

циенток может производиться непосредственно в день выполнения операции. Учитывая минимальный объем оперативного вмешательства и характер проводимой анестезии, необходимости в длительной предоперационной подготовке нет. Также, благодаря выбору местной анестезии, не требуется и длительного послеоперационного наблюдения: отсутствие угнетения двигательной и чувствительной функций и минимальное количество осложнений, которые могут возникнуть после проведения местной анестезии, позволяют отпускать пациенток уже через несколько часов после оперативного лечения. Суммарный срок пребывания пациенток в стационаре не превышает 12 ч. При имплантации мини-петель под спинальной анестезией предоперационную подготовку пациентки могут пройти в амбулаторных условиях, но особенности спинальной анестезии, связанное с ней временное нарушение ликвородинамики требуют строгого соблюдения постельного режима в первые сутки после операции и более длительного послеоперационного наблюдения. Это может приводить к увеличению сроков госпитализации минимум до 2 сут.

Выводы

Мини-петля Ophira Mini-Sling System (Promedon, Аргентина) обладает доказанной эффективностью в лечении недержания мочи и имеет ряд преимуществ перед другими синтетическими петлями. Имплантация мини-петли Ophira требует лишь одного разреза длиной 1 см и минимальной диссекции ткани. Техника операции исключает риск таких осложнений, как ранение крупных магистральных сосудов и травмы мочевого пузыря. За счет этого сокращается время выполнения операции (отпадает необходимость выполнения контрольной цистоскопии). Минимальная степень травматизации окружающих тканей и малый объем имплантируемого синтетического материала в значительной степени снижают уровень послеоперационных болей. А отсутствие перфорации запирающей мембраны и проведе-

ние через нее синтетической петли устраняют риск возникновения послеоперационных тазовых болей.

Помимо высокой эффективности в хирургическом лечении стрессовой формы недержания мочи у женщин и нивелирования риска большинства интра- и послеоперационных осложнений субуретральная пластика с использованием мини-петли Ophira под местной анестезией имеет явные экономические преимущества. Меньшая стоимость расходных материалов для проведения анестезии, отсутствие необходимости в анестезиологической бригаде и дорогостоящем анестезиологическом оборудовании, а также значительно меньший срок пребывания пациенток в стационаре позволяют значительно снизить финансовые затраты. Кроме того, минимальное количество осложнений, связанных с анестезией, и короткий срок послеоперационного наблюдения делают операцию прекрасно подходящей для выполнения как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Литература

1. Long RM, Giri SK, Flood HD. Current concepts in female stress urinary incontinence. *Surgeon* 2008; 6 (6): 366–72.
2. Petros P, Ulmsten UI. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 153: 1–93.
3. Darvas K, Janecskó M, Vímáti L, Borsodi M. Anesthesia ambulatory one-day surgery. *Orv Hetil* 1999; 140 (37): 2035–40.
4. Greenberg CP. Practical, cost-effective regional anesthesia for ambulatory surgery. *J Clin Anesth* 1995; 7 (7): 614–21.
5. Palma P, Ricetto C, Reges R et al. Arcus to arcus microsling: technique and preliminary results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19 (8): 1133–6.
6. Palma P, Siniscalchi RT, Maciel LC et al. Primary fixation of mini slings: a comparative biomechanical study in vivo. *Int Braz J Urol* 2012; 38 (2): 258–65.
7. Casteller C, Doucède G, Debodinance P. Place of the mini-sling in the treatment of female stress urinary incontinence. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013.

Роль антиоксидантов при беременности высокого риска

И.В.Бахарева

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
Минздрава России, Москва

Резюме

В статье изложены современные представления об оксидативном стрессе и его роли в развитии осложнений беременности: преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек, преэклампсии, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, врожденных пороков развития плода. Особое внимание уделено роли антиоксидантов в профилактике акушерской патологии и осложнений у плода и новорожденного. Для безопасной и эффективной антиоксидантной защиты матери, плода и новорожденного необходимо применение антиоксидантов на этапе прегравидарной подготовки, при беременности и лактации с учетом синергизма действия витаминов и других микронутриентов в сбалансированных витаминно-минеральных комплексах.

Ключевые слова: оксидативный стресс, беременность, преждевременные роды, преэклампсия, антиоксиданты, антиоксидантная терапия.

The role of antioxidants in high risk pregnancy

IV.Bakhareva

Summary

The article describes the current understanding of the oxidative stress and its influence on the development of pregnancy complications: premature labor, preterm premature rupture of the membranes, preeclampsia, placental insufficiency, intrauterine growth restriction, congenital malformations. Particular attention is paid to the role of antioxidants in prophylaxis of pregnancy disorders and of a number of diseases in neonates. Vitamins and micronutrients supplementation may help restore balance to the oxidative pathways. The development of safe and efficient antioxidant strategies to prevent or minimize oxidative damage before and during pregnancy and during lactation are required.

Key words: oxidative stress, pregnancy, premature labor, preeclampsia, antioxidants, anti-oxidative therapy.

Сведения об авторе

Бахарева Ирина Викторовна – д-р.мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.
E-mail: iribakhareva@yandex.ru

В настоящее время в патогенезе многих осложнений беременности и неонатального периода ведущая роль отводится оксидативному (окислительному) стрессу – общепатологической реакции, проявляющейся нарушением в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты [3, 5, 8, 27, 36]. Беременность сопровождается дополнительной потребностью в антиоксидантах для борьбы с оксидативным стрессом [2, 8, 28], при этом действие свободных радикалов и других молекул оксидативного стресса может превышать антиоксидантную буферную способность матери и растущего плода, что сопровождается повреждением и апоптозом клеток. Этот механизм приводит к таким осложнениям беременности, как преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, преэклампсия, плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода (СЗРП), врожденные пороки развития плода, железодефицитная анемия [2, 11, 27, 28]. Оксидативный стресс является одним из этиопатогенетических факторов развития ряда осложнений неонатального периода (бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, некротизирующего энтероколита, внутрижелудочкового кровоизлияния, перивентрикулярной лейкомаляции), так как у новорожденных, особенно недоношенных, нет достаточно развитых механизмов антиоксидантной защиты против действия свободных радикалов [2, 6, 16, 21, 34].

Активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА) могут вызывать цитотоксическое повреждение протеинов, липидов и ДНК, а для баланса этих побочных эффектов необходимы ферментативные и неферментативные антиоксиданты (см. рисунок). Как АФК, так и АФА имеют неспаренный электрон и поэтому чрезвычайно неустойчивы [3, 5, 8, 28]. Свободные радикалы участвуют в переносе электрона флавиновыми элементами, обновлении состава липидов биомембран, окислительном фосфорилировании в митохондриях, митогенезе, проведении нервного импульса и др. Избыток свободных радикалов повреждает клетки эндотелия кровеносных сосудов и многих систем органов путем окисления нуклеиновых кислот, липидов, протеинов и углеводов, что приводит к денатурации ДНК в этих клетках [3, 5, 8, 28]. При беременности свободные радикалы могут нарушать нормальный рост плаценты, что приводит к прерыванию беременности, мертворождению, развитию хромосомных аномалий [23, 27, 37, 46, 50].

Свободные радикалы, представляющие наибольший интерес и биологическую важность, относятся к АФК [3, 5, 8, 34, 37]. В физиологических условиях около 95% всего потребляемого кислорода клетки идет на восстановление в митохондриях до воды в процессе окислительного фосфорилирования. Остальные 5% кислорода в результате разных ферментативных реакций превращаются в АФК (первичные радикалы), которые могут запускать процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) с образованием липидных радикалов (вторичные радикалы). АФК – это собирательное понятие, включающее не только супероксид-анион и гидроксильные радикалы, но и перекисные радикалы, производные молекулярного кислорода (см. рисунок). Продукция АФК происходит по разным механизмам: нормальный транспорт электронов в митохондрии и жирные кислоты, метаболизм простагландинов, ишемия-реперфузия, гипоксия, гипероксия, активация нейтрофилов и макрофагов (воспаление), гипоксантин-ксантинная оксидазная система эндотелиальных клеток (деградация аденозинтрифосфата) и др. [3, 8, 34]. АФК при беременности могут запускать простагландиновый каскад (синтез простагландинов из жирных кислот прежде всего арахидоновой), что приводит к преждевременному разрыванию родовой деятельности, раскрытию шейки матки, а также способствуют вазоконстрикции, приводящей к преэклампсии и СЗРП [21, 27, 32, 46].

АФА также повреждают клеточную ДНК и нарушают действие оксида азота (NO) – сигнальный путь нормальной вазодилатации при беременности [46]. Свободные радикалы нарушают способность к вазодилатации и способствуют вазоконстрикции, повышению артериального давления и



нарушению плацентарного кровотока, что приводит к преждевременным родам, преэклампсии, плацентарной недостаточности и СЗРП [11, 27, 37].

Механизмы стресса

Оксидативный стресс при беременности может быть следствием разных механизмов:

- повышенного образования реактивных оксидантов, образующихся при окислении углеводов, белков, а также в результате аутоокисления жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина;
- снижения активности антиоксидантной системы в организме, которая представлена глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами Е, С, α-липовоей кислотой и другими антиоксидантами (таурин, каротин, мочевиная кислота, коэнзим Q₁₀ и др.);
- нарушения ферментов митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов;
- нарушения концентрации или обмена глутатиона и ионов некоторых металлов;
- влияния полиморфизма генов (ген A1A цитохрома P-450 – CYP1A1), генов μ1 глутатион-S-трансферазы (GSTM1) и θ1 глутатион-S-трансферазы (GSTT1) на интенсивность процесса детоксикации [23].

Кроме того, ишемия, гипоксия тканей, наблюдаемые при ряде осложнений беременности, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию реактивных оксидантов в разных органах и тканях.

Продуктами ПОЛ являются предшественники простагландинов и их производных – тромбоксанов и простациклина. Постоянно протекающие в клеточных мембранах реакции перекисаации способствуют обновлению их липидного состава и поддержанию соответствующей активности всех липидзависимых мембраносвязанных ферментов, к которым относятся практически все ферментные системы организма. ПОЛ таким образом является необходимым участником поддержания структурного гомеостаза организма [3, 4, 8, 28].

Конечным продуктом ПОЛ является малоновый диальдегид, который ингибирует простациклин, способствуя агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. Специфиче-

ским ингибитором простаглицинсинтетазы в микросомах эндотелия сосудов служит перекись липидов 15-гидроксиарахидоновая кислота. Одновременно со снижением синтеза простаглицина повышается синтез тромбоксанов, способствующих прилипанию тромбоцитов к клеткам эндотелия, что нарушает микроциркуляцию и инициирует атероматозный процесс. Перекисному окислению подвергаются липиды и фосфолипиды артериальной стенки, тогда они распознаются макрофагами и другими иммункомпетентными клетками как чужеродные, что инициирует процессы гуморального иммунитета и выработку специфических аутоантител [3, 4, 8].

Маркером оксидативного стресса является образование перекисей липидов в плаценте и крови при беременности, осложненной преэклампсией, в частности, увеличение концентрации малонового диальдегида и одновременное повышение содержания арахидоновой кислоты в плазматической мембране микроворсинок [36, 46]. Концентрация изопростана – специфического маркера окислительного стресса – также повышена в плаценте у пациенток с преэклампсией [45]. В плаценте и децидуальной оболочке содержание карбонильных групп белков, продуктов АФК-опосредованного окисления белков увеличено, а антиоксидантная емкость понижена при преэклампсии по сравнению с таковой при нормальной беременности [46, 50]. Следует отметить, что все известные ферментативные и неферментативные антиоксиданты, включая марганец (Mn) и медь/цинк (Cu/Zn), супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, глутатион-S-трансферазу, тиол/дисульфидоксид-редуктазу, а также витамины С и Е, присутствуют в плаценте [2, 8, 28, 50].

Перекисные радикалы вступают во взаимодействие с молекулами жирных кислот, образуя высокотоксичные гидроперекиси (ROOH) и новый свободный радикал. Этот процесс протекает лавинообразно с увеличением концентрации свободных радикалов, которые затем снова формируют цепи окисления. Эти реакции прерываются лишь взаимодействием с антиоксидантами. В норме сохраняется равновесие между скоростью ПОЛ и активностью антиоксидантной системы (витамины Е, С, В, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионтрансфераза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и др.), что является одним из основных показателей гомеостаза [8, 23, 27].

Антиоксидантная терапия

Теоретическая база оксидативного стресса не вызывает сомнений, тем не менее в клинической практике значимость антиоксидантной терапии нередко подвергается сомнению, что в основном связано с отсутствием точных критериев влияния антиоксидантов на эффективность терапии.

Полноценное питание женщины на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности и в период лактации улучшает исходы для матери и ребенка, снижает частоту акушерских и неонатальных осложнений, однако в современных условиях обеспечить поступление многих антиоксидантов с продуктами питания не представляется возможным, так как дефицит в диете овощей и фруктов составляет 40–60% [23, 27]. Недостаточное поступление эссенциальных витаминов и микронутриентов может приводить к биологической конкуренции с развитием тяжелых последствий как для матери, так и для плода. Современная антиоксидантная терапия представлена разными препаратами (препараты α -токоферола, витамина С, селена, α -липовой кислоты и др.), которые применяются для профилактики осложнений беременности, особенно в группах высокого риска акушерских осложнений [7, 23, 28].

Природные антиоксиданты

Природные антиоксиданты, содержащиеся в продуктах питания, представлены многочисленной группой витаминов (витамины С, Е, А и др.), а также флавоноидами, микроэлементами (коантиоксидантами) и другими соедине-

ниями. Такие микронутриенты, как железо (Fe), Zn, Cu, селен (Se), кобальт (Co), хром (Cr), молибден (Mo) и йод (I), являются жизненно необходимыми (эссенциальными), при их отсутствии или недостатке нарушаются процессы роста и развития организма. Среди эссенциальных микронутриентов наиболее выраженными антиоксидантными свойствами обладает Se; несколько в меньшей степени эти свойства выражены у остальных микроэлементов, в том числе у Cu, Zn и Mn [7, 28].

Селен

Se, как и I, содержится в почве. Недостаточность его в почве выявляется практически в тех же регионах, которые характеризуются и йодной недостаточностью. Se является компонентом многих необходимых соединений – селенопротеинов: глутатионпероксидазы, селенопротеина-P, тиоредоксинредуктазы; кроме того, Se принимает участие в синтезе гормонов щитовидной железы. Глутатионпероксидаза является одним из основных ферментов антиоксидантного действия. Высокий уровень Se в плазме крови беременных и активность глутатионпероксидазы коррелируют с увеличением массы новорожденных, при высоком уровне Se достоверно снижается частота преждевременных родов, преэклампсии, СЗРП [28, 41].

Медь

Cu – эссенциальный кофактор для ряда ферментов, участвующих в метаболических реакциях, ангиогенезе, транспорте кислорода и антиоксидантной защите, включая каталазу, супероксиддисмутазу и цитохромоксидазу. В течение беременности уровень Cu в плазме существенно возрастает, около 96% Cu находится в связи с церулоплазмином – белком с антиоксидантными свойствами. Выраженный дефицит Cu при беременности может сопровождаться невынашиванием, развитием плацентарной недостаточности, преэклампсии [23, 28].

Цинк

Zn является кофактором многих ферментов, участвующих в углеводном и белковом обмене, синтезе нуклеиновых кислот, эмбриогенезе, развитии головного мозга плода, а также остается существенным компонентом антиоксидантной защиты, так как входит в состав Cu/Zn-супероксиддисмутаза. Дефицит Zn коррелирует с такими осложнениями беременности, как развитие преждевременной родовой деятельности, преэклампсия, СЗРП, при этом уровень Zn у плода существенно выше, чем у матери, даже в случаях преэклампсии, что свидетельствует о способности плода самостоятельно поддерживать гомеостаз Zn, в том числе для обеспечения антиоксидантной защиты [28].

Марганец

Mn также является кофактором ферментов антиоксидантной защиты, в частности, Mn-супероксиддисмутаза, участвующей в защите плаценты от оксидативного стресса путем детоксикации супероксид-анионов [28]. Mn относится к одним из наименее изученных микронутриентов, однако имеются данные об увеличении частоты СЗРП, невынашивания беременности, преэклампсии при дефиците Mn [24, 28].

Аскорбиновая кислота

Витамин С, или аскорбиновая кислота, – водорастворимый витамин. В организме человека аскорбиновая кислота преимущественно представлена в L-форме. Стрессовые ситуации увеличивают количество метаболитов витамина С в виде дегидроаскорбиновой кислоты. Витамин С (аскорбиновая кислота + дегидроаскорбиновая кислота) играет активную роль во многих процессах, включая защиту от инфекции, активацию механизмов иммунной защиты, в процессах заживления ран, а также в образовании гормонов защиты против стресса. Аскорбат является кофактором дофамин- β -гидроксилазы, которая катализирует синтез норадреналина и других катехоламинов. Витамин С необходим для тканевого роста, восстановления и новообразования со-

судов, является восстановителем для L-пролингидроксилазы, которая необходима для синтеза соединительной ткани [1, 3, 7, 17]. В организме с участием витамина С происходит регенерация α -токоферола из токофероксильного радикала. Витамин С в виде ионов аскорбата – один из активных элементов системы антиоксидантной защиты, предохраняет липиды от окисления их пероксидными радикалами. Антиоксидантный эффект аскорбата проявляется при достаточном количестве других антиоксидантов, таких как α -токоферол и глутатион [17]. Глутатион восстанавливает дегидроаскорбиновую кислоту прямым и неферментативным путем до аскорбиновой кислоты. Эта реакция является одним из основных механизмов антиоксидантной системы, часто описываемых как восстановительные циклы – глутатион/глутатиондисульфид и аскорбиновая/дегидроаскорбиновая кислота. При этом клетки периферических тканей поглощают экзогенную дегидроаскорбиновую кислоту и в присутствии глутатиона конвертируют ее в цитоплазме в аскорбиновую кислоту. Восстановление глутатиондисульфида в глутатион катализируется глутатионредуктазой и требует участия NADPH в качестве кофактора. Недостаточность глутатиона снижает содержание аскорбиновой кислоты в тканях и одновременно повышает концентрацию дегидроаскорбиновой кислоты [7, 17, 28].

При недостатке α -токоферола и глутатиона может преувеличивать прооксидантный эффект аскорбата и его метаболитов, такой же эффект наблюдается при применении высоких доз аскорбиновой кислоты [7, 17, 21]. Избежать прооксидантного эффекта витамина С можно в таких случаях при назначении перорального приема витамина С, содержащегося в продуктах питания или сбалансированных витаминно-минеральных комплексах (ВМК) для беременных.

Токоферол

Витамин Е (токоферол) – жирорастворимый витамин, относится к сильнодействующим природным антиоксидантам, при этом в ингибировании ПОЛ участвуют только восстановленные (фенольные) формы витамина Е, а восстановителем антиоксидантных свойств токоферола является аскорбиновая кислота [9, 15, 24]. Витамин Е предупреждает образование конечных продуктов гликозилирования нативных липопротеидов низкой плотности, стабилизирует плазматические мембраны клеток и лизосом, способствуя тем самым сохранению их целостности и функциональной активности. В организме витамин Е ингибирует ПОЛ и удаляет свободные радикалы, включая синглетный кислород, который является мощным окислителем. Витамин Е при взаимодействии с пероксидными радикалами липидов восстанавливает их в гидропероксиды, превращаясь в токоферол-хинон, который экскретируется почками [7, 15].

Доказательная эффективность

В рандомизированном исследовании L.Chappell и соавт. [13] была выбрана группа, состоящая из 283 беременных высокого риска по развитию преэклампсии (по данным доплерометрии), которым с 16–22-й недели беременности проводилась терапия 1000 мг витамина С и 400 МЕ витамина Е против плацебо. По результатам исследования развитие преэклампсии отмечено у 24 (17%) из 142 беременных группы плацебо и у 11 (8%) беременных, получавших витамины. Таким образом, был показан положительный эффект от применения антиоксидантной терапии [13].

В недавнем исследовании N.Wibowo и соавт. [47] положительные результаты были получены у беременных с низким антиоксидантным статусом, при назначении антиоксидантов частота преэклампсии составила 2%, по сравнению с 14,5% в группе плацебо ($p=0,034$) [47].

В ряде исследований показано, что назначение витаминов С и Е может предупредить тератогенный эффект сахарного диабета матери [16, 26].

В недавнем проспективном исследовании датских ученых, включающем 57 346 беременных [22], было показано, что при дополнительном приеме витаминов С и Е частота преэклампсии статистически достоверно не снижается, од-

нако проведенный дополнительный анализ выявил, что при этом достоверно снижается частота тяжелых форм преэклампсии/эклампсии/HELLP-синдрома [22].

Таким образом, назначение таких антиоксидантов, как витамины С и Е, может предупредить развитие тяжелых форм гестоза, приводящих к досрочному родоразрешению [22].

Существенный эффект снижения частоты преэклампсии и преждевременных родов был получен в недавнем исследовании при комбинированном назначении витаминов С, Е и L-аргинина [42].

Таким образом, в настоящее время доказано, что дополнительное назначение витаминов С и Е снижает частоту тяжелых форм преэклампсии во всех группах беременных, частоту преэклампсии и преждевременных родов у пациентов с низким антиоксидантным статусом, частоту пороков развития при сахарном диабете матери.

Каротин и каротиноиды

Витамин А и каротиноиды (α -/ β -каротин, β -криптоксантин, ликопен, лютеин, зеаксантин, астаксантин, кантаксантин) являются также антиоксидантами, хотя обладают неодинаковой антиоксидантной активностью. К настоящему времени известны три витамина из группы А: А₁ (ретинол), А₂, неовитамин А (цисформа витамина А₁). Предшественниками витамина А являются α - и β -каротин, отличающиеся друг от друга химическим строением и биологической активностью. Биологически активным соединением является β -каротин, при распаде которого образуются 2 молекулы витамина А, антиоксидантная активность которых проявляется в регулировании процессов ПОЛ в мембранах клеток, включая процессы окисления в микросомах печени. Показано, что β -каротин, астаксантин, ликопен и кантаксантин *in vitro* и *in vivo* (добровольцы) превращают наиболее агрессивный окислитель – синглетный кислород – в менее агрессивную и более стабильную его форму [35]. Ликопен – циклический каротиноид с 11 конъюгированными двойными связями, обладает наибольшим протективным эффектом по отношению к способности синглетного кислорода вызывать апоптоз клеток.

Значимость

Ряд исследователей указывали на связь низкого уровня ликопена с преждевременными родами и преждевременным разрывом плодных оболочек [23, 35]. J.Sharma и соавт. [35] было проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование 251 первобеременной во II триместре, из них 116 получали ликопен (2 мг 2 раза в сутки), 135 – плацебо (обе подгруппы получали препарат до родов). Срок беременности и масса ребенка при рождении была существенно выше в подгруппе беременных, получающих ликопен, в этой подгруппе также отмечено достоверное снижение частоты преэклампсии (8,6% против 17,7%) и СЗРП (12% против 23,7%). Большое количество двойных связей в ликопене обуславливает его мощный антиоксидантный эффект и более выраженную, чем у витаминов С и Е, клиническую эффективность в профилактике таких осложнений беременности, как преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, преэклампсия, плацентарная недостаточность [23, 35].

В недавнем исследовании M.Kramer и соавт. [24] показана связь между уровнем антиоксидантной защиты и спонтанными преждевременными родами. Было проведено проспективное многоцентровое исследование «случай–контроль» ($n=5337$) с забором проб крови в 24–26 нед беременности и определением каротиноидов, ретинола, токоферолов и длинноцепочечных жирных кислот. Анализ результатов при спонтанных преждевременных ($n=207$) и своевременных родах ($n=443$) показал, что высокие концентрации в плазме α - и β -каротина, а также ликопена ассоциировались со снижением частоты спонтанных преждевременных родов [24]. Основным источником α -каротина и примерно 40% β -каротина является морковь, а практически весь ликопен (80%) поступает в организм из томатов и их производных. Поскольку потребление обоих источников

при обычной диете является достаточно низким, необходимо дополнительное назначение препаратов, содержащих эти антиоксиданты, беременным с низким уровнем каротиноидов и ликопена [15, 23, 24].

Следует отметить, что каротиноиды и витамин А₁ подвергаются аутоокислению с образованием перекисных соединений, поэтому их прием необходимо сочетать с другими антиоксидантными соединениями (витамин С, Е, Se и др.), что способствует более эффективному синтезу витамина А в кишечнике, увеличивая его биологическое действие [15, 24].

Фолиевая кислота

Огромное значение для нормального течения беременности имеет адекватное поступление фолиевой кислоты (водорастворимого витамина В₉), необходимой для синтеза эритроцитов, метаболизма гомоцистеина, синтеза и метилирования ДНК, синтеза транспортной РНК, регулирования экспрессии генов, синтеза ряда незаменимых аминокислот [29, 30]. Дефицит фолиевой кислоты является одной из наиболее распространенных проблем при беременности, при этом дополнительное употребление фолиевой кислоты достоверно снижает частоту пороков нервной трубки и других врожденных пороков развития, в частности, сердца [18, 48].

Роль фолиевой кислоты в профилактике врожденных пороков развития плода чрезвычайно важна, кроме того, следует указать и на мнение исследователей о наличии у фолиевой кислоты антиоксидантных свойств [20]. Фолиевая кислота, синтетическая форма фолатов, инактивирует свободные радикалы – АФК, таким образом также может рассматриваться как эффективный антиоксидант [20]. R.Joshi и соавт. [20] в исследовании антиоксидантных свойств фолиевой кислоты доказали, что она не только инактивирует АФК, но и, несмотря на то что является водорастворимым витамином, играет важную роль в ингибировании микросомального ПОЛ и может защищать клеточные мембраны и ДНК от свободнорадикального повреждения [20].

Минимальной суточной дозой фолиевой кислоты для женщин репродуктивного возраста является 400 мкг, минимальной дозой для беременных – 600 мкг, оптимальной рекомендуемой суточной дозой для беременных – 800–1000 мкг [18, 29, 30, 48]. Такая суточная доза фолиевой кислоты входит в состав современных витаминно-минеральных комплексов для беременных, применение которых возможно на этапе прегравидарной подготовки (периконцепционная профилактика фолатзависимых врожденных пороков развития) и в течение всей беременности. Так, в составе лекарственного препарата Витрум Пренатал Форте суточная доза фолиевой кислоты составляет 800 мкг и является оптимальной в течение всей беременности. При установленной гипергомоцистеинемии или рождении в анамнезе детей с дефектами нервной трубки доза фолиевой кислоты на этапе периконцепционной профилактики и во время беременности может быть увеличена до 4000 мкг (4 мг) [29]. В исследовании B.Venn и соавт. [43] было показано, что применение более дорогого L-метилфолата (метафолина 600 мкг, фолиевой кислоты 400 мкг) не дает существенных преимуществ в уровне фолатов в плазме крови и эритроцитах по сравнению со стандартным назначением фолиевой кислоты [43].

Следует отметить, что за период многолетних наблюдений и исследований не было выявлено побочных эффектов применения фолиевой кислоты даже при многолетнем ее употреблении [29]. При дополнительном назначении фолиевой кислоты для достижения концентрации фолатов в плазме крови и эритроцитах, необходимой для эффективной профилактики дефектов нервной трубки у плода, требуется около 12 нед, поэтому периконцепционная профилактика фолатзависимых пороков развития должна быть начата не менее чем за 12 нед до предполагаемого зачатия [29, 48].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о необходимости применения антиоксидантов для профилактики

осложнений беременности и рождения здорового потомства. Биологические функции многих компонентов антиоксидантной защиты у беременной, плода, а также репродуктивно активных женщин в прегравидарный и период послеродовой реабилитации проявляются гораздо слабее, если их дефицит сочетается с дефицитами таких витаминов и минералов, как витамины Е, С, А, группы В, Se, Zn, Mn, Fe. Информация о синергизме витаминов и микронутриентов для достижения максимального эффекта антиоксидантной защиты при беременности весьма важна для осознания необходимости приема беременными антиоксидантов, оптимально сочетающихся в составе сбалансированных ВМК, например Витрум Пренатал Форте, специально разработанного для подготовки к беременности, приема в период беременности и период лактации. Эффективность антиоксидантов, входящих в состав ВМК Витрум Пренатал Форте, клинически доказана в профилактике и комплексном лечении угрозы преждевременных родов. Восстановление дефицита I, Fe, Mg, витаминов С и Е, фолиевой кислоты и других микронутриентов оказывает благоприятное влияние на течение беременности, снижая процент акушерских осложнений. Прием ВМК Витрум Пренатал Форте максимально безопасным способом сохраняет здоровье беременной женщины и будущего малыша.

Подобный подход к нутрициальной коррекции не только позволяет избежать полипрагмазии, но и интенсифицировать микронутриентную коррекцию витаминов и микронутриентов, не повышая дозы отдельных микронутриентов и при этом обеспечивая эффективную антиоксидантную защиту, профилактику серьезных осложнений беременности и рождение здорового потомства.

Список использованной литературы

1. Владимирова Ю.А., Проскурнина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. Успехи биол. химии. 2009; 49: 341.
2. Доброхотова Ю.Э., Иванова Т.А., Гуляева Н.В. и др. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологической протекающей беременности. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2008; 6: 33–6.
3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Наука/Интерпериодика, 2001.
4. Измайлов Д.Ю., Демин Е.В., Владимирова Ю.А. Определение активности антиоксидантов методом измерения кинетики хемилюминесценции. Фотобиология и фотомедицина. 2011; 2: 17–20.
5. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008.
6. Шалина Р.И., Канзатов М.Р. Антиоксиданты и их роль в акушерской практике. Гинекология. 2013; 15 (5): 3–7.
7. Ших Е.В. Взаимодействие компонентов витаминно-минеральных комплексов и рациональная витаминотерапия. РМЖ. 2004; 17: 8–15.
8. Aulen RL, Davis JM. Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details. *Pediatr Res* 2009; 66: 121e7.
9. Beazley D, Abokas R, Livingston J et al. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (2): 520–1.
10. Boulet M, Roland L, Thomas N, Bilodeau JF. Specific systemic antioxidant response to preeclampsia in late pregnancy: the study of intracellular glutathione peroxidases in maternal and fetal blood. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 530e1–530e7.
11. Buhimschi CS, Dulay AT, Abdel-Razeq S et al. Fetal inflammatory response in women with proteomic biomarkers characteristic of intra-amniotic inflammation and preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 2009; 116: 257–67.
12. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2010; doi:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.
13. Chappell LC, Seed PT, Briley AL et al. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9181): 810–6.
14. Crane FL, Navas P. The diversity of coenzyme Q function. *Mol Aspects Med* 1997; 18 (Suppl): S1–S6.
15. Debier C, Larondelle Y. Vitamins A and E: metabolism, roles and transfer to offspring. *Br J Nutr* 2005; 93: 153e74.
16. Dheen ST, Tay SS, Boran J. Recent studies on neural tube defects in embryos of diabetic pregnancy: an overview. *Curr Med Chem* 2009; 16: 2345e54.
17. Ghate J, Choudhary AR, Ghogare B, Singh R. Antioxidant Role of Vitamin C in normal Pregnancy. *Biomed Res* 2011; 22 (1): 49–51.
18. Gob YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 680–9.
19. Greenberg JA, Bell SJ, Van Ausdal W. Omega-3 fatty acid supplementation during pregnancy. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1 (4): 162–9.
20. Joshi R, Adhikari S, Patro BS et al. Free radical scavenging behavior of folic acid: evidence for possible antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 2001; 30 (12): 1390–9.

21. Joshi SR, Mebendale SS, Dangat KD et al. High maternal plasma antioxidant concentrations associated with preterm delivery. *Ann Nutr Metab* 2008; 53: 276–82.
22. Klemmensen AK, Tabor A, Østerdal ML et al. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of preeclampsia: prospective study among 57 346 women. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2009; 116 (7): 964–74.
23. Knuppel RA, Hassan MI, McDermott JJ et al. Oxidative stress and antioxidants: preterm birth and preterm infants, preterm birth – mother and child. J. Morrison (Ed). 2012. <http://www.intechopen.com>
24. Kramer MS, Kahn SR, Platt RW. Antioxidant vitamins, long-chain fatty acids, and spontaneous preterm birth. *Epidemiology* 2009; 20: 707–13.
25. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children. *JAMA* 2010; 304: 1675–83.
26. McCance DR, Holmes VA, Maresh MJA et al. Vitamins C and E for prevention of preeclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9737): 259–66.
27. Mert I, Oruc AS, Yuksek S. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38 (4): 658–64. <http://doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01771.x>
28. Mistry HD, Williams PJ. The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. Review article. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2011. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/841749>
29. Morrison JC, Elliott J, Knuppel RA et al. Current issues and perspectives in prenatal nutrition. *Res Reports Neonatol* 2011; 1: 25–38.
30. Picciano MF, McGuire MK. Use of dietary supplements by pregnant and lactating women in North America. *Am J Clin Nutr* 2009 (Suppl. 89): 663S–667S.
31. Poston L, Briley AL, Seed PT et al. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1145–54.
32. Pressman EK, Thornburg LL, Glantz JC. Inflammatory cytokines and antioxidants in midtrimester amniotic fluid: correlation with pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 155.e1–7.
33. Kumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane database of systematic reviews* 2008; doi: 10.1002/14651858.CD004227.pub3.
34. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn – a 30-year perspective. *Biol Neonate* 2005; 88: 228–36.
35. Sharma JB, Kumar A, Kumar A, Malhotra M. Effect of lycopene on pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation in primigravidae. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 81: 257–62.
36. Siddiqui IA, Jaleel A, Al Kadri HM et al. Biomarkers of oxidative stress in women with preeclampsia. *Biomark Med* 2013; 7 (2): 229–34. <http://doi:10.2217/bmm.12.109>
37. Stein P, Scholl TO, Schluter MD. Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome. *Free Res* 2008; 42: 841–8.
38. Teran EP, Hernandez I, Nieto B et al. Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 43–5.
39. Teran EP, Racines-Orbe M, Vivero S et al. Preeclampsia is associated with a decrease in plasma coenzyme Q10 levels. *Free Radic Biol Med* 2003; 35 (11): 1453–6.
40. Tiano L, Belardinelli R, Carnevali P et al. Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study. *Eur Heart J* 2007; 28: 2249–55.
41. Trindade CEP. Microelements and vitamins in the nutrition of very low-birthweight preterm infants: a Brazilian perspective. *Neo Rev* 2007; 8: 3–13.
42. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on preeclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 342: d2901.
43. Venn BJ, Green TJ, Moser R et al. Increases in blood folate indices are similar in women of childbearing age supplemented with [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid. *J Nutr* 2002; 132: 335–5.
44. Villanar J, Purwar M, Meriadi M et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for preeclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2009; 116 (6): 780–8.
45. Walsb SW, Vaughan JE, Wang Y, Roberts LJ. Placental isoprostane is significantly increased in preeclampsia. *FASEB J* 2000; 14: 1289–96.
46. Watanabe K, Mori T, Iwasaki A. Increased oxygen free radical production during pregnancy may impair vascular reactivity in preeclamptic women. *Hypertens Res* 2013; 36 (4): 356–60. <http://doi:10.1038/hr.2012.208>
47. Wibowo N, Purwosunu Y, Sekizawa A. Antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38 (9): 1152–61. <http://doi:10.1111/j.1447-0756.2012.01855.x>
48. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: The use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 1003–6.
49. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 239.e1–10.
50. Yu J, Feng L, Hu Y, Zhou Y. Effects of SAC on oxidative stress and NO availability in placenta: potential benefits to preeclampsia. *Placenta* 2012; 33 (6): 487–94. <http://doi:10.1016/j.placenta.2012.02.015>

Роль аллергического фактора в развитии хронического воспаления нижнего отдела гениталий у женщин (обзор)

А.А.Павлова¹, Н.В.Долгушина¹, Е.А.Латышева², Е.А.Межевитинова¹

¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России;

²ФГБУ Государственный научный центр Институт иммунологии ФМБА России

Резюме

В обзоре дана оценка роли аллергического фактора в развитии хронических воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта. Ввиду высокой распространенности хронических вульвовагинитов и цервицитов, увеличивающих риск разных осложнений в акушерстве и гинекологии и снижающих качество жизни женщин, поиск этиологически значимых факторов и новых путей диагностики является актуальной проблемой. Аллергия, которую часто недооценивают, может быть одной из причин хронических вульвовагинитов и цервицитов. В ряде исследований была выявлена связь между atopическими заболеваниями и рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом у женщин. Было установлено, что разные бытовые и контактные аллергены могут способствовать развитию вульвовагинитов. При этом вульвовагиниты аллергического генеза устойчивы к стандартному лечению и часто рецидивируют. Рецидивирование воспалительного процесса в области гениталий вследствие воздействия аллергического фактора часто обусловлено наличием полиморфизмов генов, отвечающих за развитие иммунного ответа на воздействие аллергена.

Ключевые слова: хронический вульвовагинит, цервицит, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, atopические заболевания, аллергические заболевания, аллергический фактор.

The role of allergic factor in chronic inflammation of the low part of genitalia in women

AA Pavlova, NV Dolgushina, EA Latsysheva, EA Mezhevitinova

Summary

High prevalence of chronic vulvovaginitis and cervicitis, and increased risk of different obstetrical and gynecological complications in these women, contributes to study the etiological and risk factors of this disease. In this review the authors outline the role of allergic factor in the chronic inflammation of the low part of genitalia in women.

Key words: chronic vulvovaginitis, cervicitis, recurrent vulvovaginal candidiasis, atopical diseases, allergic diseases, allergic factor.

Сведения об авторах

Павлова Алла Анатольевна – аспирант науч.-поликлин. отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова. E-mail: a_pavlova@oparina4.ru
Долгушина Наталья Витальевна – д-р мед. наук, рук. Службы науч.-организац. обеспечения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru
Латышева Елена Александровна – канд. мед. наук, врач-аллерголог-иммунолог ФГБУ ГИЦ Институт иммунологии. E-mail: ealat@mail.ru
Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. науч.-поликлин. отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: e_mezhevitinova@oparina4.ru