютаб
Доксициклин Штада	<b>Доксициклин</b>
Доксициклина гидрохлорид	<b>Доксициклин</b>
Доксициклин-АКОС	<b>Доксициклин</b>
Доксолем	<b>Доксорубицин</b>
Доксорубифер	<b>Доксорубицин</b>
<b>Доксорубицин (II-32, 56)</b>	Адрибластин, Доксолем, Доксорубифер, Доксорубицин, Доксорубицин-ЛЭНС, Доксорубицин-Тева, Доксорубицин-Ферейн, Доксорубицин-Эбеве, Доксорубицина гидрохлорид, Растоцин
Доксорубицин	<b>Доксорубицин</b>
Доксорубицина гидрохлорид	<b>Доксорубицин</b>
Доксорубицин-ЛЭНС	<b>Доксорубицин</b>
Доксорубицин-Тева	<b>Доксорубицин</b>
Доксорубицин-Ферейн	<b>Доксорубицин</b>
Доксорубицин-Эбеве	<b>Доксорубицин</b>
Долгит крем	<b>Ибупрофен</b>
<b>Домперидон (II-64)</b>	Домперидон, Мотилак, Мотилиум, Мотониум, Пассажикс
Домперидон	<b>Домперидон</b>
<b>Допамин (II-62, 65, 66)</b>	Допамин Солвей 200, Допамин Солвей 50, Допамина гидрохлорид, Допмин, Дофамин, Дофамин-Дарница, Дофамин Н.С., Дофамин-Ферейн
Допамин Солвей 200	<b>Допамин</b>
Допамин Солвей 50	<b>Допамин</b>
Допамина гидрохлорид	<b>Допамин</b>
Допегит	<b>Метилдопа</b>
Допмин	<b>Допамин</b>

Доппельгерц Витамин Е форте	<b>Витамин Е</b>
Доппельгерц Женьшень	<b>Женьшень</b>
Достинекс	<b>Каберголин</b>
Дофамин	<b>Дофамин</b>
Дофамин Н.С.	<b>Дофамин</b>
Дофамин-Дарница	<b>Дофамин</b>
Дофамин-Ферейн	<b>Дофамин</b>
<b>Доцетаксел (II-56)</b>	Таксотер
Дриптан	<b>Оксибутинин</b>
Дроверин	<b>Дротаверин</b>
<b>Дроперидол (II-13, 20, 21)</b>	Дроперидол
Дроперидол	<b>Дроперидол</b>
<b>Дротаверин (II-12, 13, 16, 17, 20, 21, 23, 30, 31, 33)</b>	Беспа, Веро-Дротаверин, Дроверин, Дротаверин, Дротаверин-АКОС, Дротаверин-КМП, Дротаверин-МИК, Дротаверин-Н.С., Дротаверин-СТИ, Дротаверин-УБФ, Дротаверин-ФПО, Дротаверин МС, Дротаверин форте, Дротаверина гидрохлорид, Но-шпа, Но-шпа форте, Нош-Бра, Спазмол, Спазоверин, Спаковин
Дротаверин	<b>Дротаверин</b>
Дротаверин МС	<b>Дротаверин</b>
Дротаверин форте	<b>Дротаверин</b>
Дротаверина гидрохлорид	<b>Дротаверин</b>
Дротаверин-АКОС	<b>Дротаверин</b>
Дротаверин-КМП	<b>Дротаверин</b>
Дротаверин-МИК	<b>Дротаверин</b>
Дротаверин-Н.С.	<b>Дротаверин</b>
Дротаверин-СТИ	<b>Дротаверин</b>
Дротаверин-УБФ	<b>Дротаверин</b>
Дротаверин-ФПО	<b>Дротаверин</b>
<b>Дуба кора (II-34)</b>	Кора дуба
Дюфалак	<b>Лактулоза</b>
Дюфастон	<b>Дидрогестерон</b>
Жанин	<b>Этинилэстрадиол/диеногест</b>
<b>Железа (III) гидроксид полимальтозат (II-15, 16, 22, 31)</b>	Мальтофер, Феррум Лек
<b>Железа (III) гидроксид полимальтозат/фолиевая кислота (II-31)</b>	Мальтофер Фол
<b>Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (II-31)</b>	Венофер, Декстрафер
<b>Железа глюконат/меди глюконат/марганца глюконат (II-15, 16, 22, 31, 40)</b>	Тотема
Железа закисного лактат	<b>Железа лактат</b>
Железа закисного сульфат	<b>Железа сульфат</b>
<b>Железа лактат (II-31)</b>	Железа закисного лактат, Железа лактат
Железа лактат	<b>Железа лактат</b>

<b>Железа протеин сукцилат (II-22)</b>	Ферлатум
<b>Железа сульфат (II-22, 31)</b>	Гемофер пролонгатум, Железа закисного сульфат, Ферроградумет
<b>Железа сульфат/аскорбиновая кислота (II-15, 16, 22, 31, 40)</b>	Сорбифер дурулес, Тардиферон, Ферроплекс
<b>Железа сульфат/фолиевая кислота (II-15, 16, 22, 31)</b>	Гино-Тардиферон
<b>Железа сульфат/фолиевая кислота/цианокобаламин/аскорбиновая кислота (II-15, 16, 22, 31)</b>	Ферро-Фольгамма
<b>Железа фумарат (II-31)</b>	Хеферол
<b>Железа фумарат/фолиевая кислота (II-31)</b>	Ферретаб комп
<b>Женьшень (II-18, 34, 38)</b>	Биоженьшень, Геримакс Женьшень, Гинсана, Дошпельгерц Женьшень, Женьшеня настойка, Панаксел
Женьшеня настойка	<b>Женьшень</b>
Задитен	<b>Кетотифен</b>
Заноцин	<b>Офлоксацин</b>
Заноцин ОД	<b>Офлоксацин</b>
Зантак	<b>Ранитидин</b>
Зангин	<b>Ранитидин</b>
<b>Зафирлукаст (II-38)</b>	Аколат
<b>Зверобоя травы экстракт (II-52)</b>	Гелариум, Гиперикум, Деприм, Деприм форте, Зверобоя экстракт, Негрустин, Новоиманин
Зверобоя экстракт	<b>Зверобоя травы экстракт</b>
Зексат Метотрексат	<b>Метотрексат</b>
Зептол	<b>Карбамазепин</b>
Зетифен	<b>Кетотифен</b>
Зетсил	<b>Ампициллин</b>
Зеффикс	<b>Ламивудин</b>
<b>Зидовудин (II-19)</b>	Азидотимидин, Азидотимидин (Тимазид), Вудазидин, Зидовудин, Зидовудин-Ферейн, Ретровир, Тимазид, Тимазид (Азидотимидин)
Зидовудин	<b>Зидовудин</b>
Зидовудин-Ферейн	<b>Зидовудин</b>
Зинацеф	<b>Цефуросксим</b>
Зиннат	<b>Цефуросксим</b>
Зитазониум	<b>Тамоксифен</b>
Зитролид	<b>Азитромицин</b>
Зитроцин	<b>Азитромицин</b>
Зи-фактор	<b>Азитромицин</b>
Зовиракс	<b>Ацикловир</b>
Золадекс	<b>Гозерелин</b>
<b>Золедронат (I-11)</b>	Зомета
Золин	<b>Цефазолин</b>
Золмиг	<b>Золмитриптан</b>
<b>Золмитриптан (II-52)</b>	Золмиг

Золофт	<b>Сертралин</b>
Золфин	<b>Цефазолин</b>
Зомета	<b>Золедронат</b>
Зоран	<b>Ранитидин</b>
И.Г. Вена Н.И.В.	<b>Иммуноглобулин человека нормальный</b>
<b>Ибандроновая кислота (I-11)</b>	Бондронат
Ибуклин	<b>Ибупрофен</b>
<b>Ибупрофен (II-52, 53, 54)</b>	Адвил, Болинет, Болинет Лингвал, Бонифен, Брустан, Бруфен ретард, Бурана, Детский мотрин, Дип Рилиф, Долгит крем, Ибуклин, Ибупрофен, Ибупрофен Никомед, Ибупрофен-АКОС, Ибупрофен-Н.С., Ибупрофен-Тева, Ибупрофен-Хемофарм, Ибутоп гель, Ибуфен, Новиган, Нурофен, Нурофен для детей, Нурофен плюс, Нурофен Стопколд, Нурофен УльтраКап, Солпафлекс
Ибупрофен	<b>Ибупрофен</b>
Ибупрофен Никомед	<b>Ибупрофен</b>
<b>Ибупрофен/пирофенон/ фенпивиериния бромид (II-44)</b>	Новиган
Ибупрофен-АКОС	<b>Ибупрофен</b>
Ибупрофен-Н.С.	<b>Ибупрофен</b>
Ибупрофен-Тева	<b>Ибупрофен</b>
Ибупрофен-Хемофарм	<b>Ибупрофен</b>
Ибутоп гель	<b>Ибупрофен</b>
Ибуфен	<b>Ибупрофен</b>
<b>Изоконазол (II-18, 55, 67)</b>	Гино-травоген овулум, Травоген
Изоптин	<b>Верапамил</b>
<b>Изотонический р-р натрия хлорида/ кальция хлорида/однозамещенного натрия/глюкозы (II-68)</b>	Раствор Рингера—Локка
Имбиогам	<b>Иммуноглобулин человека нормальный</b>
Имекс	<b>Тетрациклин</b>
Имидил	<b>Клотримазол</b>
Имизин	<b>Имипрамин</b>
<b>Имипенем*</b>	В РФ не зарегистрирован
<b>Имипенем/циластатин (II-17, 20, 26, 29, 30, 35, 57)</b>	Тиенам
<b>Имипрамин (II-58)</b>	Имизин, Мелипрамин
Иммуновенин	<b>Иммуноглобулин человека нормальный</b>
<b>Иммуноглобулин против цитомегаловируса (II-63)</b>	Цитотект
<b>Иммуноглобулин человека нормальный (II-18, 20, 21, 27, 33, 64, 68)</b>	Габриглобин (Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения сухой), Гамма Глобулин Хуман раствор 16%, И.Г. Вена Н.И.В., Имбиогам, Иммуновенин, Иммуноглобулин человека нормальный, Интраглобин, Октагам, Сандоглобулин, Хумаглобин

Иммуноглобулин человека нормальный	<b>Иммуноглобулин человека нормальный</b>
<b>Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+Ig] (II-33)</b>	Пентаглобин
Иммуномакс	<b>Кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000—40 000 кД</b>
Имунофан	<b>Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин</b>
Имуспорин	<b>Циклоспорин</b>
Ингипрол	<b>Апротинин</b>
Ингитрил	<b>Апротинин</b>
Индивина	<b>Эстрадиол/медроксипрогестерон</b>
Индобене	<b>Индометацин</b>
Индовис ЕС	<b>Индометацин</b>
<b>Индометацин (II-12, 33, 35, 43, 52, 53, 54, 62)</b>	Апо-Индометацин, Веро-Индометацин, Индобене, Индовис ЕС, Индометацин-Акри, Индометацин-Биосинтез, Индометацин-Ратиофарм, Индометацин, Индометацин 100 Берлин-Хеми, Индометацин Врамед, Индометацин Севтополис, Индометацин Софарма, Индомин, Индопан, Индотард, Метиндол, Метиндол ретард
Индометацин	<b>Индометацин</b>
Индометацин 100 Берлин-Хеми	<b>Индометацин</b>
Индометацин Врамед	<b>Индометацин</b>
Индометацин Севтополис	<b>Индометацин</b>
Индометацин Софарма	<b>Индометацин</b>
Индометацин-Акри	<b>Индометацин</b>
Индометацин-Биосинтез	<b>Индометацин</b>
Индометацин-Ратиофарм	<b>Индометацин</b>
Индомин	<b>Индометацин</b>
Индопан	<b>Индометацин</b>
Индотард	<b>Индометацин</b>
<b>Инозин (II-20, 33, 57)</b>	Веро-Рибоксин, Инозин, Рибоксин, Рибоксин-ЛекТ, Рибоксин-ПНТИА, Рибоксин-УВИ, Рибонозин
Инозин	<b>Инозин</b>
Инстиллагель	<b>Хлоргексидин/лидокаин</b>
Инсулин генно-инженерный человеческий	<b>Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)</b>
<b>Инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический) (II-28)</b>	Биогулин 30/70 У-100, Биогулин 70/30, Микстард 30 НМ Пенфилл, Хумодар К25, Хумулин М3
<b>Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) (II-28)</b>	Актрапид НМ, Актрапид НМ Пенфилл, Биосулин Р, Инсулин генно-инженерный человеческий, Инсуман Рапид ГТ, Инсуран Р, Рекомбинантный человеческий инсулин, Ринсулин Р, Хумулин Регуляр
Инсулин человека	<b>Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)</b>
Инсулин человеческий	<b>Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)</b>



<b>Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный) (II-28)</b>	Биосулин Н, Инсуман Базал ГТ, Инсуран НПХ, Протафан НМ, Протафан НМ Пенфилл, Ринсулин НПХ, Хумулин НПХ
Инсуман Базал ГТ	<b>Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)</b>
Инсуман Рапид ГТ	<b>Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)</b>
Инсуран НПХ	<b>Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)</b>
Инсуран Р	<b>Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)</b>
Интаксел	<b>Паклитаксел</b>
Интал	<b>Кромоглициевая кислота</b>
Интерлок	<b>Интерферон альфа</b>
<b>Интерферон альфа (II-55)</b>	Альфаферон, Вэллферон, Гриппферон, Интерлок, Интерферон человеческий лейкоцитарный, Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 (полуфабрикат), Лейкинферон, Локферон, Свеферон
Интерферон альфа-2 рекомбинантный человеческий	<b>Интерферон альфа-2b</b>
<b>Интерферон альфа-2b (II-18, 33, 34, 55, 63)</b>	Интерферон альфа-2 рекомбинантный человеческий, Виферон, Интрон А, Реальдирон, Эберон альфа Р
Интерферон человеческий лейкоцитарный	<b>Интерферон альфа</b>
Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 (полуфабрикат)	<b>Интерферон альфа</b>
Интраглобин	<b>Иммуноглобулин человека нормальный</b>
Интразолин	<b>Цефазолин</b>
Интрон А	<b>Интерферон альфа-2b</b>
Инфукол ГЭК	<b>Гидроксиэтилкрахмал</b>
Инцидин экстра Н	<b>Бензалкония хлорид</b>
Ипентал	<b>Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза</b>
Иправент	<b>Ипратропия бромид</b>
<b>Ипратропия бромид (II-25)</b>	Атровент, Атровент Н, Иправент
<b>Иринотекан (II-56)</b>	Иринотекана гидрохлорида тригидрат, Иритен, Кампто
Иринотекана гидрохлорида тригидрат	<b>Иринотекан</b>
Иритен	<b>Иринотекан</b>
Ирифрин	<b>Фенилэфрин</b>
Ирунин	<b>Итраконазол</b>
Итразол	<b>Итраконазол</b>
<b>Итраконазол (II-35, 55, 57)</b>	Ирунин, Итразол, Итраконазол, Итрамикол, Орунгал, Орунгамин, Орунит, Румикоз
Итраконазол	<b>Итраконазол</b>
Итрамикол	<b>Итраконазол</b>
Ифенек	<b>Эконазол</b>
Ифизол	<b>Цефазолин</b>

Ифирал	<b>Кромоглициевая кислота</b>
Ифицеф	<b>Цефтриаксон</b>
Ифиципро	<b>Ципрофлоксацин</b>
<b>Ифосфамид (II-56)</b>	Веро-Ифосфамид, Ифосфамид-ЛЭНС, Ифосфамид стерильный, Холосан
Ифосфамид стерильный	<b>Ифосфамид</b>
Ифосфамид-ЛЭНС	<b>Ифосфамид</b>
Йенамазол 100	<b>Клотримазол</b>
Йодид 100	<b>Калия йодид</b>
Йодид 200	<b>Калия йодид</b>
Йодовидон	<b>Повидон-йод</b>
Йодоксид	<b>Повидон-йод</b>
Йодостин	<b>Калия йодид</b>
Йодофлекс	<b>Повидон-йод</b>
<b>Каберголин (I-8; II-17, 36, 42, 45, 47, 52)</b>	Достинекс
Каверил	<b>Верапамил</b>
Кавинтон	<b>Винпоцетин</b>
Кавинтон Форте	<b>Винпоцетин</b>
Калий-нормин	<b>Калия хлорид</b>
Калипоз пролонгатум	<b>Калия хлорид</b>
Калия D,L-гидроаспарагинат	<b>Калия аспарагинат</b>
<b>Калия аспарагинат (II-20)</b>	Калия D,L-гидроаспарагинат, Калия аспарагинат
Калия аспарагинат	<b>Калия аспарагинат</b>
<b>Калия йодид (II-24, 36)</b>	Йодид 100, Йодид 200, Йодостин, Калия йодид 200 Берлин-Хеми
Калия йодид 200 Берлин-Хеми	<b>Калия йодид</b>
Калия оротат	<b>Оротовая кислота</b>
<b>Калия хлорид (II-20, 62)</b>	Калий-нормин, Калипоз пролонгатум, Калия хлорид
Калия хлорид	<b>Калия хлорид</b>
Калмпоуз	<b>Диазепам</b>
Калчек	<b>Амлодипин</b>
Кальпримум	<b>Кальция карбонат</b>
Кальцигارد Ретард	<b>Нифедипин</b>
<b>Кальцитонин (II-51)</b>	Кальцитонин, Кальцитонин-депо, Кальцитрин, Миакальцик
Кальцитонин	<b>Кальцитонин</b>
Кальцитонин-депо	<b>Кальцитонин</b>
Кальцитрин	<b>Кальцитонин</b>
<b>Кальцитриол (II-51)</b>	Остеотриол, Рокальтрол, Силкис
Кальциумфолинат-Эбеве	<b>Кальция фолинат</b>
Кальция D-пантотенат	<b>Кальция пантотенат</b>
<b>Кальция глюконат (II-13, 16, 66)</b>	Кальция глюконат-Н.С.
Кальция глюконат-Н.С.	<b>Кальция глюконат</b>
Кальция глютаминат	<b>Глутаминовая кислота</b>

<b>Кальция карбонат (II-23, 51)</b>	Аддитива кальций, Витакальцин, Кальпримум, Кальция карбонат осажденный
Кальция карбонат осажденный	<b>Кальция карбонат</b>
<b>Кальция карбонат/магния карбонат (II-23)</b>	Ренни
<b>Кальция пантотенат (II-21, 33, 57; КФО-Б)</b>	Кальция D-пантотенат
<b>Кальция фолинат (II-56)</b>	Дализол, Кальциумфолинат-Эбеве, Кальция фолинат, Лейковорин, Лейковорин-ЛЭНС, Лейковорин-Тева, Лейковорин Лахема
Кальция фолинат	<b>Кальция фолинат</b>
<b>Кальция хлорид (II-13, 40)</b>	Кальция хлорид кристаллический
Кальция хлорид кристаллический	<b>Кальция хлорид</b>
Кампто	<b>Иринотекан</b>
Кандибене	<b>Клотримазол</b>
Кандид	<b>Клотримазол</b>
Кандид В6	<b>Клотримазол</b>
Кандизол	<b>Клотримазол</b>
Канестен	<b>Клотримазол</b>
Канизон	<b>Клотримазол</b>
Капли Бронховерн	<b>Амброксол</b>
Карбактин	<b>Активированный уголь</b>
Карбалепсин ретард	<b>Карбамазепин</b>
<b>Карбамазепин (II-36, 37, 38, 39, 40, 42, 57)</b>	Актинервал, Апо-Карбамазепин, Зептол, Карбалепсин ретард, Карбамазепин, Карбамазепин-Акри, Карбамазепин-Тева, Карбамазепин Никомед, Карзепин-200, Мазепин, Тегретол, Тегретол ЦР, Тимонил, Финзепин, Финлепсин, Финлепсин ретард
Карбамазепин	<b>Карбамазепин</b>
Карбамазепин Никомед	<b>Карбамазепин</b>
Карбамазепин-Акри	<b>Карбамазепин</b>
Карбамазепин-Тева	<b>Карбамазепин</b>
<b>Карбенициллин (II-29, 30, 33, 63)</b>	Карбенициллина динатриевая соль
Карбенициллина динатриевая соль	<b>Карбенициллин</b>
<b>Карболовая кислота/трикрезол (II-55)</b>	Ферезол
Карболонг	<b>Активированный уголь</b>
Карбопект	<b>Активированный уголь</b>
<b>Карбоплатин (II-56)</b>	Бластокарб, Карбоплатин, Карбоплатин-ЛЭНС, Карбоплатин-Тева, Карбоплатин-Эбеве, Кемокарб, Параплатин, Циклоплатин
Карбоплатин	<b>Карбоплатин</b>
Карбоплатин-ЛЭНС	<b>Карбоплатин</b>
Карбоплатин-Тева	<b>Карбоплатин</b>
Карбоплатин-Эбеве	<b>Карбоплатин</b>
Кардилопин	<b>Амлодипин</b>
Карзепин-200	<b>Карбамазепин</b>
Карсил	<b>Силибинин</b>
Катацел	<b>Бензалкония хлорид</b>

Катеджель с лидокаином	<b>Хлоргексидин/лидокаин</b>
Катенол	<b>Атенолол</b>
Катризол	<b>Клотримазол</b>
Кверцетин	<b>3,5,7,3'4'-Пентаоксифлавоп</b>
Квинтор	<b>Ципрофлоксацип</b>
Квинтор-250	<b>Ципрофлоксацип</b>
Квинтор-500	<b>Ципрофлоксацип</b>
Кемокарб	<b>Карбоплатин</b>
Кемоплат	<b>Цисплатин</b>
Кеналог	<b>Триамцинолон</b>
Кеналог 40	<b>Триамцинолон</b>
<b>Кетоконазол (II-18, 34, 40, 55, 67)</b>	Бризорал, Ветозорал, Кетоконазол-ФПО, Ливарол, Микозорал, Низорал, Оропазол, Перхотал
Кетоконазол-ФПО	<b>Кетоконазол</b>
<b>Кетопрофен (II-53)</b>	Артрозилеп, Быструмгель, Кетопрофен-Врамед, Кнавоп ОКИ, Фастум гель, Феброфид, Флексеп
Кетопрофен-Врамед	<b>Кетопрофен</b>
<b>Кетотифен (II-17, 29, 35)</b>	Айрифен, Астафен, Задитен, Зетифен, Кетотифен Штада, Кетотифена фуларат, Привент
Кетотифен Штада	<b>Кетотифен</b>
Кетотифена фуларат	<b>Кетотифен</b>
Кетоцеф	<b>Цефуросип</b>
Кефадип	<b>Цефтазидип</b>
Кефзол	<b>Цефазолип</b>
Кирип	<b>Спектипипоцип</b>
<b>Кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000—40 000 кД (II-55)</b>	Ипмуномакс
Клабакс	<b>Кларитроцип</b>
Клавористип	<b>Лоратадип</b>
Клаллергип	<b>Лоратадип</b>
Кларбакт	<b>Кларитроцип</b>
Кларготип	<b>Лоратадип</b>
Кларидол	<b>Лоратадип</b>
Кларисепс	<b>Лоратадип</b>
Кларитип	<b>Лоратадип</b>
<b>Кларитроцип (II-35, 55)</b>	Биноклар, Веро-Кларитроцип, Клабакс, Кларбакт, Кларипип, Клацид, Клацид СР, Клерипед, Фромилид
Кларифер	<b>Лоратадип</b>
Кларипип	<b>Кларитроцип</b>
Кларотадип	<b>Лоратадип</b>
Кларфаст	<b>Лоратадип</b>
Клафоран	<b>Цефотаксип</b>
Клацид	<b>Кларитроцип</b>
Клацид СР	<b>Кларитроцип</b>

Клексан	<b>Эноксапарин натрий</b>
<b>Клемастин (II-20, 34, 35)</b>	Бравегил, Клемастина фумарат, Ривтагил, Тавегил
Клемастина фумарат	<b>Клемастин</b>
Клеримед	<b>Кларитромицин</b>
Клиане	<b>Эстрадиол/норэтистерон</b>
Климара	<b>Эстрадиол</b>
Климен	<b>Эстрадиол/ципротерон</b>
Климодиен	<b>Эстрадиол/диеногест</b>
Климонорм	<b>Эстрадиол/левоноргестрел</b>
<b>Клиндамицин (II-17, 34, 35, 50, 55)</b>	Далацин, Далацин Ц, Далацин Ц фосфат, Клиндамицин, Клиндамицина фосфат, Клиндафер, Клиндацин
Клиндамицин	<b>Клиндамицин</b>
Клиндамицина фосфат	<b>Клиндамицин</b>
Клиндафер	<b>Клиндамицин</b>
Клиндацин	<b>Клиндамицин</b>
Клиогест	<b>Эстрадиол/норэтистерон</b>
Клион	<b>Метронидазол</b>
Клион-Д 100	<b>Метронидазол/миконазол</b>
<b>Клодроновая кислота (I-11)</b>	Бонифос
Кломазол	<b>Клотримазол</b>
<b>Кломипрамин (II-58)</b>	Анафранил, Кломипрамин, Клофранил
Кломипрамин	<b>Кломипрамин</b>
<b>Кломифен (I-3; II-45, 57)</b>	Кломифена цитрат, Клостилбегит
Кломифена цитрат	<b>Кломифен</b>
<b>Клоназепам (II-52, 61)</b>	Клоназепам, Ривотрил
Клоназепам	<b>Клоназепам</b>
<b>Клонидин (II-20, 31, 39)</b>	Гемитон, Клофелин
Клостилбегит	<b>Кломифен</b>
<b>Клотримазол (II-18, 33, 55, 67)</b>	Амиклон, Антифунгол, Имидил, Йенамазол 100, Кандибене, Кандид, Кандид В6, Кандизол, Канестен, Канизон, Катризол, Кломазол, Клотримазол-Акри, Клотримафарм, Менстан, Фактодин
Клотримазол-Акри	<b>Клотримазол</b>
Клотримафарм	<b>Клотримазол</b>
Клофелин	<b>Клонидин</b>
Клофранил	<b>Кломипрамин</b>
Кнавон ОКИ	<b>Кетопрофен</b>
Коаксил	<b>Тианептин</b>
Когитум	<b>Ацетиламиноянтарная кислота</b>
<b>Кокарбоксилаза (II-12, 13, 20, 21, 33, 57)</b>	Кокарбоксилаза, Кокарбоксилаза-Ферейн, Кокарбоксилазы гидрохлорид
Кокарбоксилаза	<b>Кокарбоксилаза</b>
Кокарбоксилаза-Ферейн	<b>Кокарбоксилаза</b>

Кокарбоксилазы гидрохлорид	<b>Кокарбоксилаза</b>
<b>Колекальциферол (II-51; КФО-Б)</b>	Аквадетрим, Вигантол, Видеин 3, Холекальциферокапс
<b>Колфосцерила пальмитат (II-67)</b>	Экзосурф для новорожденных
<b>Комбинация синтетических производных фталгидрозида (II-55)</b>	Тамерит
<b>Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения (II-38, 39)</b>	Мастодион
Компливит «Мама»	<b>Поливитаминовые комплексы</b>
Кондилин	<b>Подофиллотоксин</b>
Консупрен	<b>Циклоспорин</b>
Контрикал 10 000	<b>Апротинин</b>
Кора дуба	<b>Дуба кора</b>
Корвадил	<b>Амлодипин</b>
Кордафен	<b>Нифедипин</b>
Кордафлекс	<b>Нифедипин</b>
Кордипин	<b>Нифедипин</b>
Кордипин ХЛ	<b>Нифедипин</b>
Кордипин ретард	<b>Нифедипин</b>
Коринфар	<b>Нифедипин</b>
Коринфар ретард	<b>Нифедипин</b>
Кормагnezин	<b>Магния сульфат</b>
Корнам	<b>Теразозин</b>
Кортеф	<b>Гидрокортизон</b>
<b>Кортизон (II-66)</b>	Кортизон, Кортизона ацетат
Кортизон	<b>Кортизон</b>
Кортизона ацетат	<b>Кортизон</b>
Космеген	<b>Дактиномицин</b>
Красгемодез	<b>Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат</b>
Красгемодез 8000	<b>Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат</b>
Креон	<b>Панкреатин</b>
КромоГЕКСАЛ	<b>Кромоглициевая кислота</b>
Кромоглин	<b>Кромоглициевая кислота</b>
<b>Кромоглициевая кислота (II-25)</b>	Интал, Кромосол, Стадаглицин, Ифирал, Кузикром, Хай-Кром, КромоГЕКСАЛ, Лекролин, Кромоглин, Налкром
Кромосол	<b>Кромоглициевая кислота</b>
Ксанакс	<b>Алпразолам</b>
Ксанакс ретард	<b>Алпразолам</b>
<b>Ксантинола никотинат (II-17, 20, 21)</b>	Ксантинола никотинат-УБФ, Ксантинола никотинат-Н.С., Ксатинат
Ксантинола никотинат-Н.С.	<b>Ксантинола никотинат</b>
Ксантинола никотинат-УБФ	<b>Ксантинола никотинат</b>

Ксатинат	<b>Ксантинола никотинат</b>
Ксеникал	<b>Орлистат</b>
Ксидифон	<b>Этидронат натрия</b>
Ксикаин	<b>Лидокаин</b>
Ксилодонт	<b>Лидокаин</b>
Кузикром	<b>Кромоглициевая кислота</b>
Курам	<b>Амоксициллин/клавуланат</b>
Курантил	<b>Дипиридамол</b>
Куросульф	<b>Порактант альфа</b>
Кутивейт	<b>Флутиказон</b>
Ладивин	<b>Ламивудин</b>
Лазикс	<b>Фуросемид</b>
Лазолван	<b>Амброксол</b>
Лайна-био	<b>Бензалкония хлорид</b>
Лактин	<b>Гормональное ЛС, получаемое из передней доли гипофиза крупного и мелкого рогатого скота</b>
<b>Лактобактерии ацидофильные (II-18, 34, 55, 63, 64)</b>	Ацилакт, Биобактон сухой, Лактобактерии ацидофильные сухие, Лактобактерин
Лактобактерии ацидофильные сухие	<b>Лактобактерии ацидофильные</b>
Лактобактерин	<b>Лактобактерии ацидофильные</b>
<b>Лактулоза (II-23)</b>	Дюфалак, Лактулоза Поли, Нормазе, Порталак
Лактулоза Поли	<b>Лактулоза</b>
<b>Ламивудин (II-19)</b>	Зеффикс, Ладивин, Эпивир ТриТиСи
Ламиктал	<b>Ламотриджин</b>
Ламитор	<b>Ламотриджин</b>
<b>Ламотриджин (II-42)</b>	Веро-Ламотриджин, Ламиктал, Ламитор
Ластет	<b>Этопозид</b>
Лахема	<b>Метотрексат</b>
<b>Левамизол (II-34)</b>	Декарис, Левамизола гидрохлорид
Левамизола гидрохлорид	<b>Левамизол</b>
Левовинизоль	<b>Хлорамфеникол</b>
Левомецетин	<b>Хлорамфеникол</b>
Левомецетина натрия сукцинат	<b>Хлорамфеникол</b>
Левомецетина стеарат	<b>Хлорамфеникол</b>
Левомецетина сукцинат растворимый	<b>Хлорамфеникол</b>
Левомецетин-АКОС	<b>Хлорамфеникол</b>
Левомецетин-Акри линимент	<b>Хлорамфеникол</b>
Левомецетин-КМП	<b>Хлорамфеникол</b>
Левомецетин-Русфар	<b>Хлорамфеникол</b>
Левомецетин-УБФ	<b>Хлорамфеникол</b>
<b>Левоноргестрел (I-2; II-46, 48, 49, 52, 53, 55; КФО-А)</b>	Микролют, Мирена, Постинор, Эскапел
<b>Левотироксин натрий (II-24, 36, 39, 41, 57, 66)</b>	L-Тироксин-Акри, L-Тироксин-Фармак, L-Тироксин 100 Берлин Хеми, L-Тироксин 50 Берлин Хеми, Натрия левотироксин, Эутирокс

<b>Левотироксин натрий/лиотиронин (II-57)</b>	Новотирал, Тиреотом
<b>Левотироксин натрий/лиотиронин/калия йодид (II-57)</b>	ТиреокOMB
<b>Левофлоксацин (II-17, 29, 30, 55)</b>	Таваник, Элефлокс
Легалон 70	<b>Силибинин</b>
Легалон 140	<b>Силибинин</b>
Лейкинферон	<b>Интерферон альфа</b>
Лейковорин	<b>Кальция фолинат</b>
Лейковорин Лахема	<b>Кальция фолинат</b>
Лейковорин-ЛЭНС	<b>Кальция фолинат</b>
Лейковорин-Тева	<b>Кальция фолинат</b>
<b>Лейпрорелин (I-4; II-44, 46, 49, 50, 52, 53, 55, 57)</b>	Люкрин депо
Лекоптин	<b>Верапамил</b>
Лекролин	<b>Кромоглициевая кислота</b>
Лендацин	<b>Цефтриаксон</b>
Леривон	<b>Миансерин</b>
Ливарол	<b>Кетоконазол</b>
ЛивиаЛ	<b>Тиболон</b>
<b>Лидокаин (II-12, 15)</b>	Динексан А, Ксикаин, Ксилодонт, Лидокаин, Лидокаин-АКОС, Лидокаин-Н.С., Лидокаин ICN, Лидокаина гидрохлорид, Лидокарт для инъекций, Лидохлор, Ликаин
Лидокаин	<b>Лидокаин</b>
Лидокаин ICN	<b>Лидокаин</b>
Лидокаина гидрохлорид	<b>Лидокаин</b>
Лидокаин-АКОС	<b>Лидокаин</b>
Лидокаин-Н.С.	<b>Лидокаин</b>
Лидокарт для инъекций	<b>Лидокаин</b>
Лидохлор	<b>Лидокаин</b>
Лизанин ОП-РЕД	<b>Бензалкония хлорид</b>
Лизолин	<b>Цефазолин</b>
Ликаин	<b>Лидокаин</b>
Ликопид	<b>N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин (Синтетический мурамилдипептид)</b>
Лимонника плодов настойка	<b>Лимонника плоды</b>
<b>Лимонника плоды (II-18, 34, 38)</b>	Лимонника плодов настойка, Лимонника семян настойка
Лимонника семян настойка	<b>Лимонника плоды</b>
Лимонтар	<b>Янтарная кислота/лимонная кислота</b>
Линдинет 20	<b>Этинилэстрадиол/гестоден</b>
Линдинет 30	<b>Этинилэстрадиол/гестоден</b>
<b>Линестренол (I-2; II-53; КФО-А)</b>	Оргаметрил, Экслютон
<b>Линкомицин (II-16, 17, 34, 55)</b>	Линкомицина гидрохлорид, Линкомицин-АКОС, Линкоцин, Медоглицин
Линкомицина гидрохлорид	<b>Линкомицин</b>



Линкомицин-АКОС	<b>Линкомицин</b>
Линкоцин	<b>Линкомицин</b>
Лиобифидум	<b>Бифидобактерии бифидум</b>
Лиотон 1000	<b>Гепарин натрий</b>
<b>Лиофилизированные Saccharomyces boulardii (II-63)</b>	Энтерол
Липамид	<b>Тиоктовая кислота</b>
Липоевая кислота	<b>Тиоктовая кислота</b>
Липрохин	<b>Ципрофлоксацин</b>
Лифаксон	<b>Цефтриаксон</b>
Лифузоль	<b>Нитрофурал</b>
Ловир	<b>Ацикловир</b>
Логест	<b>Этинилэстрадиол/гестоден</b>
Локоид	<b>Гидрокортизон</b>
Локрен	<b>Бетаксолол</b>
Локферон	<b>Интерферон альфа</b>
Ломилан	<b>Лоратадин</b>
<b>Ломустин (II-56)</b>	Ломустин Медак, СиИНУ
Ломустин Медак	<b>Ломустин</b>
Лорагексал	<b>Лоратадин</b>
Лорадин	<b>Лоратадин</b>
<b>Лоразепам (II-61)</b>	Лорафен
Лоразидим	<b>Цефтазидим</b>
Лораксон	<b>Цефтриаксон</b>
<b>Лоратадин (II-17, 34, 35)</b>	Веро-Лоратадин, Клавористин, Клаллергин, Кларготил, Кларидол, Кларисенс, Кларитин, Кларифер, Кларотадин, Кларфаст, Ломилан, Лорагексал, Лорадин, Лоратадин 10-СЛ, Лоратин, Лорид, Лоридин, Тирлор, Эролин
Лоратадин 10-СЛ	<b>Лоратадин</b>
Лоратин	<b>Лоратадин</b>
Лорафен	<b>Лоразепам</b>
Лорид	<b>Лоратадин</b>
Лоридин	<b>Лоратадин</b>
<b>ЛС, полученное из селезенки крупного рогатого скота (II-20)</b>	Спленин
Луцетам	<b>Пирацетам</b>
Люверис	<b>Рекомбинантный ЛГ</b>
Люкрин депо	<b>Лейпрорелин</b>
Маалокс	<b>Алгедрат/магния гидроксид</b>
Маалуюкол	<b>Алгедрат/магния гидроксид</b>
Магне В6	<b>Магния лактат/пиридоксина гидрохлорид</b>
Магнерот	<b>Оротовая кислота</b>
Магния D,L-гидроаспарагинат	<b>Магния аспарагинат</b>
<b>Магния аспарагинат (II-20)</b>	Магния D,L-гидроаспарагинат, Магния аспарагинат

Магния аспарагинат	<b>Магния аспарагинат</b>
<b>Магния гидроксид**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
<b>Магния карбонат (II-23)</b>	Аддитива Магний, Магния карбонат
Магния карбонат	<b>Магния карбонат</b>
<b>Магния лактат/пиридоксина гидрохлорид (II-16, 33, 38, 39, 40, 43)</b>	Магне В6
<b>Магния сульфат (II-12, 20, 31, 33, 36, 37, 60, 61, 66)</b>	Кормагnezин, Магния сульфат-Дарница, Магния сульфат-Н.С.
Магния сульфат-Дарница	<b>Магния сульфат</b>
Магния сульфат-Н.С.	<b>Магния сульфат</b>
Мазепин	<b>Карбамазепин</b>
Макмирор	<b>Нифурател</b>
Макмирор комплекс	<b>Нистатин/нифурател</b>
Макокc	<b>Рифампицин</b>
<b>Макрогол (II-23)</b>	Транзипег, Форлакc, Фортранc
Макропен	<b>Мидекамицин</b>
Максиган	<b>Метамизол натрий/пифофенон/фенпивериния бромид</b>
Макси-Дез	<b>Бензалкония хлорид</b>
Максидекc	<b>Дексаметазон</b>
Максипим	<b>Цефепим</b>
Максифеф	<b>Цефепим</b>
Мальтофер	<b>Железа (III) гидроксид полимальтозат</b>
Мальтофер Фол	<b>Железа (III) гидроксид полимальтозат/фолиевая кислота</b>
Маннит	<b>Маннитол</b>
<b>Маннитол (II-61)</b>	Маннит, Маннитол
Маннитол	<b>Маннитол</b>
Марвелон	<b>Этинилэстрадиол/дезогестрел</b>
Мастодинон	<b>Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения</b>
<b>Маточное молочко (II-17, 36, 39)</b>	Апилак
<b>Мебгидролин (II-17, 29)</b>	Диазолин, Диалин, Мебгидролина нафталин-1,5-дисульфонат
Мebгидролина нафталин-1,5-дисульфонат	<b>Мебгидролин</b>
<b>Мебендазол (II-34)</b>	Вермокс, Веро-Мебендазол, Вормин, Мебендазол
Мебендазол	<b>Мебендазол</b>
Мебикар	<b>Тетраметилтетраазобиициклооктандион</b>
Мебикс	<b>Тетраметилтетраазобиициклооктандион</b>
Мегаплекс	<b>Мегестрол</b>
Мегейс	<b>Мегестрол</b>
<b>Мегестрол (II-56)</b>	Мегаплекс, Мегейс, Мегестрола ацетат
Мегестрола ацетат	<b>Мегестрол</b>
Мегестрон	<b>Медроксипрогестерон</b>
Мегион	<b>Цефтриаксон</b>
<b>Медазепам (II-52)</b>	Мезепам, Рудотель

Медаксон	<b>Цефтриаксон</b>
Медовент	<b>Амброксол</b>
Медовир	<b>Ацикловир</b>
Медоглицин	<b>Линкомицин</b>
Медоклав	<b>Амоксициллин/клавуланат</b>
Медомицин	<b>Доксициклин</b>
Медопред	<b>Преднизолон</b>
Медофлюкон	<b>Флуконазол</b>
Медоцеф	<b>Цефоперазон</b>
Медоциприн	<b>Ципрофлоксацин</b>
<b>Медроксипрогестерон (I-2; II-46, 48, 49, 52, 55, 56; КФО-А)</b>	Вераплекс, Депо-Провера, Мегестрон, Медроксипрогестерон-ЛЭНС, Медроксипрогестерона ацетат, Провера, Циклотал
Медроксипрогестерона ацетат	<b>Медроксипрогестерон</b>
Медроксипрогестерон-ЛЭНС	<b>Медроксипрогестерон</b>
Медрол	<b>Метилпреднизолон</b>
Мезатон	<b>Фенилэфрин</b>
Мезепам	<b>Медазепам</b>
Мезим форте	<b>Панкреатин</b>
<b>Мезодиэтилэтилендибензолсульфоната дикалия дигидрат (II-13)</b>	Сагенил, Сигетин-стандарт, Сигетин
Мелбек	<b>Мелоксикам</b>
Мелбек форте	<b>Мелоксикам</b>
Мелипрамин	<b>Имипрамин</b>
Мелокс	<b>Мелоксикам</b>
<b>Мелоксикам (II-53)</b>	Мелбек, Мелбек форте, Мелокс, Мовалис
Меломида гидрохлорид	<b>Метоклопрамид</b>
<b>Мелфалан (II-56)</b>	Алкеран
Мемоплант	<b>Гинкго двулопастного листьев экстракт</b>
Мемотропил	<b>Пирацетам</b>
<b>Менадиона натрия бисульфит (II-40, 59, 60; КФО-Б)</b>	Викасол, Викасол-Дарница
Меногон	<b>Человеческий менопаузальный гонадотропин (ч-МГ)</b>
Менопур	<b>Человеческий менопаузальный гонадотропин (ч-МГ)</b>
Менстан	<b>Клотримазол</b>
<b>Менфегол*</b>	В РФ не зарегистрирован
Мерказолил	<b>Тиамазол</b>
Меронем	<b>Меропенем</b>
<b>Меропенем (II-17, 20, 26, 29, 30, 35, 57, 63, 69)</b>	Меронем
Мерсилон	<b>Этинилэстрадиол/дезогестрел</b>
<b>Месна (II-56)</b>	Месна, Месна-ЛЭНС, Уромитексан
Месна	<b>Месна</b>
Месна-ЛЭНС	<b>Месна</b>
<b>Местранол (I-1)</b>	Местранол

Местранол	<b>Местранол</b>
<b>Метамизол натрий (II-12)</b>	Анальгин, Анальгин-АКОС, Анальгин-Н.С., Анальгин-Рос, Анальгин-Русфар, Анальгин-УБФ, Анальгин-УВИ, Анальгин-Ферейн, Баралгин М, Метамизол натрия, Спаздользин для детей
<b>Метамизол натрий/пифофенон/фенпивериния бромид (II-12, 13)</b>	Баралгетас, Берлон, Брал, Бралангин, Максиган, Минаралгин, Небалган, Пленалгин, Ревалгин, Реналган, Спазган, Спазмалгон, Спазмалин, Спазмоанальган, Спазмогард, Триган
Метамизол натрия	<b>Метамизол натрий</b>
Метамол	<b>Метоклопрамид</b>
<b>Метациклин (II-55)</b>	Метациклина гидрохлорид
Метациклина гидрохлорид	<b>Метациклин</b>
Метацин	<b>Метоциния йодид</b>
Метизол	<b>Тиамазол</b>
<b>Метилглукамина акридоацетат (II-35, 55)</b>	Циклоферон
<b>Метилдопа (II-20, 31)</b>	Допегит
<b>Метилпреднизолон (II-25, 27, 31, 33, 57)</b>	Депо-Медрол, Медрол, Метилпреднизолон Софарма, Метипред, Солу-Медрол
Метилпреднизолон Софарма	<b>Метилпреднизолон</b>
Метилэргобревин	<b>Метилэргометрин</b>
<b>Метилэргометрин (I-9; II-12, 13, 14, 15, 16, 40)</b>	Метилэргобревин
Метиндол	<b>Индометацин</b>
Метиндол ретард	<b>Индометацин</b>
<b>Метионин (II-57)</b>	L-Метионин, Метионин
Метионин	<b>Метионин</b>
Метипред	<b>Метилпреднизолон</b>
<b>Метоклопрамид (II-17, 20, 23, 64)</b>	Апо-Метоклоп, Веро-Метоклопрамид, Меломида гидрохлорид, Метамол, Метоклопрамид, Метоклопрамид-Акри, Метоклопрамид-ФПО, Метоклопрамида гидрохлорид, Перинорм, Реглан, Церуглан, Церукал, Церулан
Метоклопрамид	<b>Метоклопрамид</b>
Метоклопрамида гидрохлорид	<b>Метоклопрамид</b>
Метоклопрамид-Акри	<b>Метоклопрамид</b>
Метоклопрамид-ФПО	<b>Метоклопрамид</b>
<b>Метотрексат (II-56)</b>	Веро-Метотрексат, Зексат Метотрексат, Лахема, Метотрексат-ЛЭНС, Метотрексат-Тева, Метотрексат-Эбеве, Метотрексат натрия, Триксилем
Метотрексат натрия	<b>Метотрексат</b>
Метотрексат-ЛЭНС	<b>Метотрексат</b>
Метотрексат-Тева	<b>Метотрексат</b>
Метотрексат-Эбеве	<b>Метотрексат</b>
<b>Метоциния йодид (II-12, 23)</b>	Метацин
Метрогил	<b>Метронидазол</b>
Метродин ВЧ	<b>Урофоллитропин</b>

Метрозол	<b>Метронидазол</b>
Метролакэр	<b>Метронидазол</b>
Метрон	<b>Метронидазол</b>
<b>Метронидазол (II-16, 17, 18, 31, 35, 40, 50, 55, 57, 64)</b>	Акваметро, Апо-Метронидазол, Клион, Метрогил, Метрозол, Метролакэр, Метрон, Метронидазол в/в Браун, Метронидазол Ватхэм, Метронидазол Никомед, Метронидазол-АКОС, Метронидазол-Рос, Метронидазол-русфар, Метронидазол-ТАТ, Метронидазол-Тева, Метронидазол-Фаркос, Розамет, Розекс, Трихазол, Трихоброл, Трихопол, Флагил, Эфлоран
Метронидазол в/в Браун	<b>Метронидазол</b>
Метронидазол Ватхэм	<b>Метронидазол</b>
Метронидазол Никомед	<b>Метронидазол</b>
<b>Метронидазол/миконазол (II-18, 33, 55)</b>	Клион-Д 100, Нео-Пенотран
Метронидазол-АКОС	<b>Метронидазол</b>
Метронидазол-Рос	<b>Метронидазол</b>
Метронидазол-русфар	<b>Метронидазол</b>
Метронидазол-ТАТ	<b>Метронидазол</b>
Метронидазол-Тева	<b>Метронидазол</b>
Метронидазол-Фаркос	<b>Метронидазол</b>
Метфогамма 500	<b>Метформин</b>
Метфогамма 850	<b>Метформин</b>
<b>Метформин (II-42, 57)</b>	Веро-Метформин, Глиминфор, Глиформин, Глюкофаж, Дианормет, Метфогамма 500, Метфогамма 850, Метформин, Сиофор 500, Сиофор 850
Метформин	<b>Метформин</b>
<b>Мефенамовая кислота**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Миакальцик	<b>Кальцитонин</b>
<b>Миансерин (II-58)</b>	Леривон
<b>Мидекамицин (II-34, 55)</b>	Макропен
<b>Мидодрин (II-54)</b>	Гутрон
Микогал	<b>Омоконазол</b>
Микозон	<b>Миконазол</b>
Микозорал	<b>Кетоконазол</b>
Микомакс	<b>Флуконазол</b>
<b>Миконазол (II-18, 55, 67)</b>	Гинезол 7, Гино-Дактарин, Дактарин, Микозон
Микосист	<b>Флуконазол</b>
Микоспор	<b>Бифоназол</b>
Микофлюкан	<b>Флуконазол</b>
Микро 10+	<b>Бензалкония хлорид</b>
Микро кват	<b>Бензалкония хлорид</b>
Микрогинон	<b>Этинилэстрадиол/левоноргестрел</b>
Микролюот	<b>Левоноргестрел</b>
Микросорб-П	<b>Активированный уголь</b>
Микрофлокс	<b>Ципрофлоксацин</b>

Микрофоллин	Этинилэстрадиол
Микстард 30 НМ Пенфилл	Инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический)
Минаралгин	Метамизол натрий/питофенон/ фенпивериния бромид
Минизистон	Этинилэстрадиол/левоноргестрел
Минитран 5	Нитроглицерин
Минитран 10	Нитроглицерин
Мирамистин	Бензилдиметил-миристоиламино- пропиламмония хлорида моногидрат
Мирамистин-Дарница	Бензилдиметил-миристоиламино- пропиламмония хлорида моногидрат
Миранова	Этинилэстрадиол/левоноргестрел
Мирелль	Этинилэстрадиол/гестоден
Мирена	Левоноргестрел
<b>Митомицин (II-56)</b>	Веро-Митомицин, Митомицин С, Митомицин-С Киова, Мутамицин
Митомицин С	<b>Митомицин</b>
Митомицин-С Киова	<b>Митомицин</b>
Митотакс	Паклитаксел
Мифегин	Мифепристон
Мифепрекс	Мифепристон
<b>Мифепристон (II-12; КФО-А)</b>	Мифегин, Мифепрекс, Мифепристон-72, Мифепристон, Мифолиан, Пенкрофтон
Мифепристон	<b>Мифепристон</b>
Мифепристон-72	<b>Мифепристон</b>
Мифолиан	<b>Мифепристон</b>
Мифунгар крем	Оксиконазол
Мовалис	Мелоксикам
<b>Моклобемид (II-58)</b>	Аурорикс
Монтавит гель	Гели, восполняющие влагалищный секрет
<b>Монтелукаст (II-38)</b>	Сингуляр
Монурал	<b>Фосфомицин</b>
Мотилак	<b>Домперидон</b>
Мотилиум	<b>Домперидон</b>
Мотониум	<b>Домперидон</b>
Мукоброн	<b>Амброксол</b>
Мукогельван	<b>Амброксол</b>
Мутамицин	<b>Митомицин</b>
<b>Надропарин кальций (II-17, 20, 33)</b>	Фраксипарин, Фраксипарин Форте
Назакорт	<b>Триамцинолон</b>
Найз	<b>Нимесулид</b>
Наклоф	<b>Диклофенак</b>
Наклофен	<b>Диклофенак</b>
Наклофен Дуо	<b>Диклофенак</b>
Налгезин	<b>Напроксен</b>

Налгезин форте	<b>Напроксен</b>
<b>Налидиксовая кислота (II-29, 30)</b>	Налидиксовая кислота, Невиграмон, Неграм
Налидиксовая кислота	<b>Налидиксовая кислота</b>
Налкром	<b>Кромоглициевая кислота</b>
<b>Нандролон (II-39)</b>	Ретаболил, Феноболин
<b>Напроксен (II-49, 52, 53, 54)</b>	Алив, Налгезин, Налгезин форте, Напроксен, Напроксен-Акри, Напроксен-ICN
Напроксен	<b>Напроксен</b>
Напроксен-ICN	<b>Напроксен</b>
Напроксен-Акри	<b>Напроксен</b>
Наркотан	<b>Галотан</b>
Наропин	<b>Ропивакаин</b>
Насобек	<b>Беклометазон</b>
Настойка пиона	<b>Пиона настойка</b>
<b>Натамицин (II-18, 34, 55, 67)</b>	Пимафуцин
Натрия бикарбонат	<b>Натрия гидрокарбонат</b>
<b>Натрия гидрокарбонат (II-20, 23, 66)</b>	Натрия бикарбонат, Натрия гидрокарбонат
Натрия гидрокарбонат	<b>Натрия гидрокарбонат</b>
Натрия диклофенак	<b>Диклофенак</b>
Натрия левотироксин	<b>Левотироксин натрий</b>
<b>Натрия оксибат (II-13)</b>	Натрия оксибутират
Натрия оксибутират	<b>Натрия оксибат</b>
<b>Натрия фторид (II-51)</b>	Натрия фторид, Фторлак
Натрия фторид	<b>Натрия фторид</b>
<b>Натрия хлорид (II-12, 16, 17, 20, 29, 66)</b>	Натрия хлорид, Натрия хлорид-Дарница, Натрия хлорид-Сендересис, Натрия хлорид Биеффе, Натрия хлорид-Синко, Натрия хлорид марки «Фармакопейный», Натрия хлорид марки «ХЧ», Салин
Натрия хлорид	<b>Натрия хлорид</b>
Натрия хлорид Биеффе	<b>Натрия хлорид</b>
Натрия хлорид марки «Фармакопейный»	<b>Натрия хлорид</b>
Натрия хлорид марки «ХЧ»	<b>Натрия хлорид</b>
Натрия хлорид-Дарница	<b>Натрия хлорид</b>
Натрия хлорид-Сендересис	<b>Натрия хлорид</b>
Натрия хлорид-Синко	<b>Натрия хлорид</b>
Натуркарсевт	<b>Силибинин</b>
<b>Нафарелин**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Нацеф	<b>Цефазолин</b>
НД-1	<b>Бензалкония хлорид</b>
Небалган	<b>Метамизол натрий/пифофенон/ фенпивериния бромид</b>
<b>Небиволол (II-20, 31)</b>	Небилет
Небилет	<b>Небиволол</b>
Невиграмон	<b>Налидиксовая кислота</b>

<b>Невирапин (II-19)</b>	Вирамун
Неграм	<b>Налидиксовая кислота</b>
Негрустин	<b>Зверобоя травы экстракт</b>
<b>Недокромил натрия (II-25)</b>	Тайлед мент
Неместран	<b>Гестринон</b>
Немоцид	<b>Пирантел</b>
Неогеомодез	<b>Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/ кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат</b>
Неодикумарин	<b>Этил бискумацетат</b>
Неодол	<b>Диклофенак</b>
<b>Неомицин/полимиксин В/нистатин (II-18, 33, 55)</b>	Полижинакс
Нео-Пенотран	<b>Метронидазол/миконазол</b>
Неотеопэк А	<b>Теофиллин</b>
<b>Нетилмицин (II-17, 29, 30, 63, 64, 68, 69)</b>	Нетромицин
Нетромицин	<b>Нетилмицин</b>
Неурол 0,25	<b>Алпразолам</b>
Неурол 1,0	<b>Алпразолам</b>
Низорал	<b>Кетоконазол</b>
Никавир	<b>Фосфазид</b>
Никардия	<b>Нифедипин</b>
Никардия СД ретард	<b>Нифедипин</b>
Нимегесик	<b>Нимесулид</b>
Нимесил	<b>Нимесулид</b>
<b>Нимесулид (II-35, 38, 43, 44)</b>	Апонил, Ауроним, Найз, Нимегесик, Нимесил, Нимика, Нимулид, Пролид, Флолид
Нимика	<b>Нимесулид</b>
Нимулид	<b>Нимесулид</b>
Нирмин	<b>Нитроглицерин</b>
Нистатин	<b>Нистатин</b>
<b>Нистатин (II-17, 18, 34, 35, 40, 55, 57, 67)</b>	Нистатин
<b>Нистатин/нифурател (II-18, 55)</b>	Макмирор комплекс
<b>Нитразепам (II-20, 21)</b>	Нитразепам, Нитросан, Радедорм 5, Эуноктин
Нитразепам	<b>Нитразепам</b>
Нитро	<b>Нитроглицерин</b>
Нитро Мак Ампулы	<b>Нитроглицерин</b>
Нитро Мак ретард	<b>Нитроглицерин</b>
Нитро Польш Инфуз	<b>Нитроглицерин</b>
<b>Нитроглицерин (II-20)</b>	Депонит 10, Минитран 10, Минитран 5, Нирмин, Нитро-гайм, Нитро, Нитро Мак Ампулы, Нитро Мак ретард, Нитро Польш Инфуз, Нитроглицерин, Нитрогранулонг, Нитроджект, Нитрокардин, Нитрокор, Нитролингвал аэрозоль, Нитроминт, Нитронг форте, Нитроперкутен ТТС, Нитроспрей-ICN, Перлинганит, Сустанк-мите, Сустанк мите, Сустанк форте, Сустонит, Тринитролонг



Нитроглицерин	<b>Нитроглицерин</b>
Нитрогранулонг	<b>Нитроглицерин</b>
Нитроджект	<b>Нитроглицерин</b>
Нитрокардин	<b>Нитроглицерин</b>
Нитрокор	<b>Нитроглицерин</b>
Нитролингвал аэрозоль	<b>Нитроглицерин</b>
Нитроминт	<b>Нитроглицерин</b>
Нитронг форте	<b>Нитроглицерин</b>
Нитроперкутен ТТС	<b>Нитроглицерин</b>
Нитросан	<b>Нитразепам</b>
Нитроспрей-ICN	<b>Нитроглицерин</b>
Нитро-тайм	<b>Нитроглицерин</b>
<b>Нитрофурал (II-17, 33)</b>	Лифузоль, Фурапласт (с Перхлорвинилом), Фурацилин, Фурацилин-АКОС
<b>Нитрофурантоин (II-29, 30)</b>	Фурадонин
Нифегексал	<b>Нифедипин</b>
Нифедикап	<b>Нифедипин</b>
<b>Нифедипин (II-31)</b>	Адалат, Адалат СЛ, Веро-Нифедипин, Депин-Е, Кальцигард Ретард, Кордафен, Кордафлекс, Кордипин, Кордипин ХЛ, Кордипин ретард, Коринфар, Коринфар ретард, Никардия, Никардия СД ретард, Нифегексал, Нифедикап, Нифедипин, Нифедипин-МИК, Нифедипин-ратиофарм, Нифедипин-Фаркос, Нифедипин-ФПО, Нифекард ХЛ, Нифелат, Осмо-Адалат, Фенамон, Фенигидин
Нифедипин	<b>Нифедипин</b>
Нифедипин-МИК	<b>Нифедипин</b>
Нифедипин-ратиофарм	<b>Нифедипин</b>
Нифедипин-Фаркос	<b>Нифедипин</b>
Нифедипин-ФПО	<b>Нифедипин</b>
Нифекард ХЛ	<b>Нифедипин</b>
Нифелат	<b>Нифедипин</b>
Новиган	<b>Ибупрофен</b>
Новиган	<b>Ибупрофен/питофенон/фенпивериния бромид</b>
Новинет	<b>Этинилэстрадиол/дезогестрел</b>
Новитропан	<b>Оксибутинин</b>
Новоиманин	<b>Зверобоя травы экстракт</b>
Новокаин	<b>Прокаин</b>
Новокаин-АКОС	<b>Прокаин</b>
Новокаин-Синко	<b>Прокаин</b>
Новосеф	<b>Цефтриаксон</b>
Новотирал	<b>Левотироксин натрий/лиотиронин</b>
Ново-Триптин	<b>Амитриптилин</b>
Нолвадекс	<b>Тамоксифен</b>
Нон-овлон	<b>Этинилэстрадиол/норэтистерон</b>

<b>Ноноксинол (КФО-А)</b>	Ноноксинол, Патентекс Овал Н, Стерилин
Ноноксинол	<b>Ноноксинол</b>
Ноотобрил	<b>Пирацетам</b>
Ноотропил	<b>Пирацетам</b>
Нооцетам	<b>Пирацетам</b>
Норваск	<b>Амлодипин</b>
<b>Норгестимат*</b>	В РФ не зарегистрирован
<b>Норгестрел**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
НордиЛет	<b>Соматропин</b>
Нордитропин	<b>Соматропин</b>
Нордитропин пенсет 12	<b>Соматропин</b>
Нордитропин Симплекс	<b>Соматропин</b>
Норколут	<b>Норэтистерон</b>
Нормаза	<b>Лактулоза</b>
Нормодипин	<b>Амлодипин</b>
Норпролак	<b>Хинаголид</b>
<b>Норэтистерон (II-53, 55, 57; КФО-А)</b>	Норколут
Нош-Бра	<b>Дротаверин</b>
Но-шпа	<b>Дротаверин</b>
Но-шпа форте	<b>Дротаверин</b>
Нурофен	<b>Ибупрофен</b>
Нурофен для детей	<b>Ибупрофен</b>
Нурофен плюс	<b>Ибупрофен</b>
Нурофен Стопколд	<b>Ибупрофен</b>
Нурофен УльтраКап	<b>Ибупрофен</b>
Нью-аспер	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
НЮ-силз 75 кардио-аспирин	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
Обзидан	<b>Пропранолол</b>
Овестин	<b>Эстриол</b>
<b>Оксалиплатин (II-56)</b>	Элоксатин
Оксамп	<b>Ампициллин/оксациллин</b>
Оксамп натрий	<b>Ампициллин/оксациллин</b>
Оксампицин	<b>Ампициллин/оксациллин</b>
Оксамсар	<b>Ампициллин/оксациллин</b>
Оксафенамид	<b>Осалмид</b>
<b>Оксациллин (II-17, 23, 26, 31, 34)</b>	Оксациллин, Оксациллин-АКОС, Оксациллин-ТАТ, Оксациллин-Ферейн, Оксациллина натриевая соль
Оксациллин	<b>Оксациллин</b>
Оксациллина натриевая соль	<b>Оксациллин</b>
Оксациллин-АКОС	<b>Оксациллин</b>
Оксациллин-ТАТ	<b>Оксациллин</b>
Оксациллин-Ферейн	<b>Оксациллин</b>
<b>Оксибутинин (II-54)</b>	Дриптан, Новитропан
Оксидевит	<b>Альфакальцидол</b>

<b>Оксиконазол (II-67)</b>	Мифунгар крем
Оксилизин	<b>Водорода пероксид</b>
Окис Турбухалер	<b>Формотерол</b>
<b>Окситоцин (I-9; II-12, 13, 14, 15, 16, 17, 40)</b>	Окситоцин, Окситоцин-МЭЗ, Окситоцин синтетический
Окситоцин	<b>Окситоцин</b>
Окситоцин синтетический	<b>Окситоцин</b>
Окситоцин-МЭЗ	<b>Окситоцин</b>
<b>Оксалиновая кислота (II-29, 30)</b>	Диоксацин
Октагам	<b>Иммуноглобулин человека нормальный</b>
Октасепт	<b>Повидон-йод</b>
Октодиол	<b>Эстрадиол</b>
<b>Октоксилон*</b>	В РФ не зарегистрирован
Октолипен	<b>Тиоктовая кислота</b>
Омник	<b>Тамсулозин</b>
<b>Омоконазол (II-55)</b>	Микогал
Операз	<b>Цефоперазон</b>
Оргалутран	<b>Ганиреликс</b>
Оргаметрил	<b>Линестренол</b>
Орзид	<b>Цефтазидим</b>
Оризолин	<b>Цефазолин</b>
<b>Орлистат (II-57)</b>	Ксеникал
<b>Орнидазол (II-18, 55)</b>	Гайро, Тиберал
Ороназол	<b>Кетоконазол</b>
<b>Оротовая кислота (II-16, 21, 33, 39, 57)</b>	Калия оротат, Магнерот
Ортофен	<b>Диклофенак</b>
Ортофер	<b>Диклофенак</b>
Орунгал	<b>Итраконазол</b>
Орунгамин	<b>Итраконазол</b>
Орунит	<b>Итраконазол</b>
<b>Осалмид (II-20)</b>	Оксафенамид
Осмо-Адалат	<b>Нифедипин</b>
Оспамокс	<b>Амоксициллин</b>
<b>Оссеин-гидроксиапатитное соединение (II-51)</b>	Остеогенон
Остеогенон	<b>Оссеин-гидроксиапатитное соединение</b>
Остеотриол	<b>Кальцитриол</b>
Офло	<b>Офлоксацин</b>
<b>Офлоксацин (II-17, 20, 29, 30, 40, 55, 57)</b>	Веро-Офлоксацин, Заноцин, Заноцин ОД, Офло, Офлоксацин, Офлоксацин-ICN, Офлоксацин-АКОС, Офлоксацин-ФПО, Офлоксин 200, Офломак, Таривид, Тариферид, Тарицин
Офлоксацин	<b>Офлоксацин</b>
Офлоксацин-ICN	<b>Офлоксацин</b>
Офлоксацин-АКОС	<b>Офлоксацин</b>

Офлоксацин-ФПО	<b>Офлоксацин</b>
Офлоксин 200	<b>Офлоксацин</b>
Офломак	<b>Офлоксацин</b>
Офрамакс	<b>Цефтриаксон</b>
Офтан Дексаметазон	<b>Дексаметазон</b>
Паклитакс	<b>Паклитаксел</b>
<b>Паклитаксел (II-56)</b>	Абитаксел, Интаксел, Митотакс, Паклитакс, Паклитаксел, Паклитаксел-ЛЭНС, Паклитаксел-Эбеве, Паксен, Таксол
Паклитаксел	<b>Паклитаксел</b>
Паклитаксел-ЛЭНС	<b>Паклитаксел</b>
Паклитаксел-Эбеве	<b>Паклитаксел</b>
Паксен	<b>Паклитаксел</b>
Паксил	<b>Пароксетин</b>
Палин	<b>Пипемидовая кислота</b>
Палмагель	<b>Алгедрат/магния гидроксид</b>
<b>Пальмы ползучей плодов экстракт (II-42)</b>	Пермиксон, Простагут моно, Простамол Уно, Простаплант, Серпенс
Памба	<b>Аминометилбензойная кислота</b>
<b>Памидроновая кислота (I-11)</b>	Аредиа
Панаксел	<b>Женьшень</b>
Панзим форте	<b>Панкреатин</b>
Панзинорм форте-Н	<b>Панкреатин</b>
Панимун Биорал	<b>Циклоспорин</b>
Панклав	<b>Амоксициллин/клавуланат</b>
Панкреазим	<b>Панкреатин</b>
<b>Панкреатин (II-23, 34)</b>	Вестал, Креон, Мезим форте, Панзим форте, Панзинорм форте-Н, Панкреазим, Панкреатин, Панкреатин-ICN, Панкреноорм, Панцитрат, Пензитал
Панкреатин	<b>Панкреатин</b>
<b>Панкреатин/желчи компоненты/ гемицеллюлаза (II-23, 34)</b>	Дигестал, Дигестал форте, Ипентал, Ферестал, Фестал Форте, Энзим, Энзистал
<b>Панкреатин/папаин/бромелаин/трипсин/ химотрипсин/амилаза/липаза/рутозид (II-18, 21, 33, 35, 44, 55, 57)</b>	Вобэнзим
Панкреатин-ICN	<b>Панкреатин</b>
Панкреноорм	<b>Панкреатин</b>
Панцитрат	<b>Панкреатин</b>
<b>Папаверин (II-12, 13, 20, 21, 23, 31, 33)</b>	Папаверин, Папаверин-АКОС, Папаверина гидрохлорид, Папаверина гидрохлорид МС
Папаверин	<b>Папаверин</b>
Папаверина гидрохлорид	<b>Папаверин</b>
Папаверина гидрохлорид МС	<b>Папаверин</b>
Папаверин-АКОС	<b>Папаверин</b>
Параплатин	<b>Карбоплатин</b>
Паркон	<b>Водорода пероксид</b>

Парлодел	<b>Бромокриптин</b>
<b>Пароксетин (II-58)</b>	Паксил, Рексетин
Партусистен	<b>Фенотерол</b>
Пассажики	<b>Домперидон</b>
Патентекс Овал Н	<b>Ноноксинол</b>
Паузогест	<b>Эстрадиол/норэтистерон</b>
ПВП-Йод	<b>Повидон-йод</b>
Певарил	<b>Эконазол</b>
Пелокс-400	<b>Пефлоксацин</b>
Пензитал	<b>Панкреатин</b>
Пенициллин G натриевая соль	<b>Бензилпенициллин</b>
Пенкрофтон	<b>Мифепристон</b>
Пентаглобин	<b>Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgI]</b>
<b>Пентакрахмал*</b>	В РФ не зарегистрирован
Пентамин	<b>Азаметония бромид</b>
Пентилин	<b>Пентоксифиллин</b>
Пентилин форте	<b>Пентоксифиллин</b>
<b>Пентоксифиллин (II-17, 20, 21, 33, 40, 54)</b>	Агапурин, Агапурин 600 ретард, Агапурин ретард, Арбифлекс-100, Арбифлекс-400, Вазонит, Пентилин, Пентилин форте, Пентоксифиллин, Пентоксифиллин-ICN, Пентоксифиллин-Акри, Пентоксифиллин-Дарница, Пентоксифиллин-МИК, Пентоксифиллин-Тева, Пентоксифиллин-Фаркос, Пентоксифиллин-ФПО, Пентомер, Тренпентал, Трентал, Трентал 400, Флекситал
Пентоксифиллин	<b>Пентоксифиллин</b>
Пентоксифиллин-ICN	<b>Пентоксифиллин</b>
Пентоксифиллин-Акри	<b>Пентоксифиллин</b>
Пентоксифиллин-Дарница	<b>Пентоксифиллин</b>
Пентоксифиллин-МИК	<b>Пентоксифиллин</b>
Пентоксифиллин-Тева	<b>Пентоксифиллин</b>
Пентоксифиллин-Фаркос	<b>Пентоксифиллин</b>
Пентоксифиллин-ФПО	<b>Пентоксифиллин</b>
Пентомер	<b>Пентоксифиллин</b>
Перинорм	<b>Метоклопрамид</b>
Перлинганит	<b>Нитроглицерин</b>
Пермиксон	<b>Пальмы ползучей плодов экстракт</b>
Пероксид водорода А 35	<b>Водорода пероксид</b>
Пероксид водорода Т 59	<b>Водорода пероксид</b>
Персантин	<b>Дипиридамо</b>
Перхотал	<b>Кетоконазол</b>
<b>Пефлоксацин (II-17, 29, 30, 55)</b>	Абактал, Пелокс-400, Пефлоксацин-АКОС, Пефлоксацина мезилат, Юникпеп
Пефлоксацина мезилат	<b>Пефлоксацин</b>
Пефлоксацин-АКОС	<b>Пефлоксацин</b>

Пиламин	<b>Пипемидовая кислота</b>
Пимафуцин	<b>Натамицин</b>
Пимидель	<b>Пипемидовая кислота</b>
<b>Пиона настойка (II-20, 21)</b>	Настойка пиона
Пипегал	<b>Пипемидовая кислота</b>
Пипелин	<b>Пипемидовая кислота</b>
Пипем	<b>Пипемидовая кислота</b>
<b>Пипемидовая кислота (II-29, 30)</b>	Веро-Пипемидин, Палин, Пиламин, Пимидель, Пипегал, Пипелин, Пипем, Пипемидовая кислота, Уропимид
Пипемидовая кислота	<b>Пипемидовая кислота</b>
<b>Пиперациллин (II-63)</b>	Пициллин
<b>Пиперациллин/тазобактам (II-17, 20, 26)</b>	Тазоцин
Пипользин	<b>Прометазин</b>
Пипольфен	<b>Прометазин</b>
<b>Пипофезин (II-58)</b>	Азафен
Пиразидол	<b>Пирлиндол</b>
Пирамем	<b>Пирацетам</b>
<b>Пирантел (II-34)</b>	Гельминтокс, Немоцид, Пирантел
Пирантел	<b>Пирантел</b>
Пиратропил	<b>Пирацетам</b>
<b>Пирацетам (II-36, 37, 38, 39, 40, 54)</b>	Луцетам, Мемотропил, Ноотобрил, Ноотропил, Нооцетам, Пирамем, Пиратропил, Пирацетам, Пирацетам-АКОС, Пирацетам-Н.С., Пирацетам-Ратиофарм, Пирацетам-Рихтер, Пирацетам-Русфар, Пирацетам МС, Церебрил
Пирацетам	<b>Пирацетам</b>
Пирацетам МС	<b>Пирацетам</b>
Пирацетам-АКОС	<b>Пирацетам</b>
Пирацетам-Н.С.	<b>Пирацетам</b>
Пирацетам-Ратиофарм	<b>Пирацетам</b>
Пирацетам-Рихтер	<b>Пирацетам</b>
Пирацетам-Русфар	<b>Пирацетам</b>
<b>Пиридоксаль фосфат (II-21, 57)</b>	Пиридоксальфосфат
Пиридоксальфосфат	<b>Пиридоксаль фосфат</b>
<b>Пиридоксин (II-20, 33, 36, 37; КФО-Б)</b>	Пиридоксин, Пиридоксин-Н.С., Пиридоксина гидрохлорид, Пиридоксина гидрохлорид (Витамин В6), Пиридоксина гидрохлорид-Н.С.
Пиридоксин	<b>Пиридоксин</b>
Пиридоксина гидрохлорид	<b>Пиридоксин</b>
Пиридоксина гидрохлорид (Витамин В6)	<b>Пиридоксин</b>
Пиридоксина гидрохлорид-Н.С.	<b>Пиридоксин</b>
Пиридоксин-Н.С.	<b>Пиридоксин</b>
<b>Пирлиндол (II-58)</b>	Пиразидол, Пирлиндола гидрохлорид
Пирлиндола гидрохлорид	<b>Пирлиндол</b>
Пирокс	<b>Пироксикам</b>

<b>Пироксикам (II-53)</b>	Веро-Пироксикам, Пирокс, Пироксикам, Пироксикам 10 Лечива, Пироксикам 20 Лечива, Пироксикам Йенафарм, Пироксикам Штада, Пироксикам-Акри, Пироксикам-ратиофарм, Пироксикам-Тева, Пироксифер, Ревмадор, Фелдорал СЕДИКО, Финалгель, Хотемин, Эразон
Пироксикам	<b>Пироксикам</b>
Пироксикам 10 Лечива	<b>Пироксикам</b>
Пироксикам 20 Лечива	<b>Пироксикам</b>
Пироксикам Йенафарм	<b>Пироксикам</b>
Пироксикам Штада	<b>Пироксикам</b>
Пироксикам-Акри	<b>Пироксикам</b>
Пироксикам-ратиофарм	<b>Пироксикам</b>
Пироксикам-Тева	<b>Пироксикам</b>
Пироксифер	<b>Пироксикам</b>
Пициллин	<b>Пиперациллин</b>
Плазбумин 20	<b>Альбумин</b>
Платамин	<b>Цисплатин</b>
Платидиам	<b>Цисплатин</b>
Платин	<b>Цисплатин</b>
Платинол	<b>Цисплатин</b>
Пленалгин	<b>Метамизол натрий/питофенон/ фенпивериния бромид</b>
Плеостат	<b>Этидронат натрия</b>
Пливасепт	<b>Хлоргексидин</b>
Пливасепт П	<b>Хлоргексидин</b>
Пливит С	<b>Аскорбиновая кислота</b>
<b>Повидон (II-20)</b>	Поливинилпирролидон, Энтеродез, Энтеросорб
<b>Повидон-йод (II-55)</b>	Аквазан, Бетадин, Вокадин, Йодовидон, Йодоксид, Йодофлекс, Октасепт, ПВП-Йод, Повидон-йод
Повидон-йод	<b>Повидон-йод</b>
<b>Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/ кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат (II-17, 29)</b>	Белвидон, Гемодез, Гемодез-Н-Сендересис, Гемодез-Н-Синко, Гемодез-Н, Гемодез-Сендересис, Гемосан, Красгемодез, Красгемодез 8000, Неогемодез
Подофиллин	<b>Подофиллотоксин/α и β-пелтатины</b>
<b>Подофиллотоксин (II-55)</b>	Вартек, Кондилин
<b>Подофиллотоксин/α и β-пелтатины (II-55)</b>	Подофиллин
Поливинилпирролидон	<b>Повидон</b>
<b>Поливитаминные комплексы (II-17, 20, 21, 33, КФО-Б)</b>	Компливит «Мама», Элевит Пронаталь
Полижинакс	<b>Неомицин/полимиксин В/нистатин</b>
<b>Полимиксин В (II-63)</b>	Полимиксина В сульфат
Полимиксина В сульфат	<b>Полимиксин В</b>
<b>Полиоксидоний (II-57)</b>	Полиоксидоний
Полиоксидоний	<b>Полиоксидоний</b>
Полькортолон	<b>Триамцинолон</b>

<b>Порактант альфа (II-68)</b>	Куросурф
Портал	<b>Флуоксетин</b>
Порталак	<b>Лактулоза</b>
Постаб-раствор альбумина	<b>Альбумин</b>
Постинор	<b>Левоноргестрел</b>
<b>Празозин (II-20)</b>	Празозин
Празозин	<b>Празозин</b>
Прегнил	<b>Гонадотропин хорионический</b>
Преднизол	<b>Преднизолон</b>
<b>Преднизолон (II-12, 20, 25, 27, 31, 33, 36, 41, 42, 57, 66)</b>	Медопред, Преднизол, Преднизолон, Преднизолон Никомед, Преднизолон-АКОС, Преднизолона гемисукцинат, Преднизолона натрия фосфат
Преднизолон	<b>Преднизолон</b>
Преднизолон Никомед	<b>Преднизолон</b>
Преднизолона гемисукцинат	<b>Преднизолон</b>
Преднизолона натрия фосфат	<b>Преднизолон</b>
Преднизолон-АКОС	<b>Преднизолон</b>
Премарин	<b>Эстрогены конъюгированные</b>
Премелла	<b>Эстрогены конъюгированные/медроксипрогестерон</b>
Премелла Плюс	<b>Эстрогены конъюгированные/медроксипрогестерон</b>
<b>Препарат сурфактанта из легких крупного рогатого скота (II-68)</b>	Сурфактант-БЛ
Препидил	<b>Динопростон</b>
Привент	<b>Кетотифен</b>
Принорм	<b>Атенолол</b>
Пробифор	<b>Бифидобактерии бифидум</b>
Провера	<b>Медроксипрогестерон</b>
Провирсан	<b>Ацикловир</b>
<b>Прогестерон (I-2; II-33, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 48, 49, 52, 55, 57)</b>	Прогестерон, Прожестожель, Утрожестан
Прогестерон	<b>Прогестерон</b>
Прогинова	<b>Эстрадиол</b>
Прогинова	<b>Эстрадиола валерат</b>
Продеп	<b>Флуоксетин</b>
Прожестожель	<b>Прогестерон</b>
Прозак	<b>Флуоксетин</b>
<b>Прокаин (II-15)</b>	Новокаин, Новокаин-АКОС, Новокаин-Синко
Прокаин пенициллин G 3 мега	<b>Бензилпенициллин</b>
Проксим	<b>Цефуроксим</b>
Пролид	<b>Нимесулид</b>
Промедол	<b>Тримеперидин</b>
<b>Прометазин (II-17, 20, 29)</b>	Дипразин, Пипользин, Пипольфен
<b>Пропилтиоурацил (II-24)</b>	Пропицил



Пропицил	<b>Пропилтиоурацил</b>
Пропранодолол	<b>Пропранолол</b>
<b>Пропранолол (II-20, 24, 31, 60, 62)</b>	Анаприлин, Веро-анаприлин, Обзидан, Пропранодолол, Пропранолол ретард, Пропранолола гидрохлорид
Пропранолол ретард	<b>Пропранолол</b>
Пропранолола гидрохлорид	<b>Пропранолол</b>
Проскар	<b>Финастерид</b>
Простагут моно	<b>Пальмы ползучей плодов экстракт</b>
Простамол Уно	<b>Пальмы ползучей плодов экстракт</b>
Простаплант	<b>Пальмы ползучей плодов экстракт</b>
Простенон	<b>Динопростон</b>
Простенонгель	<b>Динопростон</b>
Простерид	<b>Финастерид</b>
Простин F2 альфа	<b>Динопрост</b>
Простин E2	<b>Динопростон</b>
Протафан НМ	<b>Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)</b>
Протафан НМ Пенфилл	<b>Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)</b>
Протекх	<b>Цефтриаксон</b>
Профилактин С	<b>Аскорбиновая кислота/рутозид</b>
Профлузак	<b>Флуоксетин</b>
Проципро	<b>Ципрофлоксацин</b>
<b>Прутяка обыкновенного плодов экстракт (II-39, 47, 52)</b>	Агнукастон
Псило-бальзам	<b>Дифенгидрамин</b>
Пульмикорт	<b>Будесонид</b>
Пульмикорт турбухалер	<b>Будесонид</b>
Пурегон	<b>Фоллитропин бета</b>
Пустьрника настойка	<b>Пустьрника трава</b>
Пустьрника трава	<b>Пустьрника трава</b>
<b>Пустьрника трава (II-20, 21, 33, 44)</b>	Пустьрника настойка, Пустьрника трава, Пустьрника экстракт
Пустьрника экстракт	<b>Пустьрника трава</b>
Радедорм 5	<b>Нитразепам</b>
<b>Ралоксифен (I-3; II-51)</b>	Эвиста
Ранигаст	<b>Ранитидин</b>
Ранисан	<b>Ранитидин</b>
<b>Ранитидин (II-56)</b>	Аситэк, Ацидекс, Ацилок, Веро-Ранитидин, Гистак, Зантак, Зантин, Зоран, Ранигаст, Ранисан, Ранитидин, Ранитидин-АКОС, Ранитидин-Акри, Ранитидин Врамед, Ранитидин Седико, Ранитидина гидрохлорид, Ранитин, Рантак, Рэнкс, Улкодин, Ульран
Ранитидин	<b>Ранитидин</b>
Ранитидин Врамед	<b>Ранитидин</b>

Ранитидин Седико	<b>Ранитидин</b>
Ранитидина гидрохлорид	<b>Ранитидин</b>
Ранитидин-АКОС	<b>Ранитидин</b>
Ранитидин-Акри	<b>Ранитидин</b>
Ранитин	<b>Ранитидин</b>
Ранклав	<b>Амоксициллин/клавуланат</b>
Раноксил	<b>Амоксициллин</b>
Рантак	<b>Ранитидин</b>
Раптен рапид	<b>Диклофенак</b>
Раствор Рингера—Локка	<b>Изотонический р-р натрия хлорида/кальция хлорида/однозамещенного карбоната натрия/глюкозы</b>
Растоцин	<b>Доксорубицин</b>
Реальдирон	<b>Интерферон альфа-2b</b>
Ревайтл Гинко	<b>Гинкго двулопастного листьев экстракт</b>
Ревалгин	<b>Метамизол натрий/пифофенон/фенпивериния бромид</b>
Ревмавек	<b>Диклофенак</b>
Ревмадор	<b>Пироксикам</b>
Реглан	<b>Метоклопрамид</b>
Регулон	<b>Этинилэстрадиол/дезогестрел</b>
<b>Резерпин (II-20)</b>	<b>Резерпин</b>
Резерпин	<b>Резерпин</b>
<b>Рекомбинантный ЛГ (I-6)</b>	<b>Люверис</b>
Рекомбинантный человеческий инсулин	<b>Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)</b>
Рексетин	<b>Пароксетин</b>
Реланиум	<b>Диазепам</b>
Релиум	<b>Диазепам</b>
Реналган	<b>Метамизол натрий/пифофенон/фенпивериния бромид</b>
Ренни	<b>Кальция карбонат/магния карбонат</b>
Реомакродекс	<b>Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000</b>
Реополиглюкин	<b>Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000</b>
Ретаболил	<b>Надролон</b>
Ретарпен 1,2	<b>Бензатин бензилпенициллин</b>
Ретарпен 2,4	<b>Бензатин бензилпенициллин</b>
Ретинокапс	<b>Ретинол</b>
Ретинокапс А	<b>Ретинол</b>
<b>Ретинол (II-39, 69; КФО-Б)</b>	<b>Видестим, Витамин А ацетат, Витамин А пальмитат, Ретинокапс, Ретинокапс А, Ретинола ацетат (Витамин А), Ретинола ацетат-Русфар, Ретинола пальмитат (Витамин А)</b>
Ретинола ацетат (Витамин А)	<b>Ретинол</b>
Ретинола ацетат-Русфар	<b>Ретинол</b>

Ретинола пальмитат (Витамин А)	<b>Ретинол</b>
Ретровир	<b>Зидовудин</b>
Рефлин	<b>Цефазолин</b>
Рефортан ГЭК	<b>Гидроксиэтилкрахмал</b>
Реципро	<b>Ципрофлоксацин</b>
Рибоксин	<b>Инозин</b>
Рибоксин-ЛекТ	<b>Инозин</b>
Рибоксин-ПНИТИА	<b>Инозин</b>
Рибоксин-УВИ	<b>Инозин</b>
Рибонозин	<b>Инозин</b>
<b>Рибофлавин (II-20, 21, 33, 57; КФО-Б)</b>	Рибофлавин (Витамин В2), Рибофлавин-5-фосфат натрия
Рибофлавин (Витамин В2)	<b>Рибофлавин</b>
Рибофлавин-5-фосфат натрия	<b>Рибофлавин</b>
Ривотрил	<b>Клоназепам</b>
Ривтагил	<b>Клемастин</b>
Ригевидон	<b>Этинилэстрадиол/левоноргестрел</b>
Ригевидон 21+7	<b>Этинилэстрадиол/левоноргестрел</b>
Ридостин	<b>Двуспиральная РНК лизата дрожжей Saccharomyces cerevisiae</b>
<b>Ризендроновая кислота (I-11; II-51)</b>	Актонель
Римактан	<b>Рифампицин</b>
Р-Иммун	<b>Циклоспорин</b>
Римпин	<b>Рифампицин</b>
Ринсулин НПХ	<b>Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)</b>
Ринсулин Р	<b>Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)</b>
Риодоксол	<b>Трийодризорцин</b>
<b>Ритодрин**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Рифамор	<b>Рифампицин</b>
<b>Рифампицин (II-55)</b>	Макокс, Р-цин, Римактан, Римпин, Рифамор, Рифампицин, Рифампицин-АКОС, Рифампицин-Ферейн, Тибицин, Эремфат, Эремфат 600
Рифампицин	<b>Рифампицин</b>
Рифампицин-АКОС	<b>Рифампицин</b>
Рифампицин-Ферейн	<b>Рифампицин</b>
Ровамицин	<b>Спирамицин</b>
Ровенал	<b>Рокситромицин</b>
Розамет	<b>Метронидазол</b>
Розевин	<b>Винбластин</b>
Розекс	<b>Метронидазол</b>
Рокальтрол	<b>Кальцитриол</b>
Роксигексал	<b>Рокситромицин</b>
Роксид	<b>Рокситромицин</b>
Роксилор	<b>Рокситромицин</b>

<b>Рокситромицин (II-26, 35, 40, 55, 57)</b>	БД-Рокс, Брилид, Веро-Рокситромицин, Ровенал, Роксигексал, Роксид, Роксилор, Рокситромицин, Рокситромицин Лек, Рулид, Рулицин, Элрокс
Рокситромицин	<b>Рокситромицин</b>
Рокситромицин Лек	<b>Рокситромицин</b>
<b>Ропивакаин (II-12)</b>	Наропин
Роцеферин	<b>Цефтриаксон</b>
Роцефин	<b>Цефтриаксон</b>
Рудотель	<b>Медазепам</b>
Рулид	<b>Рокситромицин</b>
Рулицин	<b>Рокситромицин</b>
Румикоз	<b>Итраконазол</b>
Рутаскорбин	<b>Аскорбиновая кислота/рутозид</b>
Р-цин	<b>Рифампицин</b>
Рэнкс	<b>Ранитидин</b>
Рэпозтин-СП	<b>Эпоитин альфа</b>
Рэпозтин-СП-стандартный образец	<b>Эпоитин альфа</b>
Сагенил	<b>Мезодиэтилэтилендибензолсульфоната дикалия дигидрат</b>
Сайзен	<b>Соматропин</b>
Саламол	<b>Сальбутамол</b>
Саламол Эко	<b>Сальбутамол</b>
Саламол Эко Легкое Дыхание	<b>Сальбутамол</b>
Салин	<b>Натрия хлорид</b>
<b>Салметерол (II-25)</b>	Серевент
Сальбен	<b>Сальбутамол</b>
<b>Сальбутамол (I-10; II-25, 33, 69)</b>	Асталин, Вентокол, Вентолин, Вентолин Небулы, Саламол, Саламол Эко, Саламол Эко Легкое Дыхание, Сальбен, Сальбутамол, Сальбутамола гемисукцинат, Сальгим, Сальтос, Стеринеб Саламол, Цибутол циклокапс
Сальбутамол	<b>Сальбутамол</b>
Сальбутамола гемисукцинат	<b>Сальбутамол</b>
Сальгим	<b>Сальбутамол</b>
Сальтос	<b>Сальбутамол</b>
Сандиммун	<b>Циклоспорин</b>
Сандиммун Неорал	<b>Циклоспорин</b>
Сандоглобулин	<b>Иммуноглобулин человека нормальный</b>
Саротен	<b>Амитриптилин</b>
Саротен ретард	<b>Амитриптилин</b>
Свеферон	<b>Интерферон альфа</b>
Седуксен	<b>Диазепам</b>
<b>Секнидазол (II-18)</b>	Секнидазол
Секнидазол	<b>Секнидазол</b>
Секуропен	<b>Азлоциллин</b>

Селемицин	<b>Амикацин</b>
Сенсисепт	<b>Хлоргексидин</b>
Серевент	<b>Салметерол</b>
Серлифт	<b>Сертралин</b>
Серпенс	<b>Пальмы ползучей плодов экстракт</b>
<b>Сертралин (II-52, 54, 58)</b>	Асентра, Золофт, Серлифт, Сертралина гидрохлорид, Стимулотон, Торин
Сертралина гидрохлорид	<b>Сертралин</b>
Сетегис	<b>Теразозин</b>
Сибазон	<b>Диазепам</b>
Сигетин	<b>Мезодиэтилэтилендибензолсульфоната дикалия дигидрат</b>
Сигетин-стандарт	<b>Мезодиэтилэтилендибензолсульфоната дикалия дигидрат</b>
СииНУ	<b>Ломустин</b>
Силест	<b>Этинилэстрадиол/норгестимат</b>
Силибин Седико быстрорастворимый	<b>Силибинин</b>
<b>Силибинин (II-57)</b>	Гепарсил, Карсил, Легалон 70, Легалон 140, Натуркарсевт, Силибин Седико быстрорастворимый
Силкис	<b>Кальцитриол</b>
Сингуляр	<b>Монтелукаст</b>
Синтомицин	<b>Хлорамфеникол</b>
Синтомицин-Русфар	<b>Хлорамфеникол</b>
Сиофор 500	<b>Метформин</b>
Сиофор 850	<b>Метформин</b>
Сифлокс	<b>Ципрофлоксацин</b>
Солкодерм	<b>Азотная кислота/кислоты органические/меди нитрат</b>
Солкосерил	<b>Депротенинизированный гемодериват из крови молочных телят</b>
Солпафлекс	<b>Ибупрофен</b>
Солу Кортэф	<b>Гидрокортизон</b>
Солу-Медрол	<b>Метилпреднизолон</b>
<b>Соматропин (II-39)</b>	Генотропин, Нордитропин, НордиЛет, Нордитропин пенсет 12, Нордитропин Симплекс, Сайзен, Соматотропин человека, Хуматроп
Соматотропин человека	<b>Соматропин</b>
Сонапакс	<b>Тиоридазин</b>
Сополькорт Н	<b>Гидрокортизон</b>
Сорбит	<b>Сорбитол</b>
<b>Сорбитол (II-20)</b>	D-Сорбит, Сорбит
Сорбифер дурулес	<b>Железа сульфат/аскорбиновая кислота</b>
Спазган	<b>Метамизол натрий/питофенон/фенпивериния бромид</b>
Спаздользин для детей	<b>Метамизол натрий</b>

Спазмалгон	Метамизол натрий/питофенон/ фенпивериния бромид
Спазмалин	Метамизол натрий/питофенон/ фенпивериния бромид
Спазмекс	Троспия хлорид
Спазмоанальган	Метамизол натрий/питофенон/ фенпивериния бромид
Спазмогард	Метамизол натрий/питофенон/ фенпивериния бромид
Спазмол	Дротаверин
Спазоверин	Дротаверин
Спаковин	Дротаверин
<b>Спарфлоксацин (II-18, 55)</b>	Спарфло
Спарфло	<b>Спарфлоксацин</b>
<b>Спектиномицин (II-18)</b>	Кирин, Тробицин
<b>Спирамицин (II-18, 26, 35)</b>	Ровамицин
<b>Спиронолактон (II-36, 37, 42, 52, 62, 69)</b>	Альдактон, Веро-Спинолактон, Верошпилактон, Верошпирон, Спинолактон
Спинонолактон	<b>Спинонолактон</b>
Спленин	<b>ЛС, полученное из селезенки крупного рогатого скота</b>
Спофиллин ретард 100	<b>Теофиллин</b>
Спофиллин ретард 250	<b>Теофиллин</b>
Стабизол ГЭК	<b>Гидроксиэтилкрахмал</b>
Стадаглицин	<b>Кромоглициевая кислота</b>
Стамло	<b>Амлодипин</b>
Стандациллин	<b>Ампициллин</b>
Стерилин	<b>Ноноксинол</b>
Стеринеб Саламол	<b>Сальбутамол</b>
Стерицеф	<b>Цефтриаксон</b>
Стимулотон	<b>Сертралин</b>
Стрепфен	<b>Флурбипрофен</b>
Стугезин	<b>Циннаризин</b>
Стугерон	<b>Циннаризин</b>
Субрестин	<b>Хлоропирамин</b>
Сулациллин	<b>Ампициллин/сульбактам</b>
<b>Сулиндак**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Сульбацин	<b>Ампициллин/сульбактам</b>
Сульперазон	<b>Цефоперазон/сульбактам</b>
Сульперацеф	<b>Цефоперазон/сульбактам</b>
Сультасин	<b>Ампициллин/сульбактам</b>
Сумазид	<b>Азитромицин</b>
Сумамед	<b>Азитромицин</b>
Сумамед форте	<b>Азитромицин</b>
Сумамецин	<b>Азитромицин</b>

Сумамокс	Азитромицин
Суперо	Цефуроксим
Супрамин	Хлоропирамин
Супрастин	Хлоропирамин
Сурфактант-БЛ	Препарат сурфактанта из легких крупного рогатого скота
Сустак мите	Нитроглицерин
Сустак форте	Нитроглицерин
Сустак-мите	Нитроглицерин
Сустонит	Нитроглицерин
Таваник	Лев офлоксацин
Тавегил	Клемастин
Тазоцин	Пиперациллин/тазобактам
Тайлед мент	Недокромил натрия
Таксол	Паклитаксел
Таксотер	Доцетаксел
Тамерит	Комбинация синтетических производных фталгидрозида
Тамифен	Тамоксифен
<b>Тамоксифен (I-3; II-52, 56)</b>	Билем, Веро-Тамоксифен, Зитазониум, Нолвадекс, Тамифен, Тамоксифен, Тамоксифен-ЛЭНС, Тамоксифен-Ратиофарм, Тамоксифен-Ферейн, Тамоксифен-Эбеве, Тамоксифен Лахема 10, Тамоксифена цитрат, Тамофен
Тамоксифен	Тамоксифен
Тамоксифен Лахема 10	Тамоксифен
Тамоксифена цитрат	Тамоксифен
Тамоксифен-ЛЭНС	Тамоксифен
Тамоксифен-Ратиофарм	Тамоксифен
Тамоксифен-Ферейн	Тамоксифен
Тамоксифен-Эбеве	Тамоксифен
Тамофен	Тамоксифен
<b>Тамсулозин (II-54)</b>	Омник
Танакан	Гинкго двулопастного листьев экстракт
Тантум	Бензидамин
Тантум verde	Бензидамин
Тантум роза	Бензидамин
Тардиферон	Железа сульфат/аскорбиновая кислота
Таривид	Офлоксацин
Тариферид	Офлоксацин
Тарицин	Офлоксацин
Тарка	Верапамил
Тафен назаль	Будесонид
Тегретол	Карбамазепин
Тегретол ЦР	Карбамазепин

Тексамен	<b>Теноксикам</b>
Телфаст	<b>Фексофенадин</b>
<b>Теноксикам (II-53)</b>	Тексамен
Тенолол	<b>Атенолол</b>
Теноретик	<b>Атенолол</b>
Тенорик	<b>Атенолол</b>
Тенормин	<b>Атенолол</b>
Теобиолонг	<b>Теофиллин</b>
Теодибаверин	<b>Бендазол/папаверин/теобромин</b>
Теопэк	<b>Теофиллин</b>
Теостат	<b>Теофиллин</b>
Теотард	<b>Теофиллин</b>
<b>Теофиллин (II-25)</b>	Неотеопэк А, Спофиллин ретард 100, Спофиллин ретард 250, Теобиолонг, Теопэк, Теостат, Теотард, Теофиллин, Теофиллин-Н.С.
Теофиллин	<b>Теофиллин</b>
Теофиллин-Н.С.	<b>Теофиллин</b>
Теофиллин-Этилендиамин	<b>Аминофиллин</b>
<b>Теразозин (II-54)</b>	Корнам, Сетегис, Теразозин, Хайтрин
Теразозин	<b>Теразозин</b>
Терапин	<b>Ацетилсалициловая кислота</b>
<b>Тербуталин</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Тержинан	<b>Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон</b>
<b>Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон (II-18, 33, 55)</b>	Тержинан
Терцеф	<b>Цефтриаксон</b>
<b>Тетраметилтетраазобициклооктандион (II-52)</b>	Мебикар, Мебикс
<b>Тетрациклин (II-55)</b>	Имекс, Тетрациклин, Тетрациклин-АКОС, Тетрациклина гидрохлорид
Тетрациклин	<b>Тетрациклин</b>
Тетрациклина гидрохлорид	<b>Тетрациклин</b>
Тетрациклин-АКОС	<b>Тетрациклин</b>
<b>Тиамазол (II-24)</b>	Мерказолил, Метизол, Тиамазол, Тиамазол-Филофарм, Тирозол
Тиамазол	<b>Тиамазол</b>
Тиамазол-Филофарм	<b>Тиамазол</b>
<b>Тиамин (II-13, 20, 36, 37; КФО-Б)</b>	Тиамин бромид (витамин В1), Тиамин гидрохлорид, Тиамин хлорид-рулин, Тиамин хлорид-УВИ, Тиамин хлорид (витамин В1)
Тиамин бромид (витамин В1)	<b>Тиамин</b>
Тиамин гидрохлорид	<b>Тиамин</b>
Тиамин хлорид (витамин В1)	<b>Тиамин</b>
Тиамин хлорид-рулин	<b>Тиамин</b>
Тиамин хлорид-УВИ	<b>Тиамин</b>
<b>Тианептин (II-52, 54)</b>	Коаксил



<b>Тиaproфеновая кислота**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Тиберал	<b>Орнидазол</b>
Тибицин	<b>Рифампицин</b>
<b>Тиболон (I-2; II-48, 51)</b>	Ливиап
Тиенам	<b>Имипенем/циластатин</b>
Тизим	<b>Цефтазидим</b>
<b>Тикарциллин/клавуланат (II-17)</b>	Тиментин
<b>Тилудроновая кислота**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Тимазид	<b>Зидовудин</b>
Тимазид (Азидотимидин)	<b>Зидовудин</b>
Тиментин	<b>Тикарциллин/клавуланат</b>
Тимонил	<b>Карбамазепин</b>
Тиниба	<b>Тинидазол</b>
<b>Тинидазол (II-18, 55)</b>	Тиниба, Тинидазол, Тинидазол-Акри, Фазижин
Тинидазол	<b>Тинидазол</b>
Тинидазол-Акри	<b>Тинидазол</b>
Тиогамма	<b>Тиоктовая кислота</b>
Тиодазин	<b>Тиоридазин</b>
Тиоктацид 600 Т	<b>Тиоктовая кислота</b>
Тиоктацид БВ	<b>Тиоктовая кислота</b>
<b>Тиоктовая кислота (II-20, 21, 33, 57)</b>	Берлитион 300 ЕД, Берлитион 300 ораль, Липамид, Липоевая кислота, Октолипен, Тиогамма, Тиоктацид 600 Т, Тиоктацид БВ, Эспа-Липон
<b>Тиоридазин (II-52)</b>	Апо-Тиоридазин, Сонапакс, Тиодазин, Тиоридазин, Тиоридазина гидрохлорид, Тиорил, Тисон
Тиоридазин	<b>Тиоридазин</b>
Тиоридазина гидрохлорид	<b>Тиоридазин</b>
Тиорил	<b>Тиоридазин</b>
<b>Тиреоидин (II-17)</b>	Тиреоидин
Тиреоидин	<b>Тиреоидин</b>
ТиреокOMB	<b>Левотироксин натрий/лиотиронин/калия йодид</b>
Тиреотом	<b>Левотироксин натрий/лиотиронин</b>
Тирлор	<b>Лоратадин</b>
<b>Тирозин-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат</b>	Даларгин
Тирозол	<b>Тиамазол</b>
Тисон	<b>Тиоридазин</b>
<b>Тиэтилперазин (II-20)</b>	Торекан
Токофер-200	<b>Витамин Е</b>
Токофер-400	<b>Витамин Е</b>
Токоферокапс	<b>Витамин Е</b>
Токоферола ацетат	<b>Витамин Е</b>
<b>Толгеродин (II-54)</b>	Детрузитол

<b>Топотекан (II-56)</b>	Гикамтин
Торекан	<b>Тиэтилперазин</b>
<b>Торемифен (I-3)</b>	Фарестон
Торин	<b>Сертралин</b>
Тороцеф	<b>Цефтриаксон</b>
Тотацеф	<b>Цефазолин</b>
Тотема	<b>Железа глюконат/меди глюконат/марганца глюконат</b>
Травоген	<b>Изоконазол</b>
<b>Транексамовая кислота (II-16, 20, 33, 40, 49)</b>	Цикло-Ф
Транзипег	<b>Макрогол</b>
Трасилол 500 000	<b>Апротинин</b>
Тренпентал	<b>Пентоксифиллин</b>
Трентал	<b>Пентоксифиллин</b>
Трентал 400	<b>Пентоксифиллин</b>
Триа Klim	<b>Эстрадиол/норэтистерон</b>
Триакорт	<b>Триамцинолон</b>
Триаксон	<b>Цефтриаксон</b>
Триам-Ко	<b>Гидрохлоротиазид/триамтерен</b>
Триампур композитум	<b>Гидрохлоротиазид/триамтерен</b>
Триамтезид	<b>Гидрохлоротиазид/триамтерен</b>
Триамтел	<b>Гидрохлоротиазид/триамтерен</b>
<b>Триамцинолон (II-34)</b>	Берликорт, Кеналог, Кеналог 40, Назакорт, Полькортолон, Триакорт, Триамцинолон-ФПО, Триамцинолон, Триамцинолона ацетонид, Фтодерм, Фторокорт
Триамцинолон	<b>Триамцинолон</b>
Триамцинолона ацетонид	<b>Триамцинолон</b>
Триамцинолон-ФПО	<b>Триамцинолон</b>
Триган	<b>Метамизол натрий/пифофенон/фенпивериния бромид</b>
Тризистон	<b>Этинилэстрадиол/левоноргестрел</b>
<b>Трийодризорцин (II-18)</b>	Риодоксол, Трийодрезорцин
Трийодрезорцин	<b>Трийодризорцин</b>
Триквилар	<b>Этинилэстрадиол/левоноргестрел</b>
Триксилем	<b>Метотрексат</b>
<b>Тримеперидин (II-12, 13)</b>	Промедол
Три-Мерси	<b>Этинилэстрадиол/дезогестрел</b>
Тринитролонг	<b>Нитроглицерин</b>
<b>Трипторелин (I-4; II-41, 44, 46, 49, 50, 52, 53, 55, 57)</b>	Декапептил, Декапептил депо, Диферелин
Три-регол	<b>Этинилэстрадиол/левоноргестрел</b>
Три-регол 21+7	<b>Этинилэстрадиол/левоноргестрел</b>
Трисеквенс	<b>Эстрадиол/норэтистерон</b>
Трихазол	<b>Метронидазол</b>
<b>Трихлоруксусная кислота*</b>	В РФ не зарегистрирован
Трихоброл	<b>Метронидазол</b>

Трихопол	Метронидазол
Тробицин	Спектиномицин
Троксевазин	Троксерутин
<b>Троксерутин (II-17, 33)</b>	Троксевазин, Троксерутин-МИК, Троксерутин Врамед, Троксерутин Лечива
Троксерутин Врамед	Троксерутин
Троксерутин Лечива	Троксерутин
Троксерутин-МИК	Троксерутин
Троксон	Цефтриаксон
<b>Троспия хлорид (II-54)</b>	Спазмекс
Убретид	Дистигмина бромид
Уголь активированный МС	Активированный уголь
Уголь активированный ФАС-Э	Активированный уголь
Улкодин	Ранитидин
Ульран	Ранитидин
Ультра-адсорб	Активированный уголь
Уназин	Ампициллин/сульбактам
Упсавит витамин С	Аскорбиновая кислота
Упсарин Упса	Ацетилсалициловая кислота
Уромитексан	Месна
Уропимид	Пипемидовая кислота
Урососан	Урсодеоксихолевая кислота
<b>Урофоллитропин (I-6; II-57)</b>	Метродин ВЧ
Урофосфабол	Фосфомицин
<b>Урсодеоксихолевая кислота (II-20)</b>	Урососан, Урсофальк
Урсофальк	Урсодеоксихолевая кислота
Утрожестан	Прогестерон
Фазижин	Тинидазол
Фактодин	Клотримазол
Фаликард	Верапамил
Фамвир	Фамцикловир
<b>Фамцикловир (II-55)</b>	Фамвир
Фарестон	Торемифен
Фарматекс	Бензалкония хлорид
Фарморубицин	Эпирубицин
Фарморубицин быстрорастворимый	Эпирубицин
Фастум гель	Кетопрофен
Феброфид	Кетопрофен
Феварин	Флувоксамин
Фексадин	Фексофенадин
Фексо	Фексофенадин
<b>Фексофенадин (II-34)</b>	Телфаст, Фексадин, Фексо, Фексофенадина гидрохлорид
Фексофенадина гидрохлорид	Фексофенадин
Фелдорал СЕДИКО	Пироксикам

Фелоран	Диклофенак
Фемоден	Этинилэстрадиол/гестоден
Фемостон 1/5	Эстрадиол/дидрогестерон
Феназепам	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин
Феназепам-Рос	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин
Фенамон	Нифедипин
Фенигидин	Нифедипин
<b>Фенилбутазон (II-53)</b>	Бутадион
<b>Фенилэфрин (II-20)</b>	Ирифрин, Мезатон
<b>Фенитоин (II-36, 37, 38, 40, 42, 57, 61)</b>	Дифенин
Фенкарол	<b>Хифенадин</b>
<b>Фенобарбитал (II-60, 61)</b>	Фенобарбитал, Фенобарбитал (Люминал)
Фенобарбитал	<b>Фенобарбитал</b>
Фенобарбитал (Люминал)	<b>Фенобарбитал</b>
Феноболин	<b>Нандролон</b>
<b>Фенопрофен**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
<b>Фенотерол (I-10; II-12, 13, 16, 21, 25, 33)</b>	Беротек, Беротек Н, Партусистен, Фенотерол
Фенотерол	<b>Фенотерол</b>
Фервекс от кашля	<b>Амброксол</b>
Ферезол	<b>Карболовая кислота/трикрезол</b>
Ферестал	<b>Панкреатин/желчи компоненты/ гемицеллюлаза</b>
Ферлатум	<b>Железа протеин сукцинилат</b>
Ферретаб комп	<b>Железа фумарат/фолиевая кислота</b>
Ферроградумет	<b>Железа сульфат</b>
Ферроплекс	<b>Железа сульфат/аскорбиновая кислота</b>
Ферро-Фольгамма	<b>Железа сульфат/фолиевая кислота/ цианокобаламин/аскорбиновая кислота</b>
Феррум Лек	<b>Железа (III) гидроксид полимальтозат</b>
Фестал Форте	<b>Панкреатин/желчи компоненты/ гемицеллюлаза</b>
Фивофлу	<b>Фторурацил</b>
Финалгель	<b>Пироксикам</b>
Финаст	<b>Финастерид</b>
<b>Финастерид (II-42)</b>	Альфинал, Веро-Финастерид, Проскар, Простерид, Финаст
Финзепин	<b>Карбамазепин</b>
Финлепсин	<b>Карбамазепин</b>
Финлепсин ретард	<b>Карбамазепин</b>
Финоптин	<b>Верапамил</b>
Фитозид	<b>Этопозид</b>
Флагил	<b>Метронидазол</b>
Фламерил	<b>Диклофенак</b>
Фламерил К	<b>Диклофенак</b>
Фламерил Ретард	<b>Диклофенак</b>

Фламин	Бессмертника песчаного цветки
Фламон	Верапамил
Флексен	Кетопрофен
Флекситал	Пентоксифиллин
Флемоклав Соллютаб	Амоксициллин/клавуланат
Флемоксин Соллютаб	Амоксициллин
Фликсоназе	Флутиказон
Фликсотид	Флутиказон
Флоксэт	Флуоксетин
Флолид	Нимесулид
Флувал	Флуоксетин
<b>Флувоксамин (II-58)</b>	Феварин
Флузол	Флуконазол
Флуимуцил	Ацетилцистеин
Флукозан	Флуконазол
Флукомицид Седико	Флуконазол
<b>Флуконазол (II-17, 34, 35, 40, 55, 57, 63, 67)</b>	Веро-Флуконазол, Дифлазон, Дифлюкан, Медофлюкон, Микомакс, Микосист, Микофлюкан, Флузол, Флукозан, Флукомицид Седико, Флуконазол, Флукорал, Флукорик, Флусенил, Флюкостат, Флюмикон, Форкан, Фунголон, Цискан
Флуконазол	Флуконазол
Флукорал	Флуконазол
Флукорик	Флуконазол
<b>Флунизолид**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
<b>Флуоксетин (II-52, 54, 58)</b>	Апо-Флуоксетин, Депренон, Портал, Продеп, Прозак, Профлузак, Флоксэт, Флувал, Флуоксетин-Акри, Флуоксетин, Флуоксетин Ланнахер, Флуоксетина гидрохлорид, Фрамекс
Флуоксетин	Флуоксетин
Флуоксетин Ланнахер	Флуоксетин
Флуоксетина гидрохлорид	Флуоксетин
Флуоксетин-Акри	Флуоксетин
<b>Флурбипрофен (II-49)</b>	Стрепфен
Флурокс	Фторурацил
Флусенил	Флуконазол
<b>Флутиказон (II-25)</b>	Кутивейт, Фликсоназе, Фликсотид
Флюкостат	Флуконазол
Флюмикон	Флуконазол
<b>Фолиевая кислота (II-15, 16, 20, 21, 31, 33, 39, 40, 43, 57; КФО-Б)</b>	Фолиевая кислота
Фолиевая кислота	Фолиевая кислота
<b>Фоллитропин альфа (I-6; II-57)</b>	Гонал-Ф
<b>Фоллитропин бета (I-6)</b>	Пурегон
Форадил	Формотерол

Форкан	<b>Флуконазол</b>
Форлак	<b>Макрогол</b>
<b>Формотерол (II-25)</b>	Окис Турбухалер, Форадил
Фортадин	<b>Цефтазидим</b>
Фортазим	<b>Цефтазидим</b>
Фортоферин	<b>Цефтазидим</b>
Форгранс	<b>Макрогол</b>
Форгум	<b>Цефтазидим</b>
Фосамакс	<b>Алендронат натрия</b>
<b>Фосфазид (II-19)</b>	Никавир
Фосфалюгель	<b>Алюминия фосфат</b>
<b>Фосфениоин*</b>	В РФ не зарегистрирован
<b>Фосфолипиды эссенциальные (II-20, 21, 57)</b>	Бренциале форте, Эссенциале Н, Эссенциале форте Н
<b>Фосфомидин (II-29)</b>	Монурал, Урофосфабол, Фосфомидин натрия
Фосфомидин натрия	<b>Фосфомидин</b>
Фрагмин	<b>Далтепарин натрий</b>
Фраксипарин	<b>Надропарин кальций</b>
Фраксипарин Форте	<b>Надропарин кальций</b>
Фрамекс	<b>Флуоксетин</b>
Фромилид	<b>Кларитромицин</b>
Фтодерм	<b>Триамцинолон</b>
Фторлак	<b>Натрия фторид</b>
Фторокорт	<b>Триамцинолон</b>
Фторотан	<b>Галотан</b>
<b>Фторурацил (II-55, 56)</b>	5-Фторурацил-Эбеве, 5-Фторурацил, Фивофлу, Флурокс, Фторурацил, Фторурацил-Дарница, Фторурацил-ЛЭНС, Фторурацил-Тева
Фторурацил	<b>Фторурацил</b>
Фторурацил-Дарница	<b>Фторурацил</b>
Фторурацил-ЛЭНС	<b>Фторурацил</b>
Фторурацил-Тева	<b>Фторурацил</b>
Фузидиевая кислота	<b>Фузидовая кислота</b>
Фузидин	<b>Фузидовая кислота</b>
Фузидин-натрий	<b>Фузидовая кислота</b>
<b>Фузидовая кислота (II-17)</b>	Диэтаноламина фузидат, Фузидиевая кислота, Фузидин, Фузидин-натрий, Фуцидин, Фуциталмик
Фунгизон	<b>Амфотерицин В</b>
Фунголон	<b>Флуконазол</b>
Фурадонин	<b>Нитрофурантоин</b>
<b>Фуразолидон (II-29, 30)</b>	Фуразолидон
Фуразолидон	<b>Фуразолидон</b>
Фурапласт (с Перхлорвинилом),	<b>Нитрофурал</b>
Фурацилин	<b>Нитрофурал</b>

Фурацилин-АКОС	<b>Нитрофурал</b>
<b>Фуросемид (II-20, 60, 61, 62, 65, 69)</b>	Лазикс, Фуросемид, Фуросемид-Дарница, Фуросемид-Милве, Фуросемид-Н.С., Фуросемид-Ратиофарм, Фуросемид-Рос, Фуросемид-Тева, Фуросемид-Ферейн, Фуросемид Никомед
Фуросемид	<b>Фуросемид</b>
Фуросемид Никомед	<b>Фуросемид</b>
Фуросемид-Дарница	<b>Фуросемид</b>
Фуросемид-Милве	<b>Фуросемид</b>
Фуросемид-Н.С.	<b>Фуросемид</b>
Фуросемид-Ратиофарм	<b>Фуросемид</b>
Фуросемид-Рос	<b>Фуросемид</b>
Фуросемид-Тева	<b>Фуросемид</b>
Фуросемид-Ферейн	<b>Фуросемид</b>
Фуцидин	<b>Фузидовая кислота</b>
Фуциталмик	<b>Фузидовая кислота</b>
ХАЕС-стерил	<b>Гидроксиэтилкрахмал</b>
Хай-Кром	<b>Кромоглицевова кислота</b>
Хайпотен	<b>Атенолол</b>
Хайтрин	<b>Теразозин</b>
Халиксол	<b>Амброксол</b>
Хелекс	<b>Алпразолом</b>
Хемацин	<b>Амикацин</b>
Хемомицин	<b>Азитромицин</b>
Хеферол	<b>Железа фумарат</b>
Хиконцил	<b>Амоксициллин</b>
Хилак форте	<b>Грамположительные и грамотрицательные симбионты кишечника в сочетании с ЛС, обеспечивающими кислую среду</b>
<b>Химотрипсин (II-55)</b>	Химотрипсин
Химотрипсин	<b>Химотрипсин</b>
<b>Хинаголид (I-8; II-36, 42, 45, 47, 52)</b>	Норпролак
<b>Хифенадин (II-17, 29, 34)</b>	Фенкарол
<b>Хлорамфеникол (II-34)</b>	D,L-(рацемический) Хлорамфеникол, Левовинизоль, Левомецетин, Левомецетин-АКОС, Левомецетин-Акри линимент, Левомецетин-КМП, Левомецетин-Русфар, Левомецетин-УБФ, Левомецетина натрия сукцинат, Левомецетина стеарат, Левомецетина сукцинат растворимый, Синтомицин-Русфар, Синтомицин, Хлорамфеникол, Хлорамфеникол Лево, Хлорамфеникола натрия сукцинат стерильный
Хлорамфеникол	<b>Хлорамфеникол</b>
Хлорамфеникол Лево	<b>Хлорамфеникол</b>
Хлорамфеникола натрия сукцинат стерильный	<b>Хлорамфеникол</b>

<b>Хлоргексидин (II-18, 33, 34, 55)</b>	Амидент, Асептинол С, Ахдез 3000, Гексикон, Дез-яхонт, Дезин 0,2, Дезин 0,5, Дезихэнд, Пливасепт, Пливасепт II, Сенсисепт, Хлоргексидин, Хлоргексидин биглюконат
Хлоргексидин	<b>Хлоргексидин</b>
Хлоргексидин биглюконат	<b>Хлоргексидин</b>
<b>Хлоргексидин/лидокаин (II-34)</b>	Инстиллагель, Катеджелъ с лидокаином
<b>Хлормадион*</b>	В РФ не зарегистрирован
<b>Хлоропирамин (II-17, 29, 34, 35)</b>	Субрестин, Супрамин, Супрастин
<b>Хлорхинальдол/метронидазол (II-33)</b>	Гиналгин
Холекальциферокапс	<b>Холекальциферол</b>
Холоксан	<b>Ифосфамид</b>
Холос	<b>Шиповника плодов экстракт</b>
Холосас	<b>Шиповника плодов экстракт</b>
Хорагон	<b>Гонадотропин хорионический</b>
Хотемин	<b>Пироксикам</b>
Хофитол	<b>Артишока листьев экстракт</b>
Хумаглобин	<b>Иммуноглобулин человека нормальный</b>
Хуматроп	<b>Соматропин</b>
Хумодар К25	<b>Инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический)</b>
Хумулин М3	<b>Инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический)</b>
Хумулин НПХ	<b>Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)</b>
Хумулин Регуляр	<b>Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)</b>
Цебион	<b>Аскорбиновая кислота</b>
Цезолин	<b>Цефазолин</b>
Цепрова	<b>Ципрофлоксацин</b>
Церебрил	<b>Пирацетам</b>
Церуглан	<b>Метоклопрамид</b>
Церукал	<b>Метоклопрамид</b>
Церулан	<b>Метоклопрамид</b>
<b>Цетрореликс (I-5; II-57)</b>	Цетротид
Цетротид	<b>Цетрореликс</b>
Цефабол	<b>Цефотаксим</b>
<b>Цефазолин (II-14, 15, 16, 17, 26, 31, 33, 55, 57, 68, 69)</b>	Золин, Золфин, Интразолин, Ифизол, Кефзол, Лизолин, Нацеф, Оризолин, Рефлин, Тотацеф, Цезолин, Цефазолин, Цефазолин-АКОС, Цефазолин «Биохеми», Цефазолин Ватхэм, Цефазолин-КМП, Цефазолин-Гева, Цефазолин натрия, Цефазолина натриевая соль, Цефамезин, Цефезол
Цефазолин	<b>Цефазолин</b>
Цефазолин «Биохеми»	<b>Цефазолин</b>
Цефазолин Ватхэм	<b>Цефазолин</b>



Цефазолин натрия	<b>Цефазолин</b>
Цефазолина натриевая соль	<b>Цефазолин</b>
Цефазолин-АКОС	<b>Цефазолин</b>
Цефазолин-КМП	<b>Цефазолин</b>
Цефазолин-Тева	<b>Цефазолин</b>
Цефаксон	<b>Цефтриаксон</b>
<b>Цефалексин (II-17)</b>	Цефалексин, Цефалексин-АКОС, Цефалексин-ПНИТИА, Цефалексин-Тева, Цефалексин-Ферейн, Цефалексина натриевая соль
Цефалексин	<b>Цефалексин</b>
Цефалексина натриевая соль	<b>Цефалексин</b>
Цефалексин-АКОС	<b>Цефалексин</b>
Цефалексин-ПНИТИА	<b>Цефалексин</b>
Цефалексин-Тева	<b>Цефалексин</b>
Цефалексин-Ферейн	<b>Цефалексин</b>
Цефамезин	<b>Цефазолин</b>
Цефатрин	<b>Цефтриаксон</b>
Цефезол	<b>Цефазолин</b>
<b>Цефепим (II-17, 20, 26, 31, 35, 57, 63)</b>	Максипим, Максидеф, Цефепим стерильный
Цефепим стерильный	<b>Цефепим</b>
Цефзид	<b>Цефтазидим</b>
Цефобид	<b>Цефоперазон</b>
Цефограм	<b>Цефтриаксон</b>
Цефоперабол	<b>Цефоперазон</b>
<b>Цефоперазон (II-17, 18, 29, 30, 57)</b>	Дардум, Медоцеф, Операз, Цефобид, Цефоперабол, Цефоперазона дигидрат, Цефоперазона натриевая соль
<b>Цефоперазон/сульбактам (II-17)</b>	Сульперазон, Сульперацеф
Цефоперазона дигидрат	<b>Цефоперазон</b>
Цефоперазона натриевая соль	<b>Цефоперазон</b>
<b>Цефотаксим (II-14, 15, 16, 17, 18, 20, 26, 29, 30, 31, 33, 35, 55, 57, 63)</b>	Клафоран, Цефабол
<b>Цефрадин**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Цефсон	<b>Цефтриаксон</b>
<b>Цефтазидим (II-17, 26, 29, 30, 55, 63)</b>	Биотум, Вицеф, Кефадим, Лоразидим, Орзид, Тизим, Фортадин, Фортазим, Фортоферин, Фортум, Цефзид, Цефтазидим-АКОС, Цефтазидим, Цефтазидим натрия, Цефтазидим натрия карбонат стерильный, Цефтазидима пентагидрат, Цефтидин
Цефтазидим	<b>Цефтазидим</b>
Цефтазидим натрия	<b>Цефтазидим</b>
Цефтазидим натрия карбонат стерильный	<b>Цефтазидим</b>
Цефтазидима пентагидрат	<b>Цефтазидим</b>
Цефтазидим-АКОС	<b>Цефтазидим</b>
Цефтидин	<b>Цефтазидим</b>
Цефтриабол	<b>Цефтриаксон</b>

<b>Цефтриаксон (II-17, 18, 20, 26, 29, 30, 31, 35, 40, 55, 63, 69)</b>	Азаран, Биотраксон, Ифициф, Лендацин, Лифаксон, Лораксон, Мегион, Медаксон, Новосеф, Офрамас, Протекх, Роцеферин, Роцефин, Стерицеф, Терцеф, Тороцеф, Триаксон, Троксон, Цефаксон, Цефатрин, Цефогам, Цефсон, Цефтриабол, Цефтриаксон, Цефтриаксон-АКОС, Цефтриаксон-КМП, Цефтриаксон-ПНИТИА, Цефтриаксон натрия, Цефтриаксона натриевая соль, Цефтрифин
Цефтриаксон	<b>Цефтриаксон</b>
Цефтриаксон натрия	<b>Цефтриаксон</b>
Цефтриаксона натриевая соль	<b>Цефтриаксон</b>
Цефтриаксон-АКОС	<b>Цефтриаксон</b>
Цефтриаксон-КМП	<b>Цефтриаксон</b>
Цефтриаксон-ПНИТИА	<b>Цефтриаксон</b>
Цефтрифин	<b>Цефтриаксон</b>
Цефуроксим	<b>Цефуроксим</b>
Цефурабол	<b>Цефуроксим</b>
<b>Цефуроксим (II-17, 26, 29, 30, 57)</b>	Аксетин, Зинацеф, Зиннат, Кетоцеф, Проксим, Суперо, Цефуроксим, Цефурабол, Цефуроксим натрия, Цефуроксима натриевая соль
Цефуроксим натрия	<b>Цефуроксим</b>
Цефуроксима натриевая соль	<b>Цефуроксим</b>
<b>Цианокобаламин (II-15, 16, 20, 21, 31; КФО-Б)</b>	Цианокобаламин (Витамин В12)
Цианокобаламин (Витамин В12)	<b>Цианокобаламин</b>
Цибутол циклокапс	<b>Сальбутамол</b>
Цикло 3	<b>Экстракт иглицы с 22% содержанием гетерозидов/гесперидин метил халькон/аскорбиновая кислота</b>
Цикло-3 форт	<b>Экстракт иглицы с 22% содержанием гетерозидов/гесперидин метил халькон/аскорбиновая кислота</b>
Цикловир	<b>Ацикловир</b>
Цикловирал Седико	<b>Ацикловир</b>
<b>Циклопирокс (II-55)</b>	Батрафен, Дафнеджин
Циклоплатин	<b>Карбоплатин</b>
Циклопрен	<b>Циклоспорин</b>
Цикло-прогинова	<b>Эстрадиол/норгестрел</b>
<b>Циклоспорин (II-31)</b>	Веро-Циклоспорин, Имуспорин, Консупрен, Панимун Биорал, Р-Иммун, Сандиммун, Сандиммун Неорал, Циклопрен, Циклоспорин, Циклоспорин Гексал, Экорал
Циклоспорин	<b>Циклоспорин</b>
Циклоспорин Гексал	<b>Циклоспорин</b>
Циклотал	<b>Медроксипрогестерон</b>
Цикло-Ф	<b>Транексамовая кислота</b>
Циклоферон	<b>Метилглукамина акридоацетат</b>

<b>Циклофосфамид (П-56)</b>	Циклофосфамид, Циклофосфан, Циклофосфан-ЛЭНС быстрорастворимый, Цитоксан, Эндоксан
Циклофосфамид	<b>Циклофосфамид</b>
Циклофосфан	<b>Циклофосфамид</b>
Циклофосфан-ЛЭНС быстрорастворимый	<b>Циклофосфамид</b>
Цикортид Циклокапс	<b>Будесонид</b>
Циллоксан	<b>Ципрофлоксацин</b>
<b>Циметидин (П-56)</b>	Гистодил, Циметидин
Циметидин	<b>Циметидин</b>
Цинарин	<b>Циннаризин</b>
<b>Циннаризин (П-40)</b>	Балциннаризин, Стугезин, Стугерон, Цинарин, Циннаризин, Циннаризин-АКОС, Циннаризин-Инбиотех, Циннаризин-МИК, Циннаризин-Милве, Циннаризин-Н.С., Циннаризин-Рос, Циннаризин-ФПО, Циннаризин Врамед, Циннаризин МС, Циннаризин Севтополис, Циннаризин форте-Ратиофарм
Циннаризин	<b>Циннаризин</b>
Циннаризин Врамед	<b>Циннаризин</b>
Циннаризин МС	<b>Циннаризин</b>
Циннаризин Севтополис	<b>Циннаризин</b>
Циннаризин форте-Ратиофарм	<b>Циннаризин</b>
Циннаризин-АКОС	<b>Циннаризин</b>
Циннаризин-Инбиотех	<b>Циннаризин</b>
Циннаризин-МИК	<b>Циннаризин</b>
Циннаризин-Милве	<b>Циннаризин</b>
Циннаризин-Н.С.	<b>Циннаризин</b>
Циннаризин-Рос	<b>Циннаризин</b>
Циннаризин-ФПО	<b>Циннаризин</b>
Циплокс	<b>Ципрофлоксацин</b>
ЦипраAMIL	<b>Циталопрам</b>
Ципринол	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципробай	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципробид	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципробрин	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципровин 250	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципродар	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципродокс	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципролакэр	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципролет	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципролон	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципромед	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципронат	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципропан	<b>Ципрофлоксацин</b>

Ципросан	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципросин	<b>Ципрофлоксацин</b>
<b>Ципротерон (II-41, 42)</b>	Андрокур, Андрокур депо, Ципротерон-Тева
Ципротерон-Тева	<b>Ципротерон</b>
<b>Ципрофлоксацин (II-17, 29, 30, 55)</b>	Акваципро, Алципро, Веро-Ципрофлоксацин, Ифиципро, Квинтор-250, Квинтор-500, Квинтор, Липрохин, Медоциприн, Микрофлокс, Проципро, Реципро, Сифлокс, Цепрова, Цилоксан, Циплокс, Ципринол, Ципробай, Ципробид, Ципробрин, Ципровин 250, Ципродар, Ципродокс, Ципролакэр, Ципролет, Ципролон, Ципромед, Ципронат, Ципропан, Ципросан, Ципросин, Ципрофлоксацин-АКОС, Ципрофлоксацин-ФПО, Ципрофлоксацин, Ципрофлоксацина гидрохлорид, Цитерал, Цифлоксинал, Цифран, Цифран ОД
Ципрофлоксацин	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципрофлоксацина гидрохлорид	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципрофлоксацин-АКОС	<b>Ципрофлоксацин</b>
Ципрофлоксацин-ФПО	<b>Ципрофлоксацин</b>
<b>Ципрофлоксацин/тинидазол (II-17, 29, 30, 55)</b>	Цифран СТ
Цискан	<b>Флуконазол</b>
Цисплатил	<b>Цисплатин</b>
<b>Цисплатин (II-56)</b>	Бластолем, Веро-Цисплатин, Кемоплат, Платамин, Платин, Платидиам, Платинол, Цисплатил, Цисплатин, Цисплатин-ЛЭНС, Цисплатин-Тева, Цисплатин-Эбеве, Цитоплатин
Цисплатин	<b>Цисплатин</b>
Цисплатин-ЛЭНС	<b>Цисплатин</b>
Цисплатин-Тева	<b>Цисплатин</b>
Цисплатин-Эбеве	<b>Цисплатин</b>
<b>Циталопрам (II-52, 54, 58)</b>	Ципрамил
Цитерал	<b>Ципрофлоксацин</b>
Цитивир	<b>Ацикловир</b>
Цитобластин водный	<b>Винбластин</b>
Цитокристин водный	<b>Винкрестин</b>
Цитоксан	<b>Циклофосфамид</b>
Цитомид	<b>Винкрестин</b>
Цитоплатин	<b>Цисплатин</b>
Цитопозид	<b>Этопозид</b>
Цитотект	<b>Иммуноглобулин против цитомегаловируса</b>
Цифлоксинал	<b>Ципрофлоксацин</b>
Цифран	<b>Ципрофлоксацин</b>
Цифран ОД	<b>Ципрофлоксацин</b>
Цифран СТ	<b>Ципрофлоксацин/тинидазол</b>
Чарозетта	<b>Дезогестрел</b>
<b>Человеческий менопаузальный гонадотропин (ч-МГ) (I-6)</b>	Меногон, Менопур
Шиповника плодов сироп	<b>Шиповника плоды</b>

<b>Шиповника плодов экстракт (II-23)</b>	Холос, Холосас
<b>Шиповника плоды (II-20)</b>	Шиповника плодов сироп, Шиповника экстракт
Шиповника экстракт	<b>Шиповника плоды</b>
Эберон альфа Р	<b>Интерферон альфа-2b</b>
Эвиста	<b>Ралоксифен</b>
Эвитол	<b>Витамин Е</b>
Эдицин	<b>Ванкомицин</b>
Экалин	<b>Эконазол</b>
Экзомюк 200	<b>Ацетилцистеин</b>
Экзосурф для новорожденных	<b>Колфосцерила пальмитат</b>
Экодакс	<b>Эконазол</b>
Экомикол	<b>Эконазол</b>
<b>Эконазол (II-18, 55, 67)</b>	Гино-Певарил, Ифенек, Певарил, Экалин, Экодакс, Экомикол, Эконазол-ЛХ
Эконазол-ЛХ	<b>Эконазол</b>
Экорал	<b>Циклоспорин</b>
Экслютон	<b>Линестренол</b>
Экстенциллин	<b>Бензатин бензилпенициллин</b>
<b>Экстракт иглицы с 22% содержанием гетерозидов/гесперидин метил халькон/ аскорбиновая кислота (II-17)</b>	Цикло 3, Цикло-3 форт
Элевит Пронаталь	<b>Поливитаминовые комплексы</b>
<b>Элеутерококка корневища и корни (II-18, 34, 38)</b>	Элеутерококка экстракт
Элеутерококка экстракт	<b>Элеутерококка корневища и корни</b>
Элефлокс	<b>Левефлоксацин</b>
Элзепам	<b>Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин</b>
Эливел	<b>Амитриптилин</b>
Элоксатин	<b>Оксалиплатин</b>
Элрокс	<b>Рокситромицин</b>
Эндоксан	<b>Циклофосфамид</b>
Энзапрост-Ф	<b>Динопрост</b>
Энзим	<b>Панкреатин/желчи компоненты/ гемицеллюлаза</b>
Энзистал	<b>Панкреатин/желчи компоненты/ гемицеллюлаза</b>
<b>Эноксапарин натрий (II-17, 33)</b>	Клексан
Энтеродез	<b>Повидон</b>
Энтерол	<b>Лиофилизированные Saccharomyces boulardii</b>
Энтеросорб	<b>Повидон</b>
Энтеросорбент	<b>Активированный уголь</b>
Эомицин	<b>Эритромицин</b>
Эпивир ТриТиСи	<b>Ламивудин</b>
Эпилаптон	<b>Глутаминовая кислота</b>
Эпилем	<b>Эпирубицин</b>

<b>Эпирубицин (II-56)</b>	Веро-Эпирубицин, Фарморубицин, Фарморубицин быстрорастворимый, Эпилем, Эпирубицин-Эбеве, Эпирубицина гидрохлорид
Эпирубицина гидрохлорид	<b>Эпирубицин</b>
Эпирубицин-Эбеве	<b>Эпирубицин</b>
Эпокрин	<b>Эпоитин альфа</b>
<b>Эпоэтин альфа (II-22, 31)</b>	Рэпоэтин-СП-стандартный образец, Рэпоэтин-СП, Эпокрин, Эпрекс, Эритропоэтин человека рекомбинантный, Эритростим
Эпрекс	<b>Эпоитин альфа</b>
Эразон	<b>Пироксикам</b>
<b>Эргометрин (I-9)</b>	Эргометрина малеат
Эргометрина малеат	<b>Эргометрин</b>
Эремфат	<b>Рифампицин</b>
Эремфат 600	<b>Рифампицин</b>
<b>Эритромицин (II-17, 18, 35, 55)</b>	Эомицин, Эритромицин, Эритромицин-АКОС, Эритромицин-Тева, Эритромицина фосфат, Эрифлюид
Эритромицин	<b>Эритромицин</b>
Эритромицина фосфат	<b>Эритромицин</b>
Эритромицин-АКОС	<b>Эритромицин</b>
Эритромицин-Тева	<b>Эритромицин</b>
Эритропоэтин человека рекомбинантный	<b>Эпоитин альфа</b>
Эритростим	<b>Эпоитин альфа</b>
Эрифлюид	<b>Эритромицин</b>
Эролин	<b>Лоратадин</b>
Эскапел	<b>Левоноргестрел</b>
Эскузан 20	<b>Эсцин</b>
Эспа-Липон	<b>Тиоктовая кислота</b>
Эссенциале Н	<b>Фосфолипиды эссенциальные</b>
Эссенциале форте Н	<b>Фосфолипиды эссенциальные</b>
<b>Эстрадиол (I-1; II-12, 33, 36, 39, 40, 45, 48, 50, 51, 52, 57)</b>	Дивигель, Климара, Октодиол, Прогинова, Эстрадиола дипропионат, Эстримакс, Эстрожель, Этрофем
<b>Эстрадиол/дидрогестерон (I-1, 2; II-36, 39, 48, 51, 57)</b>	Фемостон 1/5
<b>Эстрадиол/диеногест (I-1, 2; II-48)</b>	Климодиен
<b>Эстрадиол/дроспиренон (I-1, 2)</b>	Анжелик
<b>Эстрадиол/левоноргестрел (I-1, 2; II-36, 39, 40, 45, 48, 51)</b>	Климонорм
<b>Эстрадиол/медроксипрогестерон (II-39, 40, 45, 48, 51, 57; КФО-А)</b>	Дивина, Дивисек, Дивитрен, Индивина
<b>Эстрадиол/норгестрел (II-50, 57)</b>	Цикло-прогинова
<b>Эстрадиол/норэтистерон (I-1, 2; II-39, 48, 51; КФО-А)</b>	Активель, Клиане, Клиогест, Паузогест, Триа Klim, Трисеквенс
<b>Эстрадиол/прастерон**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
<b>Эстрадиол/ципротерон (I-1, 2; II-36, 39, 40, 45, 48, 51)</b>	Климен

Эстрадиола валерат (I-1; II-36, 39, 40, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 57)	Прогинова
Эстрадиола дипропионат	<b>Эстрадиол</b>
Эстримакс	<b>Эстрадиол</b>
<b>Эстриол (I-1; II-39, 52, 54)</b>	Овестин
<b>Эстрогены конъюгированные (I-1; II-48, 49, 51, 52)</b>	Премарин
<b>Эстрогены конъюгированные/медроксипрогестерон (II-48, 51)</b>	Премелла, Премелла Плюс
Эстрожель	<b>Эстрадиол</b>
<b>Эстрон**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Эстрофем	<b>Эстрадиол</b>
<b>Эсцин (II-17)</b>	Аэсцин, Венитан, Веноплант, Эскузан 20, Эсцин
Эсцин	<b>Эсцин</b>
<b>Этакридин (II-34)</b>	Этакридин (Риванол), Этакридина лактат
Этакридин (Риванол)	<b>Этакридин</b>
Этакридина лактат	<b>Этакридин</b>
Этальфа	<b>Альфакальцидол</b>
<b>Этамзилат (II-16, 33, 40, 49, 60)</b>	Дицинон, Этамзилат, Этамзилат-Ферейн
Этамзилат	<b>Этамзилат</b>
Этамзилат-Ферейн	<b>Этамзилат</b>
<b>Этидронат натрия (I-11; II-27, 51)</b>	Ксидифон, Плеостат
<b>Этил бискумацетат (II-17)</b>	Неодикумарин
<b>Этинилэстрадиол (I-1; II-39, 57)</b>	Этинилэстрадиол, Микрофоллин
Этинилэстрадиол	<b>Этинилэстрадиол</b>
<b>Этинилэстрадиол/гестоден (I-1, 2; II-36, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 46, 49, 52, 53, 55; КФО-А)</b>	Гинелея, Линдинет 20, Линдинет 30, Логест, Мирелль, Фемоден
<b>Этинилэстрадиол/дезогестрел (I-1, 2; II-36, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 46, 49, 52, 53, 55; КФО-А)</b>	Марвелон, Мерсилон, Новинет, Регулон, Три-Мерси
<b>Этинилэстрадиол/диеногест (I-1, 2; II-36, 42, 44, 46, 49, 52, 55, 57; КФО-А)</b>	Жанин
<b>Этинилэстрадиол/дроспиренон (I-1, 2)</b>	Ярина
<b>Этинилэстрадиол/левоногестрел (I-1, 2; II-40, 53; КФО-А)</b>	Антеовин, Микрогинон, Минизистон, Миранова, Ригевидон, Ригевидон 21+7, Три-регол, Три-регол 21+7, Тризистон, Триквилар
<b>Этинилэстрадиол/норгестимат (II-53, 55; КФО-А)</b>	Силест
<b>Этинилэстрадиол/норэтистерон (II-53; КФО-А)</b>	Нон-овлон
<b>Этинилэстрадиол/хлормадинон (КФО-А)</b>	Белара
<b>Этинилэстрадиол/ципротерон (I-1, 2; II-46, 49, 52, 53, 57; КФО-А)</b>	Диане-35
<b>Этинодиол**</b>	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Этифенак	<b>Диклофенак</b>
Этозид	<b>Этопозид</b>
<b>Этопозид (II-56)</b>	Вепезид, Веро-Этопозид, Ластет, Фитозид, Цитопозид, Этозид, Этопозид, Этопозид-ЛЭНС, Этопозид-Тева, Этопозид-Эбеве, Этопос
Этопозид	<b>Этопозид</b>

Этопозид-ЛЭНС	Этопозид
Этопозид-Тева	Этопозид
Этопозид-Эбеве	Этопозид
Этопос	Этопозид
Эуноктин	Нитразепам
Эутирокс	Левотироксин натрий
Эуфиллин	Аминофиллин
Эуфиллин-Дарница	Аминофиллин
Эфлоран	Метронидазол
Юмеран	Диклофенак
Юнидокс Солютаб	Доксициклин
Юникпеф	Пефлоксацин
<b>Яблочная кислота/салициловая кислота/ бензойная кислота/пропиленгликоль (II-55)</b>	Ацербин
<b>Янтарная кислота/лимонная кислота (II-33)</b>	Лимонтар
Ярина	Этинилэстрадиол/дроспиренон



# Указатель таблиц

## РАЗДЕЛ I

Таблица 2.1. Химическая классификация синтетических гестагенов .....	41
Таблица 2.2. Фармакологическая активность гестагенов .....	43
Таблица 2.3. Фармакокинетика гестагенов .....	45
Таблица 2.4. Связь с белками плазмы производных 19-нортестостерона .....	46
Таблица 3.1. Взаимодействие селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов с эстрогеновыми рецепторами в различных тканях по данным экспериментальных исследований (по Н.У. Bryant, 2002, с изменениями) .....	53
Таблица 8.1. Некоторые фармакокинетические параметры дофаминомиметиков .....	67
Таблица 11.1. Некоторые фармакокинетические параметры бисфосфонатов .....	76

## РАЗДЕЛ II

Таблица 20.1. Оценка степени тяжести холестатического гепатоза беременных .....	280
Таблица 20.2. Шкала тяжести нефропатии .....	287
Таблица 24.1. Дифференциально-диагностический поиск при аутоиммунном тиреоидите .....	381
Таблица 28.1. Доза инсулина в зависимости от массы тела и давности заболевания .....	414
Таблица 30.1. Частота акушерских осложнений у беременных с единственной почкой .....	435
Таблица 38.1. Критерии тяжести дисменореи (Делигеороглу Э., Арвантинос Д.И., 1996) .....	503
Таблица 41.1. Дифференциальная диагностика различных форм преждевременного полового развития .....	531
Таблица 44.1. Классификация стадий эндометриоза (1985) .....	547
Таблица 45.1. Дифференциальная диагностика яичниковых форм вторичной аменореи .....	559
Таблица 48.1. Менопаузальный индекс Куппермана .....	595
Таблица 51.1. Сравнительная эффективность различных вмешательств в первичной профилактике ОПП .....	622
Таблица 51.2. Сравнительная эффективность различных вмешательств в лечении ОПП (по данным многоцентровых плацебо-контролируемых испытаний) .....	622
Таблица 54.1. Индекс состояния влагалища .....	645
Таблица 55.1. Классификация кандидозного вагинита (Эшенбах, 2004) .....	658
Таблица 56.1. Международная клиническая классификация рака влагалища по критериям TNM (1998) и стадиям FIGO (1988, уточнена в 1995 г.) .....	736
Таблица 56.2. Классификация рака маточной трубы по системе TNM и FIGO .....	745
Таблица 56.3. Клиническая классификация рака тела матки по критериям TNM и стадиям FIGO .....	749
Таблица 56.4. Международная клиническая классификация рака шейки матки по критериям TNM и стадиям FIGO .....	753
Таблица 56.5. Классификация рака яичников по критериям TNM и стадиям FIGO (1997) .....	760
Таблица 56.6. ЛС химиотерапии второй линии при лечении рака яичников .....	766
Таблица 56.7. Эффективность применения ЛС первой линии химиотерапии рака яичников .....	768
Таблица 56.8. Эффективность применения ЛС второй линии химиотерапии рака яичников .....	768
Таблица 56.9. Общепринятая классификация стадий злокачественной трофобластической опухоли по критериям FIGO .....	775
Таблица 56.10. Шкала ВОЗ для определения риска возникновения устойчивости опухоли к химиотерапии .....	778
Таблица 64.1. Клинические проявления некротизирующего энтероколита .....	857
Таблица 69.1. Шкала клинической оценки тяжести бронхолегочной дисплазии (Tose S.S. et al., 1984) .....	888

## КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Таблица Б.1. Источники поступления витаминов в организм и признаки гиповитаминоза .....	920
Таблица Б.2. Суточная потребность в витаминах, макро- и микроэлементах при беременности и лактации .....	923
Таблица Б.3. Биологическое воздействие микро- и макроэлементов на организм человека .....	925
Таблица Б.4. Качественный и количественный состав комплексного поливитаминного ЛС Элевит Пронаталь .....	927

# Указатель рисунков

## РАЗДЕЛ II

Рисунок 45.1. Патогенез стрессовой аменореи .....	567
Рисунок 50.1. Железисто-фиброзный полип эндометрия (трансвагинальное продольное сканирование) .....	611

# Указатель реферативных обзоров

Клиническая эффективность препарата <b>Клиндацин</b> при лечении бактериального вагиноза у беременных .....	230
Вульвовагинальный кандидоз в акушерской практике .....	234
Применение небиволола для лечения артериальной гипертонии в период беременности и после родов .....	293
<b>Гино-Тардиферон</b> в лечении анемии беременных .....	321
Железодефицитная анемия — лечение .....	324
<b>Ферро-Фольгамма</b> в лечении железодефицитной анемии у женщин .....	327
Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина при анемии беременных .....	330
<b>Ренни</b> — антацид первичного выбора у беременных .....	337
<b>Транзипег</b> — слабительное первичного выбора у беременных .....	343
Терапия инфекций мочевыводящих путей и заболеваний, передающихся половым путем, у беременных .....	328
<b>Виферон</b> — базисный препарат иммунокорректирующей терапии в акушерстве .....	463
<b>Дюфастон</b> в решении проблем бесплодия и невынашивания беременности .....	465
Восполнение дефицита магния в терапии пациенток с невынашиванием беременности .....	469
Применение <b>Утрожестана</b> при невынашивании беременности и бесплодии .....	472
<b>Фемостон</b> — препарат для гормональной заместительной терапии .....	600
<b>Миакальцик</b> — настоящее и будущее .....	625
<b>Макмирор Комплекс</b> — препарат выбора для рациональной терапии инфекционных вульвовагинитов .....	654
Флуконазол — современный стандарт лечения вульвовагинального кандидоза, вызванного <i>Candida albicans</i> .....	662
<b>Ливарол</b> — высокоэффективный препарат для лечения и профилактики вагинального кандидоза .....	665
<b>Микосист</b> в терапии вульвовагинального кандидоза .....	668
<b>Румикоз</b> — новый противогрибковый препарат в лечении кандидозного вульвовагинита .....	671
<b>Зитролид</b> — новый антибактериальный препарат в лечении урогенитального хламидиоза и микоплазмоза .....	698
Место доксициклина в лечении урогенитального хламидиоза и воспалительных заболеваний органов малого таза .....	701
<b>Гексикон</b> .....	710
Комбинированный антимикробный препарат <b>Полижинакс</b> при современном течении вульвовагинитов и цервицитов .....	712
<b>Тержинан</b> .....	715
Применение <b>Люкрин депо</b> при эндометриозе, миоме матки и других заболеваниях .....	722
Пролонгированные формы фторхинолонов — новые перспективы в профилактике и лечении гинекологических инфекций .....	729
Профилактика осложнений после аборта .....	914
Информация по медицинскому применению препарата <b>Компливит «Мама»</b> для беременных и кормящих женщин .....	931

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Том IX

*Научное издание*

**Кулаков Владимир Иванович**  
**Серов Владимир Николаевич**  
**Абакарова Патимат Рапиевна и др.**

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



**Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой**

Сдано в набор 17.11.05. Подписано в печать 31.01.05.

Бумага офсетная. Формат 70х100/16. Гарнитура «JournalС». Печать офсетная.

Усл.-печ. л. 72,15. Уч.-изд. л. 73,2. Тираж 10 000 экз. (первый завод — 5000 экз.). Заказ 397.

ЗАО «Издательство «Литтерра». 117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, <http://www.literrera.ru>

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости», 105005, Москва, ул. Фридриха Энгельса, 46

## Серия «Терапевтические справочники»

- ✓ Необходимый объем информации.
- ✓ Все наиболее распространенные во врачебной практике заболевания.
- ✓ Последние достижения медицины с учетом опыта зарубежных и российских экспертов, а также рекомендации специалистов и врачей общей практики.
- ✓ Все рекомендации — объективный взгляд со стороны, который может помочь при принятии решения в выборе схемы лечения.
- ✓ Каждый раздел книги посвящен отдельному заболеванию и построен по удобной для работы врача структуре.
- ✓ Переиздание каждые 2—3 года, поэтому информация постоянно обновляется.
- ✓ Небольшой «карманный» формат.

### Целевая аудитория

- ✓ **Начинающим врачам** справочник будет удобным помощником в диагностике заболеваний и выборе схем лечения.
- ✓ Для опытных **врачей-терапевтов** появляется еще один источник информации, основанный на доказательствах.
- ✓ **Врачам-специалистам** будет интересно узнать объективную точку зрения «со стороны», которую они могут сравнить со своей.

Вышли в 2004 г.

### Боль и анальгезия

Справочник практикующего врача / M. Mashford  
Редакторы перевода: академик РАМН А.А. Бунятян,  
чл.-корр. РАМН Е.Л. Насонов, д.м.н. В.В. Никола

### Неврология

Справочник практикующего врача / JWG. Tiller  
Редактор перевода: проф. В.И. Скворцова

### Заболевания органов дыхания

Справочник практикующего врача / C. Alderman  
Редакторы перевода: академик РАМН А.Г. Чучалин,  
проф. А.С. Белевский

### Психотропные средства

Справочник практикующего врача / F. Bchner  
Редактор перевода: проф. Ю.А. Александровский

Планируется к изданию

### Дерматология

Справочник практикующего врача / ML. Mashford  
Редактор перевода: проф. Н.Н. Потеев

Справочники подготовлены на основе серии "Therapeutical Guidelines" (Австралия), издаваемой уже более 20 лет и получившей высокую оценку Всемирной Организации Здравоохранения.

Книги переведены на русский язык и адаптированы под редакцией ведущих российских специалистов.



## **СЕРИЯ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ»**

### **Редакционный совет серии:**

Ю.Б. Белоусов, <b>председатель</b>	Е.А. Егоров	Е.Л. Насонов
А.А. Баранов	В.Т. Ивашкин	В.А. Насонова
Г.М. Барер	Н.И. Ильина	В.И. Покровский
Ю.Н. Беленков	Ю.А. Крестинский	В.С. Савельев
Б.С. Брискин	А.А. Кубанова	Г.А. Самсыгина
А.А. Бунятян	В.И. Кулаков	В.Н. Серов
А.Л. Верткин	Т.В. Латышева	Г.И. Сторожаков
Н.Н. Володин	М.В. Леонова	Р.М. Хаитов
А.И. Вялков	М.Р. Личиницер	Е.И. Чазов
Б.Р. Гельфанд	Н.А. Лопаткин	А.Г. Чучалин
Е.И. Гусев	Л.В. Лусс	Ю.Л. Шевченко
И.И. Дедов	В.А. Мефодовский	В.П. Яковлев
И.Н. Денисов	С.Н. Мосолов	С.В. Яковлев
	Н.А. Мухин	

### **Вышли из печати:**

- Том 1. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии
- Том 2. Рациональная антимикробная фармакотерапия
- Том 3. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний
- Том 4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения
- Том 5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания
- Том 6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Том 7. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии
- Том 8. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем

### **Выходят в 2005—2006 гг.:**

- Рациональная фармакотерапия стоматологических заболеваний
- Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ
- Рациональная фармакотерапия в урологии
- Рациональная фармакотерапия в нефрологии
- Рациональная фармакоанестезиология
- Рациональная противоопухолевая фармакотерапия
- Рациональная фармакотерапия критических состояний
- Рациональная фармакотерапия в неврологии
- Рациональная фармакотерапия психических расстройств
- Рациональная фармакотерапия детских заболеваний
- Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛИТТЕРРА» ВЫСЫЛАЕТ КНИГИ СЕРИИ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ» на территории РФ по ПОЧТЕ  
(просьба заполнять печатными буквами; \* отмечены поля, обязательные для заполнения)

**КУПОН-ЗАКАЗ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КНИГ НАЛОЖЕННЫМ ПЛАТЕЖОМ (ОПЛАТА КНИГ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ НА ПОЧТЕ):**

\*ФИ.О. (полностью) \_\_\_\_\_

\*Адрес, по которому высылать книги ( \_\_\_\_\_ индекс )

Специализация \_\_\_\_\_ Стаж, лет \_\_\_\_\_ Должность \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_ Контактный телефон ( \_\_\_\_\_ код города )

**КУПОН-ЗАКАЗ С ОПЛАТОЙ ПО БЕЗНАЛИЧНОМУ РАСЧЕТУ (КНИГИ ВЫСЫЛАЮТСЯ ОРГАНИЗАЦИИ ПОСЛЕ ОПЛАТЫ СЧЕТА):**

\*Полное название организации \_\_\_\_\_ \*ИНН организации \_\_\_\_\_

\*Адрес, по которому высылать книги ( \_\_\_\_\_ индекс )

\*ФИ.О. контактного лица полностью \_\_\_\_\_

\*Контактный телефон ( \_\_\_\_\_ код города ) \* Факс \_\_\_\_\_

Отметьте необходимое количество книг:  том 1  том 2  том 3  том 4  том 5  том 6  том 7  том 8

Цена (включая расходы по почтовой пересылке на территории РФ): том 1 — 235 руб., том 3 — 350 руб., тома 2, 4, 5, 6, 7, 8 — по 400 руб.

# Извещение о подозреваемой неблагоприятной побочной реакции (НПР) лекарственного средства (ЛС)

Наименование медицинского учреждения

Почтовый адрес, телефон, факс медицинского учреждения

Ф.И.О. отправителя

## I. Информация о больном

<b>Ф.И.О.</b>	<b>Возраст (полных лет)</b>	<b>Пол</b>

**Исход НПР** (отметить)

A. Выздоровление без последствий	B. Выздоровление с последствиями	C. Без перемен
D. Смерть в результате приема ЛС	E. Смерть, возможно, связана с ЛС	F. Причина смерти не известна

**Описание НПР** (включая данные лабораторных и др. исследований)

## II. Информация о подозреваемом ЛС (ПЛС)

<b>Торговое название</b>					
<b>Международное непатентованное название</b>					
<b>Название ингредиентов</b>					
<b>Фирма-производитель</b>					
<b>Разовая доза</b>	<b>Суточная доза</b>	<b>Частота приема</b>	<b>Способ введения</b>		
<b>Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НПР?</b>			Да	Нет	Не известно
<b>Отмечено ли повторение НПР после повторного назначения ЛС?</b>			Да	Нет	Не известно

**Показания к назначению ПЛС**

--	--	--	--	--	--

**Даты назначения**

<b>Начало терапии (указать)</b>			<b>Конец терапии (указать)</b>		
день	месяц	год	день	месяц	год

**Продолжительность терапии до начала НПР (указать)**

день	месяц	год

### III. Сопутствующие ЛС и анамнез

#### Сопутствующие ЛС и показания к их назначению (исключая ЛС для коррекции НПР)

Названия ЛС	Дозы	Сроки назначения

#### Другие данные анамнеза и факторы риска (заболевания, аллергия, беременность, вредные привычки)

--

### IV. Меры коррекции НПР

#### Коррекция применения ЛС, вызвавшего НПР (отметить)

A. Отмена ЛС	B. Снижение дозы ЛС	C. Без коррекции
--------------	---------------------	------------------

#### Лекарственная терапия НПР (какие ЛС применялись)

--

#### Отмена сопутствующих ЛС (какие ЛС отменены)

--

### V. Другие особенности клиники, лечения, исход

--

\_\_\_\_\_

Дата заполнения

\_\_\_\_\_

Подпись врача

Извещение следует направлять в Региональные центры изучения побочных действий лекарств и/или Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств:

почтовый адрес: 103051, Москва, Петровский бульвар, 8

телефоны: (095) 200-27-91; (095) 434-52-44

факсы: (095) 209-68-58; (095) 434-02-09



