

# Редакционная коллегия



## **Бигер Давид**

профессор, Государственный медицинский центр «Тел Ашомер Шеба»,  
медицинский центр «Ассута», Израиль

## **Воробьева Людмила Ивановна**

д.м.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии  
Института онкологии АМН Украины

## **Гнатко Елена Петровна**

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2  
НМУ им. А.А. Богомольца

## **Гомель Виктор**

профессор факультета акушерства и гинекологии (Medicine University  
of British Columbia), Ванкувер, Канада

## **Дубоссарская Зинаида Михайловна**

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и пери-  
натологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

## **Ефименко Анатолий Федорович**

к.м.н., заведующий отделением оперативной гинекологии клиники «Медиком»

## **Жилка Надежда Яковлевна**

к.м.н., начальник отдела охраны здоровья матерей и детей Министерства  
здравоохранения Украины

## **Калюжная Людия Денисовна**

д.м.н., профессор,  
заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика

## **Кузнецов Валерий Николаевич**

д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика

## **Лившиц Людмила Аврамовна**

д.м.н., профессор, заведующая отделом геномики человека  
Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины

## **Маньковский Борис Никитич**

д.м.н., профессор, заместитель директора  
Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии

## **Мегведева Ирина Ивановна**

к.м.н., президент Всеукраинской ассоциации специалистов  
по прикладной эстетике

## **Мегведь Владимир Исаакович**

д.м.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных  
Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

## **Поворознюк Владислав Владимирович**

д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии  
опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины,  
директор Украинского научно-медицинского центра остеопороза

## **Смоланка Иван Иванович**

д.м.н., профессор, руководитель отдела опухоли молочной железы  
Института онкологии АМН Украины

## **Татарчук Татьяна Феофановна**

д.м.н., профессор, заведующая отделом эндокринной патологии Института  
педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

## **Фернандес Эрвэ**

профессор медицинского факультета (Universite Paris-Sud), руководитель отделения  
гинекологии и гинекологической амбулаторной хирургии, госпиталь Антуан Беклер,  
президент Общества гинекологической и тазовой хирургии, Франция

## **Шунько Елизавета Евгеньевна**

д.м.н., профессор,  
заведующая кафедрой неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика

## **Учредитель**

ООО «Видавничий дім  
«Здоров'я України»

## **Генеральный директор**

Игорь Иванченко

## **Медицинский директор**

Валерий Кидонь

## **Издатель**

ООО «Здоровье Украины  
XXI столетие»

## **Директор**

Татьяна Артюнина  
t.artunina@health-ua.com

## **Главный редактор**

Анна Ракоед  
rakoed@health-ua.com

## **Ответственный секретарь**

Алла Яворская

## **Медицинский редактор**

Мария Арефьева  
Леся Коломиец

## **Литературный редактор**

Алла Яворская

## **Дизайн/верстка**

Елена Ткач

## **Начальник отдела маркетинга и инноваций**

Максим Плошенко  
ploch@yandex.ru

## **Начальник отдела рекламы**

Анастасия Чаплыженко  
anastasia@health-ua.com

## **Начальник производственного отдела**

Ивалин Крайчев

Отдел подписки  
(044) 455-92-00  
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство  
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 31.03.08  
Заказ № 31/03  
Печать – ООО «Издательский дом  
«Аванпост-Прим».  
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,  
не разделяя точки зрения авторов.

За достоверность фактов, цитат, имен,  
географических названий и иных сведений  
отвечают авторы. Статьи с пометкой \*\*\* публи-  
куются на правах рекламы. Ответственность  
за содержание рекламных материалов несет  
рекламодатель. Перепечатка материалов  
допускается только с разрешения редакции.

Рукописи не возвращаются и не рецензи-  
руются.

Адрес редакции:  
03035, г. Киев,  
ул. Урицкого, 45, офис 013  
тел./факс: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006.



# Современный взгляд на патогенез и лечение преэклампсии

В.И. Грищенко, академик НАН Украины, д.м.н., профессор, директор Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, заведующий кафедрой; О.П. Липко, д.м.н., профессор Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского государственного медицинского университета

До настоящего времени поздний гестоз (ПГ) остается одной из основных причин материнской смертности, невынашивания, мертворождения, кровотечений в III периоде родов и в раннем послеродовом периоде. Частота возникновения ПГ в странах северо-европейского региона на сегодняшний день составляет 16-17% и имеет тенденцию к росту [1, 2, 6].

Современная медицина рассматривает ПГ как синдром полиорганной функциональной недостаточности, который развивается во время беременности и обусловлен невозможностью адаптационных систем организма матери адекватно обеспечивать потребности растущего плода, что связано в первую очередь с перфузионно-диффузионной недостаточностью плаценты [4].

Известно, что ПГ возникает в результате дезадаптации при беременности, что вызвано иммунологическими, сосудистыми, нейрогенными, эндокринными и другими нарушениями в организме матери.

В настоящее время предложена теория двухэтапной модели развития гестоза. В основе первого этапа лежит снижение плацентарной перфузии в связи с недостаточным ремоделированием спиральных артерий. На втором этапе присоединяется реакция материнского организма, характеризующаяся мультисистемным ответом и нарушением функционирования эндотелия [5].

При неосложненной беременности полноценная инвазия трофобласта обеспечивается ремоделированием спиральных артерий в низкорезистентные, дилатированные, ареактивные сосуды, что обеспечивает дальнейшее полноценное развитие плаценты и рост плода.

При недостаточности второй волны инвазии трофобласта в маточно-плацентарном русле формируется высоко-резистентный кровоток, а вазоконстрикция аркуатных артерий и проксимальных отделов спиральных артерий снижает перфузию межворсинчатого пространства.

Снижение перфузии межворсинчатого пространства приводит к циркуляторно-гипоксическим изменениям в плаценте и к формированию синдрома ишемии-реперфузии. В результате этого развивается ацидоз, вызывающий внутриклеточное повышение концентрации  $Ca^{2+}$  и повреждение митохондрий, что приводит к нарушению процессов свободнорадикального окисления, повышенной продукции супероксидов и вторичных радикалов (перекиси водорода и пероксинитрита), которые обуславливают развитие окислительного стресса.

Тканевой ацидоз способствует возбуждению вазомоторных центров и приводит к развитию генерализованного сосудистого спазма.

Генерализованный спазм сосудов влечет за собой гипоксию тканей, накопление в них недоокисленных продуктов обмена, повышение осмотического давления, усиление гидрофильности тканей. Вместе с тем рост осмотического давления приводит к возбуждению осморцепторов и к усилению секреции антидиуретического гормона, задержки жидкости в организме за счет увеличения канальцевой реабсорбции. При этом восстанавливается осмолярность межклеточной жидкости, однако происходит нарастание отеков. Следовательно, отеки при гестозе можно в какой-то степени считать компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на выравнивание гомеостаза.

Вследствие перехода жидкости из сосудистого русла в межклеточное пространство развивается гиповолемия. Стимулируя систему ренин-ангиотензин, гиповолемия значительно усиливает секрецию альдостерона надпочечниками, тем самым увеличивая реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Указанные изменения гомеостаза сопровождаются задержкой значительного количества жидкости и переходом ее в ткани, т.е. развитием отеков. Вместе с жидкостью из сосудистого русла мигрируют белки, особенно мелкодисперсные фракции – альбумины, что способствует развитию гипопроteinемии, которая ускоряет процесс выхода жидкости из сосудов за счет снижения онкотического давления. В результате уменьшения общего объема циркулирующей крови (ОЦК) происходит ее сгущение и, как следствие, замедление кровотока в артериолах и капиллярах. Капиллярный кровоток становится прерывистым, повышается вязкость крови, агрегация форменных элементов. В результате изменения их осмотической резистентности наступает лизис эритроцитов с высвобождением кровяного тромбопластина и последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Итак, ДВС-синдром замыкает порочный круг патофизиологических сдвигов: гипертензия – гипоксический синдром – отеки – гиповолемия – синдром ДВС – гипертензия. Таким образом сегодня представляется патогенез ПГ.

Исходя из этого, интенсивная терапия преэклампсии (ПЭ) должна быть направлена на все вышеуказанные звенья патогенеза.

В зависимости от проявлений ПЭ имеет легкую, средней тяжести и тяжелую формы.

Согласно современным рекомендациям, легкая степень ПЭ лечения не требует.



Следует отметить, что проведение полноценного обследования и лечения всех форм ПГ возможно только в условиях акушерского стационара. Следовательно, постулат о том, что при выявлении ПГ беременных необходимо направлять в стационар, на наш взгляд, не утратил своей актуальности. Вместе с тем сейчас, согласно приказу МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г., делается поправка на то, что легкие формы ПЭ лечить не нужно. Женщин на сроках беременности до 37 нед можно наблюдать в условиях дневного стационара, а плановой госпитализации подлежат только пациентки с ПЭ средней степени тяжести и тяжелой [3].

Такое категоричное утверждение, на наш взгляд, является дискуссионным, поскольку издавна известно правило: легче предупредить то или иное заболевание, чем его лечить, а коррекция патофизиологических сдвигов уже при легких формах ПГ, несомненно, приводит к предотвращению развития его тяжелых форм.

Беременным в условиях стационара необходим лечебно-охранительный режим (полулежачий, с уменьшением физического и психического напряжения), рациональное питание с повышенным содержанием белка. Количество соли и воды можно не ограничивать, однако желательно потребление продуктов питания, не вызывающих жажды. Из медикаментозных препаратов рекомендуется комплекс витаминов и микроэлементов, при необходимости – препараты железа.

При диастолическом артериальном давлении (ДАД) <100 мм рт. ст. гипотензивная терапия не показана. Применение гипотензивных препаратов рекомендуется только при ДАД >100 мм рт. ст. В таких случаях, согласно вышеуказанному приказу МЗ Украины, рекомендуются: метилдофа по 0,25-0,5 г 3-4 раза в сутки (максимальная доза не более 3 г/сут); нифедипин по 10 мг 2-3 раза в сутки (максимальная суточная доза не более 100 мг).

Метилдофа проникает через гематоэнцефалический барьер и в центральной нервной системе (ЦНС), подобно клофелину, стимулирует центральные  $\alpha_2$ -адренорецепторы, тем самым тормозя синаптическую импульсацию, что приводит к снижению АД. Гипотензия сопровождается снижением частоты сердечных сокращений, уменьшением сердечного выброса и снижением периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, метилдофа оказывает выраженный седативный эффект.

Следует отметить, что действие метилдофы отсрочено в первые 48-72 ч, поэтому для купирования быстро нарастающих значений АД этот препарат не используют. В таких случаях его необходимо назначать вместе с ингибиторами  $Ca^{2+}$ , в частности нифедипином, который имеет короткий период полураспада и эффективно снижает АД уже в период от 5 до 10 мин после его введения. Продолжительность гипотензивного эффекта – до 6 ч. Необходимо отметить, что одним из наиболее часто встречающихся побочных эффектов нифедипина является головная боль, которую нельзя путать с головной болью, возникающей при тяжелой степени ПЭ.

Следует подчеркнуть, что антагонисты  $Ca^{2+}$  необходимо назначать с большой осторожностью, так как они могут привести, во-первых, к ишемическим нарушениям

и к усилению фетоплацентарной недостаточности; во-вторых, – к неконтролируемой гипотонии у матери [4].

На сроках беременности до 34 нед для профилактики респираторного дистресс-синдрома плода назначают кортикостероиды, а именно: дексаметазон по 6 мг через каждые 12 ч 4 раза в течение 2 сут. В отношении терапии кортикостероидами хотелось бы внести некоторые комментарии. Общеизвестно, что их действие в плане профилактики респираторного дистресс-синдрома у плода длится в течение 3 сут после их отмены, поэтому введение дексаметазона необходимо проводить в строго рассчитанные дни с учетом предполагаемого срока родоразрешения.

Переход на алгоритм ведения беременных с ПЭ тяжелой степени осуществляется в случаях повышения (несмотря на проведенное лечение) ДАД >110 мм рт. ст. или при появлении хотя бы одного из следующих клинических симптомов:

- головной боли;
- нарушения зрения;
- боли в эпигастральной области или в правом подреберье;
- признаков печеночной недостаточности;
- олигурии (<25 мл/ч);
- тромбоцитопении (<100x10<sup>9</sup>/л);
- повышения активности трансаминаз;
- появления признаков ДВС-синдрома.

В таких случаях беременная должна быть переведена в отделение анестезиологии или интенсивной терапии. Лечение тяжелой формы ПЭ должно проводиться как подготовка к родоразрешению в срок, не превышающий 24 ч.

Такую пациентку необходимо перевести в отдельную палату с индивидуальным медицинским постом. Ей проводят катетеризацию периферической вены, центральной вены (при необходимости контроля центрального венозного давления), мочевого пузыря (для определения почасового диуреза), при необходимости – трансназальную катетеризацию желудка.

Прежде чем приступить к описанию лечебных мероприятий, рекомендуемых при ПЭ тяжелой степени, напомним, что все они должны быть направлены на ликвидацию основных патофизиологических сдвигов, которые и привели к развитию ПГ, а именно:

- гиповолемии и сопряженных с ней изменений гемодинамики, в т.ч. периферического артериолоспазма;
- нарушений микроциркуляции и реологических свойств крови;
- нарушений функции почек, печени, перфузионно-диффузионной недостаточности плаценты и нарушений состояния плода.

Лечебные мероприятия в такой ситуации должны включать:

- лечебно-охранительный режим;
- гипотензивное лечение;
- магниезальную терапию или введение диазепама;
- инфузионную терапию, направленную на коррекцию гидростатического и коллоидно-осмотического давления крови, ОЦК, улучшение микроциркуляции, маточно-плацентарного кровообращения и почечного кровотока.



Проведение гипотензивной терапии имеет целью предупреждение гипертензивной энцефалопатии и мозговых кровоизлияний. Следует стремиться довести АД до безопасного уровня (не ниже 150/90–160/100 мм рт. ст.), который обеспечивает сохранение адекватного мозгового и плацентарного кровотока. Быстрое и резкое снижение АД может вызвать ухудшение состояния матери и плода.

Антигипертензивное лечение совместно с магниальной терапией проводят при повышении ДАД до 110 мм рт. ст. и более, а также после восполнения ОЦК и ликвидации гиповолемии.

В настоящее время рекомендуется введение такого гипотензивного средства, как лабеталол. Препарат относится к группе  $\beta$ -адреноблокаторов 3-го поколения, которые, наряду с  $\beta$ -адренорецепторами, дополнительно блокируют еще и  $\alpha$ -адренорецепторы. Такая одновременная блокада обеспечивает быстрый и надежный антигипертензивный эффект. Лабеталол существенно не влияет на величину сердечного выброса и частоту сердечных сокращений. Его применяют вначале внутривенно по 10 мг (1 мл 1-процентного раствора). Если через 10 мин не наблюдается снижение ДАД менее 110 мм рт. ст., дополнительно вводят еще 20 мг (2 мл 1-процентного раствора) препарата. Таким образом, под контролем ДАД каждые 10 мин вводят дополнительно 40 мг, затем 80 мг и т.д., максимально до 300 мг лабеталола. Поскольку этот препарат быстро и значительно снижает АД, его предпочтительнее вводить инфузионно в положении пациентки лежа. При применении лабеталола возможны головокружение, головная боль, тошнота, запор или диарея, чувство усталости, кожный зуд. Препарат противопоказан больным с выраженной сердечной недостаточностью, атриовентрикулярной блокадой. Следует соблюдать осторожность при его применении у больных с бронхиальной астмой.

Еще с 70-х годов прошлого столетия в литературе публикуются данные о том, что  $\beta$ -адренергические блокаторы могут способствовать возникновению синдрома задержки развития плода в связи с их подавляющим влиянием на плацентарный лактоген [4]. Однако, учитывая тот факт, что лабеталол рекомендуется для лечения тяжелой формы ПЭ, а длительность такого лечения, как говорилось выше, обычно не должна превышать 24 ч, указанное отрицательное влияние препарата на плод в этих временных интервалах, вероятно, не имеет значения.

Для купирования гипертензии рекомендуется также использование нифедипина по 5–10 мг сублингвально. При этом следует соблюдать особую осторожность, поскольку при таком способе приема он может вызвать быстрое и значительное снижение АД ниже рекомендуемых показателей (150–160 мм рт. ст.).

Кроме адреноблокаторов, антагонистов  $\text{Ca}^{2+}$  и гипотензивных препаратов центрального действия, для снижения АД при тяжелой форме ПЭ рекомендуется использовать также периферические вазодилататоры, в частности гидралазин, который действует непосредственно на гладкую мускулатуру артериальной стенки. 20 мг (1 мл) гидралазина растворяют в 20 мл физиологического раствора и вводят внутривенно по 5 мл (5 мг) каждые 10 мин, пока ДАД не снизится до безопасного

уровня (90–100 мм рт. ст.). При необходимости продолжают внутривенное введение гидралазина по 5–10 мл каждый час или по 12,5 мг внутримышечно каждые 2 ч.

Следует отметить, что в настоящее время этот препарат в Украине еще не лицензирован и отсутствует в продаже.

Для лечения ПЭ тяжелой степени используют также клонидин, который, как и метилдофа, является антигипертензивным препаратом центрального действия. Его назначают по 0,5–1 мл 0,01-процентного раствора внутривенно или внутримышечно или по 0,15–0,2 мг под язык 4–6 раз в сутки.

Наиболее оптимальным является проведение гипотензивной терапии с учетом типа гемодинамики. При гиперкинетическом типе гемодинамики, который характеризуется увеличением сердечного выброса при незначительном повышении общего периферического сопротивления (ОПС), целесообразно использование лабеталола и нифедипина. При гипокинетическом типе, когда сердечный выброс снижен, а ОПС значительно повышено, рекомендуется применение клонидина в сочетании с нифедипином на фоне восполнения ОЦК. При эукинетическом типе гемодинамики, характеризующемся значительным повышением ОПС на фоне нормального сердечного выброса, эффективным является назначение метилдофы и нифедипина.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов ангиотензина II для снижения АД у беременных категорически противопоказано.

Вторым основным базисным направлением в лечении ПЭ тяжелой степени следует считать магниальную терапию, которая используется уже многие годы. Целесообразность ее применения при ПГ определяют следующие терапевтические эффекты сульфата магния:

- умеренная вазодилатация и снижение АД за счет низкого периферического сопротивления сосудистого русла;
- снижение выработки прессорных аминов (блокируя кальциевые каналы мембран клеток, магний подавляет высвобождение катехоламинов из надпочечников и окончаний периферических нервов);
- повышение кровотока в матке и в почках;
- стимуляция продукции простаглицина эндотелиальными клетками;
- уменьшение агрегации и адгезии тромбоцитов;
- снижение активности ренина в плазме;
- улучшение церебрального кровотока за счет снижения сопротивления в средней и базилярной церебральных артериях;
- депрессия ЦНС, противосудорожный эффект;
- снижение внутричерепного давления;
- дегидратационные и диуретические свойства;
- желчегонное действие;
- дилатация бронхов.

Все эти эффекты магнeзии сделали ее незаменимой при лечении ПЭ.

Согласно существующему клиническому протоколу по лечению ПЭ, магниальную терапию следует начинать, если ДАД  $\geq 130$  мм рт. ст. Стартовую дозу сульфата магния – 4 г сухого вещества (16 мл 25-процентного раствора) разводят в 37 мл физиологического раствора и вводят внутривенно медленно в течение 15 мин.



Поддерживающая доза сульфата магния составляет 1 г сухого вещества (4 мл 25-процентного раствора) в час. Скорость и объем введения определяются объемом почасового диуреза и концентрацией магния в сыворотке крови. Это может вызвать значительные затруднения в работе практических врачей, поскольку только в единичных лечебных учреждениях имеются мощные биохимические анализаторы, позволяющие ежечасно определять концентрацию магния в сыворотке крови.

В остальных случаях о передозировке магния и необходимости прекращения его введения может свидетельствовать снижение почасового диуреза до уровня менее 50 мл/ч, уменьшение частоты дыхания до 14 дыхательных движений в минуту и меньше, угнетение коленных рефлексов. Однако указанные клинические симптомы не всегда можно оценить достоверно, особенно когда в случае эклампсии больная находится под воздействием нейровегетативной блокады или на искусственной вентиляции легких.

Доза вводимой магнезии зависит от массы женщины и уровня АД. При массе до 90 кг магнезию вводят из расчета 0,02 г/кг/ч, при массе более 90 кг – 0,04 г/кг/ч. Максимальная суточная доза магнезии не должна превышать 80-100 мл (20-25 г сухого вещества).

Кроме того, следует помнить, что проведение магнезиальной терапии во время родов и в раннем послеродовом периоде может привести к гипотонии матки со всеми вытекающими из этого последствиями.

Как указывалось выше, третьим направлением в лечении ПЭ тяжелой степени является адекватная инфузионная терапия.

Еще раз хотим подчеркнуть, что цель инфузионной терапии – восполнение ОЦК, улучшение реологических свойств крови, проведение коррекции коллоидно-осмотического и гидростатического давления, улучшение микроциркуляции и обмена веществ.

Общий объем вводимых растворов не должен превышать среднюю суточную физиологическую потребность женщины (в среднем 30-35 мл/кг), что составляет не более 2-2,5 л. Скорость инфузии – не более 85 мл/час.

Для восполнения ОЦК оптимальным является использование 6- или 10-процентного раствора гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК) в сочетании с кристаллоидами в соотношении 2:1. При этом не рекомендуется вводить гипоосмолярные растворы 5- и 10-процентной глюкозы, а также так называемые поляризирующие смеси, поскольку они часто вызывают гипогликемию у плода и усиливают накопление лактата в клетках головного мозга у матери, усугубляя неврологический прогноз в случае эклампсии.

Препараты ГЭК относятся к природному полисахариду, который способствует повышению коллоидно-осмотического давления, улучшает реологические свойства крови, микроциркуляцию, обеспечивает тканей кислородом, способен восстанавливать поврежденный эндотелий и тем самым поддерживать нормальный уровень перфузии и сосудистой проницаемости.

Компонентами инфузионной терапии ПЭ тяжелой степени также могут быть декстраны, которые эффективно повышают ОЦК и улучшают микроциркуляцию. Их суточная доза не должна превышать 10 мл/кг, в противном случае возможно развитие гипокоагуляции.

Условием адекватной инфузионной терапии является строгий контроль объема введенной и выпитой жидкости, а также диуреза, который должен составлять не менее 50 мл/ч.

В инфузионно-трансфузионную программу терапии целесообразно включать донорскую свежемороженную плазму для ликвидации гипопроотеинемии (показатели белка плазмы <55 г/л), нормализации соотношения антикоагулянты/прокоагулянты, что является профилактикой кровотечений в родах и послеродовом периоде.

Препаратами выбора для инфузионной терапии к моменту родоразрешения являются изотонические солевые растворы (Рингера, физиологический раствор).

Таким образом, в настоящее время рекомендуется проводить интенсивную терапию ПЭ.

Помимо прочего, мы разделяем мнение Б.М. Венцовского и соавт. о том, что не может существовать единой схемы обследования, а подходы к лечению беременных с ПГ еще в большей мере должны быть индивидуализированы [2].

### Литература

1. Башмакова Н.В., Крысова Л.А., Ерофеев Е.Н. Современные подходы к профилактике гестоза // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 5. – С. 45-47.
2. Венцовский Б.М., Запорожан В.Н., Сенчук А.Я., Скачко Б.Г. Гестозы. – М.: МИА, 2005. – 462 с.
3. Наказ МОЗ України № 676 от 31.12.2004. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. – К., 2004. – С. 16-32.
4. Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю. Эклампсия. – М.: МИА, 2004. – 462 с.
5. Сидорова И.С., Боровкова Е.И., Мартынова И.В., Солоницын А.Н., Рыкунова О.В., Шемонаева Т.В. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 3-5.
6. Фаткулин И.В., Ризванова Е.В., Осолков В.Н. Функциональное состояние клеточных мембран как предиктор развития гестоза // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 4. – С. 19-23.



# Здоровая нация: здоровье женщины и ребенка

С 4 по 6 марта с.г. в выставочном центре «Киев-ЭкспоПлаза» проходила третья специализированная медицинская выставка-форум «Здорова нація: здоров'я жінки та дитини 2008» при поддержке МЗ Украины, АМН Украины, НМАПО им. П.Л. Шупика, Украинской ассоциации специалистов по ультразвуковой медицине, Украинской ассоциации «Компьютерная медицина». В рамках выставки состоялся Всеукраинский научный форум, объединивший ряд специализированных конференций, посвященных актуальным вопросам акушерства, гинекологии, маммологии, репродуктивного здоровья женщины, перинатологии, неонатологии, педиатрии. Учитывая специфику и направленность нашего журнала, предоставляем читателям возможность более подробно ознакомиться с докладами ведущих специалистов по наиболее актуальным темам конференций «Гинекология и репродуктивное здоровье» и «Акушерство».

Конференцию «Гинекология и репродуктивное здоровье» открыл заведующий лабораторией репродуктивных технологий клиники «Исида» **В.М. Зинченко** докладом «Перспективы использования методики IVM в лечении бесплодия».

Зачастую экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) является уже последним этапом в лечении бесплодия, т.е. когда все остальные методы оказываются неэффективными.

Если изначально ЭКО применялось только у женщин, у которых отсутствовали или были непроходимы маточные трубы, то на протяжении последних 30 лет этот метод значительно развился. В 1991 г. был рожден первый ребенок по методике Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) – разновидности ЭКО при тяжелых формах мужского бесплодия, когда единственный сперматозоид вводится в цитоплазму яйцеклетки. Затем появился на свет первый ребенок после криоконсервации (путем переноса замороженных эмбрионов). С 1983 г. ученые всего мира начали широко использовать методику In Vitro Maturation (IVM), и к концу 2007 г. в результате ее применения родилось 400 детей. Методика IVM представляет собой процедуру созревания или дозревания яйцеклетки в пробирке и состоит из следующих этапов:

- получение заведомо незрелых ооцитов;
- дозревание их в лабораторных условиях до стадии М II;
- оплодотворение через 24 ч после проведения пункции фолликулов уже зрелых ооцитов;
- перенос эмбрионов в полость матки пациентки.

Методика IVM показана двум группам пациенток:

- первая группа – женщины с регулярным менструальным циклом (МЦ) без патологии яичников, прибегшие к процедуре ЭКО по причинам трубного фактора бесплодия, тяжелых форм мужского бесплодия, по программе суррогатного материнства или донации ооцитов, из-за предстоящей химиотерапии;

- вторая – пациентки, страдающие синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Они очень чувствительны к стимуляции препаратами фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и подвержены риску возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ).

Сравнение классических методик лечения бесплодия In Vitro Fertilization (IVF) и IVM представлено в таблице.

**Таблица. Сравнительная характеристика IVF и IVM**

Методика	IVF	IVM
Длительность цикла	4-8 нед	2-3 нед
Стимуляция	8-16 дней	3 дня
СГСЯ	есть	нет
Стоимость цикла	высокая	низкая

Поскольку при методике IVM используется меньшее количество препаратов для стимуляции роста фолликулов (в среднем 3-4 ампулы) по сравнению с классическим IVF (в среднем 30-40 ампул), это значительно снижает стоимость процедуры ЭКО и, что особенно немаловажно, не приводит к развитию СГСЯ.

Критерии отбора для программы IVM:

- возраст 18-35 лет;
- нормоовуляторный цикл (26-35 дней);
- отсутствие эндокринных нарушений;
- формы бесплодия, обусловленные СПКЯ, мужским и трубным факторами; необъяснимое бесплодие.

Существуют определенные условия включения пациенток в программу IVM:

- наличие обоих яичников;
- отсутствие операций в анамнезе;
- наличие более пяти антральных фолликулов;
- отсутствие кист, эндокринных нарушений, патологии эндометрия.

Вместе с тем имеются и критерии исключения из программы: если на третий день МЦ при помощи УЗИ выявляется менее 5 антральных фолликулов, толщина эндометрия >4 мм, концентрация эстрадиола в крови >0,2 нмоль/л, в день пункции диаметр лидирующего фолликула >12 мм.

Необходимо помнить, что предварительная стимуляция яичников препаратами ФСГ улучшает потенциал созревания яйцеклеток и в связи с этим увеличивает степень имплантации эмбрионов (Sukkari et al., 2000; Mikelsen et al., 2001). По данным разных авторов, время созревания ооцитов составляет в среднем 40-48 ч (Edwards, 1965), 36-48 ч (Barnes 1996), 52 ч (Russell, 1997).

За 34-36 ч до забора яйцеклеток пациентке вводят препараты хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), производят аспирацию яйцеклеток из фолликулов, после чего они созревают в условиях *in vitro*. За это время яйцеклетки проходят следующие стадии:



Виступлення професора Е.Г. Сулими

- созревание ядра до стадії М ІІ (разрив ядерної оболочки с екструзією першого полярного тельця);
- созревание самої цитоплазми – процес підготовки ооцита к оплодотворенню і к наступному розвитку ембріона, во время которого происходит формирование митохондрий яйцеклетки, забезпечуючих енергетические потреби розвиваючогося ембріона.

Рассмотрим классический пример процедуры IVM в наших условиях.

Пациентке 24 лет с диагнозом СПКЯ провели стимуляцию яичников препаратами ФСГ по 50 Ед в течение 3 дней, начиная с 3-го дня МЦ. По достижении фолликулами диаметра 10 мм выполнили пункцию (8-й день МЦ). Толщина эндометрия – 6 мм. Было получено 15 ооцитов на стадии герминального везикула. С этого дня до момента переноса эмбрионов в полость матки применяли эстрогены (по 6 мг). Гестагены (600 мг/сут) назначили на следующий день после пункции. На данный момент беременность успешно развивается.

При проведении IVM необходимо, чтобы питательные среды, в которых культивируются яйцеклетки, содержали гормоны; поэтому мы добавляем в них ФСГ в концентрации 7-5 Ед/мл, ХГЧ 50 Ед/мл. Также обязательно вводим сыворотку крови самой пациентки, чтобы в среде присутствовала белковая фракция. Через 24 ч после проведения контроля созревания, когда яйцеклетки созрели до нужной стадии, мы выполняем процедуру ICSI. Затем через 16-18 ч проводим контроль оплодотворения, после чего (на второй-третий день) полученные эмбрионы переносятся в полость матки.

При этом возникает вопрос: как лучше провести оплодотворение – путем методики ICSI или при помощи стандартного оплодотворения, как в естественных условиях (сперматозоиды «нафаршировывают» блестящую оболочку из расчета 100 000 активно подвижных сперматозоидов на одну яйцеклетку, чтобы растворить эту мембрану для одного)? По данным зарубежных авторов, наиболее предпочтительно применять методику ICSI, при которой частота оплодотворения и клинических бере-

менностей выше, чем при стандартной методике IVF. Это связано в первую очередь с качеством самой яйцеклетки. При этом необходимо отметить, что качество эмбрионов, полученных по методике IVM, немного хуже, чем при IVF в стимулированных циклах. Таким образом, мы избегаем развития СГСЯ, хотя качество полученных эмбрионов более низкое. При этом основная проблема успешного проведения IVM заключается не в качестве эмбрионов, а в качестве эндометрия, которого мы стараемся достичь введением эстрогеновых препаратов в процессе забора яйцеклеток.

Эффективность цикла IVM, по данным клиник, занимающихся программой IVM, такова:

- показатель дозревания – 47-76% (в среднем 58%);
- частота оплодотворения – 75-82%;
- частота получения эмбрионов – 87-94,5%;
- частота наступления беременности – 15-44% (в среднем 19%).

В заключение следует отметить, что, согласно последним имеющимся данным, нарушения в здоровье и в развитии детей, рожденных с применением методики IVM, выявлены не были.

Тему лечения бесплодия продолжила заведующая отделением планирования семьи и реабилитации Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, к.м.н. **И.И. Ракша** докладом «Коррекция метаболических нарушений у женщин с бесплодием на фоне СПКЯ и ожирения».

Согласно эпидемиологическим данным, бесплодный брак встречается у 10-20% населения. При этом у пациенток бесплодие гинекологического профиля диагностируют в 55-70% случаев, эндокринное бесплодие составляет в среднем 35-40%. Основная причина эндокринного бесплодия – СПКЯ, для которого характерны отсутствие или нарушения овуляции и лютеиновая недостаточность.

Диагностика СПКЯ (Д.Е. Шилин, 2005) проводится на основании:

- гиперандрогении, выявленной клинически или лабораторно;



- наличия расстройств овуляции;
- исключения других причин гиперандрогении, таких как аденогенитальный синдром, синдром Кушинга, гиперпролактинемия, андроген-продуцирующая опухоль и др. При этом наблюдаются повышение уровня тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ), нарушения соотношения ЛГ/ФСГ (>2,5-3).

Доказано, что инсулинорезистентность является одним из основных факторов бесплодия у женщин с СПКЯ и ожирением.

По данным Е.В. Цаллаговой, В.Н. Прилепской (2005) ожирение приводит к:

- нарушению МЦ и репродуктивной функции;
- гирсутизму;
- повышенному риску рождения незрелого плода;
- хроническому невынашиванию беременности;
- повышенному риску оперативного родоразрешения.

Одним из основных проявлений современности является метаболический синдром (МС), а его главный связующий фактор с СПКЯ – инсулинорезистентность. Диагноз «метаболический синдром» ставят при наличии трех и более из следующих признаков:

1. Окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин;
2. Содержание триглицеридов в сыворотке крови  $\geq 1,7$  ммоль/л;
3. Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности <1 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин;
4. Артериальное давление  $\geq 130/85$  мм рт.ст.;
5. Содержание глюкозы в плазме крови  $\geq 6,1$  ммоль/л.

Гормональные нарушения, сопутствующие абдоминально-висцеральному ожирению: повышение уровней кортизона в плазме крови, тестостерона и андростендиона у женщин; снижение плазменной концентрации прогестерона; соматотропного гормона; снижение уровня тестостерона у мужчин; повышение плазменных концентраций инсулина и норадреналина.

Исходя из этого, лечение МС разделяется как на немедикаментозное, так и на медикаментозное.

Немедикаментозная терапия направлена на:

- уменьшение избыточной массы тела (снижение калорийности суточного рациона за счет ограничения потребления жиров и легкоусвояемых углеводов);
- повышение физической активности;

Медикаментозная терапия включает:

- применение метформина, начиная с 500 мг вечером, с постепенным увеличением дозы до 1000-1500 мг в 2-3 приема в сутки в течение 7-10 сут. Курс лечения – не менее 3 мес;
- назначение дуфастона (дидрогестерона) с 16-го по 25-й день МЦ;
- при отсутствии овуляции – ее стимуляцию кломифен-цитратом и прямыми индукторами овуляции;
- хирургическое лечение (клиновидную резекцию яичников и др.).

Продолжая тему ведения пациенток с различными нарушениями репродуктивного здоровья, с докладом «Прегравидарная подготовка и безопасное материнство женщин с хроническими генитальными инфекциями» выступил к.м.н. **О.Ю. Борисюк**, Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины.

Хроническим воспалительным процессам гениталий у женщин присущи следующие особенности (М.М. Вацик и соавт., 2001; Ф.В. Дахно и соавт., 2005):

- вялое течение заболевания;
- высокая частота рецидивов;
- длительная персистенция инфекций;
- снижение иммунологической реактивности;
- наличие микст-инфекции (вирусно-бактериальной, бактериоидов, анаэробов);
- тяжело поддаются лечению.

Терапия хронических генитальных инфекций (ХГИ) включает три этапа.

I этап – комплексное противовоспалительное лечение, включающее стимуляцию иммунной системы, антибактериальную, десенсибилизирующую, противокандидозную, витаминно-, энзимотерапию; использование физметодов, местную санацию.

II этап – применение биостимуляторов, физметодов, санаторно-курортное водогрязелечение.

III этап – профилактика невынашивания и снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений у беременных после лечения ХГИ на основе изучения клинико-параclinical особенностей протекания беременности и родов путем разработки и применения комплекса лечебно-профилактических мероприятий и оценки их эффективности.

Особенностью микробиоценоза влагалища после лечения ХГИ является снижение количества представителей нормальной микрофлоры (лактобактерий) и рост условно-патогенных микроорганизмов.

В патогенезе воспалительных заболеваний гениталий играют роль следующие микроорганизмы:

- *G. vaginalis* – образуя янтарную кислоту, способствуют размножению условно-патогенных микроорганизмов, сдвигу pH в щелочную сторону и создают условия для колонизации нижних отделов мочеполовой системы (в т.ч. микоплазмами и уреоплазмами) (А.А. Дудченко, 2006);
- уреоплазмы – прикрепляются с помощью адгезинов к эпителиальным клеткам, фибробластам; продуцируя эндо- и экзонуклеазы, влияют на нуклеиновый обмен инфицированных клеток (Д.Ф. Порсоханова и соавт., 2002);
- хламидии – поражают цилиндрический эпителий цервикального канала, уретры, эндометрия, маточных труб и яичников, что приводит к функциональным и морфологическим нарушениям репродуктивной системы – к спаечной болезни и рубцовым изменениям тканей (В.И. Пирогова и соавт., 2003).

Принципы лечения вагинальных инфекций:

- антибактериальная терапия – местная санация и системная терапия;
- лечение сопутствующих заболеваний;
- повышение резистентности организма;
- половой покой;
- обследование и лечение партнера.

Показания для антибиотикотерапии:

- воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ);
- инфекции, передающиеся половым путем;
- периперационная профилактика и послеоперационная санация.

Исходя из современных особенностей воспалительных заболеваний гениталий, при подборе антибиотикотерапии необходимо учитывать:

# Дуфастон®

дидрогестерон



*Созданный для успешной беременности*



- **Изомер эндогенного прогестерона**
- **Безопасен для матери и плода**
- **Эффективен с самых ранних сроков беременности**

Р/с № UA/3074/01/01

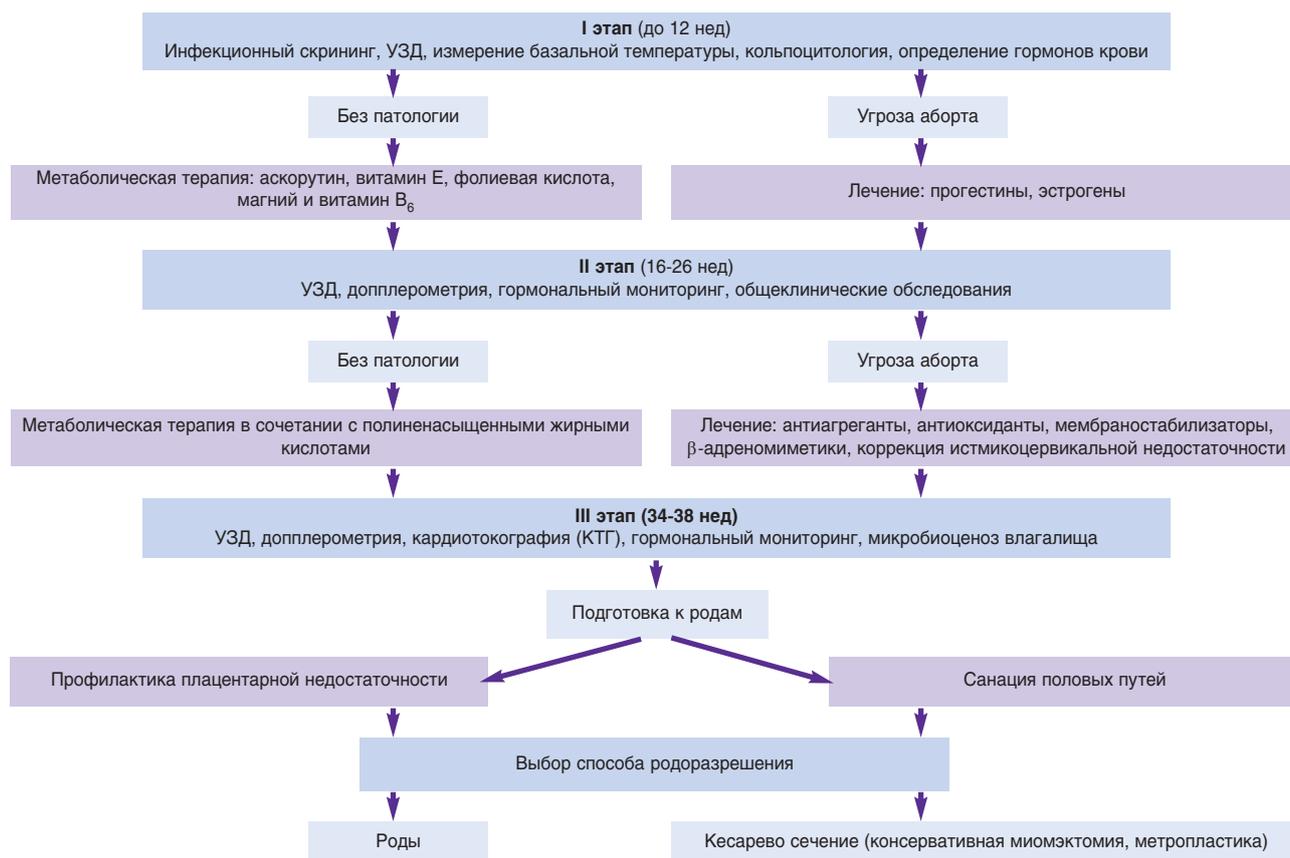


**SOLVAY  
PHARMA**

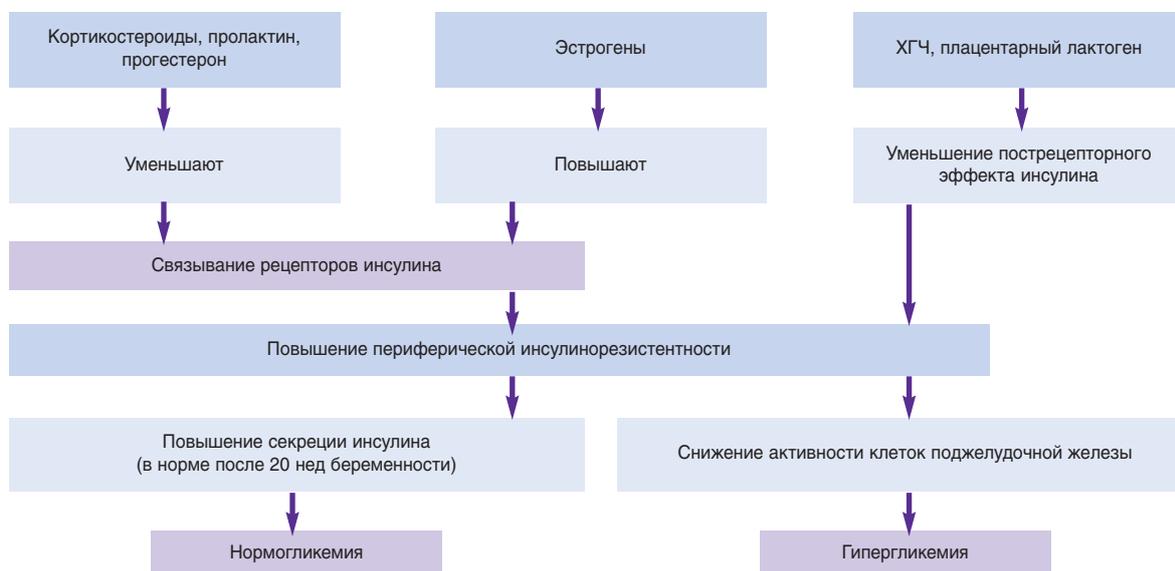
Представительство компании "Солвей Фармацевтикалз ГмбХ" в Украине:  
01113, г. Киев, ул. Щорса, 31, 3-й этаж Тел./факс: (044) 230 2098, 230 2984; [www.solvay-pharma.com.ua](http://www.solvay-pharma.com.ua)



**Схема 1. Алгоритм ведения беременности у женщин с хроническими генитальными инфекциями**



**Схема 2. Патогенез нарушений углеводного обмена**



первой группы отсутствовали факторы риска, а при детальном скрининге у них был выявлен ГД, что свидетельствует о необходимости проведения такого скрининга всем беременным без исключения. У лиц с ГД отмечено значительное преобладание частоты многоводия (45%) по сравнению с беременными других групп, при этом частота его во второй группе составила 23%, а в третьей – 11%.

Ведение пациенток с ГД включало соблюдение диеты и режима питания, самостоятельный постоянный контроль беременной постпрандиальной гликемии, а

также еженедельно – при визите к врачу. Трех (8%) пациенткам с ГД была назначена инсулинотерапия. При хорошо контролируемой гликемии проводили стандартное наблюдение (УЗИ, КТГ, определение гормонов плодово-плацентарного комплекса). При трудно контролируемой гликемии (у женщин, получающих инсулин и/или при сочетании с АГ) ведение беременности осуществляли по индивидуальной схеме (определение полного и модифицированного биофизического профиля плода, проведение доплерометрии в индивидуальные сроки).



- возросшую роль условно-патогенной флоры в возникновении ВЗОМТ;
- развитие у микроорганизмов лекарственной устойчивости к большинству антибиотиков;
- преобладание у пациенток с ВЗОМТ полимикробной флоры (микст-инфекции).

С этих позиций использование макролидов при вагинальных инфекциях имеет определенные преимущества. Макролиды способны к внутриклеточной кумуляции и созданию высоких концентраций, что определяет их выраженную бактерицидную активность в отношении условно-патогенной флоры и против внутриклеточных возбудителей инфекционного процесса, таких как хламидии, микоплазмы, легионеллы, листерии и др. Одним из представителей макролидов является азитромицин – 15-членный полусинтетический азалид. После распределения в ткани значительная часть азитромицина поглощается фагоцитами, не влияя на их функцию, и транспортируется к очагу инфекции. В очаге воспаления препарат высвобождается в ответ на присутствие бактерий. Уровень азитромицина в очагах инфекции многократно превышает таковой в здоровых тканях. Препарат обладает низкой степенью связывания с белками плазмы, обуславливая незначительные плазменные концентрации, быстро проникает в ткани, где создает высокий и стабильный уровень, в 10–50 раз превышающий плазменный, что значительно выше минимально подавляющей концентрации для 90% исследованных штаммов (МПК<sub>90</sub>) для чувствительных микроорганизмов.

Проведение локальной терапии вагинальных инфекций обеспечивает высокий уровень лекарственного вещества в очаге инфекции, эффективность использования малых доз антимикробного препарата, простоту и удобство применения. При этом исключается системное воздействие на здоровые ткани, что является оптимальным для беременных, лактирующих женщин и пациенток с экстрагенитальной патологией.

С целью локальной терапии мы рекомендуем использовать противомикробное и противопротозойное средство гексикон (хлоргексидина биглюконат) в вагинальных суппозиториях. Препарат эффективен в отношении анаэробов – возбудителей бактериального вагиноза: *G. vaginalis*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*; при этом не влияет на нормальную вагинальную флору (лакто-, бифидобактерии).

Способ применения хлоргексидина биглюконата:

- для лечения вагинитов/бактериального вагиноза: по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 7–10 дней;
- при предродовой/предоперационной подготовке: по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 5–7 дней.

#### Планирование семьи и подготовка к беременности (прегравидарная подготовка)

Планирование и подготовка к беременности проводятся при стойкой и длительной (более 6 мес) ремиссии какой-либо инфекции, а также после ликвидации нарушений репродуктивной системы с учетом основных факторов прерывания беременности. Важным условием правильной подготовки к беременности является нормализация иммунного и интерферонового статусов женщины с использованием энзимотерапии. Прегравидарная подготовка должна также включать комплекс препаратов метаболической терапии, которые стимулируют биоэнергетические процессы в клетках и

тканях – рибофлавин-моноклеотид, липоевую кислоту, пантотенат кальция, токоферола ацетат, рибоксин, оротат калия, пиридоксальфосфат, фитин, троксевазин. Назначают комплексную метаболическую терапию на протяжении 7 дней с 2–3-недельным перерывом. Важной составляющей прегравидарной подготовки также является поливитаминная терапия с комплексом микроэлементов. Особенности ведения беременных женщин с ХГИ представлены на схеме 1.

Тему ведения беременных с экстрагенитальной патологией продолжила заведующая отделением амбулаторной помощи клиники «Исида», к.м.н. **К.Г. Хажиленко** докладом «Скрининг на гестационный диабет: перинатальные исходы».

Гестационный диабет (ГД) определяется, как различной степени тяжести нарушение толерантности к углеводам, впервые диагностированное во время беременности и исчезающее после родов. По различным данным, частота ГД в мире составляет от 1,5 до 12%, у женщин с ожирением она достигает 17% (Y. Linne, 2004).

Несмотря на то что выраженность нарушений углеводного обмена при ГД значительно меньше, чем при прегестационном диабете, даже незначительная гипергликемия может вызывать серьезные нарушения состояния здоровья плода и новорожденного. Патогенез нарушений углеводного обмена у беременных представлен на схеме 2.

При ГД наблюдаются следующие осложнения:

- у беременной – повышение частоты артериальной гипертензии (АГ) без протеинурии, преэклампсии, кесарева сечения. После родов – повышение риска возникновения сахарного диабета (СД) 2-го типа;
- у плода и новорожденного (12–28%) – наличие макросомии, полицитемии, гипогликемии, гипокальциемии, тромбоцитопении.

Для практических врачей имеется четко очерченная тактика ведения больных ГД (протокол МЗ № 582), согласно которой проводят обследование в группах риска: при взятии на учет выполняют трехчасовой 100-граммовый тест. Диагноз «гестационный диабет» ставят на основании превышения двух и более показателей. При отрицательном результате этот же тест проводят повторно на сроках беременности 24–26 нед. Возможный вариант выявления ГД – определение гликемии через час после нагрузки 50 г глюкозы на 200 мл воды.

Учитывая большую важность для новорожденных даже незначительных отклонений углеводного обмена, в клинике «Исида» с 2006 г. ввели обязательное обследование на ГД всех беременных:

- при наличии факторов риска – согласно протоколу МЗ №582;
- при отсутствии риска – 50-граммовый тест на сроках 24–26 нед беременности;
- при выявлении многоводия – трехчасовой тест.

Нами было обследовано 109 беременных. Первую группу составляли 40 лиц с ГД; вторую – 34 пациентки с нарушением толерантности к глюкозе (положительный 50-граммовый тест в 24–26 нед беременности; в дальнейшем 100-граммовый тест диагноз ГД не подтвердил); в третью группу входили 35 участниц с негативным скринингом. При этом факторы риска (ожирение, крупный плод в анамнезе, наличие СД у родственников) встречались у 45% беременных первой группы, у 23% – второй и у 11% – третьей группы. Таким образом, у 55% женщин



Диабетическая фетопатия была диагностирована у 8% младенцев, рожденных от матерей, получавших инсулинотерапию.

Существенных различий по срокам родоразрешения, массе новорожденных и оценке по шкале Апгар среди трех сравниваемых групп не выявлено.

В послеродовом периоде контроль гликемии продолжали у тех женщин, которые получали инсулинотерапию, всем остальным было рекомендовано обследование с проведением нагрузочного теста с 75 г глюкозы.

На основании нашего исследования мы пришли к выводам, что существует необходимость в:

- проведении массового скрининга на ГД;
- выделении групп риска, что позволит своевременно компенсировать состояние беременных и соответственно улучшить перинатальные показатели;
- проведении развернутого обследования при многоводии (трехчасового теста со 100 г глюкозы);
- использовании показателей плазмы венозной крови для определения гликемии;
- обязательном обследовании по окончании послеродового периода.

Доклад «Современные ультразвуковые критерии оценки состояния плода при сахарном диабете у матери» вниманию слушателей представила заведующая отделением пренатальной диагностики клиники «Исида», к.м.н. **Я.А. Рубан**.

На сегодня перинатальная смертность при беременностях, осложненных прегестационным СД (ПГСД) остается крайне высокой и составляет 3-15% (Marshall et al., 2006).

Антенатальная патология при СД у матери развивается на разных этапах жизни женщины. Диабетические гамето-, бласто-, эмбриопатия приводят к наследственным заболеваниям, самопроизвольным абортam, внематочной беременности, врожденным порокам развития (ВПР). Также имеет место диабетическая фетопатия (ДФ) – комплекс заболеваний плода, возникающих в период с 76-го дня внутриутробной жизни до момента родов. Частота ВПР при прегестационном СД составляет 6-12%, что в 2-5 раз больше по сравнению с общей популяцией (2-3%). При СД имеется тенденция к порокам ЦНС, сердечно-сосудистой и костной систем.

ДФ – это состояние, характеризующееся комплексом фенотипических признаков в сочетании с изменениями в различных органах и системах плода, возникающих при плохо компенсированном или латентном диабете у матери.

Основные УЗ-критерии ДФ у плода: макросомия (синдром опережения развития плода на две и более недель), двойной контур головки и/или туловища, гепато- и спленомегалия, асимметричная гипертрофия перегородок сердца, задержка формирования и развития легочной ткани, синдром задержки развития плода (СЗРП). По данным различных авторов, макросомия на фоне СД у матери встречается в 25-42% случаев по сравнению с 8-14% в общей популяции. Развивается она в основном за счет увеличения окружности живота после 28 нед беременности, когда плод может самостоятельно синтезировать триглицериды и формировать подкожную жировую клетчатку.

Дополнительные маркеры прогнозирования макросомии:

- увеличение скорости еженедельного прироста среднего диаметра живота до 3,6 мм и более, а также среднего диаметра грудной клетки до 3,4 мм и более;

- толщина жировой прослойки в области плеча и бедра 5 мм и более в начале III триместра;
- толщина межжелудочковой перегородки >5 мм (в некоторых случаях может достигать 14-15 мм);
- гепато- и спленомегалия.

Во время длительная декомпенсация СД у матери во время I и II триместров беременности, наоборот, приводит к истощению  $\beta$ -клеток плода, гипоинсулинемии и к развитию СЗРП в 6-30% случаев.

У матерей, страдающих СД, наблюдается утолщение плаценты на 30-100% за счет пролиферации цитотрофобласта, отека и фиброза стромы ворсин, разветвления и увеличения их поверхности. Кроме того, чаще встречается многоводие. В основе его патогенеза лежит реакция амниотической оболочки на повышенное содержание глюкозы в околоплодных водах и полиурия плода. Вместе с тем наблюдается значительная задержка формирования и развития легочной ткани у плода на фоне декомпенсации СД. Риск развития респираторного дистресс-синдрома у детей, родившихся от матерей с прегестационным СД в 5,6 раза выше, чем в общей популяции. Именно поэтому для оптимального выбора срока родоразрешения необходимо обязательное проведение оценки степени зрелости легких плода.

Для ДФ не характерно наличие патогномонических изменений, регистрируемых при доплерометрии. Зачастую отмечается повышение индексов сосудистого сопротивления с 26-27 нед беременности, достигающих максимума к 36-37 нед. Повышение показателей периферического сосудистого сопротивления в аорте плода находится в прямой зависимости от степени декомпенсации СД. При этом нулевые и отрицательные значения диастолического кровотока как в артерии пуповины и в аорте плода, так и изолированно в артерии пуповины, выделены в группу «критического» состояния плодово-плацентарной гемодинамики. Сравнительный анализ данных КТГ и доплерометрии в оценке критического состояния плода при СД показал, что появление нулевого конечного диастолического кровотока в артерии пуповины плода зачастую опережает изменения показателей кардиотокограммы.

Что касается пренатальной эндокринной диагностики, то СД сам по себе не увеличивает риск развития хромосомных аномалий.

Проведенные К. Daniel et al. (2004) исследования по прогнозированию макросомии показали, что у таких плодов в плазме пуповины и в амниотической жидкости определяются высокие уровни общего и связанного инсулина, С-пептида, инсулиноподобного фактора роста I и II типов. Повышение уровня инсулина в амниотической жидкости более 56 пмоль/л на 34-38 нед препятствует нормальному повышению соотношения лецитин/сфингомиелин, что является маркером возможного развития дистресс-синдрома у плода.

Таким образом, на этапе ведения беременности у женщин с различными типами СД необходимо использовать расширенную программу оценки состояния плода с учетом дополнительных УЗ-критериев.

*Подготовила Маргарита Чайкина*



# Применение Магне-В<sub>6</sub> в комплексной терапии угрозы прерывания беременности

В.И. Краснопольский, профессор, член-корреспондент РАМН  
Л.С. Логутова, д.м.н., профессор

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии Минздрава России

**М**агний – один из распространенных и необходимых компонентов внутренней среды организма после таких элементов, как натрий, калий и кальций. Катион магния является кофактором одного из этапов биосинтеза белка, участвует в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Кроме того, принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения, угнетая нервно-мышечную передачу, а также являясь физиологическим природным антагонистом кальция, участвует в сопряжении процессов возбуждения и сокращения мышечных клеток. Организм человека получает магний с пищей. Наиболее высокое его потребление отмечается при соблюдении вегетарианских диет [7].

Во время беременности потребность в магнии возрастает в 2-3 раза, в связи с чем нередко в организме развивается его дефицит. Клиническим проявлением дефицита магния, кроме тревожности, бессонницы, судорог и астении, является повышение маточного тонуса [1, 6, 8].

Угроза прерывания беременности – одно из наиболее частых акушерских осложнений, которое встречается в 18-23% случаев. В структуре всех акушерских осложнений эта патология составляет 29,7% [3]. Данные литературы свидетельствуют, что при симптомах угрозы прерывания беременности нарушается функция плаценты. Стойкое повышение маточного тонуса снижает фетоплацентарный кровоток и приводит к ухудшению транспорта кислорода и питательных веществ к плоду. Развивается плацентарная недостаточность, одним из симптомов которой является нарушение гормональной функции фетоплацентарного комплекса [2]. В настоящее время рациональная тактика ведения беременных с угрозой прерывания беременности включает назначение препаратов магния [4, 5].

Однако остается не совсем ясным, каков исходный уровень концентрации магния в тех случаях, когда течение беременности осложняется угрозой прерывания, а также приводит ли нормализация уровня магния в сыворотке крови к уменьшению клинических симптомов угрозы прерывания беременности.

Целью настоящего исследования явились изучение концентрации магния в сыворотке крови при клинических симптомах угрозы прерывания беременности,

а также оценка эффективности применения препарата Магне-В<sub>6</sub> фирмы Sanofi Synthelabo в комплексной терапии, направленной на пролонгирование беременности.

Магне-В<sub>6</sub> представляет собой комплексное соединение, содержащее магний в виде наиболее легкоусвояемого соединения – лактата, а также витамин В<sub>6</sub>. Сочетание магния и витамина В<sub>6</sub> в одном препарате связано с тем, что витамин В<sub>6</sub> не только способствует усвоению магния в кишечном тракте, но и облегчает проникновение его в клетки и удерживает в них.

Были обследованы 25 беременных, находившихся на стационарном лечении в клинике патологии беременных Московского областного НИИ акушерства и гинекологии по поводу угрозы прерывания беременности. Комплексная терапия, направленная на пролонгирование беременности, помимо применения спазмолитических (но-шпа, папаверин, метацин) и β<sub>2</sub>-адреномиметических средств (гинипрал), включала назначение Магне-В<sub>6</sub> по 2 таблетки 3 раза в день в течение 7 сут, затем дозу снижали до 1 таблетки 3 раза в день. Общая продолжительность курса составляла 20 дней.

Определение концентрации магния в сыворотке крови проводили до лечения и через 10 и 20 дней от его начала. Забор крови из локтевой вены осуществляли в утренние часы натощак. Взятую кровь сразу после забора подвергали центрифугированию в течение 30 мин, поскольку известно, что при проведении центрифугирования позднее 2 ч после забора крови в плазму изформенных элементов крови выходит магний и имитируется ложно-нормальный или даже повышенный показатель его содержания. Метод определения концентрации магния (колориметрический с ксилитидиловым синим) основан на том, что ионы магния в щелочной среде образуют с ксилитидиловым синим пурпурный окрашенный комплекс, интенсивность окраски которого пропорциональна концентрации магния. В норме показатели концентрации магния в сыворотке крови составляют 1,9-2,5 мг/мл (0,8-1,0 ммоль/л).

При статистической обработке материала использовались непараметрические методы.

Возраст обследованных составлял от 18 до 35 лет. На гестационном сроке до 18 нед находились 4 (16%) беременных, от 18 до 28 нед – 5 (20%), более 29 нед – 16 (64%). Первородящих было 17 (68%), первобеременных –



11 (44%), повторнородящих – 8 (32%). У 2 женщин беременность была многоплодной (двойня). Экстрагенитальная патология имела место у 7 (28%) женщин: у 3 – сахарный диабет и у 4 – заболевания сердечно-сосудистой системы; из них врожденные пороки сердца – у 3 и у 1 – нарушения сердечного ритма по типу пароксизмальной тахикардии. Клинические симптомы угрозы прерывания беременности (повышение маточного тонуса, тянущая или схваткообразная боль внизу живота) до начала лечения зарегистрированы у всех женщин.

Концентрация магния в сыворотке крови до начала терапии и на фоне приема Магне-В<sub>6</sub> представлена в таблице.

**Таблица. Уровень магния в сыворотке крови у обследованных беременных**

Время определения показателя	Концентрация магния, мг/дл			
	минимум	медиана	максимум	квартильный интервал
До лечения	1,6	1,8	2,6	1,8-2,0
Через 10 дней	1,9	2,3	2,8	2,2-2,6
Через 20 дней	1,9	2,3	2,5	2,2-2,5

До начала лечения концентрация магния в сыворотке крови составляла от 1,6 до 2,6 мг/дл и у большинства пациенток была очень низкой: ниже нормы у 14 (56%) беременных и на нижней границе нормы у 7 (28%). Лишь у 4 (16%) пациенток наблюдался уровень магния от 2,0 до 2,6 мг/дл.

На фоне лечения уже через 10 дней приема Магне-В<sub>6</sub> у всех женщин уровень магния в сыворотке крови увеличился и достиг нормальных значений ( $p < 0,05$ ), которые сохранялись и при переходе на поддерживающую дозу препарата.

Терапию  $\beta_2$ -адреномиметическими средствами получали 18 (72%) беременных. На фоне комплексной терапии исчезновение клинических симптомов угрозы прерывания беременности произошло у 20 (80%) женщин, из них у 5 (20%) – без применения  $\beta_2$ -адреномиметических средств. У 5 (20%) пациенток на фоне лечения симптомы угрозы прерывания сохранялись, из них терапию  $\beta_2$ -адреномиметическими препаратами получали 4 (16%).

Беременность закончилась срочными родами у 19 (76%) женщин, преждевременными – у 5 (20%), у 1 (4%) произошел самопроизвольный выкидыш на 21-й неделе гестации. Родоразрешение через естественные родовые пути проведено у 22 (88%) женщин, абдоминальным путем – у 2 (8%). Показаниями к кесареву сечению явились: тазовое предлежание плода при двойне после экстракорпорального оплодотворения

у пожилой первородящей с длительным бесплодием в анамнезе в одном случае и рубец на матке после консервативной миомэктомии во время данной беременности – в другом.

Всего родились 26 детей (2 двойни), нарушения адаптации в раннем неонатальном периоде выявлены у 7 (27%) детей (у 2 доношенных и у 5 недоношенных).

На фоне приема Магне-В<sub>6</sub> у беременных, кроме нормализации маточного тонуса, наблюдалось улучшение общего самочувствия, снижение беспокойства, чувства тревоги, улучшался сон. Необходимо отметить хорошую переносимость препарата – ни в одном случае не потребовалась его отмена.

Таким образом, по результатам наших наблюдений оказалось, что клинические симптомы угрозы прерывания беременности сопровождаются выраженной гипомagneмией. На фоне терапии препаратами магния происходит нормализация его концентрации в организме, что в большинстве случаев (80%) сопровождается исчезновением симптомов угрозы прерывания беременности. Необходимо подчеркнуть, что у некоторых женщин улучшение клинической симптоматики происходило без назначения  $\beta_2$ -адреномиметических средств, что свидетельствует об эффективности применения препаратов магния в изолированном виде.

Проведенное исследование показало, что уникальное сочетание 470 мг солей магния в виде лактата и 5 мг пиридоксина гидрохлорида в 1 таблетке позволяет добиться хороших результатов при лечении угрозы прерывания беременности. В комплексной терапии угрозы прерывания беременности применение Магне-В<sub>6</sub> особенно может быть рекомендовано в тех случаях, когда имеются противопоказания к назначению  $\beta_2$ -адреномиметических средств, например при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы (врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения сердечного ритма) и в ряде таких эндокринных заболеваний, как тиреотоксикоз и сахарный диабет.

### Литература

1. Кошелева Н.Г., Прокопенко В.М., Бузурукова П.С. и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 1997. – № 1. – С. 30-33.
2. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. – М.: Медицина, 1991. – 270 с.
3. Фролова О.Г., Токова З.З., Волгина В.Ф. и др. // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 4. – С. 7-11.
4. Berkman N.D., Thorp J.M., Lohr K.N. et al. Am. J. Obstet. Gynec. 2003; 188: 6: 1648-1659.
5. Keirse M.J. BJOG 2003; 110: 20: 94-97.
6. Mittendorf R., Pryde P.G., Elin R.J. et al. Magnes Res. 2002; 15: 3-4: 253-261.
7. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. J. Am. Diet. Assoc. 2003; 103: 6: 748-765.
8. Prentice A. J. Nutr. 2003; 133: 5: Suppl 2: 1693-1699.

\*\*\*

# НАМ З ВАМИ ПОТРІБЕН МАГНІЙ



таб №50: Р.П. МОЗ України № П.02.02/04334, амл. №10: Р.П. МОЗ України № П.02.02/04333 від 26.01.07  
Лікарський засіб. Перед застосуванням уважно читайте інструкцію. Виробник: Санофі-Авентіс

## НАПОВНИ ЖИТТЯ ЕНЕРГІЄЮ!

# МАГНЕ-В<sub>6</sub>

Найбільш ефективно  
усунення дефіциту магнію  
в організмі

- ◆ Нормалізує вміст магнію в організмі
- ◆ Усуває психоемоційні прояви дефіциту магнію
- ◆ Попереджає розвиток пізнього гестозу
- ◆ Усуває явище невиношування вагітності
- ◆ Нормалізує показники гормонального балансу



UA.MGP.07.09.01

Група  
**sanofi aventis**  
Здоров'я - це важливо



# Акушерский сепсис: диагностика, врачебная тактика, лечебно-профилактические мероприятия

О.Н. Долгошапка, д.м.н., доцент

Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького

**П**ослеродовые гнойно-септические заболевания являются одной из актуальных проблем современного акушерства вследствие их высокой распространенности и отсутствия тенденции к снижению. Известно, что тяжелые формы септических осложнений — одна из главных причин материнской смертности, которая является критерием своевременной и квалифицированной помощи. Именно поэтому проведение своевременной и адекватной диагностики, лечения и профилактики сепсиса являются одной из первоочередных задач акушерства.

Проблемы септических осложнений в акушерстве интересовали клиницистов издавна. Так, в 1773 г. английский хирург С. White из Манчестера в работе «О ведении беременных и рожениц и средствах их лечения...» впервые изложил принципы гигиены родов и родильной горячки, а также предложил создать родильные дома.

Профессор Бостонского университета О.В. Holmes (США) в своем труде «О заразительности послеродовой лихорадки» (1843) впервые сделал предположение об инфекционной природе родильной горячки.

Четыре года спустя венгерский акушер-гинеколог I.P. Semmelweis занялся тщательным изучением родильной горячки и первым разработал современные методы антисептики в акушерстве и хирургии. Он рекомендовал врачам перед приемом родов и обследованием каждой пациентки тщательно мыть руки и затем дезинфицировать их. По его настоянию антисептической обработке стали подвергать также все инструменты и принадлежности. В 1861 г. I.P. Semmelweis опубликовал труд «Этиология, сущность и профилактика родильной горячки».

## Актуальность

Распространенность и частота возникновения акушерского сепсиса достаточно выражены.

Так, в Европе ежегодно регистрируют до 500 000 случаев сепсиса [1]. В России частота акушерских гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) в структуре материнской смертности составляет от 5 до 26%, по некоторым данным — до 45-75% [2, 3], в Украине — от 6 до 27%; в структуре материнской смертности эта патология находится на втором-третьем месте [4, 5].

Этому способствуют ряд факторов, составляющих особенности современной медицины, а именно:

- изменение контингента беременных и родильниц:
  - значительное количество пациенток с тяжелой экстрагенитальной патологией;
  - женщины с индуцированной беременностью;
  - пациентки с гормональной и/или хирургической коррекцией невынашивания беременности;
- применение инвазивных методов оплодотворения при бесплодии (экстракорпоральное оплодотворение, внутриматочная инсеминация и др.);
- значительное увеличение частоты операций кесарева сечения;
- назначение антибиотиков (не всегда обоснованное), особенно с целью профилактики ГВЗ;
- бесконтрольный самостоятельный прием антибиотиков населением;
- инвазивные методы обследования (амниоцентез, прямая компьютерная томография плода в родах и др.);
- медикаментозная агрессивная терапия во время беременности, в т.ч. кортикостероидами.

## Этиология

Возбудителями сепсиса могут быть почти все существующие патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Наиболее распространенными в 30-е годы прошлого столетия считались стрептококки, в 40-60-е годы — стафилококки, в 70-80-е годы — грамотрицательные аэробы (*E. coli*). Удельный вес возбудителей, участвующих в развитии гнойно-септического процесса, постоянно меняется, что обусловлено трансформацией патогенных свойств микроорганизмов. За последнее время возрастает удельный вес аэробно-анаэробной микст-инфекции с преобладанием анаэробов.

## Патогенез сепсиса и септического шока

Развитие сепсиса зависит не только от реакции макроорганизма, которая в основном определяется свойствами иммунной защиты, но и от характера возбудителя. Стафилококковая инфекция приводит к более вялому течению патологического процесса со склонностью поражения многих внутренних органов, устойчивости к антибактериальной терапии. Сепсис, вызванный грамотрицательной флорой, нередко осложняется инфекционно-токсическим шоком. Факультативные анаэробы и бактероиды как возбудители послеродового сепсиса чаще поражают гепатобилиарную систему, почки, вызывают гемолиз. Аденовирусный сепсис отличается



блокадой иммунной системы женщины, что приводит к быстрому течению процесса, отсутствию защитной воспалительной реакции в тканях и поражению внутренних органов. Однако так как сепсис относится к классу инфекций, в качестве возбудителей которых фигурирует не один уникальный микроорганизм, а ассоциации микробов, то клиническую картину сепсиса в основном обеспечивают не видовые характеристики возбудителя, а локализация инфекционного процесса и уникальность патогенеза заболевания.

Основа патогенеза сепсиса – повреждение эндотелия сосудов.

Медиаторами повреждения эндотелия при сепсисе являются:

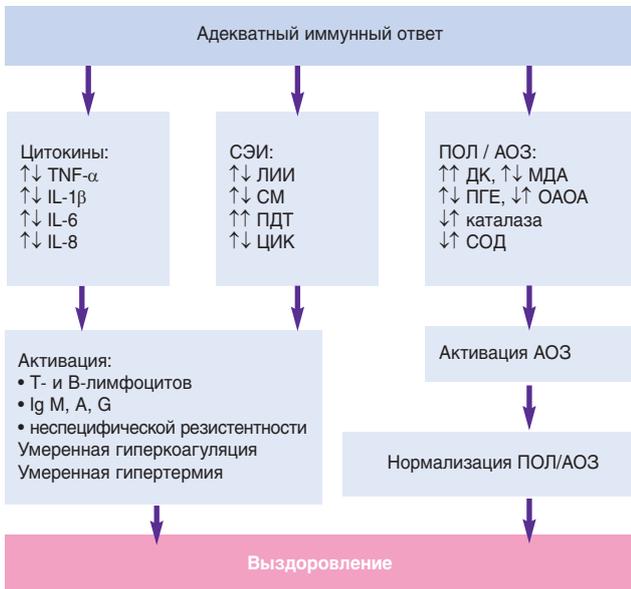
- туморнекротизирующий фактор (TNF);
- провоспалительные цитокины (IL-1; 6; 8);
- фактор активации тромбоцитов (PAF);
- лейкотриены (B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, F<sub>4</sub>);
- тромбоксан A<sub>2</sub>;
- простагландины (E<sub>2</sub>, E<sub>1</sub>).

У 96 женщин, обследованных нами, типами иммунного ответа являлись:

- адекватный – у 34,38% пациенток;
- гипореактивный – у 39,58%;
- гиперреактивный – у 26,04%.

Развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у родильниц с адекватным типом иммунного ответа представлено на схеме 1, с гипореактивным типом – на схеме 2, с гиперреактивным типом – на схеме 3.

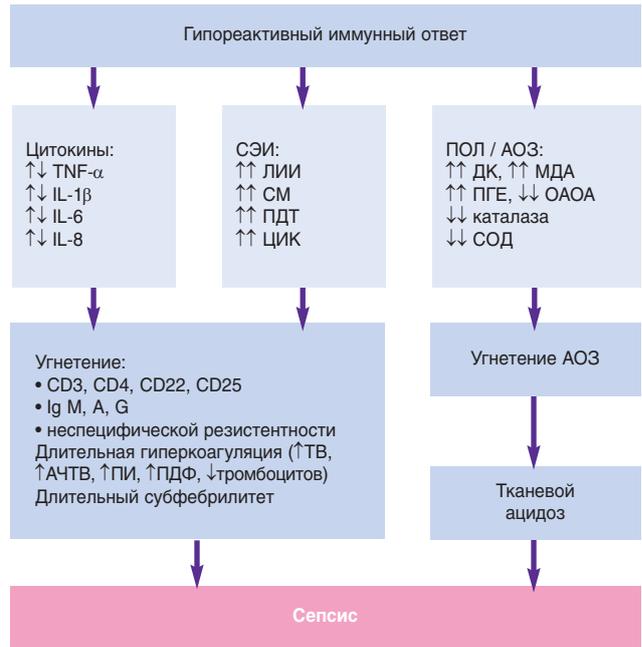
**Схема 1. Развитие ССВО у родильниц с адекватным типом иммунного ответа**



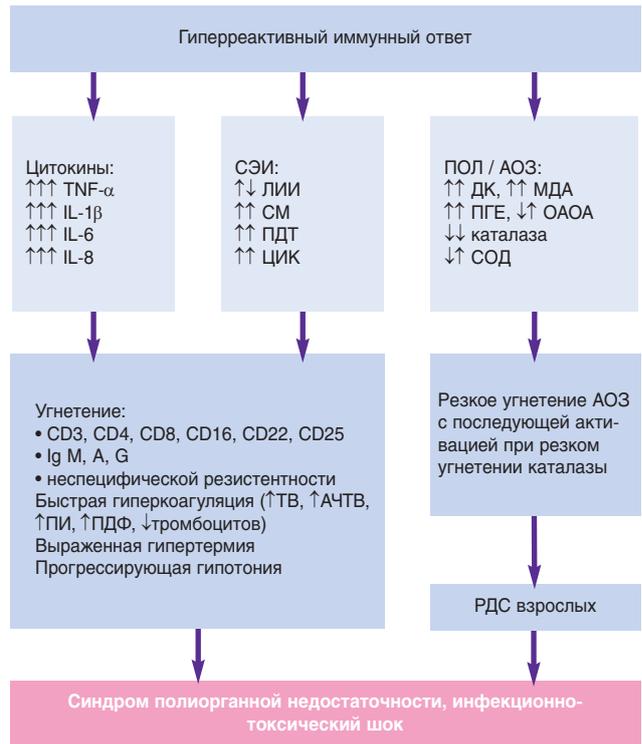
**Условные обозначения к схемам:**  
**СЭИ** – синдром эндогенной интоксикации  
**ЛИИ** – лейкоцитарный индекс интоксикации  
**СМ** – средние молекулы  
**ПДТ** – продукты деструкции тканей  
**ЦИК** – циркулирующие иммунные комплексы  
**ПОЛ** – перекисное окисление липидов  
**АОЗ** – антиокислительная защита  
**ДК** – диеновые конъюгаты  
**МДА** – миаолоновый диальдегид

**ПГЕ** – простагландины группы E  
**ОАОА** – общая антиоксидантная активность  
**СОД** – супероксиддисмутаза  
**ТВ** – тромбиновое время  
**АЧТВ** – активированное частичное тромбластиновое время  
**ПИ** – протромбиновый индекс  
**ПДФ** – продукты деградации фибрина  
**РДС** – респираторный дистресс-синдром

**Схема 2. Развитие ССВО у родильниц с гипореактивным типом иммунного ответа**



**Схема 3. Развитие ССВО у родильниц с гиперреактивным типом иммунного ответа**



**Классификация**

Акушерский сепсис чаще всего возникает вследствие попадания инфекции в матку в процессе родов или в послеродовом периоде. Определенную роль играет инфицирование остатков плацентарной ткани и сгустков крови. Распространение инфекции возможно гематогенным и лимфогенным путями. Процессу распространения инфекции способствуют: наличие хронических или острых экстрагенитальных воспалительных заболеваний во время беременности и в родах, инфицирование в период родового акта (затяжные роды, длительный



безводный промежуток, родовой травматизм, задержка частей последа в матке, перитонит после кесарева сечения). Возможны и другие локализации первичного гнойно-воспалительного процесса — почки, молочные железы, абсцессы промежности, постинъекционный абсцесс.

*Классификация акушерских ГВЗ по С.В. Сазонову и А.В. Бартельсу (1973):*

I этап — местные проявления инфекционного процесса в области послеродовой раны:

- послеродовая язва;
- послеродовой эндометрит.

II этап — инфекционный воспалительный процесс распространяется за границы раны, но остается локализованным:

- метрит;
- параметрит;
- сальпингоофорит;
- тромбофлебит тазовых вен;
- тромбофлебит бедренных вен.

III этап — инфекция по своей тяжести приближается к генерализованной:

- диффузный перитонит;
- септический эндотоксический шок;
- анаэробная тазовая инфекция;
- прогрессирующий тромбофлебит.

IV этап — генерализованная инфекция:

- сепсис без гнойных метастазов (септицемия);
- сепсис с гнойными метастазами (септикопиемия).

*Классификация акушерских ГВЗ, принятая согласно МКБ-10:*

O85-O92 — Осложнения, связанные преимущественно с послеродовым периодом.

O85 — Послеродовой сепсис: послеродовые эндометрит; лихорадка; перитонит; септицемия.

O86 — Другие послеродовые инфекции:

O86.0 — инфекция хирургической раны: инфицированные раны кесарева сечения; шва промежности;

O86.1 — другие инфекции половых путей после родов: цервицит; вагинит;

O86.2 — инфекции мочевых путей после родов;

O86.4 — гипертермия неясного происхождения, возникшая после родов: послеродовая инфекция; пирексия.

O91 — Инфекции молочной железы, связанные с деторождением:

O91.1 — абсцесс молочной железы: абсцесс; гнойный мастит; субареолярный мастит;

O91.2 — негнойный мастит, связанный с деторождением.

O75.3 — Другие инфекции во время родов: септицемия во время родов.

O41.1 — Инфекции амниотической полости и плодных оболочек: амнионит; хориоамнионит; мембранит; плацентит.

*Классификация тяжести инфекции, принятая в соответствии с определением Конференции согласно American College of Chest Physicians (ACCP) (1991):*

- инфекция;
- бактериемия;
- ССВО (Systemic Inflammatory Response Syndrom, SIRS);

- сепсис;
- тяжелый сепсис;
- септический шок;
- синдром полиорганной недостаточности.

Критерии тяжелой инфекции (ACCP, 1991):

- ССВО;
- два признака или более из следующих:
  - количество лейкоцитов в крови  $>12$  тыс. или  $<4$  тыс. в 1 мкл; либо относительное количество незрелых форм более 10%;
  - частота сердечных сокращений  $>90$  уд/мин;
  - частота дыхания  $>20$  в минуту;
  - температура тела  $>38^\circ$  или  $<36^\circ\text{C}$ .

Согласно определению ACCP (1991), *сепсис* — системный воспалительный ответ на достоверно выявленную инфекцию при отсутствии других возможных причин подобных нарушений, характерных для ССВО.

*Тяжелый сепсис* — это сепсис, который сопровождается дисфункцией органов, гипоперфузией или гипотензией (артериальное давление  $<90/40$  мм рт. ст.). Гипоперфузия включает, но не ограничивается лактат-ацидозом, олигурией либо нарушением сознания.

*Септический шок* — осложнение тяжелого сепсиса — определяется как:

- сепсис-индуцированная гипотензия, не поддающаяся коррекции адекватным восполнением жидкости;
- перфузионные нарушения, которые могут включать (но не ограничиваться) ацидоз, олигурию или острое нарушение психического статуса.

У пациенток, которые получают инотропные препараты или вазопрессоры, может не наблюдаться гипотензия, но вместе с тем сохраняются признаки гипоперфузионных нарушений и дисфункции органов, которые относятся к проявлениям септического шока.

### Диагностика

Диагноз сепсиса основывается на выявлении первичного очага и на клинических проявлениях заболевания. Чем больше собрано сведений по набору диагностических признаков, тем качественнее диагностика. Однако получение всего комплекса сведений требует времени, тогда как диагностика сепсиса должна быть экстренной. Срочная диагностика возможна на основании клинической симптоматики, к которой относят клиническую картину случая и признаки ациклического течения заболевания. Верификация диагноза «сепсис» на основе характерной клинической симптоматики и признаков ациклическости вполне достоверна на раннем этапе болезни. Последующее обследование позволяет получить уточняющие сведения о септическом очаге, возбудителе и изменениях гемограммы.

Диагноз септического шока ставят, если кроме вышеперечисленных клинико-лабораторных признаков имеются следующие:

- артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление  $<90$  мм рт. ст. или снижено более чем на 40 мм рт. ст. от исходного уровня);
- тахикардия (частота сердечных сокращений  $>100$  уд/мин.);
- тахипноэ (частота дыхания  $>25$  за минуту);



- нарушение сознания (<13 баллов по шкале Глазго);
- олигурия (диурез <30 мл/ч);
- гипоксемия ( $PaO_2 < 75$  мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом);
- $SpO_2 < 90\%$ ;
- повышение уровня лактата более 1,6 ммоль/л (при уровне лактата >8,0 ммоль/л – прогноз крайне неблагоприятный, летальность – 95%);
- петехиальная сыпь, некроз участков кожи.

Клиническая картина крови:

- анемия встречается во всех случаях, уровень гемоглобина у 45% больных <80 г/л [6];
- наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево; в отдельных случаях – лейкомоидная реакция с количеством лейкоцитов до 50-100 тыс. и выше;
- морфологические изменения нейтрофилов включают токсичную зернистость, появление телец Доле и вакуолизацию;
- тромбоцитопения при сепсисе встречается в 56% случаев, лимфопения – в 81,2% [7].

Степень интоксикации отражает лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ):

$$ЛИИ = \frac{[C+2П+3Ю+4Ми] \times [Пл-1]}{[Мо+Ли] \times [Э+1]}$$

где С – сегментоядерные нейтрофилы, П – палочкоядерные нейтрофилы, Ю – юные нейтрофилы, Ми – миелоциты, Пл – плазматические клетки, Мо – моноциты, Ли – лимфоциты, Э – эозинофилы.

В норме ЛИИ=1. Если показатель равен 2-3, то это говорит об ограниченном воспалительном процессе; при ЛИИ равном 4-9 имеет место выраженный бактериальный компонент эндогенной интоксикации.

Лейкопения с высоким ЛИИ – неблагоприятный прогностический признак, свидетельствующий об истощении иммунной системы.

## Лечение

Терапия больных послеродовым сепсисом должна быть комплексной, интенсивной, включающей как общее воздействие на организм, так и на первичный очаг инфекции.

Основополагающими принципами лечения сепсиса являются:

- немедленная госпитализация пациентки в отделение акушерской реанимации или интенсивной терапии;
- коррекция гемодинамических нарушений путем проведения инотропной терапии и адекватной инфузионной терапии под постоянным мониторингом гемодинамических показателей;
- поддержание адекватной вентиляции и газообмена;
- нормализация функции кишечника и раннее энтеральное питание;
- своевременная коррекция метаболизма под постоянным лабораторным контролем;
- антибактериальная терапия под постоянным микробиологическим контролем (до начала антибиотикотерапии (АБТ) необходимо сделать как минимум два посева);
- иммуномодулирующая и антимиediatorная терапия;
- хирургическая санация очага инфекции.

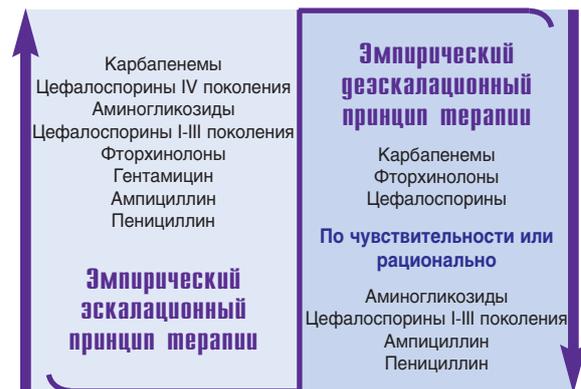
Правильный выбор и соблюдение указанных принципов позволяют ограничить гнойный процесс и предотвратить развитие дальнейших осложнений в виде распространения метастатических гнойных очагов и прогрессирования интоксикации.

Требования к АБТ при лечении сепсиса:

- АБТ следует начинать в течение первого часа с момента распознавания тяжелого сепсиса после проведения бактериологических посевов из предполагаемых очагов инфекции;
- стартовая эмпирическая АБТ может проводиться разными способами;
- начинать лечение следует с одного или с двух препаратов, действующих на предполагаемый источник инфекции;
- при выборе препаратов необходимо руководствоваться результатами бактериологического мониторинга в данном лечебном учреждении;
- антибактериальный режим следует переоценивать через 48-72 ч и при неэффективности антибиотика заменять его другим.

Препараты выбора в АБТ сепсиса представлены на схеме 4.

Схема 4. Препараты выбора в АБТ сепсиса



Ведущую роль в АБТ сепсиса занимают фторхинолоны. В качестве стартовой эмпирической терапии они могут применяться:

- при вынужденном прерывании беременности, когда нет надежды на получение жизнеспособного плода;
- при замершей беременности или антенатальной гибели плода;
- когда риск для жизни женщины выше риска побочных эффектов от применения фторхинолонов;
- при акушерском сепсисе;
- при перитоните после кесарева сечения;
- при тяжелой экстрагенитальной инфекции;
- при высокотравматичных акушерских операциях.

В качестве лекарственного средства для лечения акушерского сепсиса может быть рекомендован фторхинолон IV поколения – гатифлоксацин.

Гатифлоксацин эффективен в отношении таких микроорганизмов:

- грамположительных, грамотрицательных, резистентных к пенициллину, метициллину, аминогликозидам, цефалоспорином, макролидам и тетрациклином;



- анаэробов (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *C. perfringens*);
- атипичных возбудителей (*C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *Ureaplasma*, *M. tuberculosis*).

Гатифлоксацин применяется в дозе 400 мг/сут однократно внутривенно в течение 7–10 сут.

Современным антианаэробным и антипротозойным средством лечения сепсиса является орнидазол.

Спектр действия орнидазола:

- облигатные анаэробы (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp.);
- анаэробные кокки (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus* spp.);
- *H. pylori*;
- протозойная инфекция (*T. vaginalis*, *T. hominis*, *E. histolytica*, *L. intestinalis*).

Возможна ступенчатая терапия орнидазолом: 500 мг (100 мл) 2 раза в сутки внутривенно в течение 3–5 сут или по 500 мг *per os* 2 раза в сутки в течение 5 сут.

В лечении сепсиса также применяется иммуномодулирующая и антимицитарная терапия.

Существуют убедительные доказательства эффективности внутривенного применения поликлональных иммуноглобулинов в сочетании с пентоксифиллином [8].

Учитывая отсутствие у нас в стране поликлональных иммуноглобулинов, в комплексной терапии септического шока и сепсиса целесообразно применение пентоксифиллина.

С этой же целью оправданно назначение дипиридамола [9].

Кроме консервативного лечения, в терапии акушерского сепсиса также используется хирургическая санация очага инфекции.

Показаниями к лапаротомии и экстирпации матки с маточными трубами являются:

- отсутствие эффекта от проводимой интенсивной терапии;
- наличие гноя в матке;
- маточное кровотечение на фоне сепсиса;
- гнойные образования в области придатков матки;
- выявление с помощью УЗИ остатков плодного яйца или последа в полости матки (возможна вакуумная ручная аспирация).

Следует отметить, что тщательное обезболивание должно проводиться не только в послеоперационном периоде, но и при любых инвазивных процедурах. Оно может осуществляться с помощью рофекоксиба. Это высокоселективный ингибитор циклооксигеназы 2-го типа, который рекомендуется применять внутримышечно в дозе 25–50 мг/сут однократно или *per os* по 25 мг 1 раз в сутки (противопоказан при лактации).

С целью локальной антимикробной терапии рекомендуется назначать хлорид деквалиния. Препарат эффективен при грамположительной и грамотрицательной флоре (в т.ч. *E. coli*, *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Bacteroides*, *Candida*, *T. vaginalis* и др.) и может применяться по 1 таблетке интравагинально № 10.

Восстановление вагинальной флоры после массивной АБТ целесообразно проводить с помощью препарата гинофлор, в состав которого входят: лактобациллы – 100 млн, лактоза – 600 мг, эстриол – 0,03 мг. Препарат назначается по 1 таблетке интравагинально № 12.

Комплекс мероприятий по профилактике ГВЗ при кесаревом сечении:

- периоперационная антибиотикопрофилактика препаратом широкого спектра действия с учетом данных бактериологического мониторинга (эффективность 95,7%);
- обработка полости матки после удаления последа 1-процентным водным раствором бетадина (снижение частоты гнойно-воспалительных осложнений [ГВО] в 1,5–2 раза);
- ушивание раны на матке однорядным викриловым швом (частота ГВО снижается в 7–8 раз);
- дренирование брюшной полости через контрапертурный дренаж на 24–48 ч (контроль на гемостаз);
- наложение косметического шва на кожу синтетическим гипоаллергенным шовным материалом (проленом);
- восстановление кровопотери путем периоперационной гемодилуции растворами кристаллоидов, аутогемотрансфузии.

После стабилизации состояния пациентки возможно применение методов экстракорпоральной детоксикации (плазмафереза, плазмасорбции, квантовой аутогемотерапии). Установлено, что при развернутой картине полиорганной недостаточности эти методы повышают летальность больных [10].

Вместе с тем многочисленные данные российских коллег свидетельствуют о том, что применение в первые сутки септического шока эфферентных методов, в частности плазмафереза и экстракорпоральной детоксикации, повышает выживаемость больных до 95%. Однако чем позже начато лечение с помощью этих методов, тем хуже прогноз [2, 11].

### Литература:

1. The European Health Report. 2002 // WHO, Eur. Scr. No. 97. – 2002. – 156 p.
2. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. и др. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы). – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 206 с.
3. Серов В.Н. Акушерский сепсис – диагностика и терапия // 2-й Российский форум «Мать и дитя». – М., 2000. – С. 130–131.
4. Гойда Н.Г., Жилка Н.Я. Репродуктивне здоров'я (ситуаційний аналіз) // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2003. – Т. 8. – № 2. – С. 3–12.
5. Довідник з питань репродуктивного здоров'я / Під ред. проф. Гойди Н.Г. – К., Вид-во Раєвського, 2004. – 128 с.
6. Алексеев А.А. и соавт. Интенсивная терапия. – 2002. – Т. 4. – № 4. – С. 76–82.
7. Hoffman J.N. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001, Vol. 97, Issue 17, 9789–9798.
8. Haque K., Mohan P. The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
9. De Schryver E.L.L.M., Algra A., van Gijn J. The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
10. Приказ № 676 МЗ Украины от 31.12.2004 г.
11. Каншина Л.Г. Плазмаферез в комплексной терапии генерализованных форм гнойно-септических осложнений в акушерстве: Дис... к.мед.н. – М., 1998. – 114 с.



**СІНЕВО**  
медична лабораторія  
**synevo**

**ЛАБОРАТОРНА  
ДІАГНОСТИКА**

Ліцензія МОЗ АВН№333001 від 30.03.07  
Свідоцтво про атестацію № ПТ-0208/07 від 17.07.07

**467-82-67 • 461-00-33**

Україна, м. Київ,  
вул. Північна, 2/58

**Лабораторія «Сінево Україна» має  
найбільшу мережу маніпуляційних кабінетів**



 дійсні кабінети  
 відкриття в найближчих планах

**Філії лабораторії  
«Сінево» знаходяться  
у багатьох містах  
України**

**Ви можете здати аналізи у будь-якому із зазначених кабінетів**

**Київ**, вул. Північна, 2/58 (м. Героїв Дніпра)

**Київ**, вул. Мартиросяна, 1/8  
(біля Севастопольської площі)

**Київ**, вул. Симиренка, 2/19  
(Південна Борщагівка)

**Київ**, вул. Прилужна/Чорнобильська, 4/15,  
(м. Академмістечко)

**Київ**, вул. Стельмаха, 8  
(біля Голосівської площі)

**Київ**, вул. Ахматової, 18 (м. Позняки)

**Київ**, вул. Межева, 24 (Виноградарь)

**Київ**, вул. Драйзера, 24 (Троєщина,  
біля п-ки №2 Деснянського р-на)

**Київ**, вул. Курнатовського, 46 (Воскресенка)

**м. Біла Церква**, вул. Карбишева 12,  
Білоцерківське ТМО

**м. Біла Церква**, вул. Б. Хмельницького 2/9

**м. Бориспіль**, вул. Котляревського 1,  
Районна дитяча поліклініка

**м. Бровари**, вул. Незалежності 2  
(клініка «Едем»)

**м. Вишневе**: вул. Щорса 10  
(на території клініки «Магвед+А»)

**м. Ірпінь**, вул. Михайлівська 22

**м. Фастів**, вул. Інтернаціональна 6

**м. Вінниця**, Хмельницьке шосе 92,  
(на території Вінницького РТМО)

**м. Вінниця**, вул. Коцюбинського, 60

**м. Житомир**, вул. Котовського 60

**м. Луцьк**, вул. Чорновола 1  
(Міська дитяча поліклініка)

**м. Львів**, вул. Чорновола 45а,  
корп.12, каб. №10

**м. Львів**, вул. Личаківська, 129

**м. Мукачеве**, вул. Генерала Петрова 37

**м. Одеса**, вул. Пушкінська 39

**м. Рівне**, вул. Київська 60,  
обласна дитяча лікарня

**м. Трускавець**, вул. Данилишиних 62,  
дитяча поліклініка

**м. Ужгород**, вул. Грибодова 20 Б

**м. Сімферополь**, пр-кт Перемоги 33,  
(на території клініки «Авіцена»)

**м. Тернопіль**, вул. Миру 3а

**м. Хмельницький**, вул. Подольська 54

**м. Черкаси**, вул. Рози Люксембург 210/1 (Міська  
інфекційна лікарня)

**м. Черкаси**, вул. Чехова 101,  
пологовий будинок №1

**м. Чернівці**, вул. Головна, 137  
(Чернівецька обласна клінічна лікарня)

**www.synevo.com.ua**

менеджер по роботі  
із лікарями: **8 (044) 537-18-16**



# Ессенціале® форте Н у комплексному лікуванні анемії вагітних

О.М. Макаруч, д.м.н., професор; О.М. Островська, к.м.н., доцент кафедри  
Кафедра акушерства і гінекології Івано-Франківської державної медичної академії

В останні роки зросла частка вагітних, у яких анемія поєднується з цитомегаловірусною та герпесвірусною інфекціями і є однією з основних причин негативних перинатальних наслідків та акушерських ускладнень [1, 2].

Важливість проблеми обумовлена також і тими органами та тканинними порушеннями, що супроводжують дефіцит заліза в організмі вагітної та плода, породілля та новонародженого, а саме недостатнє депонування заліза в антенатальному періоді разом з активацією інфекційного фактора сприяє розвитку хронічної гіпоксії, порушенню системи імунітету та механізмів адаптації у неонатальному періоді [4].

Враховуючи виражені різнобічні зміни метаболічного гомеостазу у вагітних при анемії на фоні латентних цитомегаловірусної та герпесвірусної інфекцій, а також виходячи із передумови наявності імунологічного нагляду за гемопоезом, синтезом білків печінкою та станом функціонування фетоплацентарного комплексу у жінок високого інфекційного ризику, до комплексної терапії таких вагітних ми включили препарат гепатопротекторної дії – Ессенціале форте Н.

Оцінка ефективності запропонованого комплексу щодо корекції окремих біохімічних показників і становила мету досліджень, що проводились.

## Матеріал та методи дослідження

У дослідженні брали участь 120 вагітних із залізодефіцитною анемією різного ступеня тяжкості; з них у 60 жінок анемія поєднувалась із цитомегаловірусною та герпесвірусною інфекціями, у 40 – верифіковано лише цитомегаловірусну інфекцію, а у 20 – інфікування вірусом генітального герпесу 1-го типу. Усі пацієнтки у ході комплексного лікування отримували противірусні та імуномодулюючі препарати (протезфлазид, енгістол). До групи порівняння увійшли 50 жінок, яким призначили загальноприйнятну антианемічну терапію. Основну групу становили вагітні (70 жінок), які у складі комплексного лікування отримували гепатопротектор Ессенціале форте Н.

Для з'ясування окремих патогенетичних механізмів виникнення і перебігу залізодефіцитної гестаційної анемії у вагітних на фоні цитомегаловірусної та герпесвірусної інфекцій, порушень функціонального стану печінки та характеру імунологічних змін ми проводили їх комплексне клінічне обстеження з використанням інструментальних, біохімічних та імунологічних досліджень.

Одночасно із загальноклінічними дослідженнями проводили визначення активності аланінамінотрансферази (АлТ) і аспартатамінотрансферази (АсТ), лужної фосфатази, активності аргінази та орнітилкарбомойлтрансферази, вмісту церулоплазміну і трансферину. Спектр сироваткового білка вивчали методом дискелектрофореграми (ДЕФ) у поліакриламідному гелі (ПААГ), оцінку вільнорадикального окислення ліпідів проводили за вмістом дієнових

кон'югат та малонового діальдегіду як кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту. Верифікація вірусної інфекції здійснювалася на основі ДНК-полімеразної ланцюгової реакції.

## Результати дослідження та їх обговорення

Установлено виражені зміни спектра фракцій сироваткового білка ДЕФ у ПААГ, що характеризувалися помірною гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією (до  $34,50 \pm 1,66\%$  при  $51,60 \pm 1,10\%$  у контрольній групі;  $p < 0,05$ ) і мали прямий зв'язок із тяжкістю перебігу анемії та її поєднанням із вірусною інфекцією. Спостерігалось зникнення передальбумінових фракцій 1а та 1б і деяке збільшення рівня білка у фракції 1; постальбумінів у фракціях 4 і 5 та в 1,6 разу – рівня церулоплазміну.

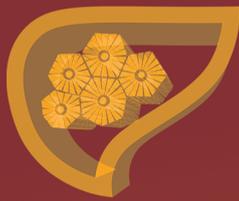
Вміст трансферину знижувався на 39%, а насиченість його залізом – на 22%. Відмічено підвищення рівня білка у фракціях посттрансферинової зони 12; 14; 16; 24 та  $\alpha_2$ -макроглобулінів у фракції 25 і  $\beta$ -ліпопротеїдів у фракції 27 у 1,7 разу. Знижувався рівень білка у фракції 21, де міститься фібриноген.

Таким чином, вказані зміни вмісту церулоплазміну та трансферину відображають пристосувально-компенсаторні механізми функціонування гепатоцитів в умовах гіпоксії та напруження імунних реакцій на фоні вірусного інфікування.

Виражених змін зазнавали показники зони швидких та повільних посттрансферинів, що проявлялися відсутністю диференціації окремих фракцій або зростанням їхньої кількості. Отримані результати можна пов'язати зі зростанням вмісту парапротеїнів, а також з достовірним зниженням рівня гаптоглобінів, що локалізуються у цій зоні (зокрема фракції 9; 10) та мають властивість з'єднуватися з вільним гемоглобіном крові, утворюючи гемоглобін-гаптоглобіновий комплекс, який має великі розміри і не проходить через нирки, запобігаючи цим утраті організмом заліза.

Ці результати співпадають з даними літератури, які вказують, що посилення процесів вільного радикального окислення і, як наслідок, порушення цілісності мембранних структур в умовах синдрому ендогенної інтоксикації, ініційованого екотоксикантами при зростанні гіпоксичного стану та реалізації цитотоксичного впливу вірусної інфекції призводять до появи у кров'яному руслі «патологічного альбуміну» з «переповненими» центрами зв'язування та зниженою сорбційною ємністю.

Модифікований альбумін викликає додаткову напругу в організмі вагітної, чинить пошкодуючу дію на мембранні структури, створюючи хибне коло метаболічних та імунологічних порушень. Аналогічні зміни спостерігаються у спектрі фракцій сироваткового білка новонароджених і вказують на той факт, що наявна диспротеїнемія у цій зоні ДЕФ у новонароджених від матерів з гестаційною анемією має зв'язок не тільки з недостатньою функціональною здатністю гепатоцитів у таких дітей, але й із



# Ессенціалє® форте Н

## ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКИ КЛІТИНА ДО КЛІТИНКИ

- ❁ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ З ДОВЕДЕНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ
- ❁ ЗАХИЩАЄ МЕМБРАНИ ГЕПАТОЦИТІВ ТА ВІДНОВЛЮЄ ЇХ ЦІЛІСНІСТЬ
- ❁ ВІДНОВЛЮЄ ФУНКЦІЮ КЛІТИН ПЕЧІНКИ
- ❁ НОРМАЛІЗУЄ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ



МЕМБРАННА ТЕРАПІЯ ПОШКОДЖЕНИХ КЛІТИН ПЕЧІНКИ

«Клінічна ефективність  
Ессенціалє доведена в понад  
200 мультицентрових дослідженнях  
за участю 12 965 пацієнтів»

Дозування: по 2 капсул. 3-чі на добу  
Курс лікування: 8-12 тижнів



Група  
**sanofi aventis**

Здоров'я - це важливо

Виробник: Санofi-Авентіс  
Лікарський засіб. Перед застосуванням уважно читайте інструкцію.  
Р.П. МОЗ України № UA/0574/01/01 від 20.02.04, № UA/0576/01/01 від 20.02.04



порушенням білкового обміну в організмі матері (що обумовлює дефіцит необхідних амінокислот) та порушенням транспортної функції плаценти.

Плацентарна недостатність, що розвивається внаслідок дезадаптації імунологічного та метаболічного гомеостазу на фоні гіпоксії при анемії вагітних, призводить до порушень функціонування фетоплацентарного комплексу та внутрішньоутробного стану плода. Результати наших досліджень показали, що серед 120 обстежених вагітних у 36% із них діагностовано затримку розвитку плода різного ступеня тяжкості.

Фракція 25 ( $\alpha_2$ -макроглобуліни) – білки, здатні впливати на секреторну та проліферативну активність клітин імунної системи, експресію антигенів гістосумісності, а також на присутність антигенів. Таким чином, імуномодулюючий потенціал  $\alpha_2$ -макроглобулінів є досить високим [3]. Підвищення рівня макроглобулінів при зростанні тяжкості анемії не виключає участі у патогенезі цього ускладнення імунних процесів, ініційованих інфекційним агентом. Не можна виключати той факт, що активація імунної системи матері на фоні цитомегаловірусної та герпесвірусної інфекції впливає на концентрацію макроглобулінів у сироватці крові, а, можливо, і на їхній біосинтез під час вагітності.

Стан фізіологічного перебігу вагітності характеризувався незначними змінами показників інтенсивності ПОЛ, тоді як у жінок досліджуваної групи відмічено зростання активності процесів ПОЛ поряд з дискоординацією активності антиоксидантного захисту, про що свідчило підвищення вмісту малонового диальдегіду утричі ( $p < 0,05$ ) та дієнових кон'югат у 4,5 разу ( $p < 0,001$ ), зниження удвічі насичення трансферину залізом ( $p < 0,005$ ) та зростання активності церулоплазміну в 1,8 разу ( $p < 0,05$ ).

Заслуговує на увагу прогресуюче підвищення активності церулоплазміну як білка «гострої фази» при зростанні тяжкості анемії, що свідчить про мобілізацію захисних сил і є компенсаторною реакцією організму у відповідь на підвищення витрат даного ферменту у зв'язку зі зростанням рівня субстратів його дії – біогенних амінів і вільних радикалів.

Унаслідок реалізації процесів активації ПОЛ та дисфункції антиоксидантного захисту (АОЗ), ушкоджуючої дії цитокінів у результаті реалізації імуноагресивних процесів на фоні цитомегаловірусної та герпесвірусної інфекції, порушення функціональної здатності гепатоцитів проявляється зростанням активності органоспецифічних ферментів, що є проявом клітинного цитолізу і порушенням білковосинтезуючої функції гепатоцитів. Підвищення майже удвічі активності ендогенних ензимів, АлТ, АсТ, церулоплазміну та зниження вмісту трансферину і насичення його залізом є важливими критеріями ураження клітинних мембран печінкової тканини та виснаження в ній депо заліза.

У ході лікування при оцінці динаміки вищеназаних показників у групі порівняння нормалізація перерахованих вище процесів відбулася лише у вагітних з анемією легкого ступеня, тоді як у результаті запропонованого лікувального комплексу із додатковим застосуванням препарату гепатопротекторної дії (Ессенціале форте Н) достатньо ефективно підвищувалися показники антирадикального захисту і знижувалась інтенсивність ПОЛ у всіх вагітних. На особливу увагу заслуговує покращання даних показників у жінок високого інфекційного ризику на фоні тяжкої анемії, оскільки відомо, що високий рівень церулоплазміну є свідченням перевантаження організму двовалентним залізом, яке при низькій насиченості його трансферином є активатором окисних процесів і фактором ушкодження клітинних мембран.

Запропонована комплексна терапія сприяла відновленню порушеної білковосинтезуючої функції печінки і підвищенню вмісту альбуміну на 26% ( $p < 0,05$ ). Спостерігалось зниження кількості церулоплазміну (на 32%,  $p < 0,05$ ) та ліпопротеїдів; нормалізувався рівень  $\alpha_2$ -макроглобулінів зі зростанням вмісту даної фракції на 72% ( $p < 0,05$ ), що вказує на виражену гепатопротекторну дію препарату.

При застосуванні запропонованої лікувальної програми суттєво знижувалась активність усіх названих ферментів у вагітних із різним ступенем тяжкості анемії. Так, при тяжкій анемії активність аргінази знизилася в 1,7 разу ( $p < 0,05$ ), а орнітинкарбомойлтрансферази – у 2,3 разу ( $p < 0,001$ ), що вказує на покращання функціональної здатності печінки внаслідок застосування Ессенціале форте Н.

Отримані результати свідчать, що при виборі методу терапевтичних заходів лікування гестаційної анемії (особливо у вагітних з реалізацією процесів вірусної інфекції) та профілактики супроводжуючих її ускладнень необхідно враховувати характер і ступінь порушень імунного та метаболічного гомеостазу, еритропоезу та функціональний стан фетоплацентарного комплексу з метою пошуку і розробки індивідуальних схем та комбінацій медикаментозних препаратів, які б дали можливість позитивно впливати на перебіг вагітності, стан плода, сприяти швидкій корекції та ліквідації виявлених порушень, покращанню функції системи «мати-плацента-плід».

## Висновки

Результати проведених досліджень свідчать, що гестаційна анемія на фоні цитомегаловірусної та герпесвірусної інфекції супроводжується глибокими порушеннями функціональної здатності гепатоцитів і проявляється гіпоальбумінемією; прогресуючим зростанням вмісту церулоплазміну (в 1,6 разу); зниженням рівня трансферину на 22%; дисглобулінемією фракцій посттрансферинової зони, зумовленою дефіцитом гаптоглобінів та появою парапайтеїнів; підвищенням вмісту фракції  $\alpha_2$ -макроглобулінів ( $p < 0,05$ ), що призводить до порушення функції системи еритропоезу, дестабілізації мембран гепатоцитів та ініціації активності органоспецифічних ферментів печінки як показників цитолізу. Найважливим диспротейним спектром фракцій сироваткового білка у новонароджених від жінок із тяжкою анемією тісно пов'язана із порушенням білкового обміну в організмі матері, зумовлена недостатнім забезпеченням необхідними амінокислотами та зниженою транспортною функцією плаценти.

Враховуючи позитивний вплив на показники функціонального стану печінки поєднаного застосування традиційної феротерапії та гепатопротектору Ессенціале форте Н, з метою покращання функції системи еритропоезу, ліквідації порушень білковосинтезуючої та ферментативної здатності гепатоцитів, нормалізації процесів ПОЛ/АОЗ, мембранопротекторної дії загальноприйняте лікування анемії на фоні цитомегаловірусної та герпесвірусної інфекції у вагітних повинно доповнюватися гепатопротектором Ессенціале форте Н, і для цієї категорії хворих його слід включити до групи препаратів першої лінії.

## Література

1. Сенчук А.Я., Венцьківський Б.М. та ін. Клінічне значення визначення Р-білків при анемії вагітних // ПАГ. – 1994. – № 2. – С. 49-51.
2. Трифонова О.Ф., Акімова І.К., Ткаченко Н.В. Використання показників перекисного окислення ліпідів для ранньої діагностики фетоплацентарної недостатності у жінок з ускладненим перебігом вагітності // ПАГ. – 1997. – № 8. – С. 63-65.
3. De Maeyer E.M. Prevenir et combattre anemia ferritpriv dans le cadre des sons de sante primaries. – WHO: Geneva, 1997. – 61 p.
4. Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И. Новые подходы к терапии анемии гестационного периода (обмен мнениями) // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1993. – № 6. – С. 13-16.

\*\*\*



# Антибиотикопрофилактика в гинекологии: «ЗА» и «ПРОТИВ»

Н.Е. Яроцкий, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1  
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Вопрос о том, возможно ли использование антибиотиков (АБ) с профилактической целью, и если «да», то когда именно и как долго, является предметом оживленных дискуссий клиницистов. Общие принципы антибиотикопрофилактики (АБП) в хирургии были сформулированы еще в 60-х годах минувшего века на основании классических экспериментальных работ J. Burke, а затем уточнены по результатам клинической апробации предложенных режимов и опыта применения АБП послеоперационной инфекции в 80-90-е годы [1]. Экспериментальными и клиническими испытаниями доказано, что проведение АБП в хирургической практике снижает частоту послеоперационных осложнений с 20-40% до 1,5-5% [2, 3].

Следует отметить, что благоприятному исходу оперативного вмешательства в оперативной гинекологии, как и в других областях хирургии, способствуют факторы:

#### 1. Организационные:

- теоретическая и практическая подготовка специалистов;
- постоянное совершенствование хирургических навыков.

#### 2. Хирургические:

- патогенетическая предоперационная подготовка больной;
- рациональная хирургическая тактика и бережное отношение к тканям;
- радикальное удаление пораженного очага;
- минимальные операционный травматизм и объем кровопотери;
- активное ведение послеоперационного периода.

#### 3. Проведение АБП.

Применение АБ перед операцией в период подготовки к наркозу с точки зрения эффективности и предупреждения нежелательных последствий их длительного приема является наиболее результативным способом предотвращения контаминации раны. Профилактическое применение АБ в акушерстве и гинекологии направлено на предупреждение развития инфекции, подавление размножения возможного возбудителя заболевания [2].

Под АБП подразумевается назначение АБ при отсутствии инфекции, но при высоком риске ее возникновения с целью предупреждения развития гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, уменьшения продолжительности терапии, сокращения пребывания в стационаре и снижения стоимости лечения.

В последнее время в связи с внедрением и использованием в гинекологии новых малоинвазивных и инвазивных методов диагностики и лечения возросла роль профилактического применения АБ.

Микробная контаминация операционной раны неизбежна даже при идеальном соблюдении всех правил асептики и антисептики. По данным литературы, на момент завершения операции раневая поверхность на 80-90% обсеменена различной микрофлорой (чаще стафилококковой). Известно, что практически все микроорганизмы, присутствующие во влажной среде (за исключением лакто- и бифидобактерий), могут принимать участие в воспалительном процессе. В человеческом организме можно идентифицировать около 400 видов бактерий и 150 видов вирусов, но при этом клинические признаки какого-либо заболевания будут отсутствовать. Это связано с тем, что решающую роль в возникновении воспалительного ответа играет состояние макроорганизма, массивность его инфицирования, а также вирулентность микробного агента [4]. Именно поэтому в АБП имеет значение только периоперационное применение АБ. При этом необходимая концентрация выбранного препарата в операционной ране должна быть достигнута уже в начале операции и сохраняться до ее окончания.

Исходя из вышеуказанного, первостепенной задачей АБП является создание терапевтических доз АБ в тканях, подвергшихся бактериальной контаминации – от начала разреза до наложения швов на рану. Время введения АБ определяется скоростью его всасывания и созданием необходимой концентрации в оперируемых тканях к моменту возможной колонизации возбудителя в области раневой поверхности, что достигается внутривенным (струйным, капельным) и реже внутримышечным способами введения. Преимущество отдают внутривенным инъекциям, поскольку в этом случае АБ быстрее достигает операционной раны и накапливается там в максимальной концентрации.

Лекарственное средство, используемое в целях АБП, должно обладать узким спектром активности и направляться на основные, а не на вероятные возбудители осложнений.

Наиболее важным фактором в процессе АБП является время применения АБ. Известно, что концентрация препарата в тканях, равная сывороточной, достигается через 30 мин после внутривенной инъекции. Введение АБ с профилактической целью считается оптимальным за 30-40 мин до начала операции, во время анестезии, или внутримышечно за 60 мин до начала хирургического вмешательства.

Кратность применения АБ определяется периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ) лекарственного средства. Если длительность операции превышает  $T_{1/2}$  АБ в два раза, вводят повторную дозу препарата. Послеоперационная АБП является неэффективной.



Для стандартизации риска послеоперационных инфекций у гинекологических больных выделяют четыре типа оперативных вмешательств (табл. 1) [3]. Такая классификация основана на степени риска развития бактериальных осложнений при отсутствии назначения АБ.

**Таблица 1. Риск инфекционных осложнений в зависимости от типа операции**

Хирургические вмешательства	Риск послеоперационных осложнений, %	Целесообразность АБП
«Чистые» (плановые операции, при которых нет контакта с полым органом и нарушений асептики)	<5	+/-
«Условно чистые» (предусматривают вскрытие полового органа)	7-10	+
«Загрязненные» (предусматривают значительную обсемененность операционной раны)	12-20	+
«Грязные» (оперативные вмешательства по поводу гнойных процессов)	> 20	Антибактериальная терапия (АБТ)

Послеоперационные раневые инфекции ухудшают результаты оперативного вмешательства, увеличивают длительность госпитализации и стоимость послеоперационного лечения.

Проведенные в последние годы экспериментальные и клинические исследования убедительно доказывают целесообразность применения АБП в гинекологии [4, 5].

В отличие от общих хирургов акушерам-гинекологам, помимо состояния больной, наличия экстрагенитальной патологии, госпитальных и интраоперационных факторов, необходимо учитывать и так называемый «генитальный фактор» [4], который характеризуется возможным наличием:

- внутриматочного контрацептива в полости матки;
- хронических заболеваний гениталий (сальпингоофорит, эндометрит и т.д.);
- заболеваний шейки матки;
- инфекций, передающихся половым путем.
- внутриматочных вмешательств и гинекологических операций в анамнезе.

Эффективность превентивного применения АБ определяется уменьшением частоты инфекционных осложнений после проведенных хирургических вмешательств, а при их возникновении характерно более легкое течение и сокращение сроков пребывания больной в стационаре (табл. 1) [2, 5].

Известно, что после любой операции возможно развитие двух типов осложнений:

- раневой инфекции, вызванной грамположительной флорой кожных покровов и являющейся причиной 70-90% случаев инфицирования подкожной жировой клетчаткой;
- инфекции в тканях, связанной с зоной операции и вызванной грамотрицательными анаэробными микроорганизмами.

Выбор АБ определяется широким диапазоном возбудителей инфекций гинекологических заболеваний, а также большим удельным весом различных ассоциаций микроорганизмов. Спектр действия используемого средства должен распространяться не на все, а лишь на основные возбудители возможной послеоперационной инфекции, а также обладать минимальными побочными действиями и иметь доступную стоимость.

Необходимо также отметить, что выбор АБ для проведения АБП является более важной и ответственной процедурой, чем для лечения [2, 4-6].

Основные требования к лекарственным средствам для АБП – высокая активность по отношению к основным возбудителям послеоперационных осложнений, а также минимальная токсичность препарата.

Для проведения АБП нельзя применять:

- АБ с бактериостатическим действием (тетрациклины, сульфаниламиды), поскольку они не обеспечивают быстрый эффект;
- АБ резерва, которые используют для лечения.

Необоснованное и неограниченное применение АБ способствует развитию резистентности микроорганизмов, что приводит к снижению эффективности АБП. Следовательно, с целью профилактики возможных осложнений в послеоперационном периоде необходимо назначать адекватные дозы АБ, а способ их введения должен быть наиболее эффективным.

Наиболее часто встречающиеся ошибки при проведении АБП:

- проведение АБП при всех видах операций;
- необоснованно длительный прием препаратов;
- использование АБ широкого спектра действия;
- ожидание положительного эффекта при любых инфекционных осложнениях.

Для эффективной и безопасной АБП в гинекологии рекомендуется использовать цефалоспорины I-II поколения (цефазолин, цефуросксим), ингибиторозащитные аминопенициллины (амоксциллин/клавулановая кислота) [2, 7]. Преимущество ингибиторозащитных аминопенициллинов состоит в их высокой активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в т.ч. продуцирующих β-лактамазу, в хорошей переносимости пациентками. Эти препараты эффективны в отношении энтерококков, кишечной палочки и анаэробов. Также доказана эффективность и безопасность их однократного введения [8]. Высокий риск анаэробной инфекции требует комбинированного назначения цефалоспоринов с метронидазолом или орнидазолом.

Нами проведено исследование эффективности, переносимости и целесообразности применения АБП в оперативной гинекологии (табл. 2) [7].

**Таблица 2. Основные типы оперативных вмешательств в гинекологии и целесообразность проведения АБП**

Операции	Виды вмешательств	Целесообразность АБП
«Чистые»	Диагностическая лапароскопия	+
«Условно чистые»	Плановые операции, независимо от доступа Искусственный аборт Раздельное диагностическое выскабливание полости матки	+
«Загрязненные»	Экстренные вмешательства Повторные чревосечения Операции при пролапсе гениталий Кольпопоз из брюшины Симультантные плановые операции	АБТ в течение 5-7 дней
«Грязные»	Операции на фоне воспалительного процесса Симультантные операции в ургентном порядке Кольпопоз из сигмовидной кишки	АБТ в течение 5-7 дней



В результате исследования было выделено только две группы оперативных вмешательств, при которых целесообразно проводить АБП, — «чистые» и «условно чистые».

При «чистых» операциях во время вводного наркоза рекомендуется однократное внутривенное введение одного из следующих препаратов в дозе: цефуроксим 1,5 г, амоксициллин/клавулановая кислота 1,2 г или цефазолин 2 г.

При «условно чистых» операциях во время наркоза цефуроксим вводят внутривенно в дозе 1,5 г за 30–40 мин до операции; а через 8 и 16 ч после завершения оперативного вмешательства — внутримышечно в дозе 0,75 г в сочетании с метронидазолом 0,5 г или орнидазолом 0,5 г. Амоксициллин/клавулановую кислоту вводят внутривенно в дозе 1,2 г; через 4 ч инъекцию повторяют в той же дозе.

При искусственном аборте амоксициллин/клавуланат назначают *per os* по 1 таблетке (875 мг / 125 мг) за 4 ч до операции, затем через 8 ч — еще 1 таблетку.

Таким образом, распространенным методом профилактики послеоперационных инфекционных осложнений в оперативной гинекологии является периоперационное применение АБ. При этом АБП наиболее эффективна при «чистых» и «условно чистых» операциях.

Необходимость обязательного проведения АБП в оперативной гинекологии, а также совершенствование ее принципов и методов в последнее десятилетие обусловлены возрастанием риска развития послеоперационных

гнойных осложнений на фоне полиорганных нарушений деятельности жизнеобеспечивающих систем, барьерных функций слизистых оболочек, кожи и подкожных структур. Следовательно, АБП является одним из обязательных мероприятий по предупреждению развития инфекции.

### Литература

1. Burke J.E. The effective period of antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery*. 1961; 50: 161-169.
2. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. — М.: Триада, 2004. — 176 с.
3. Зубков М.Н. // Клиническая химиотерапия. — 1999. — № 1. — С. 13-16.
4. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Гнойная гинекология. — М.: МЕДпресс, 2001. — 288 с.
5. Яковлева С.В., Яковлев В.П. Антибактериальная терапия в таблицах // *Consilium medicum*. — 1999. — Т. 1. — № 1. — С. 25-33.
6. Тихомиров А.Л., Сарсаян С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии: Методические рекомендации. — М., 2005.
7. Венцовский Б.М., Яроцкий Н.Е. и соавт. Применение цефуроксима для профилактики послеоперационных инфекций при лапароскопических операциях // *Ліки України*. — 2002. — № 1(54). — С. 37-38.
8. Березняков И.Г. Антибиотикопрофилактика амоксициллин/клавуланатом при оперативных вмешательствах // *Клиническая антибиотикотерапия*. — 2003. — № 2(22). — С. 23-26.

## ДАЙДЖЕСТ



### Новые рекомендации по проведению скрининга на хламидийную инфекцию

Хламидийная инфекция (ХИ) — широко распространенное во всем мире заболевание, передаваемое половым путем. Несмотря на то что до 75% эпизодов урогенитального хламидиоза у женщин и до 95% у мужчин протекают бессимптомно, нелеченная инфекция в 40% случаев приводит к развитию у женщин воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ).

В июне 2007 г. Американской рабочей группой по профилактическим мероприятиям (U. S. Preventive Services Task Force, USPSTF) была издана обновленная версия рекомендаций по проведению скрининга на ХИ. В нее вошли следующие положения:

- скринингу на ХИ подлежат:
  - все сексуально активные небеременные женщины в возрасте  $\leq 24$  лет и небеременные старше 24 лет, подвергающиеся повышенному риску заражения ХИ (уровень доказательности А);
  - все беременные в возрасте  $\leq 24$  лет и беременные старше 24 лет, имеющие повышенный риск заражения ХИ (уровень доказательности В);
- не рекомендуется проведение планового скрининга на ХИ у женщин в возрасте  $\geq 25$  лет, не подвергающихся повышенному риску заражения ХИ (уровень доказательности С).

Одним из источников изменений и дополнений, внесенных в новую версию рекомендаций, явилось выполненное D.S. Meyers и соавт. (США) обзорное исследование, посвященное определению результатов внедрения предшествующей версии рекомендаций (2001 г.). В ходе работы было изучено 452 публикации, выявленные при библиографическом поиске в базе pubmed за период с июля 2000 по июль 2005 г. Предъявленным авторами критериям отбора (проспективные рандомизированные исследования, посвященные скринингу небеременных женщин, подвергающихся повышенному риску заражения, а также других групп пациентов) отвечала только одна работа с методологией невысокого качества. В ней показано снижение распространенности ХИ и частоты развития ВЗОМТ при проведении скрининговых обследований небеременных женщин, подвергавшихся повышенному риску заражения. Не удалось получить каких-либо данных о влиянии скрининговых обследований мужчин на распространенность ХИ среди женщин.

*Meyers D.S., Luckhapt S. Screening for Chlamydial Infection: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann. Intern. Med. 2007; 147: 128-141*

Дайджест сформирован по обзорам мировых медицинских журналов, предоставленных американской некоммерческой организацией — International Medical Information Technologies, Inc, IMIT ([www.imithome.org](http://www.imithome.org)) и Ассоциацией русскоязычных врачей США — Russian American Medical Association, R-AMA ([www.russiandoctors.org](http://www.russiandoctors.org)).

С более полной подборкой статей, посвященных клиническим исследованиям, которые публикуются в крупнейших медицинских журналах, можно ознакомиться на русскоязычном сайте IMIT ([www.medmir.com](http://www.medmir.com))



# Современное лечение кандидозного вульвовагинита\*

А.Л. Тихомиров, д.м.н., профессор; Ч.Г. Олейник, к.м.н.

Кафедра акушерства и гинекологии факультета последипломного образования  
Московский государственный медико-стоматологический университет

**К**андидозный вульвовагинит (КВ) — одна из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью. Частота КВ за последние 10 лет почти удвоилась и составляет 30-45% в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища. Возбудителем КВ являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. В настоящее время описано свыше 170 биологических видов дрожжеподобных грибов. Наиболее частыми возбудителями КВ у 85-90% пациенток являются *C. albicans* (J.D. Sobel, 1998). Среди других видов *Candida* клиническое значение имеют *C. glabrata* (по старой классификации *C. torulopsis*) — 5-10%, *C. tropicalis* — 3-5%, *C. parapsilosis* — 3-5%, *C. crusei* — 1-3%, сравнительно редко — *C. pseudotropicalis* и *Saccharomyces cerevisiae* (V. Redondo-Loper, 1990).

Значительное учащение случаев КВ обусловлено действием ряда предрасполагающих факторов, таких как длительный и бесконтрольный прием антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков, оральных контрацептивов (ОК); лучевая терапия; тяжелые инфекционные заболевания; эндокринные нарушения; иммунодефицитные состояния и др. При назначении антибиотиков широкого спектра действия необходимо учитывать, что они подавляют не только патогенные бактерии, но и находящиеся во влагалище лактобациллы, являющиеся физиологическими антагонистами дрожжеподобных грибов. В результате рН влагалищного содержимого увеличивается (сдвигается в щелочную сторону), нарушается процесс самоочищения влагалища. Кроме того, *Candida* обладают способностью использовать антибиотики в качестве источников питания. При этом создаются благоприятные условия для активного размножения *Candida* в половых органах женщины. Увеличению рН влагалищного секрета способствуют также гормональные препараты.

При сахарном диабете отмечается не только увеличение глюкозы в моче и клетках влагалищного эпителия, но и дистрофия последнего. Это способствует размножению дрожжеподобных грибов, их внедрению в клетки эпителия и его разрушению, с формированием эрозий.

Иммунодепрессивные препараты способны изменять биологические свойства грибов. Доказано, например, что преднизолон усиливает патогенные и антигенные свойства *Candida*, тогда как азатиоприн и циклофосфамид угнетают их, но при этом повышают устойчивость микроорганизмов к противогрибковым препаратам. На фоне иммунодепрессивной терапии частота обсемененности грибами возрастает в 2-3 раза. Цитостатические (иммунодепрессивные) препараты снижают синтез агглютининов, комплементсвязывающих антител,

противогрибковых преципитинов. Под влиянием циклофосфамида, используемого при лечении онкогинекологических больных, уменьшается продукция ферментов агрессии: плазмокоагулазы, фибринолизина, гемолизина, дермонекротоксина и др. Азатиоприн и в большей степени циклофосфамид способствуют уменьшению содержания В-лимфоцитов и иммуноглобулинов основных классов в крови больных, что неблагоприятно сказывается на течении кандидоза.

Значительное увеличение в последние годы частоты КВ связано главным образом с применением ОК (преимущественно комбинированных). Выявлено, что при приеме гормональных препаратов повышается концентрация гликогена и воды в клетках вагинального эпителия, происходит его разрыхление и снижение резистентности, рН сдвигается в щелочную сторону. У 20% женщин, принимающих ОК, изменяется толерантность к глюкозе, что способствует кандидозной инфекции (M. Leegard, 1984).

О связи КВ с беременностью свидетельствует резкое уменьшение (на 60%) частоты положительных результатов при исследовании на *Candida* в послеродовом периоде по сравнению с дородовым.

КВ — одна из болезней современной цивилизации. Развитию КВ способствует ношение белья из синтетических тканей, плотно облегающего тело, в результате чего создается микроклимат с повышенной влажностью и температурой, что приводит к мацерации рогового слоя кожи, возникновению термостатных условий для развития местной микрофлоры, в том числе и кишечной, где среди грибов рода *Candida* наиболее частый возбудитель КВ — *C. albicans* — составляет свыше 95% (А.А. Антоньев, 1985).

Грибы рода *Candida* могут быть выделены из влагалища практически здоровых женщин при отсутствии клинических признаков КВ (носительство). При определенных условиях под действием экзогенных и/или эндогенных факторов эти грибы становятся патогенными, вызывая заболевание. Однако четкие критерии разграничения носительства и стертых форм заболевания отсутствуют. По мнению некоторых авторов, при наличии существенных факторов риска, например при беременности, любое обнаружение во влагалище грибов рода *Candida* свидетельствует о наличии КВ, а не о носительстве. Это подтверждается результатами исследования, в котором только у 2% беременных с высевом *C. albicans* из влагалища было установлено отсутствие каких-либо патологических изменений (С.С. Carrol, 1973).

Несмотря на наличие многочисленных исследований, способ заражения и пути передачи возбудителя при КВ

\* Русский медицинский журнал. — 2006, № 227. Статья печатается с сокращениями



остаются предметом дискуссии. Дрожжеподобные грибы попадают в половые пути женщины из кишечника, при контакте с экзогенными источниками инфекции, через бытовые предметы. Существуют данные, что при рецидивирующем КВ постоянным резервуаром грибов и источником реинфекции влагалища служит желудочно-кишечный тракт. В тех случаях, когда грибы высеваются из влагалища, они почти всегда обнаруживаются и в фекалиях, причем в большинстве случаев и влагалищные, и интестинальные штаммы идентичны. Обычно кандидоз возникает эндогенно, как следствие дисметаболических расстройств и дисфункции иммунной системы. Возможно также заражение половым путем, хотя эта точка зрения все еще остается дискуссионной.

### Патогенез

Патогенез КВ сложен и недостаточно изучен. Учитывая, что штаммы *C. albicans*, выделенные у больных КВ и у носителей, существенно не различаются по ряду биохимических характеристик, можно сделать вывод о ведущей роли в развитии КВ состояния макроорганизма, а не свойств возбудителя. Триггером развития заболевания является не изменение свойств гриба, а снижение резистентности организма хозяина.

В развитии кандидозной инфекции различают следующие этапы:

- адгезия грибов к поверхности слизистой оболочки;
- колонизация грибами слизистой оболочки;
- инвазия в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов;
- проникновение в сосуды и гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

В этой схеме отражены все этапы развития тяжелого кандидоза, однако в более легких случаях инфекция может стабилизироваться на одном из этих этапов.

При КВ инфекционный процесс затрагивает чаще только поверхностные слои эпителия влагалища. В силу существующего на этом уровне динамического равновесия между микроорганизмами (грибами), которые стремятся, но не могут проникнуть в более глубоко расположенные слои слизистой оболочки, и макроорганизмом, который пытается, но не способен полностью элиминировать возбудитель, — инфекция может персистировать десятилетиями. А сдвиги этого равновесия могут привести либо к обострению заболевания, либо к ремиссии или выздоровлению.

Интересные данные были получены о первом этапе развития КВ — адгезии грибов рода *Candida* к поверхности слизистой оболочки. Доказано, что адгезия возникает вследствие специфического взаимодействия адгезинов гриба, расположенных на его стенке, и комплементарных им рецепторов эпителиоцитов влагалища. Из всех видов *Candida* наибольшей адгезией обладает *C. albicans*. Адгезия клеток *Candida* максимальна при температуре 37 °С и рН 6,0 (J.D. Sobel, 1981). Клетки гриба наиболее активно прикрепляются к эпителиоцитам влагалища беременных и больных диабетом женщин (E. Segal, 1984). Высокие концентрации глюкозы в крови усиливают эти свойства. На поверхности слизистых оболочек грибы нередко формируют агрегаты, прикрепляясь не только к эпителиоцитам влагалища, но и друг к другу (коадгезия). Внутри таких агрегатов могут создаваться высокие концентрации

литических ферментов, достаточные для преодоления барьерных свойств эпителия, разрушения его поверхностных структур и инвазии вглубь ткани.

На поверхности слизистой оболочки влагалища грибы рода *Candida* вступают во взаимодействие с различными представителями микрофлоры. Лактобациллы тормозят рост грибов и их прикрепление к эпителиоцитам за счет секреции антифунгальных веществ и конкуренции за рецепторы эпителиоцитов.

Процесс инвазии осуществляется благодаря сочетанному действию механических и ферментных факторов и сопровождается трансформацией гриба, дрожжевые клетки которого образуют ростковые трубки и псевдомицелий (K.C. Rajasingham, 1980). К факторам агрессии, способствующим проникновению возбудителя в ткань, можно отнести большой набор ферментов (протеолитические, липолитические, карбогидразы), которые продуцирует *Candida*. В диагностических исследованиях обнаружение инвазии грибов в морфологическом материале служит единственным неоспоримым критерием микотического процесса, отличающим его от носительства, для которого характерно нахождение грибов на поверхности эпителия.

Факторы вирулентности *C. albicans* еще до конца не идентифицированы. У пациенток, страдающих КВ, в образцах, полученных из влагалища, содержится большое количество иммуносупрессивного микотоксина — глиотоксина (D.T. Shah, 1995). У здоровых женщин глиотоксин не обнаружен. Предполагается, что он является фактором вирулентности *C. albicans*.

### Клиника

Различают три клинические формы генитального кандидоза:

- 1) кандидоносительство;
- 2) острый генитальный кандидоз;
- 3) хронический (рецидивирующий) генитальный кандидоз.

Для кандидоносительства, как правило, характерны отсутствие жалоб больных и выраженной клинической картины заболевания. Однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища в небольшом количестве обнаруживаются почкующиеся формы дрожжеподобных грибов при отсутствии псевдомицелия.

Острая форма КВ характеризуется ярко выраженной воспалительной картиной: гиперемией, отеком, высыпаниями в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища. Длительность заболевания острой формой кандидоза не превышает 2 мес.

Хроническая форма КВ характеризуется длительностью заболевания более 2 мес, при этом на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофии тканей.

Клинические проявления кандидоза разнообразны и зависят от характера предшествующих заболеваний, стадии патологического процесса, сопутствующей микрофлоры и т.д. Для генитального кандидоза характерны следующие клинические симптомы: обильные или умеренные творожистые выделения из влагалища, зуд и жжение в области наружных половых органов; усиление зуда во второй половине дня, во время сна, после водных процедур, полового акта, длительной ходьбы, во время менструации; неприятный запах, усиливающийся после половых контактов.



По мнению некоторых авторов, хроническое и рецидивирующее течение заболевания объясняется глубоким проникновением гриба в клетки многослойного эпителия и образованием фагосом, в которых морфологически неизменные грибы могут длительное время существовать и даже размножаться, будучи защищенными от действия лекарственных препаратов. Причиной рецидива кандидозной инфекции может быть снижение чувствительности грибов *Candida* к противогрибковым препаратам.

Существуют ситуации, когда происходит инвазия паренхиматозных органов псевдогрибами с развитием в них микроабсцессов. В этом случае наступает диссеминированный или генерализованный кандидоз. Для генерализованной формы характерно гематогенное инфицирование различных органов с формированием вторичных метастатических очагов, из которых выделяется культура грибов рода *Candida*. Эта форма кандидоза отличается торпидностью течения и характеризуется выраженной реакцией со стороны всех систем организма, вовлеченных в процесс.

### Диагностика

Ведущая роль в диагностике КВ принадлежит микробиологическим методам исследования, диагностическая ценность которых достигает 95%. Для получения более достоверных данных наиболее целесообразно проведение микроскопии мазков вагинального отделяемого в комплексе с культуральным методом исследования. Микроскопия является одним из наиболее доступных и простых методов выявления гриба, его мицелия и спор. Исследование проводят в нативных и окрашенных по Граму препаратах.

Культуральное исследование позволяет определить родовую принадлежность грибов, их чувствительность к антифунгальным препаратам.

В последние годы с большим успехом применяют методы экспресс-диагностики, которые позволяют выявить штаммы гриба в минимально короткие сроки с довольно высокой точностью, при помощи сред, благоприятных для роста гриба. Рост на питательной среде учитывают через 24 ч выдержки в термостате при температуре 37 °С или через трое суток при комнатной температуре.

Серологический метод исследования практически не применяется из-за высокой частоты ложноотрицательных и ложноположительных результатов.

### Лечение

Арсенал средств специфической терапии грибковых поражений человека разнообразен и включает препараты, действующие на различных этапах жизнедеятельности и метаболизма возбудителей.

В соответствии с классификацией Л.С. Страчунского (1994), для лечения КВ в настоящее время используются следующие основные противогрибковые средства:

- препараты полиенового ряда: нистатин, леворин, амфотерицин В;
- препараты имидазолового ряда: кетоконазол, клотримазол, миконазол, бифоназол;
- препараты триазолового ряда: флуконазол, итраконазол;
- прочие: гризеофульвин, флукцитин, нитрофунгин, декамин, препараты йода и др.

Обычно диагноз КВ устанавливается достаточно легко, и большинство пациенток излечиваются местным применением противогрибковых лекарственных средств. Однако у 5-25% женщин возникают рецидивы приблизительно через 1-3 мес после окончания лечения (Н.А. Сarcio, 1992). В дальнейшем кандидозная инфекция приобретает хронический характер. Причины и методы лечения таких состояний не установлены. Для уменьшения вероятности развития рецидивов врач всегда должен применять системный подход к диагностике, лечению и последующему наблюдению пациенток с хроническим КВ.

В последнее время в лечении КВ широкое применение нашел препарат флуконазол, относящийся к новому классу триазольных соединений. По мнению большинства исследователей, флуконазол является препаратом первого выбора при лечении кандидозной инфекции. Он угнетает синтез стеролов мембраны грибов, связывает группу гемазависимого от цитохрома P<sub>450</sub> фермента лано-стерол-14-деметилазы грибковой клетки, нарушая синтез фекостерола, эпистерола и соответственно эргостерола, в результате чего ингибируется рост грибов. В отличие от других антимикотических препаратов, флуконазол избирательно действует на клетку гриба, не оказывает влияния на метаболизм гормонов, не изменяет концентрацию стероидов в крови женщины, исключает развитие побочных реакций (гинекомастии, гипокалиемии и др.). Биодоступность флуконазола высока и достигает 94%. При приеме внутрь его концентрация в сыворотке крови составляет около 90% от таковой при парентеральном введении. Флуконазол выводится в основном почками – примерно 80% введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено. Длительный период полувыведения этого препарата из плазмы (30 ч) позволяет однократное его применение при ВК. Наиболее оптимальной схемой лечения КВ является однократное пероральное назначение препарата в дозе 150 мг. После однократного приема 150 мг препарата во влагалищном секрете образуется терапевтическая концентрация, которая сохраняется достаточно долго, позволяя получить желаемый терапевтический эффект. Флуконазол оказывает профилактический эффект при рецидивирующем кандидозе и хорошо переносится. Возможное осложнение – легкий, быстро проходящий желудочно-кишечный дискомфорт.

Учитывая высокую эффективность флуконазола при первичном эпизоде КВ (100%), при хроническом рецидивирующем КВ (84%), а также малую токсичность, минимум побочных реакций, быстроту купирования симптомов и удобство применения, его можно рекомендовать для лечения КВ как препарат первого выбора у небеременных и не кормящих женщин. Применение флуконазола у беременных и кормящих не целесообразно из-за возможного риска для плода.

Для лечения КВ беременных и кормящих женщин можно рекомендовать комбинированный препарат для местного применения с низкой системной абсорбцией – тержинал. В состав этого препарата входят тернидазол (производное имидазола), действующий на анаэробную микрофлору; неомицина сульфат (антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов), действие которого направлено на грамположительные и грамотрицательные бактерии; нистатин (противогрибковый

# Дифлазон

флуконазол  
капсулы 50,100,150 мг



*Для меня*

**Препарат первого  
выбора для больных с  
вагинальным  
кандидозом**

**Терапия выбора для  
лечения всех  
кандидозных  
инфекций**

Р.с. № UA/2527/02/01 от 16.11.2006 до 16.11.2011

 KRKA



антибиотик из группы полиенов), высокоактивный в отношении грибов рода *Candida*; преднизолон (глюкокортикоид), оказывающий выраженное противовоспалительное действие (позволяет в острой стадии быстро купировать признаки воспаления — гиперемию, боль, зуд и т.д.).

Помимо возможности применения у беременных и лактирующих женщин с КВ, другими преимуществами тержинана являются отличная переносимость, отсутствие противопоказаний, минимум осложнений и побочных эффектов, удобство формы и способа применения, быстрое достижение клинического эффекта, удачное сочетание этиотропного, патогенетического и симптоматического действий. Кроме того, препарату характерны высокие противовоспалительный, антибактериальный, противогрибковый эффекты; высокая антимикробная активность тержинана при местном применении; возможность его назначения при вагинитах, вызванных смешанной инфекцией; обеспечение целостности слизистой оболочки влагалища и постоянство pH за счет состава эксципиента; возможность применения препарата во время менструации.

На сегодняшний день тержинан является одним из немногих местных препаратов, обладающих широким спектром действия за счет удачно подобранной комбинации составных частей.

Особую проблему представляет лечение хронического рецидивирующего КВ. В этом случае комбинация флуконазола и тержинана может способствовать повышению эффективности терапии этого широко распространенного гинекологического заболевания.

## Литература

1. Байрамова Г.Р. Кандидозный вульвовагинит // Медицина для всех. — № 1. — 1999. — С. 19-22.
2. Бурова С.А. Комплексное лечение больных кандидозными вульвовагинитами с использованием дифлюкана. Тезисы докладов научно-практической конференции — Новое в диагностике и лечении заболеваний, передающихся половым путем и болезней кожи. — Москва, 22-23 окт., 1997.
3. Быков В.Л. Динамика инвазивного роста *Candida albicans* в тканях хозяина // Вестник дерматологии и венерологии. — 1990. — № 4. — С. 25-8.
4. Быков В.Л. Этиология, эпидемиология и патогенез КВ // Акушерство и гинекология. — 1986. — № 9. — С. 5-7.
5. Егорова Е.В., Минскер О.Б. Грибковые и некоторые паразитарные заболевания женских половых органов. — М.: Медицина, 1988. — 221 с.
6. Кисина В.И., Степанова Ж.В., Мирзабекова М.А., Курчавов В.А. Зависимость клинической картины КВ от видового состава грибов *Candida* и эффективность флуконазола при первичной и рецидивирующей кандидианфекции // Гинекология. — № 6. — Т. 2. — 2000. — С. 193-5.
7. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о вагинальном кандидозе // Русский медицинский журнал. — № 5. — Т. 6. — 1998. — С. 301-8.
8. Carrol C.J., Hurley R., Stanley V.C. // J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwilt. — 1973. — Vol. 80. — P. 258-60.
9. Perry C.M., Whittington R. Fluconazole. // Drugs. 1995. Jun; 49(6): 984-1006. Ref. 111.
10. Rajasingham K.C., Cawson R.A. // Microbios Lett. — 1980. — Vol. 14. — P. 65-9.
11. Redondo-Loper V., Lynch M., Schmitt C. et al. Torulopsis glabrata vaginitis: clinical aspects and susceptibility to antifungal agents. Obstet. Gynecol. 1990; 6: 651-5.
12. Segal E., Soroka A., Lehrer N. // Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. — 1984. — Bd. A257. — S. 257-65.
13. Shah D.T., Glover D.D., Larsen B. In situ mycotoxin production by *Candida albicans* in women with vaginitis. // Gynecol. Obstet. Invest 1995; 39(1): 67-9.
14. Sobel J.D. Vulvovaginitis — when *Candida* becomes a problem. Dermatol. Clin. 1998; 16: 763-8.

\*\*\*



## ДАЙДЖЕСТ

### Влияние рецепторов HER2 на эффект паклитаксела при раке молочной железы

HER2 — один из рецепторов фактора роста эпидермиса. Его уровень и/или экспрессия повышены у 15-20% больных раком молочной железы (РМЖ).

Чрезмерная экспрессия или амплификация HER2 связана с большей эффективностью адъювантной химиотерапии с применением трастузумаба или стандартных доз доксорубицина. Прослеживается ли такая связь при применении препарата паклитаксел и/или повышенных доз доксорубицина?

#### Методы и ход исследования

Рецепторы HER2 определяли в опухолевой ткани у 1322 пациенток, больных РМЖ с поражением регионарных лимфатических узлов. В этой популяции испытывали две рандомизированные программы лечения. Сначала назначали 4 цикла доксорубицина (60; 75 или 90 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела) и циклофосфамида (600 мг/м<sup>2</sup>), после чего назначали 4 цикла паклитаксела (175 мг/м<sup>2</sup>) или просто наблюдали за течением заболевания без применения указанных препаратов. Срок наблюдения — приблизительно 10 лет.

Основной оценкой эффективности лечения была выживаемость без дальнейшего проявления заболевания, которую определяли как срок от момента включения в исследование до первого местного рецидива, отдаленных метастазов или до смерти от любой причины, а также общая выживаемость.

#### Результаты

Повышенные дозы доксорубицина (>60 мг/м<sup>2</sup>) не привели к существенному повышению общей и безрецидивной выживаемости (как в исследуемой популяции в целом, так и у больных с чрезмерной экспрессией HER2).

При включении в схему лечения паклитаксела значительно снижался риск рецидивов и летального исхода (для этих показателей в общей популяции исследования отношение риска [ОР] — 0,81). У больных с HER2-положительными опухолями при применении паклитаксела ОР рецидива оказалось еще более низким — 0,59, а ОР смерти — 0,57. Такое влияние указанных двух факторов (HER2-позитивность и применение паклитаксела) не зависело от эстроген-рецепторного статуса. Эти закономерности выявлялись независимо от метода оценки HER2-рецепторного статуса.

В то же время паклитаксел не оказал дополнительного положительного эффекта у пациенток (более половины исследуемой популяции) с HER2-отрицательными опухолями, содержащими эстрогеновые рецепторы.

#### Выводы

У больных РМЖ с метастазами в регионарные лимфатические узлы (II стадия заболевания) при HER2-положительном статусе опухоли эффект от применения паклитаксела после химиотерапии препаратами доксорубицина и циклофосфамид оказался наиболее выраженным. При назначении доксорубицина в дозе >60 мг/м<sup>2</sup> для терапии любого HER2-рецепторного статуса заболевания дополнительный положительный эффект отсутствовал. При HER2-отрицательных РМЖ с наличием эстрогеновых рецепторов применение паклитаксела в указанной схеме лечения, по-видимому, нецелесообразно, однако это требует дополнительной проверки в дальнейших исследованиях.

Hayes D.F. et al. HER2 and Response to Paclitaxel in Node-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. October 11, 2007; 357:1496-1506.



# Особливості перебігу та лікування бронхіальної астми у вагітних

Л.Н. Приступа, д.м.н., доцент,  
в.о. завідувача кафедри внутрішньої медицини  
Медичний інститут Сумського державного університету



**Б**ронхіальна астма (БА) зустрічається у 3-12% вагітних [8, 16, 32] і являє собою складну проблему для терапевтів та акушерів [27]. Pub med database містить 1346 опублікованих за останні 30 років праць, присвячених питанням асоціації БА та вагітності, що свідчить про актуальність даної проблеми.

Перебіг БА у вагітних пов'язаний зі змінами гормонального фону, імунної системи, а також функції органів дихання. Це захворювання у вагітних важко розпізнати, оскільки порушення функції зовнішнього дихання (ФЗД) відносять до змін, обумовлених вагітністю. Водночас у вагітних з БА можливий розвиток тяжких загострень захворювання, що створює загрозу для життя матері та плода, сприяє розвитку акушерських ускладнень (гестозу, передчасних пологів, гіпоксії плода, внутрішньоутробної затримки розвитку плода) [11]. Найбільший ризик для плода становить гіпоксія внаслідок неконтрольованого перебігу БА, яка може перешкодити його розвитку, порушити нормальну закладку органів. При цьому прогноз для дітей, народжених матерями із контрольованою БА, порівнянний із прогнозом у дітей здорових матерів. Це зумовлює необхідність адекватного лікування БА з метою уникнення її симптомів, особливо загострень. Критерії контрольованої БА у вагітних такі ж самі, як і в загальній популяції [20].

Фізіологічні зміни, що виникають в організмі вагітної, можуть різним чином впливати на перебіг БА: близько третини хворих під час вагітності відзначають поліпшення стану, ще третина – погіршення, а у решти перебіг не змінюється [22, 33]. Найчастіше загострення БА виникає у II та III триместрах вагітності із піком на шостому місяці [3, 5, 22]. У вагітних встановлено зростання запальної відповіді на інгаляцію токсичних аерополітантів [17], що обумовлено підвищенням рівня протеїну-І, асоційованого із запаленням, і який є його маркером при вагітності [12, 24]. Підвищення рівня прогестерону під час вагітності спричинює релаксацію гладеньких м'язів сфінктера стравоходу, що посилює прояви гастроезофагеального рефлюксу і відповідно – симптоми БА [19, 22, 31].

До груп ризику щодо погіршення перебігу БА на фоні вагітності належать пацієнтки з тяжким перебігом БА; хворі, які відмовляються від фармакотерапії або самостійно знижують дозу базисних препаратів; жінки, які переносять часті вірусні інфекції під час вагітності; хворі на atopічну БА з алергією на пилок рослин, сезон цвітіння яких припадає на період вагітності [22].

Поліпшення перебігу БА відбувається практично в усіх жінок протягом 37-40 тиж гестації, що пов'язано зі збільшенням рівня вільного кортизолу [22, 25, 31], хоріонічного гонадотропіну і циклічного аденозинмонофосфату, здатних пригнічувати дію гістаміну [40]. Перебіг atopічної БА поліпшується завдяки підвищенню концентрації  $\alpha$ -фетопротеїну, якому властивий імуносупресивний ефект. У той же час аспіринова БА загострюється за рахунок його антициклооксигеназної дії та підвищення рівня простагландину (ПГ)  $E_2$ , який є стимулятором бронхіальної обструкції [4, 40]. Крім того, майже у 35% жінок БА під час вагітності може ускладнюватися поєднанням симптомів риніту або синуситу [28].

Фізіологічні зміни ФЗД під час вагітності також впливають на перебіг БА. Прояви задишки спостерігаються у 60-70% здорових вагітних, причому в більшості випадків у I-II триместрі, що зумовлено підвищенням рівня циркулюючого материнського прогестерону й відповідним підвищенням хвилинної вентиляції легенів [40]. Задишка на пізніх строках вагітності зумовлена гіпервентиляцією і рестрикцією легенів внаслідок збільшення об'єму матки, що приводить до підвищення на 30-40% дихального об'єму і на 40-50% максимальної вентиляції легенів та до зростання альвеолярної вентиляції на 60-70%. Показники прохідності бронхів – об'єм форсованого видиху за одну секунду (ОФВ<sub>1</sub>) і пікова швидкість видиху (ПШВ) – при вагітності не змінюються, і їхній рівень залишається важливим індикатором прохідності бронхів у жінок, хворих на БА [2, 15]. Отже, певні зміни ФЗД можуть бути як фізіологічними, характерними для здорових вагітних, так і патологічними, зумовленими бронхоспазмом. З огляду на це необхідно чітко диференціювати синдром задишки, що супроводжує вагітність, і задишки як основного прояву БА.



Більшість досліджень свідчать про вірогідне збільшення частоти передчасних пологів і невиношування вагітності у групі жінок, хворих на БА. Механізм розвитку передчасних пологів частково пояснюється теорією, відповідно до якої пацієнткам із гіперреактивністю бронхіальних м'язів, як правило, характерна супутня гіперреактивність м'язів матки [40]. Незважаючи на широке використання  $\beta_2$ -агоністів при лікуванні, як невиношування вагітності, так і БА, відсоток передчасних пологів у жінок, що страждають на БА, дотепер залишається досить високим. Це пов'язано насамперед не з фактом наявності БА, а з неналежним її контролем [11, 16, 30]. Саме тому питання адекватного ведення вагітної з БА є досить актуальним, оскільки стосується найбільш відповідального періоду життя дитини, коли відбувається формування всіх її життєвих функцій і формуються фактори ризику розвитку атопії.

#### Основні рекомендації щодо лікування БА у вагітних [35]:

- контроль симптомів захворювання;
- збереження фізичної активності;
- підтримка нормальної або близької до неї функції легенів;
- профілактика загострень БА;
- попередження несприятливого впливу на плід препаратів, що застосовуються для лікування БА;
- підготовка та правильне проведення пологів або кесарева розтину.

Програма ведення вагітних із БА включає навчання хворих; виявлення й усунення чинників, що спричиняють загострення захворювання; моніторинг функції легенів у матері і розвитку плода; базисну фармакотерапію БА; лікування загострень БА; підготовку та ведення пологів [3, 5, 25, 38, 40].

Тригерами нападів ядухи при БА у вагітних найчастіше можуть бути гострі інфекційні захворювання, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, куріння, невірна корекція базисного лікування, інгаляційні алергени побутових приміщень.

Обов'язковою умовою успішної терапії атопічної БА є елімінація алергенів. Шкірні скарифікаційні тести під час вагітності не проводяться, оскільки можливий ризик розвитку системних реакцій. Для профілактики тяжких загострень БА та зниження при палінні (навіть при пасивному) доставки кисню до плода необхідно категорично відмовитися від цієї звички [40].

Для профілактики інфекційних загострень, зокрема на фоні грипу, імунізація протигрипозною вакциною рекомендується після 3 міс вагітності. При необхідності вибору антибіотика слід пам'ятати, що вагітним протипоказані сульфаніламід, тетрацикліни, аміноглікозиди і фторхінолони. Препаратами вибору при лікуванні бактеріальних інфекцій у вагітних є цефалоспорини (цефаклор, цефуоксиму аксетил), макроліди (азитроміцин), а також захищені амінопеніциліни [1, 5].

Можливість підвищення ризику гастроєзофагеального рефлюксу при вагітності вимагає уважного обстеження пацієнток і призначення адекватної терапії та обов'язкового дотримання дієти з виключенням продуктів, що провокують печію.

Моніторинг ФЗД у вагітних слід проводити з урахуванням того, що ОФВ<sub>1</sub> і ПШВ є індикаторами прохідності бронхів і упродовж вагітності не змінюються. Для самоконтролю при БА необхідно використовувати пікфлоуметр для реєстрації показників двічі на день (зранку і ввечері), до застосування бронхолітиків, а також при появі симптомів. Отримані результати записують у вигляді графіка, оскільки це дає більше інформації. При цьому важливими є не тільки конкретні значення показників ОФВ<sub>1</sub> і ПШВ, але й форма графіка. Одним із насторожуючих симптомів є низькі показники, які періодично реєструються у ранкові години, — це ознака неповного контролю БА та ранній симптом загострення [35].

Для моніторингу розвитку плода рекомендується раннє ультразвукове дослідження. Крім цього, контроль за станом плода проводиться під час загострення БА та пологів. Постійний моніторинг необхідний при неконтрольованому і тяжкому перебігу БА, а також у випадках, коли стан плода викликає занепокоєння. Основними механізмами потенційного впливу БА на частоту народження дітей з низькою масою тіла є гіпоксія, викликана неконтрольованою БА, а також тривале використання системних кортикостероїдів. До того ж, дослідженням середнього ОФВ<sub>1</sub> протягом вагітності та середньої маси тіла дітей, народжених жінками з БА, виявлено їхню пряму взаємозалежність. Це підтверджує той факт, що саме гіпоксія є ймовірним механізмом, який пояснює вплив неконтрольованої БА на народження дитини з низькою масою тіла [35, 40].

Лікування БА під час вагітності проводять за стандартною схемою, оскільки принципові підходи до фармакотерапії БА у вагітних такі ж самі, як у невагітних [20]. Призначаючи лікарські засоби, необхідно пам'ятати про можливий їхній тератогенний ефект і враховувати, до якого класу вони відносяться за класифікацією Food and Drug Administration (FDA, США).

Клас А — на підставі контрольованих випробувань встановлено, що лікарські засоби не шкідливі для плода протягом усієї вагітності. На жаль, препарати для лікування БА не входять до цієї категорії.

Клас В — експериментальними дослідженнями не доведено тератогенної дії або виявлені у тварин ускладнення не встановлені у дітей, матері яких приймали лікарські засоби в I триместрі вагітності.

Клас С — тератогенна дія препарату виявлена у тварин, однак контрольованих клінічних випробувань не проводилось або дія препарату не вивчена.

Клас D — призначення засобів, що входять до цієї групи, асоційоване з деяким ризиком для плода, проте користь від їхнього застосування перевищує можливу побічну дію.

Клас Х — у зв'язку з доведеною тератогенною дією препарати протипоказані під час вагітності й у період, що передє вагітності.

Клас NC — препарати, не віднесені до певної категорії, не протипоказані вагітним, однак перед їхнім призначенням необхідно зіставити ризик побічної дії та користь від їх призначення [11, 21].

Зважаючи на те, що ризик неконтрольованої БА більш високий, ніж відомий несприятливий вплив лікарських



засобів на матір і плід, необхідно призначати ефективні препарати, які не впливають на формування та розвиток плода [18]. Перевагу слід надавати топічним інгаляційним засобам, оскільки при цьому концентрація препарату в крові мінімальна, а місцевий ефект у бронхах максимальний. Рекомендується застосовувати інгалятори, що не містять фреон, та зі спейсером – для зниження ризику побічних ефектів [7, 38].

Планова (базисна) терапія для контролю захворювання обов'язково повинна відповідати тяжкості БА. Якщо ступінь тяжкості БА вимагає обов'язкової базисної терапії, а пацієнтка користується тільки препаратами для зняття симптомів, захворювання стає неконтрольованим, небезпечним для матері та плода. Водночас призначення планової терапії, необхідної для контролю БА, попереджає напади й загострення, які призводять до гіпоксії плода. Тобто таке лікування сприяє не лише неуспадкованому перебігу вагітності, але й нормальному розвитку дитини [7, 23, 35].

Серед базисних препаратів протягом майже 40 років використовуються кромони, при прийомі яких не виявлено жодних побічних впливів на плід.

#### Рекомендації щодо застосування кромонів у вагітних:

- якщо препарат призначається вперше під час вагітності, застосовують кромоглікат натрію;
- якщо пацієнтка до вагітності приймала недокроміл, і мав місце клінічний ефект, то терапію продовжують цим препаратом;
- у випадку, якщо кромони не забезпечують адекватного контролю за перебігом захворювання, потрібно призначити інгаляційні глюкокортикостероїди (іГКС) [21, 36].

Препаратом вибору серед іГКС для лікування БА у вагітних є будесонід (у вигляді сухого порошку в турбухалері або розчину для інгаляцій через небулайзер) – єдиний у наш час іГКС, віднесений FDA до категорії В [34, 37, 38, 41].

#### Особливості призначення іГКС при вагітності:

- якщо препарат застосовується уперше, надають перевагу будесоніду, хоча можливе призначення беклометазону;
- якщо перебіг БА контролюється іншим іГКС (флутиказоном, беклометазоном, будесонідом, флунізолідом), проведення цієї терапії можна продовжити, оскільки жоден із іГКС не підвищує рівень вад розвитку плода [39], не викликає зменшення маси плода [9, 31, 32, 38];
- іГКС призначають із розрахунку 250-500 мкг/день беклометазону, якщо частота застосування  $\beta_2$ -агоністів перевищує 2-4 рази на добу або у разі нічних нападів БА;
- при більш частому використанні  $\beta_2$ -агоністів і/або повторенні нічних нападів дозу іГКС збільшують до 1000-2000 мкг/день [41, 42].

При необхідності застосування системних ГКС у вагітних не варто призначати препарати тріамцінолону, оскільки існує високий ризик розвитку міопатії та зменшення маси плода, а також ГКС тривалої дії (дексаметазон, бетаметазон), які посилюють ризик прееклампсії [31]. Перевагу слід надавати короткому курсу преднізолону

(40 мг/доб протягом тижня з наступною поступовою відміною препарату протягом наступного тижня), оскільки його концентрація при проходженні через плаценту знижується більш ніж у 8 разів [10, 22, 28, 38, 41, 42].

**Антагоністи лейкотрієнових рецепторів** (монтелукаст, зафірлукаст) можна застосовувати з обережністю (клас безпеки В), а призначення зилеутону не рекомендоване (клас С) [6, 36, 38].

З  $\beta_2$ -агоністів більш ефективними є тербуталін, сальбутамол (категорія В). В акушерстві тербуталін використовується при лікуванні загрози передчасних пологів та істміко-цервікальної недостатності з 16-го тижня вагітності, що також свідчить про його безпечність [28, 29]. При призначенні  $\beta_2$ -агоністів на пізніх строках вагітності варто враховувати, що їх безконтрольне використання може подовжити тривалість пологів [29]. Обмеження насамперед пов'язані з тим, що ін'єкційні форми  $\beta_2$ -агоністів здатні розслаблювати мускулатуру матки, у зв'язку із чим при загрозі викидня в I і II триместрах вагітності, передчасного відшарування плаценти, кровотечі та токсикозі у III триместрі існує можливість посилення кровотечі. В інгаляційній формі та у рекомендованих дозах вплив препаратів на мускулатуру матки дуже незначний. З інгаляційних  $\beta_2$ -агоністів пролонгованої дії у вагітних застосовують салметерол [3, 33].

У I триместрі вагітності уникають призначення комбінації  $\beta_2$ -агоніста з холінолітиком, але допускають, якщо очікувана користь перевищує можливий ризик. У інгаляційного холінолітика іпратропіуму не виявлено негативного впливу на розвиток плода (категорія В), але цей препарат зазвичай не застосовують для лікування БА (тільки в комбінаціях з іншими засобами), оскільки він має повільну швидкість дії [35].

До застосування теофіліну (як еуфіліну, так і пролонгованих препаратів у таблетках) при вагітності ставляться з високою обережністю, особливо у III триместрі, коли кліренс теофіліну знижується, що необхідно враховувати при призначенні його похідних. Внутрішньовенне введення амінофіліну при лікуванні загострень БА показане лише при неефективності інгаляцій  $\beta$ -адренергічних засобів. З урахуванням змін кліренсу теофіліну у вагітних, а також прийому засобів пролонгованої дії, оптимальним є визначення концентрації теофіліну у крові. Препарати теофіліну пролонгованої дії застосовують при середньотяжкому перебігу БА. Теофілін вільно проходить через плаценту, тому його концентрація у крові плода така ж сама, як і в материнській, що може слугувати однією із причин тахікардії та порушення ритму серця у плода і транзиторної післяпологової тахікардії у новонародженого [10, 35, 36, 41, 42].

Препарати для системного застосування – теофілін або  $\beta_2$ -агоністи для перорального приймання – призначають тільки при неефективності інгаляційних засобів [10, 36, 41, 42].

Застосування **антигістамінних препаратів** при БА доцільне за наявності супутнього алергічного риніту. Згідно з даними FDA, до категорії В з антигістамінних препаратів відносяться: цетиризин, лоратадин, азатидин; до категорії С – ацеластин, гідроксизин і прометазин. Слід зазначити, що деякі антигістамінні препарати



не призначають: фексофенадин – через відсутність даних щодо безпеки його застосування у вагітних; астемізол і терфенадин – у зв'язку з аритмогенним впливом та ембріотоксичною дією на тварин; псевдоефедрин – через тератогенний ефект [35, 37].

З відхаркувальних засобів протипоказані препарати йоду або йодовмісні препарати (наприклад йодид калію), оскільки вони можуть вплинути на функцію щитоподібної залози плода [1].

Вагітність не є протипоказанням для проведення **алерген-специфічної імунотерапії** (АСІТ), однак починати лікування під час вагітності не рекомендується. Якщо вагітність настала під час проведення АСІТ, лікування можна продовжувати. В одному з досліджень було виявлено, що у дітей, народжених матерями, яким проводили АСІТ, знижується ризик розвитку алергії [37].

#### Лікування загострень БА при вагітності

Основне завдання тактики ведення вагітної з БА – попередити виникнення загострень захворювання шляхом обмеження контакту з алергенами та завдяки правильно підібраній плановій терапії. У період нападів БА вагітні потребують особливої уваги [38], оскільки тривала гіпоксія може призвести до прееклампсії та негативно позначитися на стані здоров'я плода. Основними причинами загострень БА у вагітних є інфекція та порушення режиму базисного лікування [13, 23, 30].

Симптоми БА, що проявляються під час пологів, як правило, легко коригуються за допомогою стандартної терапії. У такому разі при розродженні через природні родові шляхи показана інгаляція тербуталіну. Якщо симптоми зберігаються, терапію доповнюють внутрішньовенним введенням метилпреднізолону. Гострий напад БА під час пологів – досить рідкісне явище, однак слід пам'ятати, що ПГ  $F_{2\alpha}$  і ергометрин можуть спровокувати бронхоконстрикцію. За наявності у жінки тяжкої неконтрольованої БА можливе проведення операції кесарева розтину.

Терапія загострень БА повинна бути своєчасною та агресивною, оскільки зменшення  $PaO_2$  у крові матері нижче 60% і  $SpO_2$  нижче 90% асоціюється з глибокою гіпоксією плода [26]. Для початкової терапії при загостренні призначають сальбутамол у дозі 2,5 мг через небулайзер з подачею кисню.

#### Алгоритм заходів при загостренні БА

1. Оцінка стану вагітної: збір анамнезу, обстеження, дослідження ФЗД, проведення оксиметрії. Оцінка стану плода.

2. Стартова терапія: інгаляційні  $\beta_2$ -агоністи для інгаляційного застосування (сальбутамол) – 3 дози кожні 60-90 хв; кисень для підтримки  $SpO_2$  на рівні 95%; при зростанні  $O_{FV_1}$  або ПШВ до рівня понад 70% вихідних значень хвору не госпіталізують, а рекомендують їй повторний візит до лікаря наступного дня.

3. При  $O_{FV_1} < 1$  л або ПШВ  $< 100$  л продовжують введення сальбутамолу через небулайзер; внутрішньовенно вводять ГКС та амінофілін; визначають газовий склад крові; вагітну госпіталізують у відділення інтенсивної терапії.

4. Якщо після інгаляції  $\beta_2$ -агоніста значення  $O_{FV_1}$  або ПШВ  $> 40\%$ , але  $< 70\%$  за вихідні значення, досліджують газовий склад крові; продовжують інгаляційне застосування  $\beta_2$ -агоніста кожні 1-4 год; внутрішньовенно вводять ГКС та амінофілін; хвору госпіталізують [13, 35, 40].

#### Принципи ведення пологів у хворих на БА

1. Здійснення контролю стану плода і матері при пологах. Електронний моніторинг плода проводиться з часу надходження жінки до пологового будинку. Якщо ж БА добре контролюється і хвора не належить до групи ризику, постійний моніторинг плода не потрібен. Під час пологів моніторинг проводять безупинно. У породіллі оцінюють  $O_{FV_1}$  або ПШВ з початку родової діяльності і кожні наступні 12 год. При загостренні БА ці показники визначають у динаміці лікування.

2. Продовження базисної терапії, яку проводили до пологів (кромони, іГКС, бронходилататори пролонгованої дії).

3. Якщо вагітна раніше отримувала системні ГКС, рекомендується введення гідрокортизону кожні 8 год під час пологів і протягом 24 год після народження дитини.

4. Адекватна анальгезія у пологах зменшує ймовірність бронхоспазму.

5. У разі кесарева розтину перевагу надають перидуральній анестезії фентанілом. При необхідності загального наркозу в передопераційній підготовці використовують атропін, що забезпечує бронхорозширювальний ефект. Перед інтубацією трахеї для попередження бронхоспазму можна провести інгаляцію сальбутамолу. Для ввідного наркозу рекомендується кетамін, як базисний – галотан, з міорелаксантів – піпекуронію бромід.

6. Заборонено застосовувати тіопентал натрію, оскільки він вивільняє гістамін і може спровокувати бронхоспазм; а також морфін, оскільки він гальмує дихальний центр.

7. Для стимуляції родової діяльності, а також при післяпологових кровотечах використовують окситоцин; протипоказані – динопрост і ергометрин. Якщо вагітна отримує системні  $\beta_2$ -агоністи, для токолітичної терапії внутрішньовенно вводять магнію сульфат [25, 35, 38].

Таким чином, наявність БА у вагітних потребує правильного їх ведення, що створює передумови для народження більшої кількості здорових дітей у таких пацієнток. Без сумніву, велику роль у таких клінічних ситуаціях відіграє тісна співпраця пульмонолога, акушера і педіатра з метою правильного ведення вагітних з БА на дільниці, в астма-школі та у стаціонарі.

#### Література

1. Печенежская Л.А., Пиминов А.Ф., Тихонова С.А. Фармакотерапия беременных: Пособие. – Харьков, 2004. – 64 с.
2. Приходько О.Б., Ландышев Ю.С., Романцова Е.Б. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы в различные периоды беременности // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 73-76.
3. Прямова Ю.В. Бронхиальная астма и беременность // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 109-115.
4. Решетова Н.В., Дидковский Н.А., Горохова Н.А. Особенности течения бронхиальной астмы во время беременности // Пульмонология. – 1997; Прил.: Сборник 7-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – 34 с.
5. Фассахов Р.С. Лечение бронхиальной астмы у беременных // Медицина / Болезни органов дыхания. – 2007. – № 1.
6. Bakhireva L.N., Jones K.L., Schatz M., Klonoff-Cohen H.S., Johnson D., Slymen D.J., Chambers C.D. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119, № 3. – P. 618-25.



7. Bakhireva L.N., Jones K.L., Schatz M., Johnson D., Chambers C.D. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116, № 3. – P. 503-9.
8. Bakhireva L.N., Schatz M., Chambers C.D. Effect of maternal asthma and gestational asthma therapy on fetal growth // *J. Asthma.* – 2007. – Vol. 44, № 2. – P. 71-6.
9. Blais L., Beaudesne M.-F., Rey E., Malo J.-L., Forget A. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 320-328.
10. Bracken M.B., Triche E.W., Belanger K., Saftlas A., Beckett W.S., Leaderer B.P. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 102, № 4. – P. 739-52.
11. Chambers C. Safety of asthma and allergy medications in pregnancy // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 13-28.
12. Coskun A., Balbay O., Duran S., Annakkaya A.N., Bulut I., Yavuz O., Kurt E. Pregnancy-associated plasma protein-A and asthma // *Adv. Ther.* – 2007. – Vol. 24, № 2. – P. 362-7.
13. Cydulka R.K. Acute asthma during pregnancy // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 103-17.
14. Dombrowski M.P. Asthma and pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 108, № 6. – P. 1556.
15. Dombrowski M.P., Schatz M., Wise R., Momirova V., Landon M., Mabie W. Asthma during pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 103. – P. 5-12.
16. Enriquez R., Griffin M.R., Carroll K.N., Wu P. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Jul 19.
17. Fedulov A.V., Leme A., Yang Z., Dahl M., Lim R., Mariani T.J., Kobzik L. Pulmonary Exposure to Particles During Pregnancy Causes Increased Neonatal Asthma Susceptibility // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2007. – Jul. 26.
18. Felix R.J., Jones K.L., Johnson K.A., McCloskey C.A., Chambers C.D. Postmarketing surveillance for drug safety in pregnancy: the Organization of Teratology Information Services project // *Birth. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* – 2004. – Vol. 70, № 12. – P. 944-7.
19. Fisher R.S., Graboski C.J., Cohen S. Altered lowered esophageal sphincter function during early pregnancy // *Gastroenterology.* – 1978. – № 74. – P. 1233.
20. Global Initiative for Asthma. – [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
21. Gluck J.C., Gluck P.A. Asthma controller therapy during pregnancy // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 192, № 2. – P. 369-80.
22. Gluck J.C., Gluck P.A. The effect of pregnancy on the course of asthma // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 63-80.
23. Hanania N.A., Belfort M.A. Acute asthma in pregnancy // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33 (10 Suppl). – P. 319-24.
24. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W., Fichtlscherer S., Simoons M.L., Zeiher A.M. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, № 2. – P. 229-37.
25. Holland S.M., Thomson K.D. Acute severe asthma presenting in late pregnancy // *Int. J. Obstet. Anesth.* – 2006. – Vol. 15, № 1. – P. 75-8.
26. Кдлйн В., Otterblad Olausson P. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 2. Infant characteristics excluding congenital malformations // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63, № 4. – P. 75-81.
27. Kwon H.L., Triche E.W., Belanger K., Bracken M.B. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms // *Immunol Allergy Clin. North. Am.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 29-62.
28. Leimgruber A. Treatment of asthma and rhinitis during pregnancy and breast feeding // *Rev. Med. Suisse.* – 2007. – Vol. 3, № 108. – P. 1044-6, 1048-9.
29. Martel M.J., Rey E., Beaudesne M.F., Perreault S., Forget A., Maghni K., Lefebvre G., Blais L. Use of short-acting beta2-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119, № 3. – P. 576-82.
30. Murphy V.E., Clifton V.L., Gibson P.G. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 169-76.
31. Murphy V.E., Fittock R.J., Zarzycki P.K., Delahunty M.M., Smith R., Clifton V.L. Metabolism of synthetic steroids by the human placenta // *Placenta.* – 2007. – Vol. 28, № 5-6. – P. 588-9.
32. Murphy V.E., Gibson P.G., Smith R., Clifton V.L. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25. – P. 731-50.
33. Murphy V.E., Gibson P., Talbot P.I., Clifton V.L. Severe asthma exacerbations during pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 106. – P. 1046-54.
34. Namazy J., Schatz M., Long L., Lipkowitz M., Lillie M.A., Voss M., Deitz R.J., Petitti D. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113, № 3. – P. 427-32.
35. National Asthma Education and Prevention Program Working Group. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment - 2004 update. Expert panel report // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 34-46
36. Osur S.L. The management of asthma and rhinitis during pregnancy // *J. Womens Health (Larchmt).* – 2005. – Vol. 14, № 3. – P. 263-76.
37. Piette V., Daures J.P., Demoly P. Treating allergic rhinitis in pregnancy // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2006. – Vol. 6, № 3. – P. 232-8.
38. Powrie R.O., Larson L., Miller M. Managing asthma in expectant mothers // *Treat. Respir. Med.* – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 1-10.
39. Rahimi R., Nikfar S., Abdollahi M. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2006. – Vol. 25, № 8. – P. 447-52.
40. Rey E., Boulet L. Asthma in pregnancy // *BMJ.* – 2007. – Vol. 334. – P. 582-585 (17 March), doi:10.1136/bmj.39112.717674.BE.
41. Schatz M., Dombrowski M.P., Wise R., Momirova V., Landon M., Mabie W., Newman R.B., Hauth J.C., Lindheimer M., Caritis S.N., Leveno K.J., Meis P., Miodovnik M. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113, № 6. – P. 1040-5.
42. Schatz M., Dombrowski M.P., Wise R., Thom E.A., Landon M., Mabie W. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 283-8.



# Дисменорея

В.А. Бенюк, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гинекологии № 3

И.Б. Венцовская, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

**Д**исменорея – нарушение менструаций, выражающееся в схваткообразной или ноющей боли внизу живота в крестцовой и поясничной области, сопровождающееся общим недомоганием. Дисменорея относится к числу наиболее распространенных видов гинекологической патологии. Боль во время менструации наблюдается у 31-52% женщин в возрасте 14-44 лет, причем приблизительно у 10% из них она настолько интенсивна, что женщины теряют трудоспособность. Ожидание появления боли во время месячных не может не сказаться на общем самочувствии, а также эмоциональной и психической сфере женщины, что приводит к нарушению внутрисемейных отношений. Следовательно, данный симптомокомплекс следует рассматривать не только как медицинскую, но и как социальную проблему.

## Этиология и патогенез

Схваткообразная боль обусловлена спастическими сокращениями матки, которые, в свою очередь, способствуют ишемии миометрия. Основной причиной спастических сокращений мышц матки, предопределяющих ишемию и соответственно схваткообразную боль во время менструации, является нарушение синтеза простагландинов (ПГ). В экспериментах с гомогенатом эндометрия и арахидоновой кислотой (предшественницей простагландинов) в разные фазы менструального цикла (МЦ) установлено, что в пролиферативной фазе содержание ПГ F<sub>2a</sub> в пять раз меньше, чем в секреторной фазе. Доказано, что при дисменорее в миометрии образуется повышенное количество ПГ F<sub>2a</sub>, что приводит к спастическому сокращению гладкой мускулатуры матки, сосудов и ишемии миометрия. При этом отмечается значительное повышение внутриматочного давления, а также амплитуды и частоты маточных сокращений, которые увеличиваются более чем в два раза. В менструальной крови при дисменорее содержание ПГ E<sub>2</sub> и ПГ F<sub>2a</sub> значительно повышено.

Важная роль в реакции женщины на усиленные спастические сокращения матки во время менструации принадлежит восприимчивости к боли. В головном мозге имеются большие поля болевых рецепторов, основные из которых локализируются в таламусе. Тазовые и брюшные нервы, в составе которых идут афферентные волокна от шейки и тела матки, имеют представительства в таламусе. Афферентная импульсация по позвоночно-таламическому тракту и ганглиобульбарному пути достигает таламуса и воспринимается как боль. По современным представлениям, интенсивность боли обусловлена нейротрансмиттерами – эндогенными опиатами (энкефалинами и эндорфинами), блокирующими болевые рецепторы в ткани ЦНС. Болевой порог в значительной степени определяется синтезом эндогенных опиатов.

## Клиника

Болезненные менструации – не единственный симптом дисменореи. Спастическая головная боль, тошнота, рвота, диарея, потливость позволяют считать, что гиперпростагландинемия имеет не только локальный характер.

*Первичная дисменорея* встречается, как правило, у подростков и молодых женщин. Боль появляется через 1-1,5 года после менархе, т.е. по времени совпадает с установлением овуляторных циклов. Начинается в первый день МЦ, носит схваткообразный характер, локализуется внизу живота и нередко иррадирует в поясничную область, внутреннюю поверхность бедер. Кроме болевого синдрома, дисменорея нередко сопровождается тошнотой, рвотой, диареей, слабостью, мигреноподобной головной болью. Эти симптомы длятся от нескольких часов до одного дня и более.

Первичной дисменореей чаще страдают женщины астенического телосложения со сниженной массой тела, легко возбудимые, эмоционально лабильные, склонные к потере сознания. У них часто отмечается вегетососудистая дистония или астеноневротичный синдром. МЦ у этих женщин сохраняется, каждую менструацию они ожидают со страхом, заранее готовясь к болезненным ощущениям. Нередко у них наблюдается предменструальный синдром, который иногда препятствует правильному диагнозу и назначению патогенетической терапии.

При гинекологическом обследовании патологические изменения внутренних половых органов не обнаруживаются. Иногда у больных отмечается умеренная гипоплазия матки, остроугольное anteфлексio или retroфлексio матки, вместе с тем эти признаки не являются обязательными и постоянными.

*Вторичная дисменорея* – это симптом ряда заболеваний, чаще всего эндометриоза, пороков развития внутренних половых органов, которые сопровождаются нарушением оттока менструальной крови, а также хронических воспалительных заболеваний придатков матки.

## Классификация

Дисменорею принято разделять на:

- первичную – функциональную, эссенциальную, идиопатическую, не связанную с анатомическими изменениями внутренних половых органов;
- вторичную – обусловленную патологическими процессами в органах малого таза.

По характеру течения выделяют дисменорею:

- компенсированную – выраженность и характер патологического процесса в дни менструаций на протяжении длительного времени не изменяется;
- декомпенсированную – нарастание интенсивности боли с каждым годом.



По интенсивности боли:

- легкую;
- умеренную;
- тяжелую;

По степени тяжести:

I степень – менструальная боль слабо выражена; очень редко нарушает повседневную активность, иногда требуется прием анальгетиков. Системные симптомы отсутствуют;

II степень – менструации умеренно болезненные, повседневная активность нарушена, анальгетики эффективно купируют боль. Имеются единичные системные симптомы;

III степень – наблюдаются выраженная боль, резкое нарушение активности, вегетативные симптомы (головная боль, слабость, тошнота, рвота, диарея и др.). Отмечается низкий эффект анальгетиков.

**МКБ-10**

Код	Диагноз	№ схемы лечения
N94.4	Первичная дисменорея	1
N94.5	Вторичная дисменорея	1
N94.6	Дисменорея неуточненная	1

**Диагностика**

**Физикальные методы исследования**

- Опрос – возраст больных (16-25 лет), появление дисменореи через 1,5-2 года после менархе; наличие сопутствующих вегетососудистых симптомов, сопровождающих дисменорею: тошноты, рвоты, диареи, потливости, головной боли, потери сознания; отсутствие анатомических изменений при гинекологическом обследовании; характерные конституциональные черты – астеническое телосложение, тенденция к снижению массы тела. Правильно собранный анамнез и сведения об истории развития заболевания играют важнейшую роль в диагностике дисменореи, выявлении причин болезненных менструаций.
- Общий осмотр.
- Глубокая пальпация живота.
- Осмотр наружных половых органов.
- Осмотр в зеркалах.
- Бимануальное гинекологическое обследование на наличие гинекологической патологии.

**Лабораторные методы исследования**

*Обязательные:*

- определение группы крови и резус-фактора;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимические показатели крови;

*При наличии показаний:*

- определение гормонального баланса.

**Инструментальные методы исследования**

*Обязательные:*

- УЗД – позволяет диагностировать наличие факторов, способствующих развитию дисменореи, таких как аденомиоз, в особенности его узловых формы, имеющие четкую эхоскопическую картину; а также пороки развития матки и влагалища.

*При наличии показаний:*

- гистероскопия – выявляется внутриматочная патология – внутренний эндометриоз тела матки, небольшие миоматозные узлы и т.д.;
- лапароскопия – проведенная в предменструальном периоде позволяет обнаруживать «малые» формы наружного эндометриоза. Только с помощью лапароскопии можно установить такие источники тазовой боли, как варикозное расширение вен органов малого таза и разрывы листков широких связок. Эта патология до внедрения лапароскопии не диагностировалась вообще;
- реоэнцефалография;
- электроэнцефалография.

**Консультации специалистов**

*При наличии показаний:*

- уролога;
- гастроэнтеролога;
- травматолога;
- психиатра;
- невролога.

**Дифференциальная диагностика**

**Эндометриоз.** При эндометриозе женщина отмечает постоянную ноющую боль внизу живота, усиливающуюся во время менструации. При первичной дисменорее боль возникает за несколько часов или в первые часы менструации. При эндометриозе она сохраняется в течение первых 2-3 сут менструации, в то время как при первичной дисменорее, как правило, стихает в первые 1-2 ч после начала менструальных выделений. При наружном эндометриозе наблюдаются болезненные ощущения ноющего характера, в отличие от схваткообразных при первичной дисменорее, часто распространяющиеся в область крестца и прямой кишки. Боль не сопровождается «вегетативной бурей» (рвотой, тошнотой, потливостью, диареей, мигренью). Для эндометриоза, в особенности внутреннего (аденомиоза), во время менструации характерно небольшое повышение температуры тела, ускорение СОЭ.

При гинекологическом обследовании у пациенток с эндометриозом обнаруживают значительные изменения, зависящие от локализации и распространенности эндометриоидных гетеротопий. Болезненность, неподвижность придатков и в особенности изменение их размеров (увеличение перед и во время менструации и уменьшение после нее) служат постоянным признаком эндометриоза придатков. Кроме болезненных менструаций, внутреннему эндометриозу тела матки (аденомиозу) присущи меноррагии, нередко сопровождающиеся анемизацией, а также значительное увеличение размеров матки во время менструации и уменьшение по ее окончании. Для аденомиоза характерно изменение формы и положения матки: тело матки приобретает шарообразную форму при диффузной форме аденомиоза и неправильную – при узловой. Кроме того, матка, как правило, отклонена к позвоночнику, и при выведении ее женщина ощущает болезненность. Однако зачастую сместить матку в правильное положение не удается вовсе.

Для правильной постановки диагноза при болезненных менструациях определенную роль играет возраст пациентки. Если первичная дисменорея наблюдается обычно у молодых женщин и девочек, то вторичная,



причиной которой может быть эндометриоз, чаще возникает у лиц в возрасте 30-40 лет. В анамнезе пациенток с вторичной дисменореей, обусловленной эндометриозом, как правило, есть ссылки на абORTы, роды, хирургические вмешательства на шейке матки, операции на матке и на ее придатках.

**Пороки развития матки.** Дисменорея встречается также у лиц с пороками развития матки, когда создается препятствие оттоку менструальной крови — дополнительный замкнутый рог матки, дополнительное замкнутое влагалище. Характерным симптомом дисменореи при пороках развития матки является нарастание болезненности менструаций с момента менархе. Наличие пороков развития матки и влагалища способствует ретроградному оттоку менструальной крови в брюшную полость и развитию эндометриоза. Именно поэтому пациенткам с дисменореей, которая возникает с началом менархе и носит прогрессирующий характер, показано своевременное обследование, выявление порока и оперативное лечение.

**Узловатая лейомиома матки.** Болезненные менструации, сопровождающиеся выраженной схваткообразной болью, наблюдаются у лиц при субмукозной миоме. Боль возникает при миоматозных узлах, которые рождаются, когда узел достигает внутреннего зева и сокращениями матки выталкивается через цервикальный канал. Диагноз ставят при гинекологическом обследовании.

**Внутриматочные контрацептивы (ВМК).** У женщин, применяющих ВМК, концентрация простагландинов значительно повышена и четко коррелирует с содержанием макрофагов в эндометрии. При ВМК, содержащих прогестерон, дисменорея не наблюдается, что обусловлено снижением сократительной активности матки под влиянием гормона желтого тела.

**Разрыв листка широкой связки.** Причиной боли во время менструации могут быть разрывы заднего листка широкой связки матки (синдром Аллена-Мастерса), варикозное расширение тазовых вен в собственной связке яичников. Лечение данной патологии — хирургическое (ушивание разрыва листка широкой связки). Эти разрывы возникают при травматических родах: крупный плод, стремительные роды, наложение акушерских щипцов. Возникновение данной патологии возможно и при грубом расширении цервикального канала во время выполнения артифициального абORTа.

**Варикоз вен органов малого таза.** Варикозное расширение тазовых вен, часто резко выраженное, мало изучено. Причиной могут быть воспалительные и спаечные процессы, беременность, усиливающееся кровообращение в органах малого таза, сексуальная неудовлетворенность. Возможно, этот процесс имеет системный характер, поскольку у женщин с расширением вен малого таза нередко наблюдается расширение геморроидальных вен и вен нижних конечностей.

### Лечение

Лечение при дисменорее направлено на устранение болевого синдрома, нормализацию деятельности вегетативной нервной системы, устранение причин выявленной органической патологии. На фоне приема высокоселективного прогестина — гестодена — значительно уменьшается или купируется уже в течение первого или второго месяца основной симптом дисменореи — боль (таблица).

Таблица. Лечение дисменореи

Препарат	Доза, кратность введения	Способ введения
<b>Схема 1</b>		
Однофазный комбинированный оральные контрацептив гестоден	Циклический режим по схеме	Внутрь
Мелоксикам (Мовалис)	7,5 мг/сут при необходимости дозу можно увеличить до 15 мг/сут	Внутрь или ректально
Витамин Е	300 мг/сут в течение первых 3 дней болезненных менструаций	Внутрь

Гестоден не вызывает метаболических эффектов, т.е. не влияет на массу тела, артериальное давление, уровень глюкозы в крови. Именно поэтому он хорошо переносится, и его можно назначать подросткам, женщинам, страдающим нетяжелыми формами сахарного диабета.

Дополнительные методы лечения — электрофорез новокаина на область солнечного сплетения (8-10 процедур через день в течение МЦ). Вспомогательным средством является применение тепла (38-40 °С) на низ живота на ночь за 3-4 дня до менструации, что способствует уменьшению спастических сокращений гладкой мускулатуры.

При дисменорее наиболее благоприятные результаты обеспечивает иглорефлексотерапия. Процедуры проводят сначала в течение всего МЦ (1 курс), затем только во второй его фазе (2-3 курса). Выбирают общие транквилизирующие точки E36, Pp6, MC6, Gi4 и местные — 14; P12; 13; 14; 15, используя второй вид тормозного метода.

### Психотерапия

В начале лечения рекомендуются препараты со слабыми транквилизаторами (валерьяна, реланиум, триоксазин), которые назначают на ночь во второй фазе МЦ.

### Критерии эффективности

Отсутствие клинических симптомов заболевания.

### Профилактика

Организация правильного режима труда, отдыха, занятий; необходимо избегать дополнительных нагрузок во второй фазе МЦ и во время менструаций. Широкая пропаганда разных видов спорта, способствующих гармоничному физическому развитию.

### Прогноз

В случае первичной дисменореи прогноз благоприятный, при вторичной — зависит от тяжести заболевания, симптомом которого является дисменорея.



## Применение аналогов инсулина при пероральной сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа

Пациентам с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, получающим пероральные сахароснижающие препараты, и с недостаточным гликемическим контролем, как правило, дополнительно назначают инсулин. Однако у многих больных добавление традиционных инсулинов не приводит к достижению целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA1c).

### Методы и ход исследования

В многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое испытание, проходившее с 1.11.2004 по 31.07.2006 г. в 58 центрах Ирландии и Великобритании, вошли пациенты в возрасте 18 лет и старше, страдающие СД 2-го типа в течение не менее 12 мес и не принимающие инсулин. У всех участников был неоптимальный гликемический контроль (уровень HbA1c 7,0-10,0%), несмотря на прием максимально переносимых доз метформина и/или производных сульфонилмочевины в течение предыдущих 4 мес. Пациенты должны были иметь индекс массы тела (ИМТ) не более 40,0. Из исследования исключались больные, которые получали тиазолидиндионы или тройную пероральную терапию в течение предшествующих 6 мес; с угрожающей зрению ретинопатией; уровнем креатинина  $\geq 130$  мкмоль/л; нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда за последние 6 мес или сердечной недостаточностью III-IV класса по классификации New York Heart Association (NYHA); поражением печени или повышением уровня трансаминаз в 2 раза и более; не распознающие симптомы гипогликемии или имеющие повторные эпизоды тяжелой гипогликемии; с неконтролируемой артериальной гипертензией; беременные.

В первую группу входили 235 пациентов, получавшие бифазный инсулин аспарт 30 дважды в сутки; во вторую — 239 больных, трехкратно применявшие прандиальный инсулин аспарт непосредственно перед приемом пищи; в третью — 234 участника, которым назначали однократно на ночь (или двукратно при необходимости) базальный инсулин детемир. Стартовые дозы инсулинов рассчитывались по специальным формулам.

Перед каждым контрольным визитом пациенты самостоятельно трижды определяли уровень гликемии в капиллярной крови, на основании чего с учетом случаев гипогликемии проводилась коррекция доз аналога инсулина. Целевыми уровнями считались: гликемия перед приемом пищи — 4,0-5,5 ммоль/л, через 2 ч после еды — 5,0-7,0 ммоль/л. Дополнительную утреннюю дозу базального инсулина назначали в случае целевых значений гликемии перед завтраком и когда ночная гипогликемия не позволяла увеличить дозу детемира, принимаемую перед сном.

Гипогликемия по степени тяжести разделялась на три степени:

- легкая — наличие клинических симптомов, уровень глюкозы в капиллярной крови не менее 3,1 ммоль/л;
- среднетяжелая — уровень гликемии  $< 3,1$  ммоль/л;
- тяжелая — необходимость посторонней помощи.

Первичной конечной точкой испытания был уровень HbA1c через 1 год наблюдения. Основными вторичными исходами служили удельный вес пациентов с уровнем HbA1c  $\leq 6,5\%$  и с уровнем HbA1c  $\leq 6,5\%$  без эпизодов гипогликемии II-III степени на 48-52 нед испытания; частота гипогликемии; увеличение массы тела; число пациентов с недопустимой гипергликемией (HbA1c  $> 10,0\%$  или  $\geq 8,0\%$

при двух последовательных определениях); отношение альбумин/креатинин; качество жизни по вопроснику.

### Результаты

Возраст участников составлял  $61,7 \pm 9,8$  года; длительность СД — в среднем 9 лет. Большинство пациентов были белой расы (92,2%) и имели избыточную массу тела (ИМТ= $29,8 \pm 4,6$ ). В группе базального инсулина дополнительная утренняя инъекция потребовалась 33,8% больных. Число лиц, имевших недопустимую гликемию и нуждающихся во втором типе инсулина за время испытания, составило в группе бифазного инсулина 8,9%, в группе прандиального — 4,2%, в группе базального — 17,9% ( $p < 0,001$  для всех сравнений).

Максимальная редукция уровня HbA1c во всех группах была достигнута через 24 нед, который в дальнейшем оставался стабильным. В сравнении с исходным к 52-й неделе уровень HbA1c снизился на 1,3% в группе бифазного, на 1,4% в группе прандиального и на 0,8% в группе базального инсулина, достигнув 7,3; 7,2 и 7,6% соответственно ( $p = 0,08$  для сравнения первых двух групп;  $p < 0,001$  для сравнения третьей группы с первой и второй).

Удельный вес пациентов с уровнем HbA1c  $\leq 6,5\%$  через год испытания составил 17% в группе бифазного, 23,9% в группе прандиального ( $p = 0,08$ ) и 8,1% в группе базального инсулина ( $p = 0,001$  в сравнении с первой группой;  $p < 0,001$  в сравнении со второй группой). Сходная картина отмечена и для уровней HbA1c  $\leq 7,0\%$ : 41,7, 48,7 и 27,8% ( $p < 0,001$  для сравнений между третьей группой с первой и второй).

Доля больных без гипогликемии с уровнем HbA1c  $\leq 6,5\%$  на 48-52-й неделе была выше в группе базального инсулина (78,9%) в сравнении с 52,5% в группе бифазного ( $p = 0,001$ ) и 43,9% в группе прандиального ( $p = 0,001$ ). Соответственно число гипогликемических событий на одного пациента в год составило 2,3; 5,7 и 12.

Частота побочных явлений между группами не различалась. Однако в группах бифазного и прандиального инсулинов наблюдалась большая тенденция к увеличению массы тела, чем в группе базального инсулина: 4,7; 5,7 и 1,9 кг соответственно.

### Выводы

Первый год испытания показал, что дополнение трех режимов аналогов инсулина к терапии метформином и сульфонилмочевинной приводило к клинически выраженному и устойчивому снижению уровня HbA1c. Вместе с тем целевые уровни HbA1c были достигнуты у меньшинства участников:  $\leq 6,5\%$  у 16% популяции,  $\leq 7\%$  — у 39% пациентов.

Применение бифазного и прандиального инсулинов по сравнению с базальным в целом сопровождалось большим снижением уровня HbA1c. Однако таких различий не было получено в подгруппе участников с исходным уровнем HbA1c  $\leq 8,5\%$ .

Снижение уровня гликемии приводило к повышению риска гипогликемии и увеличению массы тела чаще в группе бифазного и особенно прандиального инсулинов.

Таким образом, большинство пациентов для достижения оптимального контроля гликемии, вероятно, нуждаются более чем в одном типе инсулина. Эффективность комбинированных режимов инсулинотерапии будет оценена в течение следующих двух лет исследования.

*Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J. et al. for the 4-T Study Group. Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes. N. Engl. J. Med. October 25, 2007; 357: 1716-30*



# Современные представления о диагностике и лечении метаболического синдрома

**В.Б. Мычка**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник  
Российского кардиологического научного центра НИИ кардиологии



**М**етаболический синдром (МС) в последние годы привлекает пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Эксперты ВОЗ (2005) определяют МС как новую пандемию XXI века, охватывающую экономически развитые страны, которая может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространенность МС в два раза выше, чем сахарного диабета (СД), и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов ее роста на 50%. Это обусловлено в первую очередь широким распространением данного симптомокомплекса в популяции – до 20%.

Актуальность проблемы заключается в том, что наличие центрального типа ожирения, одной из основных составляющих МС, значительно увеличивает риск развития следующих сердечно-сосудистых (СС) осложнений: ишемической болезни сердца (ИБС) – в 2-4 раза, инфаркта миокарда (ИМ) – в 6-10, мозгового инсульта – в 4-7 раз. Смертность при этом возрастает в 2,3 раза.

Основанием для выделения МС послужили исследования, выявившие наличие патогенетической связи между возникновением центрального ожирения, эссенциальной гипертензии, инсулинорезистентности (ИР) и нарушениями липидного обмена. Еще в начале прошлого столетия Г.Ф. Ланг (1922), А.Л. Мясников (1926) обратили внимание, что у лиц с абдоминальным типом ожирения чаще встречаются ИБС, артериальная гипертензия (АГ), СД, и такие люди чаще умирают от ИМ. В 1988 г. G. Reaven высказал предположение об участии ИР и гиперинсулинемии (ГИ) в патогенезе АГ, СД 2-го типа и ИБС, а также предложил термин «синдром X», или метаболический синдром, который включал ГИ, нарушение толерантности к глюкозе, ИР, повышение содержания в крови холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), АГ. В 1989 г. N.M. Kaplan ввел термин «смертельный квартет», или синдром ИР, и объединил в его составе андроидное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, ГИ, АГ.

В настоящее время выделены основные факторы, влияющие на развитие МС: генетическая предрасположенность, переизбыток, гиподинамия и АГ. Генетическая предрасположенность связана прежде всего с повышенной ИР, т.е. со снижением реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации,

что приводит к хронической компенсаторной ГИ. Эта наследственная особенность в комплексе с избыточным потреблением пищи и низким уровнем физической активности со временем способствует развитию ожирения. АГ сама по себе может привести к формированию ИР и даже к возникновению СД 2-го типа. По данным наших исследований, среди 1600 пациентов с МС у 17% из них выявлена наследственная предрасположенность к СД, у 72% – к ожирению и у 78% – к АГ. Поскольку именно нарушения углеводного и липидного обмена являются причинами развития последующих осложнений у больных МС, нами были выделены основные неблагоприятные пищевые привычки у данного контингента (табл. 1).

**Таблица 1. Распространенность неблагоприятных пищевых привычек у пациентов с МС**

Пищевые привычки	Частота встречаемости, %
Использование животных жиров и сливочного масла для приготовления пищи	82
Употребление сливочного масла в бутербродах	60
Еда в промежутках между основными приемами пищи	57
Прием пищи «за компанию»	57
Непринятие во внимание калорийности покупаемых готовых продуктов	71

До настоящего времени нет единого мнения о первичности ожирения и ИР в патогенезе МС, поскольку оба эти процесса тесно взаимосвязаны. Предполагается, что центральный тип ожирения является причиной ИР, ГИ и других метаболических нарушений. Современные научные представления о роли висцерального жира позволяют рассматривать его как отдельный эндокринный орган, обладающий способностью продуцировать различные гормоны и биологически активные вещества. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют непосредственно в воротную вену печени свободные жирные кислоты (СЖК), которые начинают конкурировать с глюкозой за преимущество вхождения в клетки. В результате повышается уровень глюкозы в крови и, как следствие, усиливается продукция инсулина поджелудочной железой, что приводит к ГИ и относительной ИР. Кроме того, СЖК способствуют нарушению липидного обмена, повышая уровень ЛПНП. При



этом висцеральная жировая ткань может быть причиной развития АГ вследствие выработки ею СЖК, ангиотензина II (АТII) и лептина. Лептин регулирует чувство насыщения на уровне дугообразного ядра гипоталамуса. У больных с избыточной массой тела концентрация лептина повышена, хотя чувство насыщения при этом отсутствует, что, вероятно, обусловлено развившейся к нему резистентностью. Поступая в гипоталамус в большом количестве, лептин увеличивает активность симпатической нервной системы (СНС), в результате чего возрастает частота сердечных сокращений, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и артериальное давление (АД). Кроме того, повышенная концентрация лептина приводит к нарушениям в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которые сопровождаются увеличением выработки адренокортикотропного гормона, кортизола и альдостерона, в результате чего развивается АГ. Аналогичным действием на СНС обладает и инсулин, что также приводит к повышению АД. GI обуславливает повышенную реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах почек, гиперволемию, что является еще одним из механизмов развития АГ. В условиях ИР страдает эндотелий сосудов, так как при этом происходит повышение выработки вазоконстрикторных биологически активных веществ (эндотелина, тромбоспандина А<sub>2</sub>) и снижение секреции таких мощных вазодилаторов, как простаглицлин и оксид азота.

Кроме того, существует ряд исследований, выявивших развитие МС на фоне длительного течения эссенциальной АГ, при которой вследствие хронического спазма сосудов значительно снижается периферический кровоток, повышается ОПСС. Недостаточная утилизация триглицеридов (ТГ) в периферических тканях постепенно приводит к повышению уровня глюкозы и атерогенных фракций липопротеидов, в результате чего происходит избыточная стимуляция, а затем истощение секреторного аппарата β-клеток поджелудочной железы. Образуется порочный круг. Постоянная GI в конечном итоге приводит к развитию нарушения толерантности к глюкозе.

В последние годы ряд исследователей дополнили понятие МС такими новыми характеристиками, как гиперурикемия, гипертрофия левого желудочка, гиперфибриногенемия и т.д.

В 2007 г. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) определило МС как состояние, которое характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и GI, возникающими на этом фоне нарушениями углеводного, липидного, пуринового обмена и развитием АГ.

Существуют определенные диагностические критерии МС. Основной признак – это наличие центрального (абдоминального) типа ожирения в случае, если окружность талии превышает 80 см у женщин и 94 см у мужчин. Дополнительными критериями МС являются следующие:

- наличие АГ (АД >140/90 мм рт. ст.);
- повышение уровня ТГ >1,7 ммоль/л;
- снижение уровня ЛПВП (у мужчин <1,0 ммоль/л; у женщин <1,2 ммоль/л);
- повышение уровня ЛПНП >3,0 ммоль/л;

- наличие гипергликемии натощак (уровень глюкозы ≥ 6,1 ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в плазме крови через два часа после нагрузочной пробы в пределах 7,8–11,1 ммоль/л).

Сочетание у пациента центрального типа ожирения и двух любых дополнительных критериев является основанием постановки диагноза «метаболический синдром». Наличие СД не является диагностическим критерием, поскольку МС в отличие от СД – обратимое состояние, а своевременное и грамотное лечение позволяет добиться исчезновения или уменьшения выраженности основных его проявлений.

Диагноз «метаболический синдром» в МКБ-10 (ВОЗ, 1998) отсутствует. В рубрике имеется лишь эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь) – код I10 и ожирение – код E66.9. В диагнозе может быть двойная кодировка (I10 и E66.9); в зависимости от превалирования клинических признаков тот или иной код ставится на первое место. В диагностических заключениях описываются все составляющие данного симптомокомплекса. Так как повышение АД при МС является следствием абдоминального ожирения, ИР и GI, в наших рекомендациях (ВНОК, 2004) было предложено выделить новую форму симптоматической АГ, которая у пациентов с МС носит вторичный характер. Клинический диагноз у таких больных может выглядеть следующим образом: «Ожирение III ст. Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе. Гиперурикемия. Артериальная гипертензия I степени, риск 3 (высокий)».

С учетом патогенетических механизмов развития МС основные цели лечения данной патологии будут следующими:

- снижение массы тела;
- достижение адекватного метаболического контроля;
- достижение оптимального уровня АД;
- предупреждение отдаленных осложнений со стороны СС системы.

На основании данных трех российских исследований, эффективность немедикаментозного снижения массы тела и, как следствие, показателей системного АД представлена в таблице 2 (И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, 2004–2006).

Таблица 2. Влияние снижения массы тела на уровень АД

Исследование	Снижение		
	массы тела, кг	систолического АД, мм рт. ст.	диастолического АД, мм рт. ст.
«ЭКО», n=1600	3	9	8
«Минотавр», n=700	3	13	8
«Апрель», n=400	4	7	6

Таким образом, уменьшение массы тела неизбежно приводит к снижению уровня АД.

В следующем исследовании для воздействия на ИР у больных с МС применяли метформин (пероральное гипогликемизирующее средство, производное бигуанида). На фоне повышения чувствительности к инсулину наблюдали уменьшение массы тела (в среднем на 6%), уровня общего ХС, ЛПНП, тощаковой и постпрандиальной глюкозы, а также показателей систолического и диастолического АД соответственно на 8 и 4 мм рт. ст.



С учетом особенностей патогенетических механизмов оптимальный гипотензивный препарат, назначаемый пациентам с МС, должен обладать следующими характеристиками:

- высокой гипотензивной активностью;
- метаболической нейтральностью;
- выраженными органопротективными свойствами.

На сегодняшний день, согласно рекомендациям ВНОК (2004), Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ (2003, 2007), препаратами выбора для лечения АГ у пациентов с СД и МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов АП II (АРАП II). Данные рекомендации основаны на комплексе эффектов, которыми обладают эти лекарственные средства: снижением ИР, улучшением углеводного, липидного обмена, функции эндотелия, микроциркуляции головного мозга, а также кардио- и нефропротективным действиями. Поскольку ИАПФ и АРАП II оказывают выраженный ангиопротекторный эффект, улучшают функцию почек, это обуславливает необходимость их назначения в малых дозах пациентам с МС даже без выраженной АГ (схема 1).

**Схема 1. Механизм действия ИАПФ и АРАП II на углеводный и липидный обмен**

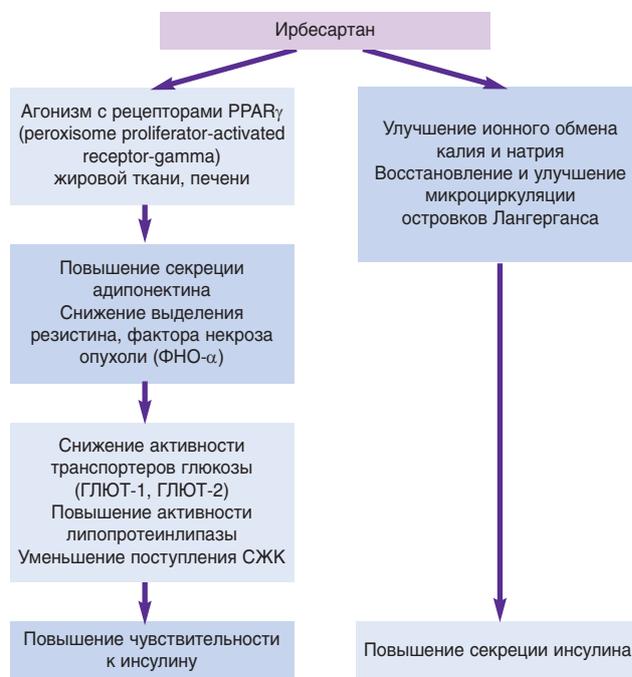


В результате проводимой монотерапии представителем класса ИАПФ – периндоприлом (4-8 мг/сут) – у больных с МС в течение 6 мес мы наблюдали достоверное снижение средних показателей АД, уровня постпрандиального инсулина, тощачковой и постпрандиальной глюкозы при одновременном увеличении суточного индекса АД, концентрации ЛПВП, чувствительности к инсулину. Отмечено существенное уменьшение гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и показателей его геометрии. Так, число пациентов с концентрической и эксцентрической геометрией ЛЖ после применения периндоприла значительно уменьшилось, в результате чего число лиц с нормальной геометрией после проведенного лечения

возросло с исходного 31 до 53%. Также было отмечено улучшение перфузии головного мозга в среднем на 10% преимущественно в затылочно-теменной, теменной, височно-теменной и лобно-теменной области.

При изучении воздействия ирбесартана (блокатора рецепторов АП II) в течение 6 мес применения, кроме гипотензивного, выявлено ряд других метаболических эффектов. Поскольку препараты этой группы обладают способностью взаимодействовать с рецепторами адипоцитов висцеральной жировой ткани, одним из дополнительных эффектов приема ирбесартана было снижение уровня глюкозы в крови, более выраженное у больных СД, чем у пациентов с АГ и МС. В то же время повышение чувствительности к инсулину на фоне приема этого препарата у лиц с СД практически не отмечалось, а у пациентов с АГ и МС было существенно выраженным. Влияние ирбесартана на выработку инсулина показало значительное улучшение 1-й и 2-й фаз его секреции у пациентов с АГ и МС, в то время как у больных СД отмечено преимущественно улучшение 2-й фазы. Изменение показателей липидного обмена на фоне приема ирбесартана проявилось в снижении уровня общего ХС, ТГ и ЛПНП у пациентов с СД, МС и АГ. Повышение уровня ЛПВП в большей степени было выражено у больных с СД и МС, чем у пациентов с АГ. Снижение массы тела по сравнению с исходными величинами при приеме данного препарата у лиц с МС и СД было достоверным и более выраженным, чем у больных АГ. Более важным показателем являлось существенное уменьшение окружности талии у всех пациентов с АГ, СД, МС, что свидетельствовало о перераспределении жировой ткани (схема 2).

**Схема 2. Механизм влияния ирбесартана на секрецию инсулина**



В многочисленных исследованиях доказана высокая эффективность и абсолютная безопасность применения блокаторов кальциевых каналов при лечении АГ у пациентов с МС и СД. Эти препараты являются метаболически нейтральными, улучшают функцию эндотелия, снижают риск возникновения СС осложнений.



Несмотря на патогенетически обоснованное применение  $\beta$ -адреноблокаторов с целью снижения тонуса СНС у пациентов с АГ, МС и СД, в больших терапевтических дозах эти препараты утрачивают свою селективность и оказывают ряд негативных метаболических эффектов. Наиболее выражены из них гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемическая кома, маскировка симптомов гипогликемии, пролонгация гипогликемических состояний, ухудшение липидного обмена, повышение атерогенности (И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, 2004).

В последних Европейских рекомендациях United Kingdom Prospective Diabetes Study, в седьмом отчете Объединенного национального комитета США (JNS 7) говорится, что лечение АГ у больных СД желательно проводить без  $\beta$ -адреноблокаторов. Если все же возникает необходимость их применения, то следует назначать только высокоселективные, метаболически нейтральные препараты, такие как атенолол, метопролол и бисопролол. Поскольку эти лекарственные средства снижают риск развития микро- и макрососудистых осложнений, обладают кардиопротективным действием, их назначение показано для больных МС и СД (И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, 2004). Наши результаты 16-недельного применения бисопролола у пациентов с МС, АГ и СД свидетельствуют, что препарат не оказывает влияния как на углеводный, так и на липидный обмен, что подтверждено и рядом зарубежных исследований. Кроме того, прием бисопролола не ухудшал перфузию головного мозга, хотя этот эффект свойственен препаратам данного ряда.

Доказано, что необходимой частью комплексного лечения пациентов с АГ являются диуретики. Однако практически все известные классы мочегонных препаратов негативно влияют на углеводный и липидный обмен (табл. 3), что ограничивает их применение у пациентов с СД и МС.

**Таблица 3. Основные нежелательные метаболические эффекты диуретиков**

Основные классы диуретиков	Влияние на метаболический обмен
Тиазидовые	Ухудшают углеводный и липидный обмен
Тиазидоподобные (хлорталидон)	Ухудшают липидный обмен, нарушают толерантность к глюкозе, вызывают некетонемическую гипертоническую кому
Петлевые	Нарушают толерантность к глюкозе, вызывают глюкозурию, некетонемическую кому, ухудшают липидный обмен
Калийсберегающие	Вызывают гиперкалиемию

На сегодняшний день единственным метаболически нейтральным диуретиком является индапамид, по фармакологическим свойствам близкий к тиазидным диуретикам. Результаты проведенного нами исследования по программе «МИНОТАВР» полностью подтвердили данные о метаболической нейтральности индапамида, а исследование NESTOR (2002) показало, что он обладает также кардио- и нефропротективными действиями. Через 12 нед исследования 37% пациентов с нарушением углеводного обмена достигли целевого уровня глюкозы. При этом было зафиксировано снижение массы тела обследуемых в среднем на 3 кг. После этого наблюдение продолжали еще в течение 9 мес, и к концу года от момента начала лечения целевой уровень глюкозы был достигнут уже у 62% пациентов. При этом дальнейшее снижение массы тела не наблюдалось. Через 12 мес применения

данного препарата было отмечено достоверное улучшение показателей липидного обмена: снижение уровня общего ХС, ЛПНП и ТГ. Данный эффект может быть обусловлен дополнительным свойством индапамида – вазодилатирующим, вследствие чего снижается ОПСС и улучшается доставка и утилизация глюкозы, что, в свою очередь, приводит к оптимизации углеводного и липидного обмена.

Нами представлены следующие рациональные комбинации лекарственных средств для лечения больных МС, в основе которых лежит воздействие на различные звенья патогенеза данной патологии:

- ИАПФ и антагонист кальция (АК);
- ИАПФ и диуретик;
- АРАТII и АК;
- АРАТII и диуретик;
- $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы;
- АК дигидропиридинового ряда и  $\beta$ -адреноблокатор.

При этом выраженный положительный эффект достигается путем потенцирования гипотензивного действия данных препаратов, а не за счет механического сложения (суммирования).

При комбинированном лечении пациентов ИАПФ и АК в 80% случаев достигается уровень целевого АД. По данным многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), сочетание периндоприла и амлодипина в качестве терапии АГ достоверно снижало число новых случаев СД на 30%. Также заслуживает внимания еще одна комбинация – ИАПФ и диуретиков. К сожалению, при лечении пациентов с АГ не всегда можно ограничиться индапамидом, иногда требуется более мощный диуретик – гипотиазид или фуросемид. Для снижения проявлений побочных эффектов этих препаратов целесообразно в дополнение к ним назначать ИАПФ или АРАТII. Наиболее удачной, по результатам наших исследований, является фиксированная комбинация периндоприла и индапамида (нолипрел), на фоне применения которой получены достоверные результаты повышения чувствительности к инсулину, снижения уровней тощаковой и постпрандиальной глюкозы, улучшения показателей липидного обмена, перфузии головного мозга.

Результаты крупнейшего многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с назначением фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у больных СД 2-го типа (ADVANCE) показали, что ежедневное применение этих препаратов приводит к снижению:

- общей смертности на 14%;
- смертности от СС заболеваний на 18%;
- основных сосудистых осложнений на 9%;
- общих СС событий на 14%;
- почечных осложнений на 21%.

Таким образом, нами представлены основные особенности лечения пациентов с МС. При наличии ожирения лечебная тактика в первую очередь должна быть направлена на уменьшение массы тела, в результате чего снижаются АД и ИР. Назначение метформина и, следовательно, влияние на ИР в итоге приводит к уменьшению массы тела и снижению уровня АД. Комбинированная терапия АГ препаратами, понижающими активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и диуретиками приводила к повышению чувствительности к инсулину и снижению массы тела.



# Лимфома молочной железы

А.И. Бабик, к.м.н., клиника «Исида», г. Киев

Е.А. Каледина, медицинский центр «Мать и дитя», г. Луганск

**Н**еходжкинские лимфомы или лимфосаркомы (НХЛ) развиваются из лимфоидной ткани, представленной в лимфатических узлах, селезенке, вилочковой железе, аденоидах, миндалинах, костном мозге и желудочно-кишечном тракте. НХЛ развиваются из В- и Т-лимфоцитов, при этом В-клеточные лимфомы встречаются чаще (85%) по сравнению с Т-клеточными (15%).

## Классификация НХЛ

Клиницистами наиболее часто используется Европейско-Американская классификация, разработанная экспертами ВОЗ. Согласно этой классификации, НХЛ подразделяют в зависимости от их клеточной принадлежности, которая верифицируется после пункции костного мозга.

### В-клеточные лимфомы

*Диффузная В-крупноклеточная лимфома* составляет 31% от общего числа лимфом. Она возникает наиболее часто у лиц в возрасте старше 60 лет и отличается быстрым ростом. При этом 40-50% больных удается полностью излечить.

*Фолликулярная лимфома.* Составляет 22% от общего числа НХЛ. Этот вид лимфомы диагностируется обычно у больных примерно в 60-летнем возрасте и характеризуется медленным ростом. Длительная (5-летняя) их выживаемость колеблется в пределах 60-70%. Со временем фолликулярная лимфома может превратиться в быстрорастущую диффузную лимфому.

*Хронический лимфоцитарный лейкоз, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома.* На эти родственные заболевания приходится 7% от общего количества лимфом. Они отличаются медленным ростом, но плохо поддаются лечению. Иногда возможно их превращение в быстрорастущие лимфомы. Пациенты с этой патологией могут жить в течение 10 лет.

*Лимфома из клеток мантийной зоны (6%)* чаще поражает мужчин, приблизительно в возрасте 63 лет. Этот тип лимфомы хотя и растет не очень быстро, однако лишь 20% больных живут 5 лет.

*Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома)* встречается у 8% больных, средний возраст которых — около 60 лет. Часто выявляется в желудке, отличается медленным местным ростом. Хорошо излечивается на ранних стадиях.

*Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны* (частота встречаемости 2%). Характеризуется медленным ростом. Многие пациенты с ранними стадиями заболевания могут быть полностью излечены.

*Селезеночная В-клеточная лимфома маргинальной зоны* встречается у пожилых больных, чаще мужского пола. Нередко лечение не назначают до появления выраженных симптомов в результате увеличения селезенки.

*Первичная медиастинальная В-клеточная лимфома* (частота встречаемости 2%) возникает в средостении преимущественно у женщин в возрасте 30-40 лет и характеризуется быстрым ростом. 50% больных могут быть излечены.

*Лимфома Беркитта и беркиттоподобная лимфома* (частота встречаемости 2%) возникает в 90% случаев у мужчин в возрасте около 30 лет. Отличается быстрым ростом. При интенсивной химиотерапии 50% больных могут быть полностью излечены.

*Лимфоплазмочитарная лимфома* (макроглобулинемия Вальденстрема) составляет 1% от общего числа НХЛ. Заболевание отличается медленным течением, но полностью его излечить нельзя. Тем не менее большинство пациентов живут более 5 лет.

*Волосатоклеточный лейкоз* относится к очень редким заболеваниям и выявляется у пожилых людей. Характеризуется медленным ростом. Некоторые больные не нуждаются в лечении.

*Первичная лимфома центральной нервной системы* (ЦНС) может поражать как головной, так и спинной мозг. Ранее эта опухоль считалась очень редкой, однако в настоящее время она выявляется чаще у больных СПИДом; 30% больных живут 5 и более лет.

### Т-клеточные лимфомы

*Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников (2%).* Это заболевание можно рассматривать как лимфому или лейкоз. Различие зависит от количества опухолевых клеток в костном мозге — при выявлении менее 25% опухолевых клеток ставится диагноз лимфомы, а более 25% — лейкоза. 75% больных составляют мужчины. Средний возраст пациентов — 25 лет.

*Периферические Т-клеточные лимфомы (7%)* подразделяются на следующие виды:

- *кожная лимфома* (грибовидный микоз, синдром Сезари) составляет менее 1% среди всех лимфом и выявляется в возрасте 50-60 лет. Выживаемость больных в течение 5 лет колеблется от 5 до 58% в зависимости от скорости роста опухоли;
- *ангиоиммунобластная лимфома* характеризуется быстрым ростом и неблагоприятным прогнозом;
- *экстранодальная (назальная) лимфома* из естественных киллеров встречается во всех возрастных группах. Исход заболевания зависит от степени распространения опухолевого процесса;
- *лимфома с энтеропатией* возникает у людей, чувствительных к клейковине — белку пшеничной муки. Прогноз заболевания неблагоприятный;
- *панникулитоподобная лимфома* подкожной клетчатки вначале растет медленно, однако со временем может стать быстрорастущей опухолью. Химиотерапия дает лишь частичный эффект;
- *анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/0-клеточная* (частота встречаемости 2%) чаще возникает у молодых людей. Химиотерапия эффективна у многих больных.

Вариабельность клинического течения легла в основу классификации НХЛ в зависимости от прогноза, основанного на сведениях о пятилетней выживаемости (табл. 1).



Таблица 1. Деление НХЛ в зависимости от пятилетней выживаемости (И.В. Поддубная и соавт., 2006)

Индолентные (>50%)	Агрессивные (30-50%)	Высокоагрессивные (<30%)
<b>В-клеточные:</b> ХЛЛ/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома Волосатоклеточный лейкоз Лимфомы маргинальной зоны: • маргинальной зоны селезенки; • экстранодальные (MALT); • нодальные; • фолликулярные лимфомы (I-II тип)	<b>В-клеточные:</b> Фолликулярная лимфома (III тип) Диффузная В-крупноклеточная лимфома Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома Беркиттоподобные лимфомы Плазмоцитомы/миелома	<b>Т- и В-лимфобластная лимфома/лейкемия из клеток-предшественников</b>  <b>В-клеточные:</b> Лимфома зоны мантии Лимфома Беркитта
<b>Т-клеточные:</b> Грибовидный микоз Ангиоиммунобластная		<b>Т-клеточные:</b> Т-лимфома/лейкемия взрослых Периферические Т-клеточные лимфомы Тонкокишечная Т-клеточная лимфома
<b>В-, Т-, О-фенотип:</b> Анапластическая крупноклеточная лимфома		

Клинические стадии НХЛ определяются в соответствии с **классификацией Ann Arbor**, предложенной для болезни Ходжкина:

*I стадия* – поражение одной группы лимфоузлов или одного нелимфоидного органа;

*II стадия* – поражение двух или более групп лимфоузлов или нелимфоидных органов по одну сторону диафрагмы;

*III стадия* – поражение нескольких областей лимфоузлов или нелимфоидных органов по обе стороны диафрагмы;

*IV стадия* – диффузное или диссеминированное поражение более чем одного нелимфоидного органа с сопутствующим поражением лимфоузлов или без него. Поражение костного мозга всегда расценивается как IV стадия.

Национальный институт рака (США) для стадирования распространенности процесса при НХЛ использует модифицированную систему Ann Arbor. Для **НХЛ низкой степени** злокачественности эта модифицированная схема выглядит следующим образом:

*I стадия* – локальное заболевание, что приблизительно соответствует I и II стадиям системы Ann Arbor;

*II стадия* – диссеминированное заболевание, соответствующее III и IV стадиям классификации Ann Arbor.

По модифицированной схеме стадирования Национального института рака лимфомы **промежуточной и высокой степени** злокачественности имеют три стадии:

*I стадия* – локальное поражение лимфоузлов или нелимфоидных органов, что приблизительно эквивалентно I стадии по схеме Ann Arbor;

*II стадия* – поражение двух или более областей лимфоузлов или локальное поражение нелимфоидного органа и дренирующих его лимфоузлов при отсутствии каждого из перечисленных признаков – статус по шкале

Карнофски <70; наличие В-симптомов; любых опухолей >10 см в диаметре; уровень сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) >500 МЕ; три и более участков заболевания, расположенных вне лимфатических узлов;

*III стадия* – II стадия плюс любой из неблагоприятных прогностических признаков, упомянутых выше.

Для прогнозирования скорости роста опухоли и эффективности лечения разработан международный прогностический индекс (МПИ), который учитывает следующие факторы: возраст больного, стадию заболевания, поражение не только лимфатических узлов, но и других органов, общее состояние пациента, уровень ЛДГ в сыворотке крови.

Благоприятными прогностическими факторами являются возраст пациенток моложе 60 лет, стадии I и II, отсутствие поражения органов, хорошее общее состояние, нормальный уровень ЛДГ.

К неблагоприятным прогностическим факторам относят возраст пациенток старше 60 лет, стадии III и IV, поражение лимфатических узлов и органов, неудовлетворительное общее состояние и повышение уровня ЛДГ.

На основании количества имеющихся неблагоприятных факторов прогноза выделяют четыре степени риска раннего прогрессирования болезни:

- низкая степень определяется отсутствием неблагоприятных факторов или наличием лишь одного;
- низкая/промежуточная – характеризуется наличием двух признаков;
- промежуточная/высокая – включает наличие трех факторов;
- высокая – наличие четырех факторов.

Достаточно редким заболеванием является НХЛ молочной железы (МЖ). Ее частота составляет 0,05-0,53% всех злокачественных заболеваний МЖ и всего 2,25% всех экстранодальных злокачественных лимфом (S. Yoshida et al., 2005). По данным M. Topalovski et al. (1999), частота первичной НХЛ МЖ составляет 1,7-2,2% среди экстранодальных и 0,38-0,7% среди всех форм НХЛ. Среди всех опухолей МЖ частота НХЛ не превышает 1%. Всего в мировой литературе ежегодно описывается от 90 до 700 новых случаев НХЛ МЖ, среди которых преобладают В-клеточные формы: диффузная В-крупноклеточная, фолликулярная, лимфоплазмоцитарная, лимфома из клеток мантийной зоны, лимфома Беркитта и беркиттоподобная лимфома. Чаше всего (в 46-71% случаев всех первичных НХЛ МЖ) встречается диффузная В-крупноклеточная лимфома. Любопытно данные японских исследователей S. Yoshida и соавт. по возрастной градации пациенток. Авторы выделяют две так называемые «пиковые» группы. У женщин в возрасте 30-35 лет чаще встречается диффузная В-крупноклеточная лимфома и очень редко – лимфома Беркитта с билатеральным поражением. У лиц в возрасте 55-60 лет японские морфологи отмечают примерно одинаковую встречаемость диффузной В-крупноклеточной лимфомы и MALT-лимфом с преимущественно односторонним поражением. В целом же, по данным литературы, возраст пациенток колеблется от 13 до 85 лет, большинство из которых старше 50 лет. Размеры опухоли составляют в среднем от 1 до 4 см.

Крайне редко встречается НХЛ МЖ у мужчин. Так, в Японии с 1950 по 2002 г. описано всего 9 подобных случаев (M. Uesato et al., 2005).



Частота встречаемости первичных и вторичных НХЛ МЖ примерно одинакова. В качестве первичного очага поражения наиболее часто выступают лимфатические узлы, пищеварительный тракт, околоушная железа, органы средостения, легкие. Следует отметить, что первичный очаг может морфологически отличаться от вторичной НХЛ. При этом среди пациенток также представлены все возрастные группы – от 29 до 96 лет. Как и при первичных НХЛ, большинство составляют женщины старше 50 лет. Размеры опухоли колеблются от 1 до 4 см.

По данным S. Yoshida et al., пятилетняя выживаемость женщин с опухолями В-клеточного фенотипа – 43%. Этот показатель существенно ниже, чем у пациенток с лимфомами щитовидной железы (79%) или кольца Вальдейера (70%), но выше по сравнению с больными лимфомами ЦНС, у которых двухлетняя выживаемость составляет всего 37%. Причины таких существенных различий неизвестны. Медиана выживаемости пациенток с опухолями В-клеточного фенотипа в среднем равна 36 мес. Некоторые данные по выживаемости пациенток с НХЛ МЖ представлены в табл. 2.

**Таблица 2. Зависимость пятилетней выживаемости пациенток с НХЛ МЖ от некоторых факторов (M. Uesato et al., 2005)**

Фактор	Количество пациенток, %	Пятилетняя выживаемость, %
Возраст, годы		
≤ 20	9 (2,8)	13,3
21-40	68 (21,0)	28,0
41-60	142 (43,8)	35,5
>60	105 (32,4)	43,8
Наибольший размер опухоли, см		
≤4,5	110 (51,2)	47,8
>4,5	105 (48,8)	40,5
Диссекция аксиллярных лимфоузлов		
выполнена	202 (78,3)	45,6
не выполнена	56 (21,7)	30,7
Метастазы в аксиллярные лимфоузлы		
есть	49 (38,3)	33,0
отсутствуют	79 (61,7)	62,2

### Диагностика НХЛ МЖ

В обосновании диагноза НХЛ МЖ используются критерии, предложенные С. Wiseman, K.T. Liao (1972):

- техническое соответствие патологических образцов;
- наличие лимфоцитарного инфильтрата в тканях МЖ;
- подтвержденное клинически, радиологически и в некоторых случаях данными МРТ отсутствие конкурентных широко распространенных заболеваний;
- отсутствие первичного диагноза экстрамаммарной лимфомы и других лимфоматозных очагов на момент постановки диагноза, исключая данный очаг и ипсилатеральные лимфоузлы;
- МЖ должна быть местом единственного или наиболее выраженного клинического проявления лимфомы.

Современная диагностика НХЛ МЖ представляет собой комбинацию морфологических, иммуногистохимических, генетических методов и проточной цитометрии.

Обследование и стадирование НХЛ включают внимательную оценку анамнеза и результатов физикального исследования с акцентированием внимания на такие симптомы, как потеря веса, лихорадка, ночная потливость и кожный зуд. При физикальном исследовании следует обращать особое внимание на все области лимфоузлов, включая горло, шею, надключичную, подмышечную, подколенную и паховую области, а также живот.

Лимфома МЖ клинически обычно манифестирует как одностороннее безболезненное пальпируемое уплотнение в среднем размерами 5,5±3,5 см. Некоторые исследователи отмечают незначительное преобладание правосторонних НХЛ МЖ, однако объяснения этому факту дать не могут. Так, по данным сводной статистики M. Uesato et al. (2005), охватывающей все описанные случаи НХЛ МЖ в Японии с 1950 по 2002 г., правосторонняя локализация лимфомы отмечена у 44,3%, левосторонняя – у 40,9, двусторонняя – у 13,6% пациенток. Более чем в половине случаев НХЛ МЖ сопровождается аксиллярная лимфаденопатия. Некоторые авторы отмечают частую встречаемость у пациенток с НХЛ МЖ ретракции соска (рис. 1).



**Рис. 1. Ретракция соска у пациентки с НХЛ МЖ (S. Kumar et al., 2007)**

Опухоль может рецидивировать, иногда – в контралатеральной МЖ.

Обязательными диагностическими манипуляциями являются:

- маммография;
- МРТ МЖ (позволяет обнаружить возможную инвазию НХЛ в m. pectoralis major);
- рентгенография грудной клетки;
- компьютерная томография для выявления/исключения других очагов заболевания в грудной клетке, брюшной полости и малом тазу; иногда могут быть необходимы дополнительные, более агрессивные радиологические исследования, необходимость которых обусловлена симптомами;
- рентгенография костей при наличии признаков их поражения;
- УЗИ обеих МЖ;
- УЗИ органов брюшной полости;
- УЗИ щитовидной железы;
- тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия МЖ под ультразвуковым контролем. Несмотря на то что чувствительность этого метода составляет



около 90%, возможны ошибочные заключения о наличии лимфопролиферативной патологии. Именно поэтому большинство авторов отдают предпочтение так называемой core needle biopsy, больше известной у нас как трепан-биопсия. Перспективным является использование «пистолетной» биопсии;

- билатеральная биопсия костного мозга, которая дает важную информацию для стадирования заболевания пациентки;
- биопсия подмышечных лимфоузлов;
- гастроинтестинальная эндоскопия для выявления/исключения других очагов заболевания;
- сцинтиграфия лимфатических узлов с галлием-67;
- сцинтиграфия костей с помощью технеция-99 для выявления костных поражений, вызванных лимфомой;
- лабораторные исследования, включающие полный анализ крови с определением СОЭ, печеночных ферментов, с обязательным исследованием щелочной фосфатазы; определение лактатдегидрогеназы, уровня тиреотропного гормона и тироксина в крови;
- проточная цитометрия для определения иммунофенотипа и дифференциальной диагностики опухоли;
- морфологическая верификация.

Маммографически диагностируемые признаки при НХЛ МЖ варьируют от отдельных образований до гетерогенных плотных структур, увеличивающихся в размерах. Из других маммографических признаков можно отметить утолщение кожи. В наблюдении, приведенном М. Uesato et al. (2005), НХЛ на маммограмме имела вид непроницаемого для рентгеновских лучей округлого образования без микрокальцинатов и спикул. Все это затрудняет дифференциальную диагностику НХЛ с другими опухолями МЖ.

При УЗИ НХЛ МЖ чаще всего визуализируется в виде гетерогенной гипэхогенной структуры с неровными краями (рис. 2).

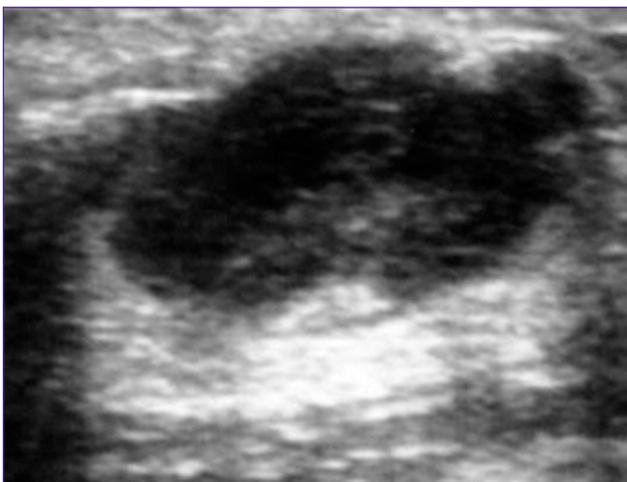


Рис. 2. Ультразвуковое изображение НХЛ МЖ (S. Kumar et al., 2007)

Гистологически лимфома представляет недостаточно ограниченную массу, инфильтрирующую дольки МЖ и окружающую протоки (рис. 3, 4). Любопытными являются данные М. Uesato et al. (2005) о точности методов морфологической верификации диагноза: 33,9% приходится на долю тонкоигольной биопсии, 42,6% – эксцизионной биопсии и 17,8% – так называемых «постхирургических процедур».

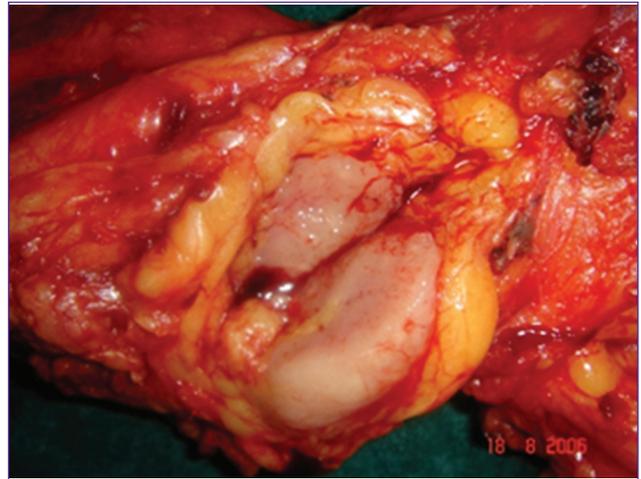


Рис. 3. Вид НХЛ МЖ на разрезе (S. Kumar et al., 2007)

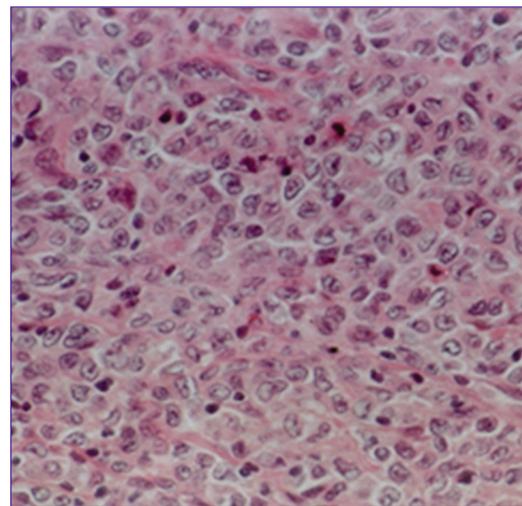


Рис. 4. Гистологическая картина НХЛ МЖ (S. Kumar et al., 2007)

Говоря о дифференциальной диагностике, следует отметить, что S. Kumar et al. (2007) выявляют клиническую и радиологическую схожесть НХЛ и карциномы МЖ. Гистологическую дифференциальную диагностику лимфомы следует проводить с реактивным лимфоидным/лимфоцитарным инфильтратом, медуллярной карциномой, амеланотической меланомой, глобулярной карциномой и низкодифференцированной протоковой карциномой, а также фиброаденомой и филоидной опухолью. Дифференциальная диагностика НХЛ с инфильтративной формой карциномы МЖ требует в некоторых случаях биопсии так называемых «клинически вовлеченных» кожных покровов.

Отдельного внимания заслуживают первичные НХЛ, ассоциированные с силиконовыми имплантатами МЖ. На сегодняшний день описано пять таких случаев, когда лимфома определялась как плотное образование или скопление околопротезной жидкости, возникавшее в среднем через восемь лет после установления имплантов. Диагноз верифицировался после пункционной или аспирационной биопсии. Прямые доказательства причинно-следственной связи между имплантатами и НХЛ МЖ отсутствуют, однако врачам следует помнить о возможности такой патологии у пациенток, перенесших имплантацию и с большим вниманием относиться к околопротезным уплотнениям и скоплениям жидкости. Для уточнения



диагноза показаны УЗИ, МРТ, аспирация жидкости с последующим цитологическим исследованием, при необходимости – чрескожная или открытая биопсия (МК. Newman et al., 2005).

### Лечение НХЛ МЖ

Пациенткам с НХЛ МЖ, за исключением тех, кто страдает лимфобластной лимфомой, лимфомой Беркитта, Т-клеточной лейкемией/лимфомой взрослых и лимфомой на фоне ВИЧ-инфекции, назначают полихимиотерапию (ПХТ). Наиболее распространенные схемы приведены в табл. 3.

Таблица 3. Схемы химиотерапии, используемые в лечении НХЛ МЖ

Название схемы	Препараты, входящие в схему
СНОР	Циклофосфамид, адриамицин, винкристин, преднизолон
МАСОР-В	Метотрексат, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, блеомицин
R-СНОР	Ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон
ТНР-СОР	Циклофосфамид, ТНР-доксорубин (пирарубин), винкристин, преднизолон
VDS	Виндезин
VERA	Винбластин, этопозид, преднизон, доксорубин
VC	Винкристин

В настоящее время в широкую клиническую практику входит целый ряд противоопухолевых препаратов, созданных с использованием последних достижений генной инженерии и гибридной технологии, в частности так называемые моноклональные антитела (МКА). Наиболее исследованными и широко применяемыми в клинической онкогематологии является мабтера (ритуксимаб) – первые в мире МКА, созданные для лечения НХЛ. По существующим представлениям, противоопухолевое действие мабтеры осуществляется благодаря следующим механизмам:

- прямое антипролиферативное действие;
- индукция апоптоза;
- антителозависимая клеточная цитотоксичность;
- активация системы комплемента;
- синергизм с химиопрепаратами и глюкокортикоидами;
- сенсбилизация химиорезистентных клеточных линий *in vitro*.

Основными методологическими подходами лучевой терапии пациенток с НХЛ являются (Н.В. Ильин, 2004):

- ограничение объемов локального облучения – от радикального облучения до облучения пораженных зон и крупных очагов;

- так называемая «айсберг»-радиотерапия;
- уменьшение разовых очаговых доз до 1,7-1,8 Гр при обычном фракционировании;
- развитие методов низкодозного сегментарного и суб-тотального облучения тела;
- умеренное уменьшение суммарных очаговых доз до 36 Гр на пораженные лимфоузлы и 30 Гр на непораженные области при радикальном облучении. При этом дозы на исходно крупные очаги, не изменившиеся после ПХТ, остаются прежними – 42-44 Гр.

Как вид системного иммунолучевого лечения особый интерес вызывает радиоиммунотерапия. Американские и английские радиологи сообщают о достаточно высокой эффективности препарата Веххар ( $I^{131}$ -госитумомаб), являющегося меченым  $I^{131}$  моноклональным антителом против мембранного антигена CD20. Разрабатываются и другие радиоиммунологические препараты:  $I^{131}$ -ритуксимаб, ибритумомаб, зевалин (Н.В. Ильин, 2004).

Наиболее распространенным методом хирургического лечения является мастэктомия в различных вариантах. Необходимость диссекции ипсилатеральных лимфатических узлов признается не всеми авторами из-за отсутствия статистически достоверной разницы в пятилетней выживаемости пациенток. Аксиллярная лимфодиссекция не показана и при отсутствии метастазов в соответствующих лимфоузлах.

### Литература

1. Ильин Н.В. Лучевая терапия неходжкинских лимфом. Практическая онкология. – 2004. – Т 5. – № 3. – С. 209-215.
2. Kumar S., Tiwary S.K., Khanna R., Khanna A.K. Primary Non Hodgkin Lymphoma of the Breast. The Internet Journal of Surgery. – 2007. – Vol. 9. – № 2.
3. Newman M.K., Zimmel N.J., Bandak A.Z., Kaplan B.J. Primary breast lymphoma in a patient with silicone breast implants: a case report and review of the literature. J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. – 2007, May 15.
4. Topalovski M., Crisan D., Mattson J.C. Lymphoma of the Breast. A Clinicopathologic Study of Primary and Secondary Cases. Arch Pathol. Lab. Med. – 1999. – Vol. 123, 1208-18.
5. Uesato M., Miyazama Y., Gunji Y., Ochiai T. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Breast: Report of a Case with Special Reference to 380 Cases in the Japanese Literature. Breast Cancer. – 2005. – Vol. 12. – № 2: 154-158.
6. Yoshida S., Nakamura N., Sasaki Y., Yoshida S., Yasuda M., Sagara H., Ohtake T., Takenoshita S., Abe M. Primary breast diffuse large B-cell lymphoma shows a non-germinal center B-cell phenotype. Modern Patology. – 2005. 18: 398-405.

# CITO TEST

Ш В И Д К І Т Е С Т И

**ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ:  
ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів,  
сифілісу, гонореї, хламідіозу та ін.**



- Швидкість отримання результатів (вже через 10–15 хв.)
- Точність та надійність
- Вбудований контроль якості
- Міжнародні сертифікати якості
- Можливість раціонально тестувати будь-яку кількість пацієнтів
- Прості умови зберігання (2–30 °С)
- Немає необхідності в складному лабораторному обладнанні та спеціальних навичках (ризик помилки мінімальний)

[www.pharmasco.com](http://www.pharmasco.com)

тести  
гінекологічної  
групи

тести  
для визначення  
інфекційних  
захворювань

тести  
для визначення  
наркотичних  
речовин

тести  
для  
визначення  
кардіомаркерів

тести  
для  
визначення  
онкомаркерів

тести  
для  
визначення  
ЗПСШ

біохімія  
сечі



ТОВ "Фармаско", тел. (+38 044) 537 08 04, 466 30 54  
www.pharmasco.com, e-mai: contact@pharmasco.com

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 363/03 – 300200000 від 19.09.2003  
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 362/03 – 300200000 від 19.09.2003  
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 361/03 – 300200000 від 19.09.2003  
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 588/06 – 300200000 від 13.03.2006



# Генитальный герпес и Эпиген

В.В. Корохов, д.м.н., профессор

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН

Особенностью генитального герпеса (ГГ) является поражение половых органов и промежности как у женщин, так и у мужчин. На половых органах и прилегающих участках кожи появляются сгруппированные везикулярные элементы, которые обычно вскрываются, образуя мокнущие эрозии.

В последние годы частота ГГ — заболевания, передаваемого половым путем — возрастает. Его возбудителем в большинстве случаев является вирус простого герпеса (ВПГ) 2-го типа. Первичный ГГ обычно возникает после 10-дневного инкубационного периода и отличается от последующих рецидивов более тяжелым и продолжительным течением. По данным американских исследователей, 30 млн человек взрослого населения США страдает рецидивирующим ГГ. Однако лишь у 5% населения имеются клинические проявления ГГ, в остальных случаях заболевание протекает субклинически или бессимптомно. Специфические антитела к ВПГ-2 выявляются в среднем у 20-30% беременных.

Заболевание нередко протекает доброкачественно, но может принимать и тяжелые формы на фоне иммунодефицитного состояния организма; поэтому требуется его профилактика и своевременное лечение.

Не менее актуальной является терапия и папилломавирусной инфекции.

Современные противовирусные препараты (ацикловир, ремантадин и др.) в химическом отношении неоднородны и обладают различными фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями. Эти лекарственные средства находят применение в гинекологической практике, однако влияние на внутриутробное развитие плода ограничивает их применение в акушерской практике. Вместе с тем за последние 25 лет, по данным А.П. Никонина и О.Р. Асцатуровой (1997), частота неонатального герпеса повысилась в 10-20 раз. Несмотря на относительную редкость неонатального герпеса, тяжесть его проявлений и неблагоприятный прогноз для новорожденного делают весьма актуальной разработку методов диагностики, профилактики и лечения этого заболевания.

Заболевание ГГ осложняет течение беременности (замершая беременность, уродство плода, выкидыши). Существует опасность заражения плода при 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. Следует учитывать возможность и постнатального инфицирования новорожденного. Именно поэтому медикаментозное воздействие на вирусную инфекцию необходимо в целях охраны здоровья матери, плода и новорожденного. При этом применяемые средства должны быть безопасны для матери и не обладать эмбриотоксическим и тератогенным действием.

В этой связи представляет интерес противовирусный препарат растительного происхождения — Эпиген (Хеминова Интернационал). Биологическая активность препаратов корня солодки голой известна давно. Действующим началом Эпигена является активированная

глицирризиновая кислота. Глицирризин и глицирризиновая кислота обладают антиаллергическим, противовоспалительным, противоязвенным действием (В.В. Корохов, М.Н. Мац, М.Х. Хамидов, 1987). Позже было установлено, что глицирризиновая кислота ингибирует ДНК и РНК вирусом. Основным механизмом противовирусной активности глицирризиновой кислоты является ингибирование киназы Р, влекущее за собой угнетение фосфорилирования клеточных и кодируемых вирусом белков в инфицированных клетках (Toshio Hattori, Sholiro Ikematsu, 1989; Badarn-L., 1994).

Клинические исследования, выполненные в акушерско-гинекологической клинике Санкт-Петербургской государственной медицинской академии, показали эффективность местной монотерапии аэрозольной лекарственной формы Эпигена при лечении ГГ у женщин, а также заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека (остроконечные кондиломы). При этом отмечалась хорошая переносимость Эпигена у гинекологических больных.

Вместе с тем внедрение в акушерскую практику фармакологического препарата даже для местного использования требует специальных доклинических исследований, устанавливающих безопасность его применения. С этой целью нами было изучено возможное специфическое токсическое действие Эпигена на развивающийся зародыш в опытах на животных. Как известно эмбриотоксическое действие может проявляться в повышении эмбриональной смертности; в виде анатомических, нейрофизиологических и других отклонений от нормы; в общей задержке развития (уменьшение массы тела, краниокаудального размера плода, а также задержка оксификации скелета и др.). Опыты были выполнены на крысах — самках линии «Вистар», с массой 180-220 г, в два этапа в условиях ежедневного интравагинального введения препарата в соответствующих дозах. На первом этапе изучали состояние плодов на 20-й день при введении Эпигена в разные сроки беременности — на 1-6-й, 6-16-й, 16-19-й дни. На втором этапе исследований изучали состояние потомства в постнатальном периоде развития в условиях ежедневного вагинального введения препарата крысам с 1-го дня беременности до родов.

Выполненные экспериментальные исследования показали, что Эпиген не вызывает каких-либо аномалий со стороны внутренних органов, дефектов развития хрящевой ткани, оксификации. Не обнаружено тератогенного действия препарата. Результаты исследования (второй этап) свидетельствовали об отсутствии отклонений в постнатальном периоде жизни потомства, полученного от подопытных животных.

Результаты этих опытов подтверждают сведения о том, что при местном применении глицирризиновая кислота преимущественно накапливается в очагах поражения, и процесс резорбции препарата, если и происходит, то имеет несущественный характер. Полученные данные указывают на перспективу применения препарата Эпиген не только в гинекологической практике (где он с успехом используется), но и в акушерстве.

\*\*\*



# Интерстициальный цистит — тяжелая и частая патология у взрослых женщин

А.С. Переверзев, д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой урологии  
Харьковская медицинская академия последипломного образования



**И**нтерстициальный цистит (ИЦ) — хроническое заболевание мочевого пузыря с отчетливым функциональным снижением его емкости и выраженными симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП) — болью в области мочевого пузыря и малого таза, императивными позывами, поллаки-, никтурией. Определение «интерстициальный цистит», существующее более чем столетие, охватывает ряд многочисленных дисфункциональных нарушений опорожнения мочевого пузыря. Говоря о данном патологическом состоянии, необходимо отметить полиэтиологичность его происхождения, неясный генез хронического течения и наличие стерильности мочи в течение всего заболевания.

По инициативе Европейского общества по изучению интерстициального цистита (ESSIC) достигнута договоренность о новом наименовании заболевания — «синдром боли в области мочевого пузыря» (BPS). Указанный синдром диагностируется при наличии хронической тазовой боли, связанного с мочевым пузырем чувства давления или дискомфорта, сопровождающегося хотя бы одним из дополнительных СНМП (например устойчивыми позывами к мочеиспусканию или его учащением).

На страницах зарубежной литературы, в отличие от украинских изданий, проблема ИЦ широко обсуждается. Малый объем информации в отечественной литературе об этой весьма распространенной патологии можно объяснить как недостаточной осведомленностью, так и неправильной трактовкой ряда других заболеваний, в частности цисталгии. Хотя авторство в описании последней нозологии приписывается одному из законодателей урологии — G. Maigou (1928), его последователи нашлись и в России, и в Украине. Большинство клиницистов под цисталгией понимают заболевание, возникающее только у женщин и характеризующееся частыми императивными болезненными позывами к мочеиспусканию в течение суток, отсутствием изменений в моче и признаков воспаления мочевого пузыря при обзорной цистоскопии. Однако, поскольку отличия в определениях этого заболевания и ИЦ фактически отсутствуют, термин «цисталгия» полностью исчез из урологического лексикона как в зарубежной, так и в отечественной литературе. Расстройства мочеиспускания неясного генеза и сопутствующие клинические проявления правильнее относить к ИЦ, который сопровождается тяжелыми сексуальными нарушениями у женщин — диспареунией, обострением заболевания во время беременности и выраженным снижением качества жизни.

Таким образом, ИЦ относится к хроническим воспалительным заболеваниям мочевого пузыря с повреждением эпителиального слоя неясного генеза.

## Эпидемиология

Данные о распространенности и частоте ИЦ весьма разноречивы, что объясняется, с одной стороны, недостатком эпидемиологических сведений из-за редкости клинических проявлений, а с другой — отсутствием четких диагностических критериев и гетерогенностью симптомов. Ряд авторитетных специалистов свидетельствуют о высокой распространенности заболевания — частота ИЦ колеблется от 16 до 900 случаев на 100 тыс. жительниц [1]. Сравнивая данные последних 15 лет, приходится констатировать рост частоты этого заболевания [2]. Наличие ИЦ в семейном анамнезе повышает риск возникновения этой патологии у женщин в 17 раз [3], что указывает на генетическое происхождение заболевания, которое еще достоверно не доказано. Ряд исследователей установили, что частота ИЦ у медиков-студенток составляет 10-30,6% [4]. Анализ литературных источников показывает, что наибольшая распространенность ИЦ имеет место в Финляндии — 680 случаев на 100 тыс. женщин [5]. Условия для столь неоднородных данных продолжают широко дискутироваться. Рассматривая различные виды данных (сведения лечащих урологов, самооценку пациентов, письменные ответы, а также истории болезни), нельзя получить убедительный ответ о частоте ИЦ. Так, в США частота заболевания ИЦ составляет 21 случай на 100 тыс. женщин [6]. По данным различных эпидемиологических исследований, она колеблется с частотой между 1,2 и 2,6 заболеваниями на 100 тыс. женщин. Однако неизвестны временные параметры этой частоты — фиксируется ли она за день, месяц или за год.

Во многих исследованиях приводится информация о возрастных и половых различиях ИЦ. Средний возраст пациенток колеблется между 42 и 53 годами, а начало заболевания или первые симптомы появляются в возрасте до 30 лет. Соотношение частоты патологии у женщин и мужчин составляет 9:1.

В результате анализа лечения более чем 100 больных с ИЦ нами выявлен только один пациент, у которого наблюдались типичные проявления этого заболевания.



Вопрос о возможности развития ИЦ у детей неоднозначен и дискуссионен, однако среди пациентов с ИЦ мы не выявили ни одного больного моложе 14 лет. Равным образом среди них не было и лиц старше 70 лет. Этнические различия в заболевании также не обнаружено.

Имеется ряд сведений о том, что хронический абактериальный простатит идентичен ИЦ, поскольку сопровождается аналогичными симптомами, имеющими место у женщин. Вместе с тем для более детального изучения предполагаемой схожести происхождения указанных заболеваний необходимы дальнейшие исследования.

### Этиология и патогенез

До настоящего времени ИЦ рассматривается как синдром раздраженного мочевого пузыря с мультифакториальным генезом. Выдвигается и обосновывается целый ряд гипотез о его этиологии и патогенезе. Большинство исследователей поддерживают удачную модель эпителиальной дисфункции. Согласно этой гипотезе, гликозаминогликаны (ГАГ) и гликопротеины образуют непроницаемый муциновый слой, покрывающий уротелиальную поверхность, защищая ее от проникновения микроорганизмов, токсинов, канцерогенов и обогащенной калием мочи. Изменение этой поверхности может вызвать расстройства проницаемости, активизируя возможность миграции ионов калия через уротелий, деполаризацию нейронов и активацию тучных клеток.

Довольно часто обсуждается связь ИЦ с антипролиферативными факторами, которые в нормальных условиях уменьшают клеточную пролиферацию и нарушают процессы репарации в поврежденном и непокрытом уротелии, следствием чего является изменение его барьерной функции.

Описываются также нейроуротелиальные переменные воздействия. Хроническая боль над лобком как один из кардинальных симптомов ИЦ обусловлена ответом на возбуждение, исходящее из центральной нервной системы при одновременной активизации афферентной сенсорики в самом мочевом пузыре. В стенке последнего гладкими мышцами и уротелием продуцируется фактор роста нервов. Уротелий служит механическим сенсором при расширении мочевого пузыря, в его слизистую проникают афферентные С-волокна.

Субстанция Р, будучи тахикинином, активирующим С-волокна нерва, является воспалительным медиатором и функционирует, подобно ноцицептивному нейротрансмиттеру, в центральной и периферической нервной системах. При ИЦ наблюдается повышение числа нервов, содержащих субстанцию Р и субстанцию Р-рецепторов матричной РНК (нейрокинин-1). Высвобождение субстанции Р ведет к воспалительному каскаду с активированием тучных клеток и к повышенной стимуляции соседних нервов. Эта гипотеза подтверждена рядом исследований, которые выявили, что пациенты с повышенным уровнем субстанции Р в концевых нервах и моче имеют пропорционально высокую степень выраженности боли [7]. Значительную роль как каузальной, так и вторичной природы, играют тучные клетки, содержащие воспалительные и вазоактивные медиаторы (гистамин, лейкотриены, триптазан, простагландины). Дегрануляцию следует рассматривать как часть реакции антител или как ответ на воздействие субстанции Р,

цитокинов, вирусных и бактериальных токсинов, аллергенов, гормонов или стресса. Об участии тучных клеток в патогенезе заболевания свидетельствует повышенный титр гистамина, его метаболитов или триптазы в моче пациентов с ИЦ. Однако до настоящего времени комбинация и взаимоотношение специфических факторов пролиферации, миграции и дегрануляции тучных клеток до конца не изучены. Известно, что стимулами для тучных клеток при ИЦ являются факторы стволовых клеток, цитокины, которые повреждают эпителиальные клетки мочевого пузыря или влияют на их функциональную способность, а также активируют факторы роста нервов при ИЦ.

Рядом исследований выявлена роль женских половых гормонов в развитии ИЦ, особенно эстрадиола как пускового механизма. При этом установлена повышенная экспрессия высокоаффинных эстрогеновых рецепторов для тучных клеток мочевого пузыря у пациенток с ИЦ и в 40% случаев предменструальных расстройств. В некоторых исследованиях у 30-65% пациенток с ИЦ обнаружен мастоцитоз [7], однако он вследствие гетерогенности методов окрашивания и трудностей подтверждения наличия дегранулированных тучных клеток отмечается только в нескольких работах [2].

Подтверждением аутоиммунного происхождения заболевания служит частое появление у таких пациенток аллергий (40-80% всех случаев), хронических воспалительных заболеваний кишечника (в 100 раз чаще по сравнению со здоровым населением), ревматических заболеваний (фибромииалгии) и коллагенозов (lupus erythematosus).

Гипокалиевую гипотезу возникновения ИЦ можно воспроизвести в качестве экспериментальной модели ИЦ. Согласно данной гипотезе, предполагаемым звеном в патогенетическом становлении ИЦ является персистирующая вирусная инфекция спинного мозга, протекающая с обязательной стимуляцией нервных волокон стенки мочевого пузыря. В связи с этим нейровоспалительные и аутоиммунологические расстройства представляют собой решающие факторы патогенеза ИЦ, причем тучные клетки расцениваются как «исполнители» и регуляторы каскада этих взаимозависимых процессов [8]. В более ранних исследованиях важное значение придавалось ишемическим процессам в малом тазу с недостаточным кровоснабжением тазовых органов, включая мышечные образования тазового дна.

На сегодня проводится ряд исследований, заключающихся в биопсии мочевого пузыря у пациентов с ИЦ на наличие *H. pylori*. Однако результаты такой биопсии по выявлению ДНК возбудителя пока негативны. Эти исследования обусловлены тем, что между хроническим гастритом и ИЦ явно прослеживаются аналогии: оба органа (мочевой пузырь и желудок) являются трубчатыми образованиями, идентичны симптомы их заболевания и болевые проявления. Исходя из этого сравнения, ИЦ должен также включать некоторые формы воспаления более глубоких слоев детрузора. Именно поэтому поиски нехарактерных возбудителей ИЦ оправданны, и примеры тому находят свое подтверждение. Так, при исследовании 15 пациентов с ИЦ на наличие *Campilobacter*-подобных организмов в биоптате стенки мочевого пузыря у пяти из них была выделена *H. pylori* [9]. Дальнейшие исследования возможно позволят уточнить инфекционную природу ИЦ.

**Диагностика**

Течение ИЦ характеризуется длительным анамнезом, сопровождается эпизодами рецидивов, повторяющимися с различной продолжительностью во времени. Заболевание относится к хроническим мультифакториальным синдромам и характеризуется жгучей болью над лобком, усиливающейся при наполнении мочевого пузыря; симптоматикой неотложных позывов с дневным учащением и никтурией; отсутствием воспалительных изменений в моче. Периоды обострений ИЦ протекают без наличия специфических, идентифицированных причин. Диагноз заболевания основывается на клинических проявлениях при отсутствии органных патологических признаков. Со времени появления начальных симптомов до установления диагноза может пройти от нескольких месяцев до десятка лет. Однако с целью исключения ИЦ необходимо провести ряд урологических исследований: цистоскопию, ультрасонографию, определить уродинамику. В большинстве стран клиницисты используют систему критериев, позволяющую исключить это заболевание или выявить наиболее вероятные и характерные для ИЦ признаки (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [NIDDK] и Idiopathic Hypercalciuria [IH], 1987/1988) (табл. 1). Путем использования этих критериев для проведения дальнейших исследований можно объединить пациентов в одну группу и отобрать из нее приблизительно 60% лиц, у которых возможно своевременное распознавание ИЦ.

**Таблица 1. Диагностические и исключающие критерии ИЦ (A. Loch, U. Stein, 2004, модификация)**

Категории больных	Критерии включения
A	Как минимум двукратное цистоскопическое исследование, позволяющее обнаружить: <ul style="list-style-type: none"> <li>• диффузные грануляции (более 10 в квадрате) не менее чем в трех квадратах;</li> <li>• классическую язву Гуннера</li> </ul>
B	Как минимум двукратное клиническое исследование, позволяющее доказать: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ассоциированную с мочевым пузырем боль;</li> <li>• неудержимые позывы к мочеиспусканию</li> </ul>
C	Боль в проекции мочевого пузыря или персистирующие позывы к мочеиспусканию
Критерии исключения	
Абсолютные	Относительные
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Емкость мочевого пузыря &gt; 350 мл</li> <li>• Отсутствие выраженных позывов при быстром наполнении мочевого пузыря</li> <li>• Наличие фазовых сокращений детрузора</li> <li>• Отсутствие никтурии</li> <li>• Менее 8 мочеиспусканий в день</li> <li>• Активный герпес гениталий</li> <li>• Химический цистит</li> <li>• Туберкулез мочевого пузыря</li> <li>• Лучевой цистит</li> <li>• Опухоли мочевого пузыря</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие проблем с мочеиспусканием длительностью до 9 мес</li> <li>• Ответ на лечение антихолинергиками, антибиотиками, спазмолитиками</li> <li>• Наличие бактериального цистита/простатита в последние 3 мес</li> <li>• Камни в нижней трети мочеточника, мочевого пузыря</li> <li>• Опухоли матки, влагалища, уретры</li> <li>• Дивертикулы уретры</li> <li>• Вагинит</li> <li>• Возраст &lt;18 лет</li> </ul>

Ретроспективная оценка проведенных нами наблюдений показывает, что только около 70% пациенток в начале заболевания имеют специфические симптомы ИЦ, из которых 36% соответствуют всем критериям. Начало заболевания нередко охватывает большой период — до постановки обоснованного диагноза проходит не менее пяти лет. Диагностика ИЦ у мужчин оказывается намного сложнее и запаздывает как минимум на два года. Следует отметить, что для постановки точного диагноза необходим гибкий подход с применением диагностических критериев и исключением аналогичных или идентичных заболеваний — «раздраженного» мочевого пузыря, синдрома срочных и учащенных позывов, уретрального синдрома, хронического неспецифического цистита.

Для облегчения распознавания ранних форм ИЦ должны быть критически оценены возраст пациентки, функциональная емкость мочевого пузыря и продолжительность заболевания в совокупности с ургентным, учащенным мочеиспусканием, никтурией и болью в проекции мочевого пузыря. Ряд авторов утверждают, что наличие хоть одного из трех симптомов (боль над лобком, никтурия и учащенные неотложные позывы) может быть основанием к установлению этого диагноза [10].

Какие же четкие диагностические критерии можно рекомендовать для подтверждения диагноза «интерстициальный цистит»? Представление об особенностях, характерных для ИЦ, дает дневник учета мочеиспускания, который ведется пациенткой. Этот анализ дает представление о ведущих симптомах заболевания:

- еженочная никтурия;
- интервал между каждым актом мочеиспускания составляет менее 2 час;
- функциональная емкость мочевого пузыря — менее 300 мл.

Однако на практике этот тест тяжело приживается.

Опросник шкалы симптомов дает возможность определить их выраженность и выбрать правильное направление на пути постановки адекватного диагноза. Помимо оценки выраженности симптомов, следует оценивать динамику успешности лечения. Конечно, такие приемы служат лишь только в качестве ориентиров. Дополнительно также следует учитывать наличие заболеваний других органов, а также оценивать когнитивные, поведенческие, эмоциональные и сексуальные симптомы.

Методы объективного обследования, в т.ч. влагалищное исследование и ультразвуковой мониторинг, оказывают ощутимую помощь в постановке диагноза. При исследовании мочи необходимо учитывать наличие воспалительных и дегенеративных клеток, бактерий, грибков. Приблизительно 1/5 всех пациенток имеют сопутствующую бактериальную инфекцию, которую необходимо элиминировать путем назначения антибактериальных средств. Превалирует ли частота рецидивирующей бактериальной инфекции среди пациенток с ИЦ по сравнению с общей популяцией женщин — вопрос неоднозначный и широко обсуждаемый.

Вместе с тем эпизодически выявляемое, вначале острое, а позже хроническое воспаление мочевого пузыря с временным улучшением в результате лечения может длительное время вводить в заблуждение относительно истинной природы заболевания. Такой же wash-out-effect (эффект неудач) наблюдается при проведении курсов терапии уретральной или генитальной инфекции.



Потребление ряда пищевых продуктов (кофе, цитрусовые) может усилить проявления ИЦ. Обострение симптомов отмечается многими пациентками также при физических или психических стрессах.

Наличие эритроцитов в моче при ИЦ обнаруживается в 40% случаев, однако этот признак обладает незначительной специфичностью. Чувствительным и специфичным критерием для ИЦ является повышенное выделение с мочой антипролиферативного фактора, эпидермального фактора роста, а также уменьшение выделения гепарин-связанного фактора роста. Специфичность и чувствительность этих маркеров в моче подтверждена американской группой исследователей по изучению ИЦ, причем результаты тестов у женщин являлись более положительными, чем у мужчин [11]. Мужчины с хроническим простатитом были маркернегативными.

Простое применение этих ИЦ-специфических маркеров мочи в клинической практике имеет важное значение, поскольку позволяет предположить корреляцию между их наличием, характерной цистоскопической картиной и биопсией. Все проводимые исследования позволяют судить о наличии ИЦ, однако приблизиться вплотную к диагнозу и получить зеркальное отражение мочевого пузыря можно только с помощью его гидравлического растяжения под наркозом. Перед началом исследования часто остаются незаметными изменения на слизистой мочевого пузыря, и единственным специфическим признаком ИЦ является язва Гуннера, которая обнаруживается не более чем у 10% пациентов с ИЦ.

Язва Гуннера — характерное воспалительное поражение слизистой и подслизистой оболочек на ограниченном участке, с покраснением и наличием мелких сосудов, лучеобразно сходящихся по направлению к центральному рубцу с фибриновыми отложениями и некротической коркой. По периферии язвы имеется довольно типичный, слегка буллезный отек.

Данное диагностическое значение имеет уретроцистоскопия с последующей гидродистензией.

Гидродистензия, как правило, обеспечивает:

- диагностический результат;
- лечебный режим;
- адекватное и целенаправленное проведение биопсии.

Процедура способствует увеличению емкости мочевого пузыря, которая, как правило, уменьшена в запущенных случаях.

Гидравлическое растяжение проводят в два этапа.

Первый этап включает обзорную цистоскопию, с помощью которой измеряется емкость мочевого пузыря — у больных ИЦ она уменьшена и составляет 200–250 мл. Более чем у половины пациенток обнаруживают белесоватые участки небольших размеров, рассеянные на поверхности слизистой. Иногда имеет место выраженная гиперемия за счет усиления сосудистого рисунка в регионе шейки мочевого пузыря.

Второй этап — собственно гидравлическое растяжение.

Находящейся под внутривенным наркозом пациентке медленно вводят стерильный раствор фурацилина до максимального объема. Предельно допустимая доза — 800–1000 мл под давлением не выше 80 см водн. ст. Соблюдая осторожность, нужно стремиться не вызвать разрыв стенки мочевого пузыря. Уретру плотно прижимают к введенному катетеру во избежание утечки жидкости. Через 3–5 мин раствор эвакуируют, оставив 250–300 мл. При данной емкости

осуществляют повторную цистоскопию. При ИЦ обнаруживаются петехиальные кровоизлияния в количестве от 10 до 20 петехий в поле зрения (рисунок). На завершающем этапе исследования следует выполнить биопсию стенки мочевого пузыря с захватом мышечного слоя.

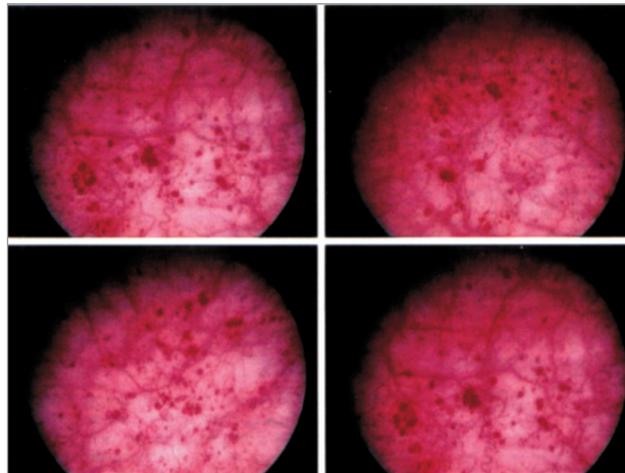


Рисунок. Петехиальные кровоизлияния в мочевом пузыре после гидродистензии

Указанные изменения являются наиболее вероятным, однако не абсолютно достоверным признаком наличия ИЦ. Одновременно с гидродистензией проводят системную пробную биопсию с захватом мышечного слоя. Этот прием с последующим гистологическим исследованием не только исключает *carcinoma in situ*, но и позволяет получить доказательства гистоморфологических признаков ИЦ, с помощью чего можно обосновать схему целенаправленной терапии.

К характерным изменениям, наряду с выраженным отеком слизистой оболочки, денудацией эпителия, воспалительными инфильтратами, интер- и интрафасциальными отеками, относятся и пролиферация нервных волокон в детрузоре, и его инфильтрация тучными клетками. Проведенные нами исследования выявили, что при ИЦ обнаруживаются почти одного размера тучные клетки и разрывы нервных волокон в различных участках мочевого пузыря, из которых взята биопсия. Однако тучные клетки не относятся к показателям наличия ИЦ; они являются исполнителями и регуляторами иммунологических и нейровоспалительных процессов.

Гистологические изменения, которые могут часто обнаруживаться в мочевом пузыре больных ИЦ, отличаются у лиц с разными типами заболевания. Вместе с тем четких и специфических гистологических особенностей для ИЦ не существует.

Методы исследований и инструментальные способы диагностики ИЦ можно разделить на обязательные (облигатные) и дополнительные (факультативные) (табл. 2).

Таблица 2. Методы и способы диагностики при подозрении на ИЦ

Обязательные	Дополнительные
Оценка жалоб и сбор анамнеза. Желательны сведения о дневнике мочеиспускания	Урофлоуметрия
Частота приступов боли и неотложных позывов	Выделительная урография
Анализ мочи и результаты посевов на микрофлору	Почечная сонография
Наличие инфекций, передающихся половым путем (гонорея, хламидиоз, трихомоноз, микоплазмоз)	Тест с хлоридом калия
Наличие остаточной мочи, определяемое с помощью УЗИ	Биопсия уротелия во время цистоскопии
Физикальное исследование, включая гинекологический и неврологический статус	
Исключение туберкулезной инфекции	
Цистоскопия (под наркозом, с гидродистензией как заключительный прием)	

**Дифференциальная диагностика**

С помощью простых методов и приемов можно с большой степенью достоверности провести дифференциальную диагностику. Патологические состояния, от которых приходится дифференцировать ИЦ, представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Дифференциальная диагностика ИЦ**

Патологические процессы, исключаяющие ИЦ	Необходимые методы исследования
Злокачественные заболевания урогенитального тракта	УЗИ, цитология мочи, уретроцистоскопия, гинекологическое обследование
Туберкулез мочевого пузыря	Трехкратное исследование утренней мочи
Хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазменная инфекция	Исследование мазка из уретры
Цистит после химиотерапии	Сбор анамнеза
Цистит после лучевой терапии	Сбор анамнеза
Дивертикул уретры	Уретроскопия, осмотр, уретрография, влагалищное исследование, пальпация
Гинекологические воспаления, эндометриоз	Определение pH влагалищной среды
Детрузорная гиперактивность с учащенными позывами	Сбор анамнеза, шкала симптомов
Уролитиаз	Рентгенологическое исследование
Хронический бактериальный простатит	Идентификация возбудителей из секрета простаты

**Лечение**

Эффективное лечение ИЦ является трудным и весьма проблемным. Повышение результативности терапии ИЦ должно осуществляться путем разработки и усовершенствования методов клинической и эндоскопической диагностики. Целесообразность использования и эффективность новых терапевтических средств и методов определяются с помощью учета физиологических и анатомических критериев. Основные цели лечения предусматривают:

- восстановление нормального акта мочеиспускания;
- полное устранение мочепузырной боли;
- увеличение емкости мочевого пузыря.

Трудности лечения ИЦ состоят в том, что нельзя подобрать стандартные рекомендации для всех пациентов. Распознавание ИЦ на ранней стадии позволяет в большинстве случаев добиться успешной терапии. В дальнейшем для закрепления эффекта медикаментозное лечение необходимо продолжить. При медикаментозной терапии как при оральном приеме препаратов, так и при внутривезикальных инстилляциях, нельзя ожидать незамедлительного результата — он может быть достигнут лишь через несколько месяцев.

Неясность этиологии и патогенеза делают невозможным каузальное лечение ИЦ. Сегодня дискутируются как многие возможные причины ИЦ, так и предлагаемые многочисленные виды терапии. Помимо гидродистензии мочевого пузыря, практикуется назначение антифлогистиков, иммуносупрессоров, субстанций для восстановления повреждений слизистой мочевого пузыря, интравезикальное применение иммуностимулирующих субстанций и др. О многочисленности методов лечения говорит, например, тот факт, что E. Rovner et al.

[12] для лечения 581 пациентки применяли 183 различных терапевтических способа. Именно поэтому большинство больных, изнемогая от частых и болезненных актов мочеиспускания, никтурии и боли, высказывают упорное разочарование всеми видами лечения, что красноречиво свидетельствует об отсутствии надежного вида терапии.

Способ лечения определяется простой классификацией заболевания, предусматривающей выделение двух форм ИЦ — классической (наличие язвы Гуннера; 5-10% пациентов) и неязвенной. Диагностика обеих форм базируется на данных цистоскопии.

**Виды лечения ИЦ:**

- оральные препараты;
- интравезикальная терапия;
- нейромодуляция;
- хирургические методы.

В таблице 4 представлены основные препараты, используемые в лечении ИЦ.

**Таблица 4. Препараты, используемые в лечении ИЦ**

Орально-системная терапия	Интравезикальная терапия
Анальгетики и анестетики	Иньекции вакцины БЦЖ
Антигистаминные препараты	Хондроитинсульфат
Антиаллергические средства	Диметилсульфоксид
Антидепрессанты	Гепарин
Иммуносупрессоры	Гиалуриновая кислота
Пентозанполисульфат натрия	Пентозанполисульфат натрия
L-аргинин	Гидродистензия + инъекции ботулинового токсина
Простагландины	

**Оральная терапия***Антигистаминные препараты*

Гистамин, являющийся субстанцией тучных клеток, обладает способностью индуцировать боль, расширение сосудов и гиперемии. Инфильтрация и активация тучных клеток в стенке мочевого пузыря играют ведущую роль в патогенезе ИЦ, и поэтому не вызывает сомнений рациональность использования антигистаминных препаратов. К их числу относится гидроксизин — гетероциклический пиперазин, антагонист  $H_1$ -гистаминовых рецепторов. В исследовании T.C. Theoharides и G.R. Sant [13] у 40% из 90 пациентов с ИЦ удалось полностью редуцировать симптомы, назначая препарат по 25-75 мг/сут в течение 3 мес. В дальнейших клинических наблюдениях эти результаты подтвердились [14].

Циметидин — антагонист  $H_2$ -гистаминовых рецепторов — применяется в дозе по 300 мг 3 раза в сутки. Отчетливо снижает частоту дневных и ночных мочеиспусканий, устраняет надлобковую боль [15].

*Антидепрессанты*

Основной механизм действия антидепрессантов заключается в центральном и периферическом воздействии, блокаде активного транспорта в окончаниях пресинаптических нервов и в седативном эффекте.

Амитриптилин — один из высокоэффективных антидепрессантов. Обладает центральной и периферической антихолинергической активностью за счет седативного антигистаминного эффекта, ингибируя серотонин и норэпинефрин. Дневная доза 25-100 мг значительно уменьшает боль и императивные позывы [16]. При его применении заметно увеличивается емкость мочевого пузыря.



### L-аргинин

Оксид азота, образующаяся в результате действия нитрооксидсинтетазы (NOS), повышает релаксацию гладких мышц. Снижение активности фермента NOS обнаруживается в моче больных ИЦ. Аминокислота L-аргинин при взаимодействии с NOS образует D-цитруллин и оксид азота. Последняя вместе с гуанилат/гуанилилциклазой увеличивает продукцию циклического гуанозинмонофосфата, способствующего релаксации гладкой мускулатуры мочевого пузыря. Назначают аминокислоту L-аргинин в дозе 1,5-2,5 г/сут в течение 3 мес. Лечебный эффект усиливается путем проведения поддерживающих мероприятий, в т.ч. физиотерапевтических. Достаточно важным является также метод мануальной терапии, основная концепция которого состоит в том, что точки миофасциального треугольника дна таза являются не только источником боли, но также могут вызывать нейрогенное воспаление мочевого пузыря и таким образом стимулировать развитие заболевания. Степень напряженности, чувствительности, податливости и упругости мышц связок определяется путем бимануального исследования у женщин латеральнее уретры и в области лобково-копчиковых мышц у мужчин. Легкими массирующими движениями, выполняемыми 1-2 раза в день, удается уменьшить состояние повышенного тонуса этих мышц и связок, что ведет к восстановлению сократимости детрузора.

### Пентозанполисульфат

Доказано, что ГАГ являются составной частью нормального эпителия мочевого пузыря и своеобразным протектором, предохраняющим детрузор от проникновения компонентов мочи. Согласно существующей гипотезе, при ИЦ целостность ГАГ нарушается, что вызывает диффузные изменения в пузырной стенке [17]. Пентозанполисульфат — синтетический сульфатный полисахарид, который при оральном приеме экскретируется с мочой и, корректируя слой ГАГ, устраняет возникший дефект. Рекомендуемая доза препарата 100 мг/сут при применении нами на практике оказалась не очень эффективной. Затем дозировка была увеличена до 300-400 мг, в результате чего у 62 пациентов на протяжении 4 мес были получены удовлетворительные результаты [18]. У 50% из них уменьшилась частота мочеиспускания, исчезли никтурия, неотложные позывы и боль. Однако в дальнейших клинических наблюдениях 380 пациентов, лечившихся в течение 32 нед, эти обнадеживающие результаты не подтвердились [19], несмотря на увеличение ежедневной дозировки до 600-900 мг/сут.

### Иммуносупрессоры

В качестве оральной терапии ИЦ используется ряд иммуносупрессивных препаратов (метотрексат, преднизолон, циклоспорин) и нифедипин как антагонист кальциевых каналов. Последний ведет к расширению микрососудистого русла и к увеличению кровотока в мочевом пузыре [20].

В лечении ИЦ ранее весьма успешно применяли многие другие субстанции, назначение которых было аргументировано и физиологически обосновано. Так, для усиления и регулирования цитопротективной функции уротелиальной слизистой использовали аналог простагландина — мизопростол. Данный препарат укрепляет барьерную функцию путем повышения уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, входящего в состав слоя ГАГ. Успех такого лечения сохранялся у 56% пациентов на протяжении 3 мес и у 48% — в течение 9 мес [21].

### Внутрипузырная терапия ИЦ

Большинство специалистов в ходе поиска рациональных средств лечения ИЦ пришли к выводу, что внутрипузырные манипуляции и инстилляции лекарственных средств являются оптимальным способом терапии этого заболевания. Одним из действенных средств считается пролонгированная гидродистензия. В основе ее патофизиологических механизмов, ликвидирующих симптомы ИЦ, лежит ишемический некроз сенсорных нервов в пузырной стенке, который приводит к редукции учащенного мочеиспускания, понижению уровня гепарин-связанного эпидермального фактора, обуславливающего снижение антипролиферативной активности с повышением микроваскуляризации пузырной мышцы [22-26]. Пролонгированную гидродистензию осуществляют в течение трех-четырех сеансов по 30 мин каждый, проводимых с 5-минутным интервалом.

Эффективными являются инстилляции 50 мл 50-процентного раствора *диметилсульфоксида* (димексида) 1-2 раза в неделю количеством 4-8 курсов.

Инстилляции *гепарина* в мочевой пузырь при ИЦ основаны на участии этого препарата в построении слоя ГАГ. Восполняя дефицит, гепарин поддерживает противовоспалительный эффект, ингибирует ангиогенез, пролиферацию фибробластов и гладких мышечных волокон.

Хорошие результаты лечения (успешность свыше 50% случаев) были получены С.Л. Parsons et al. [27] в группе из 48 пациенток, которым внутрипузырно вводили 10 тыс. Ед гепарина в течение 3 нед на протяжении 3 мес. Положительный эффект сохранялся на протяжении последующего года. Н.С. Куо [28] при лечении 40 больных с выраженными симптомами ИЦ вводил 25 тыс. Ед гепарина в мочевой пузырь еженедельно в течение 3 мес. В результате у 29 пациенток проявления симптоматики уменьшились более чем на 50%, исчезла никтурия, а уродинамика позволила констатировать увеличение емкости мочевого пузыря.

Некоторые клиницисты введением гепарина дополняют терапию димексидом или нейромодуляцией, таким образом проводя мультимодальное лечение.

### Вакцина БЦЖ

Патофизиологическая гипотеза ИЦ включает дисрегуляцию иммунной системы с отчетливым дисбалансом между Th1- и Th2-клетками. Поскольку внутрипузырные инстилляции БЦЖ при поверхностном раке мочевого пузыря стимулируют выработку цитокинов Th1, многие врачи отдают предпочтение данному методу лечения ИЦ. Проведя рандомизированное проспективное исследование у 30 больных, которым выполнялась инстилляция БЦЖ или плацебо в течение 6 нед с периодом отдаленных наблюдений до 8 мес, К. Peters et al. [29] констатировали положительную реакцию на введение вакцины у 60% пациентов и только у 27% в группе плацебо. Отчетливая редукция была отмечена у 89% пациентов на протяжении последующих 27 мес. Сопоставительные исследования провели R. Peeker et al. [30] с участием 21 больного, 11 из которых имели классический (язва Гуннера) и 10 — неязвенный ИЦ. Результаты исследования показали, что частота мочеиспусканий снизилась после инстилляций димексида в группе больных с классическим ИЦ, в то время как вакцинация БЦЖ оказалась эффективной у лиц с неязвенным ИЦ.



**Гиалуриновая кислота** – несulfатный мукополисахаридный компонент слоя ГАГ, концентрация которого повышена в субэпителиальной соединительной ткани; служит защитой пузырной стенки от раздражающего влияния мочи, а также является своеобразным иммунным модулятором за счет синтеза свободных радикалов [31-33]. Внутрипузырная доза препарата составляет 40 мг еженедельно в течение 4 нед и назначается пациентам с рефрактерным к ранее проводимому лечению ИЦ. Эффективность терапии повышается на протяжении 12 нед после инстилляций и сохраняется на уровне 71% в течение 20 нед. Признаки токсичности гиалуриновой кислоты не зарегистрированы [34].

#### **Хлорпактин**

Данный препарат представляет микстуру, состоящую из гипохлоровой кислоты и содового раствора додецилбензолсульфоновой кислоты. Последняя препятствует пенетрации возможных микробов внутрь стенки мочевого пузыря [35], одновременно убивая бактерии. E.M. Messing и T.A. Stamey [36] провели лечение 52 пациентов, вводя в мочевой пузырь 0,4-процентный раствор хлорпактина под давлением 10 см водн. ст. и под общей анестезией, с месячной паузой после первых двух инстилляций. Положительный субъективный ответ отмечен у 72% лиц. G.R. Sant и D.R. La Rock [35] после лечения 0,4-процентным хлорпактином отмечали уменьшение симптомов на 50-60% и глобальное улучшение у 60 пациентов. Необходимо помнить, что одним из противопоказаний к лечению этим препаратом является пузырно-мочеточниковый рефлюкс из-за опасности развития уретрального фиброза в дальнейшем.

**Резинифератоксин** – ванилоидный нейротоксин, который является эффективным агентом, десенсибилизирующим пузырьные С-волокна, тем самым устраняя боль, уменьшая позывы и частоту мочеиспускания. Вводится внутривезикулярно в концентрации 50-100 нмоль/л, после предварительного растворения в физиологическом растворе. Положительное влияние препарата связано, по-видимому, с отчетливым воздействием на эфферентные капсаицинчувствительные нервные окончания и с купированием нейрогенного воспаления. С повышением дозы резинифератоксина заметно снижается боль, при этом сохраняется его безопасность и переносимость.

#### **Азотнокислое серебро**

Одним из наиболее давних методов, применяющихся внутривезикулярно у пациенток с классическим ИЦ для ликвидации язвы Гуннера, являются инстилляцией азотнокислое серебра. С лечебной целью ежедневно или через день вводится 2-процентный раствор по 20 мл и максимально удерживается в мочевом пузыре. Результаты проведенных нами наблюдений свидетельствуют, что в 65% случаев происходила редукция симптомов, причем у 20% пациентов язвы зарубцевались. Аналогичные данные были получены С.Р. De Juana и J.C. Everett [37]. Таким образом, этот простой и эффективный метод может быть рекомендован для применения как в амбулаторной, так и в стационарной практике.

#### **Ботулиновый токсин**

Прологом к применению ботулинового токсина типа А (БТА) для снятия императивных позывов к мочеиспусканию явились успешные результаты его использования у пациентов с повреждениями позвоночника [38] и гиперактивным мочевым пузырем [39]. Основной принцип

действия БТА при ИЦ основан на эффекте снятия явлений спастичности, присущих заболеванию. Это достигается путем ингибирования высвобождения ацетилхолина в пресинаптическом нейромышечном соединении. Антиноцицептивный эффект БТА выражен довольно отчетливо. С.Р. Smith et al. [40] первыми сообщили об опыте внутривезикулярных инъекций БТА в лечении ИЦ. В ходе терапии у 13 пациентов, которым инъецировали 100 и 200 Ед препарата, получены хорошие результаты на протяжении 3 мес – 71 и 69% соответственно. Однако этот опыт пока не позволяет сделать окончательных выводов.

Заслуживает одобрения новый подход – использование комбинации внутривезикулярных инъекций БТА и гидродистензии. Основываясь на опыте лечения 19 пациентов (14 женщин и 5 мужчин), Н.Т. Lui и Н.С. Kuo [41] выявили отчетливый эффект таких инъекций у всех больных. В начале терапии клиницистами назначались инъекции БТА в дозировке 100-200 Ед, что купировало боль за счет блокирования биосинтеза фактора роста нервов. Сопутствующее нейрогенное воспаление приводило к разрушению субстанции Р, необходимой для восстановления этих факторов. Через 2 нед под общим обезболиванием назначали гидродистензию, которая способствовала окончательной гибели нервных формирований.

С целью обезболивающей терапии при незначительных и умеренных болевых проявлениях можно использовать парацетамол, метамизол натрия, ибупрофен и другие нестероидные противовоспалительные средства. Из группы антидепрессантов применяют amitриптилин, из антигистаминовых препаратов – гидроксизин. При выраженной боли следует регулярно назначать опиоиды. В случаях отсутствия ответа и продолжающейся боли можно использовать нестероидные антиревматические препараты, наряду с гидроморфином или оксикодоном. При невыносимой боли следует прибегнуть к скорпомощным опиоидам в короткодействующей форме, доза которых должна составлять 5-15% от 24-часовой медикации.

Для индивидуального подбора эффективных лекарств рекомендуется обязательное участие в лечении терапевта, специализирующегося на устранении болевых синдромов.

Помимо вышеуказанных, также предлагаются методы электростимулирующего лечения, для чего с успехом используют двустороннюю сакральную нейромодуляцию у пациентов с рефрактерным к медикаментозной терапии ИЦ [42, 43].

#### **Хирургическое лечение**

К методам оперативного лечения ИЦ относятся:

- крестцовая нейромодуляция (позволяет ингибировать соматическую трансмиссию на мочевой пузырь);
- трансуретральная резекция;
- лазерная фульгурация;
- цистэктомия с формированием кишечного резервуара;
- замещение мочевого пузыря после его резекции;
- отведение мочи.

Перечисленные методы и способы применяются у категории тяжелобольных с рефрактерным к большинству консервативных мероприятий ИЦ [44]. В отдельных случаях приходится прибегать к удалению мочевого пузыря с последующей заменой его кишечным трансплантатом.



## Заключение

Несмотря на прогресс в лечении ИЦ, всегда есть контингент пациенток, у которых периодически возникающие симптомы заболевания оказываются не полностью устраненными. Единственным оптимальным видом терапии для таких больных является стационарное лечение в специализированной клинике, занимающейся проблемами ИЦ, где имеются необходимые возможности для устранения рецидивов заболевания и достижения отчетливого улучшения их состояния. Общепринятой схемы реабилитации больных ИЦ не существует, поскольку некоторым из них в прошлом уже проводилось безуспешное лечение различными методами.

После проведенного в полном объеме обследования и проверки общего состояния составляют индивидуальный план дальнейшей терапии и реабилитации. Во время пребывания больной в клинике регулярно оценивают эффективность проводимых мероприятий с учетом течения заболевания, его особенностей, выраженности болевого синдрома, протокола мочеиспускания и состояния пациентки.

Помимо мультимодальной терапии, проводимой в ходе стационарной реабилитации, изучается целесообразность ее продолжения и разрабатываются варианты оказания дополнительной помощи. Режим «разумно-предпочтительного» назначения лекарственной терапии при ИЦ базируется на успешности как патогенетически обоснованных препаратов, так и их предшествующих положительных результатов.

Реабилитация пациенток с ИЦ, наряду с возможным улучшением качества жизни, помогает сохранить или восстановить их работоспособность.

Однако, несмотря на многочисленные, в т.ч. инвазивные методы терапии, в большинстве случаев не удается добиться полной редукции симптоматики. Стандартного, всеми признанного и окончательно принятого алгоритма лечения не существует. Подчеркиваем еще раз, что лечение ИЦ должно быть индивидуальным, продолжительным и щепетильным. В ходе его проведения необходимо учитывать особенности клинического течения заболевания у каждой больной, принимать во внимание специфическую особенность ИЦ и прежде всего ее социальное окружение, а также сопоставлять проводимую терапию с индивидуальной терапевтической концепцией.

Своевременное выявление женщин с подозрением на наличие ИЦ и направление их в специализированные центры в период между подтверждением диагноза и терапевтическим лечением сокращает течение патологии, помогает улучшить прогноз заболевания и предупредить его прогрессирование.

Обилие методов лечения ИЦ, само название которого указывает на вероятную воспалительную природу, для чего, однако, не хватает документальных доказательств, порождает уверенность в возможности полного излечения заболевания в скором будущем.

## Литература

1. Leppilahti M., Tammela T.L., Auvinen A. Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in women. *J. Urol.*, 2002; 168 (1): 139-141.
2. Loch A., Stein U. Interstitielle Zystitis. *Urologe (A)*, 2004; 43: 1135-1146.
3. Warren J.W. Interstitial cystitis as an infections disease. *Urol. Clin. Nort.Am.*, 2004; 27: 31-39.
4. Van Ophonen A., Oberpenning F. Interstitiale Zystitis. *Der Urologe*, 2006; 45: 451-456.
5. Leppilahti M., Sabraren J., Tammela T. et al. Prevalence of clinically confined interstitial cystitis in women. *J. Urol.*, 2005; 174 (2): 581-583.
6. Clemens J.Q., Meenan R.T., Rosetti M.C. et al. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in managed care population. *J. Urol.*, 2005; 173 (1): 98-102.
7. Marshall K. Interstitial cystitis: understanding the syndrome. *Alternative Med.Rev.*, 2003; 8(4): 426-437.
8. Theoharides T.C., Cochrane D.E. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J. Neuroimmunol.*, 2004; 146 (1-2): 1-12.
9. Hag A., Mattocks S., Wong L. et al. Incidence of *Helicobacter pylori* in patients with interstitial cystitis. *Eur.Urol.* 2001; 40: 652-4.
10. Driscoll A., Teichman J. How do patients with interstitial cystitis present? *J. Urol.*, 2001; 166: 2118-2120.
11. Keay S., Zhang C.O., Chai T. et al. Antiproliferative factor, heparinbinding epidermal growth factor and epidermal growth factor in men with interstitial cystitis versus chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2003; 63 (1): 22-26.
12. Rovner E., Propert K.J., Brensinger C. et al. Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base experience. *Urology*, 2000; 56 (6): 940-945.
13. Theoharides T.C., Sant G.R. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology*, 1997; 49:108-10.
14. Sant G.R. et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J. Urol.* 2003; 170: 810-815.
15. Thilagarajah R., Witherow R.O., Walker M.M. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *B. J. U. Int.*, 2001; 87: 207-12.
16. Van Ophoven A., Pokupic S., Heinecke A. et al. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *Urol.*, 2004; 172: 533-6.
17. Hurst R.E. et al. A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans of the bladder uroepithelium in interstitial cystitis. *Urology*, 1996; 48: 817-21.
18. Parsons C.L., Mulholland S.G. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfat. *J. Urol.*, 1987; 138: 513-516.
19. Nickell J.C. et al. Randomized, double-blind, ctose – ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology*, 2005; 65: 654-8.
20. Fleischmann J.D. et al. Clinical and immunological response to nifedipine for the treatment of interstitial cystitis. *J. Urol.*, 1991; 146: 1235-9.
21. Kelly J.D. et al. Clinical response to an oral prostaglandin analogue in patients with interstitial cystitis. *Eur. Urol.*, 1998; 34: 53-56.
22. Chai T.C. et al. Bladder stretch alters urinary heparin-binding epidermal growth factor and antiproliferative factor in patients with interstitial cystitis. *J. Urol.*, 2002; 163: 1440-4.
23. Rosamilia A. et al. Bladder microvasculature and the effects of hydrodistension in interstitial cystitis. *Urology*, 2001; 57: 132.
24. Dunn M. et al. Interstitial cystitis, treated by prolongen bladder distension. *Br. J.Urol.*, 1997; 49: 641-5.



25. McCahy P. J., Styles R.A. Prolonged bladder distension : experience in the treatment of detrusor overactivity and interstitial cystitis. *Eur. Urol.*, 1995; 28.
26. Glemain P. et al. Prolonged hydrodistension of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year., *Eur. Urol.*, 2002; 41: 79-84.
27. Parsons C.L., Tatsis V. Prevalence of interstitial cystitis in young woman. *Urology*, 2004; 64 (5): 866-870.
28. Kuo H.C. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2001; 100: 309-314.
29. Peters K., Diokno A., Steiner B., et al. The efficacy of intravesical tice strain bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo controlled trial. *J. Urol.*, 1997; 157: 2090-2094.
30. Peeker R. et al. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. *J.Urol.*, 2002; 167 (6): 2470-72.
31. Buckley M.S. et al. Characterization and immunohistochemical localization of the glycoconjugates of the rabbit bladder mucosa. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1996; 330: 163-73.
32. Hurst R.E. et al. Functional and structural characteristics of the glycosaminoglycans of the bladder luminal surface. *J. Urol.*, 1987; 138: 433-7.
33. Erickson D.R. et al. Increased urinary hyaluronic acid and interstitial cystitis. *J. Urolog.*, 1998; 160: 1282-4.
34. Morales A., Emerson L., Nickel J.C. et al. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J. Urol.*, 1996; 156: 45-8.
35. Sant G.R., LaRock D.R. Standard intravesical therapies for interstitial cystitis. *Urol. Clin. North. Am.* 1994; 21: 73-83.
36. Messing E.M., Stamey T.A. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology*, 1978; 12: 381-392.
37. De Juana C.P., Everett J.C. Interstitial cystitis: experience and review of recent literature. *Urology*, 1977; 10: 325-329.
38. Schurch B., Schmid D.M., Knapp P.A. Neue Aspekte in der Behandlung der Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie mittels Botulinum – Toxin A. *Akt. Urol.*, 1999; 30: 310-316.
39. Reitz A., Stohrer M., Kramer G. et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injection into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur. Urol.*, 2004, 45: 510-515.
40. Smith C.P., Radziszewski P., Borkowski A. et al. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating intestinal cystitis. *Urology*, 2004; 64: 871-5.
41. Liu H.T., Kuo H.Ch. Intravesical botilinum toxin-Ainjections plus hydrodistension canreduce nerve growth factor production and control bladder pain ininterstitial cystitis. *Urology*, 2007; 70: 463-468.
42. Мазо Е.Б., Кривобородов А.М. Гиперактивный мочевой пузырь. – Москва: Вече, 2003.
43. Steinberg A.C., Oyama I.A., Whitmore K.E. Bilateral S3stimulator in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2007; 69: 441-443.
44. Karsenty G.; Al Taweel W., Hajebrahimi S., Corcos J. Efficacy of interstitial cystitis treatment: a review. *EAU-EBU, Update series*, 2006; 4: 47-61.

## ДАЙДЖЕСТ

**Ацетилсалициловая кислота не эффективна для первичной профилактики венозного тромбоза**

Имеются данные, что краткосрочная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов высокого риска (после травм, хирургических и ортопедических операций и т.п.) может снижать риск тромбозов глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и легочной эмболии (ЛЭ). Однако не установлено, возможно ли многолетним приемом низких доз АСК предотвращать события венозного тромбоза (ВТ) у практически здоровых лиц.

Рандомизированное двойное слепое исследование Women's Health Study (WHS) включало 39 876 практически здоровых женщин – медицинских работников США в возрасте 45 лет и старше, которые принимали АСК в дозе 100 мг через день или плацебо в течение 10 лет. События ВТ принимались за вторичную конечную точку испытания. Данные о ТГВ и ЛЭ исследователи получали из ежегодных вопросников. В подгруппе из 26 779 пациентов забирались образцы крови для выявления генетических аномалий, способствующих венозным тромбозам – фактора V Лейден, мутации гена протромбина G20210A, полиморфизма MTHFR 677C>T.

За время наблюдения (в среднем 10,2 года) события ВТ зарегистрированы у 482 женщин (1,2 случая на 1000 человеко-лет). При этом у половины участниц (n=241) ВТ был неспровоцированным, т.е. не связанным с операцией, травмой или раком. У 100 женщин имела место ЛЭ, у 306 – ТГВ, у 76 – ТГВ и ЛЭ. Частота ВТ была сопоставимой с частотой инсульта (487 случаев) и превышала частоту инфаркта миокарда (391 случай).

Частота событий ВТ у женщин, принимавших АСК и плацебо, не различалась – соответственно 1,18 против 1,25 на 1000 пациенто-лет (относительный риск [ОР] 0,95; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,79-1,13; p=0,54). Среди участниц, которые приняли за время испытания более 2/3 всех таблеток, результаты оказались такими же: ОР 0,93; 95% ДИ: 0,74-1,16. Частота неспровоцированных ВТ между группами также не различалась (ОР 0,90; p=0,44). Женщинам с высоким риском ВТ прием АСК не принес профилактической пользы, хотя 95% ДИ оказался широким: при наличии фактора V Лейден или мутации протромбина ОР 0,83 (0,50-1,39); при ВТ в анамнезе ОР 1,36 (0,77-2,41); при наличии любого из указанных факторов ОР 1,06 (0,71-1,59). Только у женщин в возрасте 65 лет и старше коэффициент пользы применения АСК приближался к пограничной достоверности: ОР 0,67; 95% ДИ: 0,45-1,01; p=0,055. При этом риск кровотечений и язв желудочно-кишечного тракта в группе АСК достоверно увеличивался (ОР 1,40 для пептической язвы).

Полученные данные показали, что длительный прием АСК в низких дозах не приводит к эффективной первичной профилактике событий ВТ у практически здоровых женщин. Следовательно, поиск безопасных и эффективных антитромботических средств, не требующих коррекции дозы и лабораторного контроля, должен быть продолжен.

*Glynn R.J., Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Buri J.E. Effect of Low-Dose Aspirin on the Occurrence of Venous Thromboembolism. A Randomized Trial. Ann. Intern. Med. October 16, 2007; 147: 525-533*



# Венітан Форте при варикозній хворобі у вагітних

І.Б. Венцківська, д.м.н., професор кафедри акушерства та гінекології № 1  
Л.А. Жабіцька; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця  
К.О. Венцківський, пологовий будинок № 7 м. Києва

Згідно з даними сучасної літератури, варикозна хвороба у різних її проявах зустрічається серед 25–41% вагітних. Як правило, у більшості з них це захворювання виникає саме під час вагітності. При цьому у жінок переважно уражаються вени нижніх кінцівок, тобто виникає варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (ВХВНК) [2, 6, 9].

Варикозна хвороба розвивається внаслідок патологічних змін венозної стінки, недостатності клапанного апарату та порушення гемодинаміки вен. Розвиток варикозних змін вен також пов'язують зі спадковими порушеннями еластичності венозної стінки на фоні венозної гіпертензії [2]. Висока частота виникнення ВХВНК у вагітних та породіль обумовлена впливом багатьох факторів, а саме: збільшенням маси циркулюючої крові та хвилинного об'єму серця, підвищенням венозного тиску, гормональними змінами. Певну роль відіграють трансформації структури венозної стінки, при яких зростає її проникність та знижується тонус м'язового шару судин, а також зміни у системі згортання крові, що характеризуються прогресуючою гіперкоагуляцією та зниженням фібринолітичної активності крові. Крім того, одним із головних чинників розвитку ВХВНК на даний час є венозний стаз, що розвивається внаслідок підвищення внутрішньочеревного тиску та посилення кровообігу органів малого тазу [2, 5].

ВХВНК характеризується прогресуючим перебігом і може ускладнюватись тромбофлебітом поверхневих та глибоких вен. До того ж це захворювання часто ускладнює перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду. Так, за даними різних авторів, у пацієнток із ВХВНК достатньо високою є частота гестозів, фетоплацентарної недостатності, дистресу плода, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, кровотеч у III триместрі вагітності та в ранньому післяпологовому періоді, післяпологового ендометриту, а також підвищується ризик розвитку тромбоемболій [7, 10, 11].

Усе вищезазначене обумовлює необхідність подальшого вивчення проблеми ВХВНК та розробки і впровадження в акушерсько-гінекологічну практику нових високоефективних засобів профілактики та лікування даної патології у вагітних і породіль.

Лікування пацієнток із ВХВНК повинно бути комплексним і передбачати використання консервативних, фізіотерапевтичних та оперативних методів. Терапевтичні заходи при цьому у першу чергу спрямовані на підвищення тону судин венозних судин, покращання лімфатичного дренажу, корекцію порушень реологічних властивостей крові, пригнічення адгезії та активацію лейкоцитів з блокадою медіаторів запалення [1, 3].

Варто зазначити, що при ВХВНК, незалежно від ступеня ураження та етапу лікування, проводять терапію з використанням препаратів місцевої дії [1].

При виборі засобу місцевої терапії ВХВНК у вагітних та породіль перевагу слід надавати сучасним ефективним та безпечним лікарським засобам. До таких засобів

ангіопротекторної дії для місцевого застосування відносять препарати, що містять у своєму складі екстракт насіння кінського каштана. Основна діюча речовина екстракту – есцин, що має значний протизапальний, антиексудативний вплив; чинить капілярно- та венопротекторну, антиоксидантну дію; знижує активність лізосомальних ферментів, яка підвищується при хронічній венозній недостатності [1, 4].

З урахуванням основних патогенетичних аспектів розвитку ВХВНК, необхідним є включення до складу лікарського засобу гепарину, якому, як відомо, властиві антикоагулянтний, фібринолітичний, антиексудативний ефекти та помірна протизапальна дія.

Важливе значення для препарату місцевого застосування має його основа, яка забезпечує швидку резорбцію діючої речовини, а також глибоке проникнення її у тканини. Це може бути реалізовано при використанні гідрофільного гелю. Крім того, основа повинна мати репаративний та протекторний вплив на шкірні покриви, що є необхідним при трофічних розладах, які часто мають місце при ВХВНК [1].

Одним із засобів, що відповідає вищезазначеним вимогам, є гель Венітан Форте. До складу 1 г цього препарату входять 10 мг β-есцину та 100 МО гепарину натрію. Удосконалена гелева основа включає такі компоненти, як декспантенол (аналог вітаміну В<sub>3</sub>), що чинить пом'якшувальну дію, прискорює епітелізацію тканин, та алантоїн, який має протизапальний ефект і підвищує адсорбцію гепарину через шкіру [1].

Даний препарат не має обмежень при застосуванні під час вагітності та грудного вигодовування.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності та безпечності застосування препарату Венітан Форте у комплексному лікуванні ВХВНК у жінок під час вагітності та у післяпологовому періоді.

## Матеріали та методи дослідження

У рамках дослідження нами було обстежено 60 вагітних, розподілених на клінічні групи. До першої групи увійшли 30 пацієнток із ВХВНК у стадії компенсації, яким до стандартної схеми лікування цієї патології було включено засіб для місцевого застосування – препарат Венітан Форте. Другу (контрольну) групу становили 30 вагітних без будь-яких проявів ВХВНК.

Гель Венітан Форте наносили тонким шаром на уражені ділянки та навколо них три-чотири рази на добу, до нормалізації клінічних і лабораторних показників (не менше 2 тиж).

Результати лікування оцінювали за клінічними та лабораторними показниками. Зокрема, всім учасницям, окрім стандартного клініко-лабораторного обстеження, проводили огляд та пальпацію варикозно розширених глибоких і магістральних підшкірних вен нижніх кінцівок із подальшою оцінкою стану венозної системи нижніх кінцівок за шкалою Clinical signs, Etiologic



classification, Anatomic distribution, Pathophysiologic Dysfunction (1984), а також ультразвукове дослідження венозної системи нижніх кінцівок, органів малого тазу та плода, доплерометрію матково-плацентарного і фетоплацентарного кровообігу, а на строках вагітності понад 30 тиж – кардіотокографію плода. Дослідження гемостазу включало визначення кількості тромбоцитів, гематокриту, часу згортання крові за Лі-Уайтом, протромбінового індексу, тромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу, активованого часу рекальцифікації, фібриногену, етанолового тесту,  $\beta$ -нафтолового тесту, фібринолітичної активності крові, толерантності плазми до гепарину, антитромбіну III.

Контрольне обстеження проводили на 7-й, 14-й та 21-й день від початку лікування.

### Результати дослідження та їх обговорення

Як свідчать результати дослідження, лікування ВХВНК у жінок під час вагітності та у післяпологовому періоді шляхом включення до стандартної схеми терапії засобу для місцевого застосування – гелю Венітан Форте – сприяє значному зменшенню клінічної симптоматики даної патології. Нами відмічено, що у 26 (86%) пролікованих жінок значно покращалося загальне самопочуття, зменшилися біль, набряки, відчуття важкості у нижніх кінцівках, суттєво звузились у діаметрі варикозно розширені вени та вузли. При цьому, за результатами лабораторних досліджень по визначенню показників системи гемостазу та ультразвукового дослідження венозної системи нижніх кінцівок, у жодному випадку не виявлено ознак прогресування варикозної хвороби.

Дослідження показали, що гель Венітан Форте добре переноситься хворими, зручний у використанні. При застосуванні даного препарату не було виявлено жодних побічних ефектів.

На підставі власних досліджень та даних літератури можна зробити висновок, що гель Венітан Форте є ефективним і безпечним засобом для місцевого застосування при профілактиці та лікуванні ВХВНК у вагітних і породіль.

Унаслідок синергічної дії всіх чотирьох складових застосування гелю Венітан Форте у комплексній терапії ВХВНК у вагітних та породіль має декілька важливих переваг. Так, за рахунок венотонізуючої дії гель Венітан Форте відновлює нормальну циркуляцію крові у венозних судинах та запобігає подальшому прогресуванню варикозної хвороби. Антиагрегантний та антикоагулянтний ефекти препарату обумовлюють його ефективність у профілактиці тромбозів. Протизапальна, протинабрякова, капілярпротекторна властивості, здатність зменшувати проникність судин сприяють швидкій нормалізації клінічної симптоматики.

Завдяки впливу на різні ланки патогенезу варикозної хвороби препарат має широкий спектр показань: поверхневі тромбози, тромбофлебіти, флебіти після внутрішньовенних ін'єкцій, післятромбозний синдром, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, трофічні виразки гомілки. Важливим є те, що очікуваний клінічний ефект гелю розвивається достатньо швидко і зберігається протягом тривалого часу. До того ж препарат не має подразнюючої дії на шкіру та слизові оболонки. Слід підкреслити, що гель Венітан Форте не має обмежень для застосування під час вагітності та лактації.

Список літератури знаходиться в редакції

\*\*\*



**ВЕНИТАН ФОРТЕ** гель – унікальний комбінований натуральний препарат

- проти набряків, відчуття важкості та втоми ніг
- при початкових проявах венозної недостатності
- при варикозному розширенні вен

з протизапальним, протинабряковим, знеболювальним ефектом. Покращує обмін речовин у місці застосування.

**ВЕНИТАН ФОРТЕ** гель ідеально підходить вагітним жінкам, тому що

- **ЕФЕКТИВНИЙ,**
- **НЕ** має побічної дії,
- **НЕ** залишає жирних плям,
- **НЕ** подразнює, **НЕ** сушить та **НЕ** зтягує шкіру.

При відчутті важкості, болю та набряках у ногах **ВЕНИТАН ФОРТЕ** гель рекомендовано використовувати постійно протягом усієї вагітності та в період лактації.

Тонкий шар гелю Венітан **форте** слід наносити на болючі ділянки шкіри та навколо них і обережно втерти. Гель слід наносити 1–3 рази на добу. Гель наносити поступово, невеликими порціями.

Склад:  
• Бета-есдин 10 мг/г  
• Гепарин натрій 100 МО/г  
• Інші інгредієнти: декспантенол, алантоїн, метилпарагідроксibenzoат натрію, натрію гідроксид, карбомер 934 Р, емульсія симетикону, пропіленгліколь, вода очищена.

*Поверне легкість  
вашим ногам!*



Р.П. № UA/0601/01/01 від 20.02.2004 р.



Представництво в Україні: 03056, м. Київ, вул. Польова, 24д.  
Тел.: (044) 495 28 66  
тел./факс: (044) 495 29 43



# Особенности маркировки солнцезащитных средств

Тони Мариус Ионеску, доктор медицины  
Госпиталь Святого Луи, Париж, Франция



21-22 февраля с.г. в Донецке под патронатом Министерства здравоохранения Украины, Всеукраинской ассоциации врачей дерматовенерологов и косметологов, Украинской ассоциации пластической и реконструктивной хирургии состоялся VIII Национальный конгресс по дерматокосметологии и эстетической медицине. Ставший уже традиционным, нынешний конгресс был посвящен последним достижениям эстетической дерматологии и эстетической геронтологии. В рамках мероприятия ведущие специалисты известнейших клиник и медицинских центров страны поделились своими достижениями и опытом в коррекции эстетических проблем и возрастных изменений. Программа конгресса включала три направления: законодательные и правовые вопросы развития косметологии в Украине, anti-age терапию, современные технологии дерматокосметологии, дерматохирургии и дерматоонкологии.

В последние десятилетия, как отметила заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького, д.м.н., профессор Т.В. Проценко, в медицине сформировалось новое направление – эстетическая медицина, включающая медицинскую косметологию, пластическую и реконструктивную хирургию, эндокринную гинекологию, урологию, гастроэнтерологию, физиотерапию и ряд других смежных областей медицины. В связи с этим на сегодня вопросы качества оказания медицинских услуг в сфере эстетической медицины весьма актуальны.

Предлагаем вниманию читателей доклад «Photoprotection in 2008», посвященный вопросам маркировки солнцезащитных средств и их применения в дерматологии, который представил гость конгресса, дерматолог, доктор медицины Тони Мариус Ионеску (госпиталь Святого Луи, Париж, Франция).

Сегодня происходят значительные изменения в мировой системе маркировки солнцезащитных средств. Для того чтобы четко понять, что скрывается за этой системой маркировки, необходимо вспомнить, в чем заключается воздействие солнечного излучения, которое, как известно, включает несколько типов лучей, имеющих разную длину волны. С разной длиной волны коррелирует энергия солнечного излучения: чем она короче, тем сильнее энергия. Атмосфера нашей планеты блокирует наиболее неблагоприятные коротковолновые типы излучения. Однако через атмосферу на поверхность Земли из коротковолновых лучей все же проникают ультрафиолетовые (UV) волны типов А (UVA) и В (UVB), влияющие на кожу человека. Одной из характерных особенностей UV-излучения является то, что чем длиннее его волна, тем глубже оно проникает в слои кожи. При воздействии UVA на кожу происходит моментальная ее пигментация, характеристики которой используются косметической индустрией для оценки необходимого объема применяемого солнцезащитного крема – так называемый индекс постоянного пигментационного потемнения Permanent Pigmentation Darkening (PPD). Солнечный ожог или эритему вызывают в основном UVB. Такая способность лучей используется для определения фактора солнцезащиты Sun Protection Factor (SPF). UVB также вызывают утолщение эпидермиса и дермальную гиперплазию. Наиболее опасными эффектами UVA и UVB являются разрушение структуры ДНК, подавление иммунитета и развитие рака кожи. Также оба типа этих лучей могут провоцировать развитие фотодерматозов. Кроме того, если незащищенная кожа постоянно подвергается солнечному излучению в течение нескольких лет, это провоцирует раннее старение кожи – так называемое фотостарение (skin aging).

Известно, что в человеческом организме имеются естественные факторы защиты от UV-излучения, к которым относятся меланин и роговой эпителий. Однако этого недостаточно, чтобы в полной мере защитить нашу кожу от неблагоприятного воздействия UV-лучей. В связи с этим абсолютно необходимо использование соответствующей внешней фотозащиты, экранов и фильтров от солнца. Внешняя фотопротекция включает ношение одежды, через которую не проникает UV-излучение, по возможности минимальное пребывание на солнце и использование солнечных защитных фильтров.



Под термином «солнечный экран» подразумевается качество действующего вещества, т.е. используемых физических частиц минерального происхождения, которые способны рассеивать или отражать солнечные лучи. Под понятием «фильтр» подразумевается действующее химическое вещество, способное поглощать UV-излучение. Фильтры можно подразделить на избирательно поглощающие UVA или UVB, а также на комплексные фильтры, поглощающие оба типа UV-лучей. Таким образом, когда мы используем термин «солнечный экран», это не вполне корректно, поскольку в действительности он может представлять собой либо экран, либо фильтр.

Для того чтобы понять значение применяемой маркировки, рассмотрим, как рассчитываются фактор SPF и индексы защиты Index of Protection (IP).

### Расчет SPF

В основе методов определения данного фактора лежит способность UV-излучения вызывать эритемную реакцию кожи. При этом большая роль в повреждении ДНК клеток кожи принадлежит UVB-лучам.

Первый способ расчета SPF – метод *in vivo*, который распространен и общепринят в Европе, США, Австралии, Японии и в ряде других стран мира (одобрен Food and Drug Administration [FDA] в США и Comite de Liaison des Industries de la Parfumerie [COLIPA] в Европе). В США SPF носит название фактора защиты от солнечных ожогов. Суть метода заключается в следующем. Из лампы, излучающей искусственные UV-лучи, пациент получает определенную дозу UVA и UVB. После этого измеряют минимальную эритемную дозу Minimal Erythematous Dose (MED) – величину UV-облучения, которое вызывает покраснение на не облучавшейся ранее светлой коже, появляющееся примерно через 8 ч после облучения и постепенно исчезающее в течение нескольких дней (рис. 1).

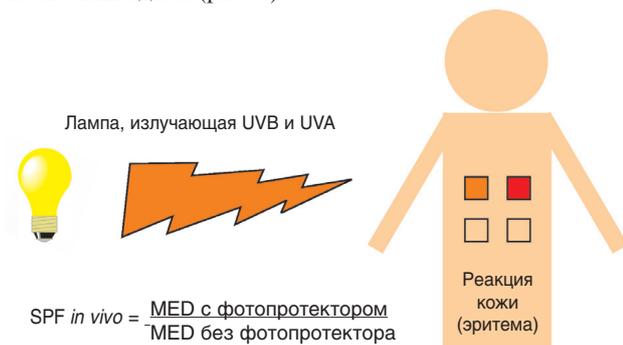


Рис. 1. Измерение SPF *in vivo*

Затем на кожу испытуемого наносят солнечный экран из солнцезащитного средства (фотопротектора) объемом 2 мг/см<sup>2</sup> и повторно после UV-облучения измеряют MED.

Формула расчета SPF для данного метода:

$$SPF = \text{MED с фотопротектором} / \text{MED без фотопротектора}$$

Другой вид тестирования для расчета SPF – метод *in vitro*. В ходе исследования используется та же UV-лампа, что и в первом случае, но при этом солнцезащитный экран в объеме 2 мг/см<sup>2</sup> наносится на абсолютно ровную прозрачную искусственную поверхность, максимально похожую на поверхность кожи (рис. 2). Путем спектрофотометрии определяют степень блокирования таким экраном UVA и UVB.

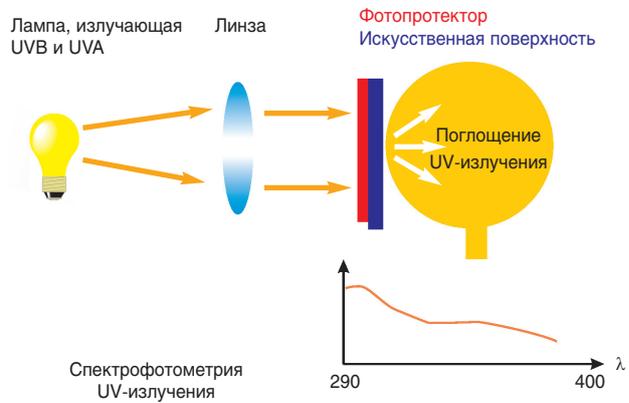


Рис. 2. Измерение SPF *in vitro*

Таким образом, фактор SPF не определяет допустимого времени пребывания на солнце без получения эритемы. Он просто является показателем дозы солнечного излучения, необходимой для покраснения кожи.

Следует отметить, что базовая маркировка с указанием фактора SPF не дает полной информации о силе воздействия солнечного экрана, поскольку данный фактор не связан с другими отрицательными эффектами UV-излучения и не отражает степени подавления иммунитета и влияния на ДНК. Следовательно, пациентов необходимо поинформировать, что использование солнцезащитного средства с высоким значением SPF вовсе не означает возможности продления времени пребывания на солнце. Это свидетельствует лишь о том, что вредное воздействие на кожу UV-излучения уменьшается.

### Расчет IP

Значения SPF, полученные вышеописанными методами, характеризуют эффективность солнцезащитных средств преимущественно против UVB-облучения, поскольку для того чтобы UVA вызвало эритему, требуется доза во много раз большая, чем для UVB. Таким образом, SPF не дает нам полной информации о степени защиты фотопротекторного средства от UVA. С этой целью для оценки защиты фильтров от UVA были разработаны другие методы. В частности, между странами Центральной Европы и США принято соглашение о необходимости использования еще одного показателя в системе маркировки, свидетельствующего о степени защиты фотопротектора от UVA. Поскольку эритему можно вызвать только очень высокими дозами UVA, то с этой целью была оценена другая ответная реакция кожи – пигментация, отображаемая индексом немедленного пигментационного потемнения кожи (Immediate Pigmentation Darkening [IPD]). Для измерения этого индекса был



проведен тест *in vivo* с использованием лампы, излучающей только UVA. Эффект оценивали в течение 60 с после UVA-облучения. IPD рассчитывали как отношение минимальной пигментационной дозы (Minimal Pigmentary Dose [MPD] – минимальная доза UVA, способная вызвать немедленное потемнение) на незащищенной коже к MPD на коже, покрытой солнцезащитным средством. После облучения UVA в течение часа через 2 ч оценивали показатель постоянного пигментационного потемнения PPD.

Следует отметить, что PPD адекватнее отображает уровень фотопротекции солнцезащитного средства по сравнению с IPD, который имеет более высокие значения, однако завышает истинную степень фотопротекции солнцезащитного средства. В этой связи IPD используется некоторыми производителями для маркировки изделий как своеобразный психологический трюк, часто действующий на покупателей. Именно поэтому индекс немедленного пигментационного потемнения больше не применяется ни в США, ни в Европе. Следовательно, при покупке солнцезащитного крема нужно внимательно посмотреть на маркировку.

Для оценки фотопротекторного средства с целью получения большей информации о том, насколько оно защищает от UV-излучения, существует еще один показатель – критическая длина волны ( $\lambda_c$ ). При  $\lambda_c \geq 380$  нм солнцезащитное средство поглощает до 90% излучения. Именно поэтому, в странах Европы солнцезащитные средства, на которых указана  $\lambda_c < 370$  нм, к продаже не допускаются.

Возникает вопрос: нужно ли использовать солнцезащитный крем с высоким уровнем SPF? Да, нужно. Исследованиями по изучению эффективности солнцезащитных фильтров и объемов использования продукта, недавно проведенными в США, установлено, что оптимальная фотопротекция солнцезащитного средства проявляется при нанесении его на кожу в количестве 2 мг/см<sup>2</sup>, а применение в меньшем объеме резко снижает степень его защиты от UV-излучения. Однако большинство людей наносят солнцезащитные средства в объеме от 0,8 до 1 мг/см<sup>2</sup>. Следовательно, пациенты, страдающие кожными заболеваниями, витилиго, системной красной волчанкой (СКВ) и рядом других заболеваний, на которые влияет инсоляция, при использовании солнцезащитного крема в объеме, меньшем рекомендуемого, не будут адекватно защищены.

Установлено, что 15-20% населения с европейским типом кожи страдают кожными заболеваниями. Для лиц с различными фотодерматозами (полиморфными высыпаниями, солнечной крапивницей и др.) обязательной

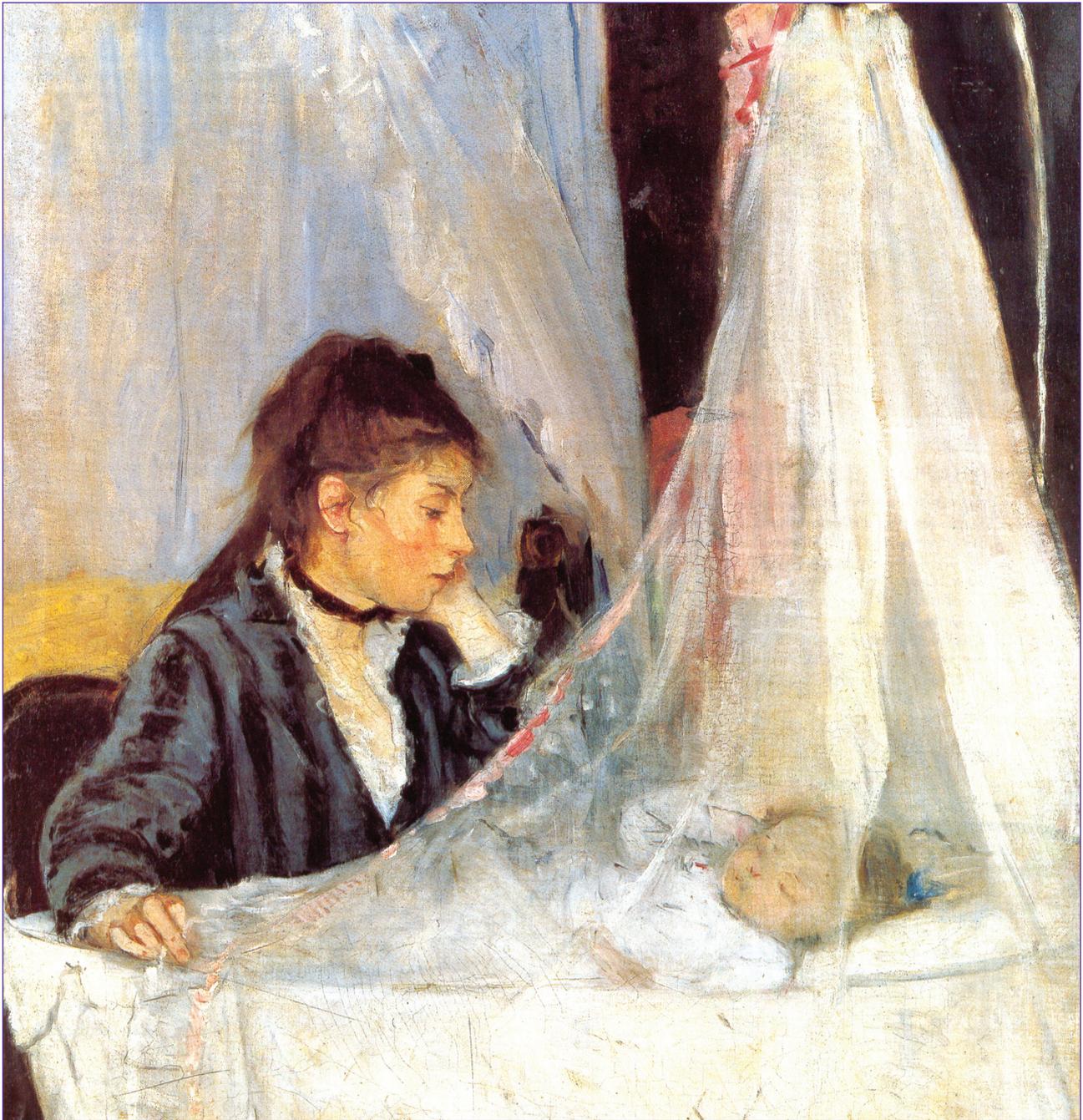
рекомендацией является использование солнцезащитного крема с индексом защиты SPF=50+, и совершенно бессмысленным будет применение кремов с SPF=15-30. Точно такая же высокая степень защиты необходима пациентам, состояние которых ухудшается после воздействия солнца, – страдающим СКВ, плоским лишаем, акне, герпесом и т.д. Также солнцезащитные средства с SPF=50+ необходимо использовать лицам, кожа которых стала фоточувствительной вследствие приема различных лекарственных препаратов.

Европейским сообществом в 2007 г. были приняты новые изменения маркировки солнцезащитных средств, направленные на большую информированность потребителя и унификацию маркировки. С целью ее упрощения было выделено 4 класса солнцезащитных средств: с очень высокой (SPF=50+), высокой, средней и низкой степенями защиты. Согласно принятым стандартам, на упаковке солнцезащитных средств обязательно помечается SPF/PPD (защиту от UVA и UVB гарантирует SPF/PPD < 3). Также отныне на всех европейских товарах данной группы будет размещен круглый логотип UVA, подразумевающий, что степень защиты данного средства от этих лучей достаточно высокая. При этом, как упоминалось выше, критическая длина волны должна быть выше 370 нм. Таким образом, солнцезащитная продукция европейского производства будет иметь соответственно три вида маркировки – SPF, SPF/PPD и  $\lambda_c$ .

Рассматривая проблему фотопротекции, следует также уделить внимание другим способам защиты от солнечного облучения. Ассоциацией рака кожи (Skin Cancer Association) даны следующие рекомендации по использованию солнечных экранов:

- солнцезащитные средства следует наносить до выхода на улицу на все участки кожи, которые подвергаются солнечному облучению;
- повторное нанесение нужно осуществлять каждые два часа, а также после купания и во время пребывания на пляже; при этом не следует пропускать ни одного участка кожи, который подвергается солнечному воздействию;
- во время инсоляции необходимо находиться в тени;
- носить одежду, не пропускающую UV-излучение, головные уборы с широкими полями и т.п.

Таким образом, использование комплексных мер защиты пациентами с целью протекции от солнечного излучения позволяет избежать преждевременного появления морщин, пигментных пятен, рака кожи и заболеваний, обусловленных UV-излучением.



## Наслідки паління при вагітності

За останні десятиріччя минулого століття в усьому світі проведено чимало досліджень, які розвинули та поглибили уявлення про шкідливий вплив паління під час вагітності. При цьому було відмічено досить суттєвий факт – зростання поширеності паління серед вагітних обумовлене, насамперед, збільшенням кількості жінок-курців. Це пояснюється декількома факторами. Зокрема, саме у 70-90-х роках зростає увага до наслідків негативного впливу паління на розвиток серцево-судинної патології як основного чинника передчасної смертності серед чоловіків і відповідно зменшення тривалості їхнього життя. У той же час розвиток серцево-судинних захворювань серед жінок не викликає такого занепокоєння у зв'язку з певними

особливостями перебігу цих захворювань у даного контингенту населення. Одночасно саме у цей період значного розмаху набирають антитютюнові кампанії, зокрема широкого розголосу набувають подробиці останніх років життя одного з головних героїв реклами цигарок «Marlboro» – ковбоя, який помирає від раку легень, і т.д. Виробники тютюнової продукції переспрошують фокус свого впливу на більш сприйнятливу та неохочену антитютюновою профілактикою жіночу аудиторію. Внаслідок цього на сьогодні ми спостерігаємо загрозливе зростання кількості курців саме серед жінок, водночас поширеність паління серед чоловіків в окремих країнах (США, Великобританія, Франція та ін.) достовірно знижується.



Дотепер практично в усьому світі спостерігається виражене збільшення кількості жінок-курців. Розгляд цієї ситуації у часовому аспекті свідчить про таке. У 70-80-ті роки у США курили практично 52-55% вагітних; у Великобританії – 43%, причому 20-25% із них продовжували палити протягом всього строку вагітності (J. Henderson, 1979). Ще у 1983 р. дослідники D. Rush та P. Cassano довели, що на ставлення жіночого населення до паління суттєво впливають соціальні чинники, умови життя та сімейний стан. Найбільша поширеність та інтенсивність паління спостерігалися серед осіб, що належали до більш низької соціальної категорії, мали невисокий рівень освіти, були незаможні. Вони рідше кидали курити перед вагітністю та у період вагітності. Майже дві третини жінок з числа тих, що кинули палити під час вагітності, бралися за це знову через півроку після народження дитини.

Збільшення загальної кількості жінок-курців до 30% у багатьох економічно розвинутих країнах спонукало служби охорони здоров'я до створення спеціальних програм попередження та боротьби з подальшим поширенням жіночого паління. Так, у Великобританії 1998 р. держава поставила за мету до 2005 р. знизити рівень розповсюдженості паління серед вагітних з 23 до 18%. На жаль, досягти цього не вдалося. Разом із тим слід зазначити, що порівняно з кінцем 80-х років сьогодні спостерігається деяке зменшення кількості жінок-курців у тих країнах Європи, де ще 20-30 років тому були запроваджені програми, спрямовані на відмову від паління. Так, у Швеції, Данії, Іспанії профілактичні заходи, включаючи заборону паління у громадських місцях, сприяли зниженню кількості жінок-курців із 40-50% 1980 р. до 21-28% у 2000-2001 рр. У США за цей же період відсоток жінок, які кинули палити, виріс удвічі – з 20 до 40%, а кількість жінок, що продовжують палити після настання вагітності, зменшилася з 20% 1989 р. до 12% у 2000 р. (U.S. Department of Health and Human Services [USDHHS], 2002). У той же час результати порівняння відповідей при анкетуванні та кількісний аналіз метаболітів тютюну у крові, сечі показали, що жінки схильні замовчувати або неправдиво надавати інформацію щодо свого відношення до тютюнопаління (Ford, 1997; Klebanoff, 1998). Більшість дослідників США, країн Західної Європи (Snattingius, 1997; USDHHS, 2001) таку тенденцію щодо зниження поширеності паління серед вагітних пояснюють насамперед зменшенням кількості осіб, які починають палити, аніж збільшенням тих, хто відмовляється від цієї звички під час вагітності.

До наслідків впливу тютюнопаління під час вагітності відносяться:

- ускладнення у матері та плода, що виникають під час вагітності;
- ускладнення пологового та післяпологового періоду;
- патологія новонароджених та захворювання у дитячому віці, спричинені палінням матері.

Існують різні механізми впливу паління на дитину під час вагітності. Уже під час першої зтяжки нікотин, окис вуглецю, бензпірен потрапляють до організму вагітної та миттєво проникають через плаценту до плода. При цьому концентрація цих речовин в організмі дитини набагато вища, ніж у крові матері. Через 5 с після вдихання тютюнового диму порушуються

матково-плацентарний кровообіг, скоротлива функція матки, виникає спазм судин плаценти, обмежується надходження поживних речовин та кисню до плода. Уже через 5 хв нікотин виявляється у тканинах та органах плода. Проникаючи через плаценту, він чинить прямий токсичний вплив на плід. Окрім цього, нікотин сприяє підвищенню проникності плацентарного бар'єра, тим самим посилюючи негативний вплив на плід біологічно активних токсичних речовин, що утворюються в організмі матері під час паління. Ученими доведено, що коли жінка палить, до організму плода щохвилини потрапляє близько 18% нікотину, а виділяється лише 10%. Таким чином, у крові плода накопичується нікотин, і його рівень стає вищим, ніж у матері (USDHHS).

Доведено, що вдихання тютюнового диму, незалежно від вмісту нікотину, призводить до вираженої гіпоксії плода, обумовленої окисом вуглецю, який вільно проникає через плаценту матері у кров плода, зв'язує гемоглобін, утворюючи карбоксигемоглобін. Концентрація останнього у крові плода зазвичай на 10-15% вища, ніж у крові матері, що призводить до зниження парціального тиску кисню в артеріальній крові плода на 33,8% та до зростання насиченості артеріальної крові вуглекислим газом у середньому на 15,7%.

Існують дані, що підтверджують прямий токсичний вплив нікотину на симпатичну ланку вегетативної нервової системи плода. Так, було доведено, що одна цигарка прискорює частоту серцевих скорочень плода та пригнічує його дихання, а навіть дві цигарки, вичурені щоденно протягом останніх 10 тиж вагітності, зменшують частоту дихальних рухів плода на третину. Якщо мати щоденно палить по 15-25 цигарок упродовж всієї вагітності, у майбутньої дитини відмічають виражені зміни з боку серцево-судинної системи. Варто зазначити, що патологічні зміни у вагітній та плода можуть формуватися не лише під час активного паління жінки, але й у результаті пасивного проникнення елементів тютюнового диму внаслідок паління чоловіка чи оточуючих.

Останніми роками доведено, що паління за умов гранично низького надходження йоду на фоні гестації є клінічно значущим чинником, який ускладнює перебіг вагітності та дозрівання плода, оскільки негативно впливає на тиреоїдний статус майбутньої матері і дитини (Д.Е. Шилин, 2004). Дослідники пояснюють це опосередкованим інгібуючим впливом тютюнових смол та/або солей важких металів на обмін йоду у щитоподібній залозі, на активність ключових ферментів інтратиреоїдного гормонорегуляції та/або на екстратиреоїдний пул йодного метаболізму.

### Патологічні відхилення перебігу вагітності, обумовлені палінням

Користуючись даними чисельних досліджень, S. Snattingius (2003) проаналізував відносний ризик (BP) виникнення ускладнень вагітності у жінок-курців порівняно з вагітними, які не палили:

- безпліддя – 1,2-3,6;
- ектопічна вагітність – 1,5-2,5;
- спонтанний аборт – 1,0-1,8;
- відшарування плаценти – 1,4-2,4;
- передлежання плаценти – 1,5-3,0;
- преєклампсія – 0,5-0,7.



Стосовно ризику розвитку безпліддя у жінок-курців, відомо, що саме у цієї категорії осіб порушені процеси повноцінної овуляції, запліднення та імплантації зиготи у стінку матки (L.L. Mueller, 2007). Жінкам, які палять, потрібно більше року для настання бажаної вагітності. Ця проблема у них спостерігається у 3,5 разу частіше порівняно з особами, які не палять. Оцінка фертильності свідчить, що у курців вона становить 72% від фертильності жінок, які не мають цієї згубної звички. Доведено навіть «ефект дози» – пряму залежність між відстроченням настання очікуваної вагітності і кількістю цигарок, викурених за певний період часу. До того ж тютюнопаління шкідливо впливає і на фертильність чоловіків: у курців кількість та рухомість сперматозоїдів менші порівняно з некурцями. Останні дослідження свідчать, що несприятливий вплив паління на сперму призводить до того, що у багатьох подружніх пар народжуються дівчатка, а не хлопчики. Дослідники вважають, що клітини сперми, які містять Y-хромосому, більш чутливі до токсинів, що надходять з тютюновим димом.

Після детального вивчення причин безпліддя чимало авторів вказують на тісний зв'язок між палінням та вірогідністю розвитку ектопічної вагітності (Tobacco Control Resource Centre, 2004). Це пояснюється пригніченням рухової функції війчастого епітелію фаллопієвих труб, що утруднює просування яйцеклітини по трубі, нарівні з підвищеним м'язовим тонусом і амплітудою скорочення маткових труб під впливом дії нікотину. До того ж у таких осіб часто спостерігаються порушення клітинного та гуморального імунітету та, як наслідок, на 33% частіше розвиваються запальні процеси в органах малого тазу.

Чимало досліджень підтверджують, що рівень мимовільних абортів є суттєво вищим у жінок, які палять. Це слід брати до уваги, навіть якщо враховані інші чинники, які збільшують ризик викиднів. За даними Ness et al. (1999), при палінні вагітної ризик спонтанних абортів зростає у 1,4-1,9 разу. У цьому випадку має місце більший ВР серед жінок, яких віднесено до курців за визначенням рівня котиніну у крові; відповідно менший ВР серед осіб, які визначили свою належність до курців у ході опитувань. Серед жінок, які під час вагітності викурювали щонайменше 14 цигарок на день, була відмічена вища частота спонтанних абортів з нормальним каріотипом плода порівняно із тими матерями, які народили живих дітей (Kline et al., 1995). Механізм розуміння можливого зв'язку між палінням та ризиком спонтанного абортів з нормальним каріотипом плода може бути обумовлений токсичними ефектами нікотину, окису вуглецю та інших складових тютюнового диму.

Передчасне відшарування плаценти у вагітних збільшує показник перинатальної смертності на 10-25% (Kuglund-Blomberg et al., 2001). Порівняння між некурцями та тими, хто палить під час вагітності, показало вдвічі більшу вірогідність відшарування плаценти в останніх, причому ризик цього ускладнення зростає відповідно до кількості викурених цигарок (USDHHS, 2001). Можливі механізми виникнення передчасного відшарування плаценти у вагітних, що палять, пов'язані з дегенеративними та запальними змінами у плаценті. Відомо, що у пацієнток із передчасним відшаруванням плаценти практично завжди відмічається знижений рівень аскорбінової кислоти, яка відіграє суттєву роль у синтезі колагену. Водночас рівень аскорбінової кислоти в осіб, які палять,

завжди нижчий порівняно з некурцями, що може спричинити передчасне відшарування плаценти саме у вагітних, які палять. Окрім цього, паління асоціюється з передчасним розривом плідних оболонок, що підвищує вірогідність передчасного відшарування плаценти. У той же час жінки, які кинули палити упродовж вагітності, мають нижчий ризик розвитку зазначеної патології порівняно із тими, хто продовжував палити.

Передлежання плаценти, яке є причиною таких ускладнень перебігу вагітності, як вагінальні кровотечі перед або під час пологів, передчасні пологи, призводить до зростання ризику материнської та перинатальної смертності. У жінок, які палять, ВР передлежання плаценти становить від 1,5 до 3 (USDHHS, 2001). Обумовлена палінням хронічна гіпоксемія спричиняє надмірний розвиток плаценти, в результаті чого її частина знаходиться у ділянці маткового зів'язу або у нижньому матковому сегменті.

Як відомо, преєклампсія – це обумовлена вагітністю гіпертензія у поєднанні із протеїнурією. У США такий стан вважають однією з основних причин материнської смертності, оскільки преєклампсія може викликати зменшення розмірів плода, передчасне відшарування плаценти та перинатальну смертність (Snattingius, 1997).

Переважає більшість досліджень свідчать про помірне зниження ризику розвитку гіпертензії вагітних, пов'язане саме із вживанням тютюну (Ros, Snattingius, 1998). McGillivray et al. (1983) у своїх дослідженнях звернули увагу на відносно менше зростання об'єму циркулюючої крові у вагітних, які палять, порівняно із жінками без цієї звички. Дослідження Klonoff-Cohen та Edelstein (1993) виявили, що для тіюционату як для одного із компонентів тютюнового диму характерний гіпотензивний вплив. А сам нікотин має інгібуючі властивості щодо продукції тромбоксану, який є потенціальним вазоконстриктором та стимулятором агрегації тромбоцитів.

Якщо преєклампсія вже розвинулася, вона може призводити до зниження рівня кисню у судинах плаценти та до гіпоксії плода. У вагітних з преєклампсією вазоконстрикція є причиною підвищення артеріального тиску, формування резистентності судин у системі матково-плацентарно-плодового кровотоку (Harris, 1998). Це, у свою чергу, суттєво збільшує ризик відшарування плаценти, гіпоксії та загибелі плода.

### Ускладнення пологового та післяпологового періодів, що розвиваються внаслідок паління матері

Спираючись на дані багатьох досліджень, S. Snattingius (2003) проаналізував ВР виникнення наступних ускладнень перебігу вагітності, пологового та післяпологового періодів у жінок-курців порівняно з вагітними, які не палили:

- затримка розвитку плода – 1,5-2,9;
- передчасні пологи – 1,2-1,6;
- мертвонародження – 1,3-1,8;
- неонатальна смертність – 1,2-1,4;
- уроджені вади розвитку (дефекти розвитку обличчя) – 1,2-1,6.

Ще у 1957 р. дослідженнями (Simpson, Linda) виявлено, що у новонароджених, мати яких щоденно викурювала 10 і більше цигарок, вага тіла у середньому була меншою на 200 г порівняно з дітьми, які народилися у матерів без звички тютюнопаління. Дослідженнями, проведеними



значно пізніше, доведено, що пов'язане з палінням зниження ваги тіла новонароджених обумовлене насамперед затримкою внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВРП) (Kramer, 1987). У даний час паління вважають однією із причин затримки розвитку плода, причому у жінок-курців спостерігається достовірно менша прибавка ваги у період вагітності. Одночасно доведена пряма залежність між інтенсивністю паління та зростанням ризику розвитку синдрому ЗВРП. Зі збільшенням інтенсивності паління серед матерів зменшуються довжина тіла, розміри окружностей голови та плечового пояса як у хлопчиків, так і у дівчаток. За даними D. Davies, J. Wingerd і N. Butler, такі діти у 5-7-річному віці мали зріст у середньому на 1 см менший порівняно з однолітками, у яких матері не палили під час вагітності. Разом із тим деякими дослідженнями (Nordstrom, Snattingius, 1994) встановлено, що відмова від тютюнопаління зменшує вираженість проявів ЗВРП. А якщо жінка кидає палити на ранніх строках вагітності, вага її дитини при народженні не відрізняється від аналогічного показника у дітей, матері яких не курили. Wang et al. (2002) дослідили випадки, коли генетичні фактори можуть впливати на розвиток ЗВРП, спричиненої палінням. Було виявлено, що у матерів з генотипами CYP1A1, GSTT1 паління впливає на метаболізм генів та процеси розвитку плода.

У вагітних, які курять, ВР народити немовля з недостатньою масою тіла збільшується у 8 разів. При цьому недостатня маса тіла дитини при народженні асоціюється з більш високим ризиком смерті та захворювань у перші роки життя. За допомогою радіоімунного аналізу було доведено, що куріння вагітних негативно впливає на масу тіла новонароджених шляхом зниження рівня плацентарного лактогену. Слід зазначити, що все вищенаведене відноситься і до жінок, які вимушено є пасивними курцями.

Новонародженим ставиться діагноз фетального тютюнового синдрому за таких умов:

1. Під час вагітності мати вичурювала 5 і більше цигарок щодня.
2. Упродовж вагітності жінка страждала на гіпертензію, при цьому:
  - не спостерігалась прееклампсія;
  - нормальний АТ було зареєстровано принаймні один раз після першого триместру вагітності.
3. У немовляти виявлено симетричну затримку росту на 37 тиж:
  - маса тіла при народженні <2500 г;
  - індекс співвідношення маси тіла (г) до довжини (см) >2,32;
4. Відсутні інші очевидні причини ЗВРП, наприклад вроджені аномалії, інфекції тощо.

Передчасні пологи є однією з головних причин неонатальної смертності та захворюваності у країнах, що розвиваються. O. Vogen (1976) наводить дані, які свідчать, що серед жінок-курців частота передчасних пологів складає 22%, а серед вагітних, які не палять, – 4,5%. Спеціально створені програми з метою попередження передчасних пологів не мали суттєвого успіху, але змусили сфокусувати увагу на можливості попередження факторів ризику, таких як паління, що може знизити ймовірність настання передчасних пологів. За даними різних досліджень, у вагітних-курців частота народження недоношених дітей становить від 6,5 до 33,5%, у той час як серед осіб, що не палять, тільки 0,8-11,2%. Паління підвищує ризик

народження недоношених дітей тяжкого (<32 тиж) та середньої тяжкості ступенів недоношеності (32-36 тиж), але статистичний зв'язок між народженням недоношених тяжкого ступеня є більш вираженим (Kyrklund-Blomberg, Snattingius, 1998).

Вважають, що паління підвищує ризик виникнення передчасних пологів як спонтанних, так і за медичними показаннями, при цьому спостерігається статистично більш виражений зв'язок між палінням та спонтанними передчасними пологами. Деякими дослідниками виявлено зв'язок між палінням та підвищенням ризику внутрішньоматкової інфекції, ознаками порушення імунітету та гострого запалення пупкового канатика (Naeve, 1978), що знову ж таки може призвести до передчасних пологів. До того ж, паління підвищує ризик передчасних пологів та передчасного розриву плідних оболонок внаслідок збільшення виділення простагландинів у плодових оболонках. Відносний ризик передчасного розриву плідних оболонок у вагітних-курців у 2-3 рази вищий порівняно з жінками, які не палять (Hadley, Main, Gabbe, 1990). Це пояснюється зниженням рівня міді та аскорбінової кислоти у сироватці крові курців, що погіршує еластичність плідних оболонок. Окрім того, автори не виключають збільшення вірогідності розриву плідних оболонок через зростання їхньої вразливості до інфекцій саме при палінні.

Слід зауважити, що всі вищезгадані ускладнення, які розвиваються внаслідок паління матері, є причиною більш частого передчасного розродження за медичними показаннями: передчасного відшарування плаценти, передлежання плаценти або патології з боку плода. Рандомізовані контрольовані дослідження (Li, Windsor et al., 1993) показали, що діти, народжені матерями, які кинули палити під час вагітності, мають більший гестаційний вік порівняно з новонародженими, матері яких палили протягом усього періоду вагітності.

Традиційно визнається, що паління збільшує ризик перинатальної смертності. Однак при порівнянні показників перинатальної смертності новонароджених з масою тіла близько 3 кг встановлено, що більша кількість летальних випадків спостерігалася серед дітей, матері яких не палили під час вагітності. Коли отриманий показник стандартизували та порівняли, використовуючи Z-шкалу, виявилось, що у дітей, народжених від матерів-курців, ризик перинатальної смертності все ж таки був вищим (Wilcox, 1993). Підвищений ризик перинатальної смертності частіше спостерігається серед вагітних-курців, зайнятих ручною та фізичною працею, а також у групах, що належать до категорії високого ризику перинатальної смерті (материнство у старшому віці та при наявності випадку перинатальної смерті в анамнезі).

Паління матері упродовж вагітності завжди асоціювалось зі збільшенням ризику мертвородження, особливо у випадках, коли іншого пояснення цьому не знаходилось (Froen et al., 2001). Більшість наукових досліджень свідчать, що ВР мертвородження у вагітних-курців складає 1,2-1,8 і зростає пропорційно інтенсивності паління. Біологічними дослідженнями доведено, що саме паління може бути причиною мертвородження. Обумовлена палінням фетальна гіпоксемія та зростаюча резистентність судин у системі мати-плацента-плід частково є поясненням зв'язку між палінням та ЗВРП, а також збільшення ймовірності



передчасного відшарування плаценти (Kramer, Usher, 1997). Проведені у Данії дослідження показали, що у вагітних, які кинули палити на ранніх строках гестації, ризик мертвонародження не відрізнявся від такого серед жінок, які не палили (Wisborg, 2001).

Серед уроджених вад розвитку, асоційованих із палінням, перше місце посідають щелепно-лицьові аномалії. ВР розвитку незрошення губи з незрошенням піднебіння або без цього становить близько 1,29, для ізольованого незрошення піднебіння – 1,32. Багатьма дослідниками встановлено, що причиною розвитку таких вад можуть слугувати генетичні чинники: тип алеля трансформуючого фактора росту (TGF- $\alpha$ ) може змінюватись під дією тютюнопаління (Hartsfield et al., 2001). Також встановлений можливий зв'язок між палінням та вадами розвитку кінцівок, серця та ін. (USDHHS, 2001). У жінок, які палили упродовж вагітності, ризик появи дитини з клишоногістю вищий на 34%, а якщо паління поєднується зі спадковим фактором, ризик клишоногості зростає у 20 разів.

### Патологія новонароджених та захворювання у дитячому віці, спричинені палінням

Доведено, що куріння упродовж вагітності пов'язане із підвищенням ризику синдрому раптової дитячої смерті (СРДС). Багатьма дослідженнями виявлено, що ризик СРДС серед немовлят, матері яких щоденно палили, був у 2-3 рази вищий порівняно з дітьми, народженими від матерів, що не курять (MacDorman et al., 1997). При цьому ризик, пов'язаний із палінням матері, проявляється незалежно від інших факторів ризику даного синдрому, включаючи малу масу тіла при народженні та недоношеність. Низкою досліджень доведено, що гестаційний вік менше 37 тиж збільшує ризик СРДС у середньому у 8,4 разу, маса тіла <2500 г – у 3,4 разу. Ці чинники з великою вірогідністю мають місце при палінні матері упродовж вагітності, оскільки саме паління обумовлює прояви фетоплацентарної недостатності, що і є причиною затримки розвитку плода. Отже, тютюновий дим є найбільш небезпечним з усіх факторів СРДС, впливу якого можна запобігти.

Останніми роками вчені (Anderson, Cook, 1997) намагалися з'ясувати, чи пов'язана причина смерті немовлят з внутрішньоутробним впливом компонентів тютюнового диму, або з пасивним палінням після народження, або з обома цими факторами. Найбільша залежність виявлена у випадках, коли мати палила як під час вагітності, так і після пологів. При цьому, чим більше вона палила, тим більшим виявлявся ризик. Якщо жінка викуряла у середньому 1-10 цигарок на добу, ВР становив 2,1, якщо 11-20 цигарок – 2,8, якщо ж понад 20 цигарок, ВР зростав у 6,5 разу порівняно з вагітними, які не палили. Варто зазначити, що паління матері тільки після народження дитини становить менший ризик, хоча також суттєвий.

Разом із тим ризик СРДС збільшується і за умов, коли курить лише батько. Дослідниками (Dwyer, Ponsonby, 1999) було встановлено: якщо обоє батьків палять, але дитина ніколи не перебуває в одному приміщенні з курцями, то для неї ризик СРДС збільшується вдвічі. Якщо дитина знаходиться близько 8 год у кімнаті, де іноді палять, то такий ризик зростає у 8 разів порівняно з немовлятами, батьки яких не палять. Дослідженнями Rajs et al., (1997), які проводили аутопсію новонароджених із СРДС, виявлено, що у 25% дітей рівень котиніну у перикардальній

рідині становив близько 30 нг/мл, що призвело до летального наслідку. Крім цього, було встановлено, що у дітей, матері яких викурявали понад 20 цигарок на добу, виявлено значне потовщення слизової оболонки великих бронхів, що могло стати причиною звуження просвіту бронхів та обумовлювати більшу вірогідність обструкції дихальних шляхів на етапах розвитку СРДС.

У США оцінювали вплив паління упродовж вагітності на показник загальної дитячої смертності (Wisborg et al, 1999). Серед дітей, народжених від жінок, які не палили, рівень дитячої смертності становив 6,7 особи, а у курців – 13 осіб на 1 тис. живонароджених. Різниця була ще більш вираженою за окремо взятими причинами смерті. Так, від СРДС померло 0,5 дитини на 1 тис. живих новонароджених у матерів, які не палили, та 2,8 дитини у жінок-курців (ВР – 5,6); від респіраторних захворювань відповідно 0,6 та 1,2 дитини. Згідно з цими оцінками, 10% загальної дитячої смертності, 37% СРДС та 11% респіраторної смертності спричинені саме палінням матері упродовж вагітності.

Що ж до механізмів розвитку СРДС, то дослідники (Mitchell, Thach et al, 1999) пов'язують його виникнення з рівнем порога пробудження під час сну. Якщо дитина спить на животі, цей поріг виявляється більшим. Доведено, що паління матері упродовж вагітності збільшує поріг у дитини, яка спить на спині, до рівня, якщо б вона спала на животі, на відміну від дітей, матері яких не палили. Ці розбіжності були особливо виражені у дітей 2-3-місячного віку, коли СРДС спостерігається найбільш часто. Подальше дослідження рефлекторних серцево-судинних реакцій показало, що паління матері порушує ці пристосувальні реакції, тобто дитина стає менш адаптованою до зміни положення тіла, складу внутрішнього середовища (концентрації у крові кисню та вуглекислого газу).

Слід зазначити, що діти, народжені від матерів-курців, частіше хворіють порівняно з тими, матері яких не палили. Доведено, що ймовірність захворіти у перші дні життя у них на 30% більша. Такі діти також більш вразливі до респіраторних інфекцій, бронхіту, пневмонії. Паління під час вагітності може позначатися не лише на здоров'ї дітей, але й онуків. Так, навіть якщо мати взагалі не курила, ризик захворювання на бронхіальну астму в онуків бабусі, яка курила упродовж вагітності, зростає у 1,8 разу. Учені пояснюють цей факт імовірними порушеннями в імунній системі матері ще до її народження.

Низкою досліджень встановлено, що ризик розвитку кишкових колік у немовлят, народжених матерями-курцями, приблизно вдвічі вищий порівняно з дітьми, матері яких не палили. Кишкові коліки зазвичай діагностуються за «правилом трьох»: дитина плаче упродовж трьох годин на день, три дні на тиждень, протягом трьох тижнів. Науковці пов'язують це із підвищенням рівня мотиліну у плазмі крові при палінні (активному чи пасивному). Відтак підвищений рівень мотиліну обумовлює порушення регуляції шлунково-кишкового тракту, включаючи спазми кишечника та гастро-езофагеальний рефлюкс.

Згідно із проведеними в Україні дослідженнями (Д.Е. Шилин та співавт., 2004), у дітей жінок-курців, які не отримували фізіологічної дотації йоду, поряд з відомими проявами токсичного впливу тютюнового диму на параметри загального розвитку у неонатальному періоді, має місце виражене погіршення показників йодного



обміну та зниження активності щитоподібної залози. У новонароджених від матерів-курців було виявлено нижчу вагу тіла, менші розміри голови та більш тяжкий стан у перші хвилини після народження (за шкалою Апгар). Це супроводжувалося особливо низьким рівнем забезпеченості йодом, великими розмірами щитоподібної залози та найбільш високою частотою неонатального зоба, а розповсюдженість гормональної недостатності досягала у них 52%.

### Особливості грудного вигодовування при палінні матері

Стосовно впливу паління матері на тривалість грудного годування, дослідженнями, проведеними S.M. Donath, L.H. Amir (2004), виявлено наступне. Жінки, які вживали тютюнові вироби упродовж вагітності, з вірогідністю у 1,5 разу більшою, ніж у некурців, не годували дитину власним молоком до шестимісячного віку. При цьому автори дійшли висновку, що тривалість грудного вигодовування в основному залежить від більш низької мотивації жінок-курців годувати дітей груддю, а не від впливу тютюнового диму на продукцію молока.

При дослідженні концентрацій інтерлейкіну-1 $\alpha$  в молозиві (V. Zanardo, 2001) виявлено, що його рівень у матерів-курців був значно нижчим порівняно з жінками, які не палили. Саме цим автори пояснюють більшу схильність до інфекційних захворювань тих дітей, матері яких палять.

У рекомендаціях ВООЗ (2003) щодо годування та харчування немовлят і дітей раннього віку зазначається: «Паління може знизити об'єм вироблення грудного молока та зменшити кількість його виділення, а також обумовлювати дратівливість та поганий приріст маси тіла в грудному віці. У жінок-курців рівень пролактину нижчий, що може скоротити період лактації та зменшити тривалість лактаційної аменореї. Крім того, концентрація вітаміну С у молоці матері, яка палить, зазвичай нижча, ніж у молоці жінки без цієї звички. Слід мотивувати матерів, що вигодовують груддю, на повну відмову від паління або на зменшення його інтенсивності. Одночасно грудне вигодовування залишається найкращим варіантом годування дітей навіть при палінні матері. Вміст шкідливих речовин у грудному молоці буде нижчим, якщо мати палить після годування груддю, а не перед цим». Дослідження, проведене Хопкінсом та співавт. (1992), чітко показало, що паління знижує вироблення грудного молока від 514 мл на день у тих, хто почав палити тільки після пологів, до 406 мл у тих, хто палив упродовж всієї вагітності. До того ж матері-курці мають більш високі показники активності метаболізму порівняно з некурцями, через що енергетичні запаси для лактації можуть бути знижені. Оскільки період напіввиведення нікотину складає 95 хв, не варто курити перед годуванням і під час годування. Враховуючи інгібуючий вплив паління на вироблення пролактину, не слід палити з 21-ї до 9-ї години, оскільки саме у цей період часу рівень пролактину у крові найвищий.

Наприкінці ХХ століття було встановлено, що паління матері упродовж вагітності негативно впливає не лише на фізичний, але і на психічний стан майбутньої дитини.

Ученими (Milberger et al, 1996; Fergusson et al, 1998) було доведено, що дітям, яких народили матері-курці, вже у ранньому віці властиві неухабність, імпульсивність та надлишкова активність. При цьому навіть рівень розумового розвитку у таких дітей є нижче середнього. Найчастіше розвивається так званий синдром «непосиди Філа» — діти, як правило, агресивні та схильні до обману. Встановлено також, що у дітей, матері яких палили упродовж вагітності, ризик розвитку аутизму зростає на 40%, що пояснюється недостатнім кровопостачанням мозку плода. Не виключений також негативний вплив нікотину на гени, які відповідають за психомоторні функції.

Групою міжнародних дослідників виявлено зв'язок між палінням у період вагітності та схильністю дітей до злочинності у майбутньому. Чоловіки, матері яких палили упродовж вагітності, в 1,6-2 рази частіше скоювали злочини порівняно з іншими чоловіками.

Паління матері під час вагітності підвищує ризик виникнення гострого мієлоїдного лейкозу у 1,41 разу, що зростає пропорційно кількості викурених цигарок. При викурених 10 і більше цигарках за день ризик збільшується у 2,28 разу. Паління під час вагітності також призводить до збільшення ризику розвитку у дитини хвороби Ходжкіна у 1,25 разу (A. Lorelei, 2004) та збільшує ризик розвитку хвороби Крона майже вдвічі.

Останні дослідження свідчать, що діти, матері яких палили упродовж вагітності, на 30% частіше ризикують захворіти на цукровий діабет чи ожиріння ще до 16-річного віку.

Доведено, що паління матері впливає на стан розвитку репродуктивної системи майбутньої дитини. Так, у хлопчиків від матерів-курців яєчка мають менші розміри, а концентрація сперматозоїдів у середньому на 20% нижча, ніж у дітей, матері яких не палили.

І, насамкінець, діти матерів-курців у декілька разів частіше починають палити порівняно з дітьми, матері яких під час вагітності не палили.

Саме тому лікарям, у яких під наглядом перебувають вагітні зі звичкою тютюнопаління, а також жінки, які палили до настання вагітності, слід взяти до уваги можливий розвиток таких ускладнень:

- виникнення мимовільних викиднів та передчасних пологів;
- імовірність народження недоношеної дитини та дитини з недостатньою вагою тіла;
- порушення при годуванні немовлят;
- зниження адаптаційних можливостей та підвищений ризик захворюваності у новонароджених;
- підвищена ймовірність появи дитини із вродженими вадами розвитку.

*Питання відмови жінок від паління, у т.ч. і під час вагітності, потребують окремого розгляду і будуть висвітлені у подальших публікаціях.*

*Список літератури знаходиться у редакції*

*Марія Ареф'єва*



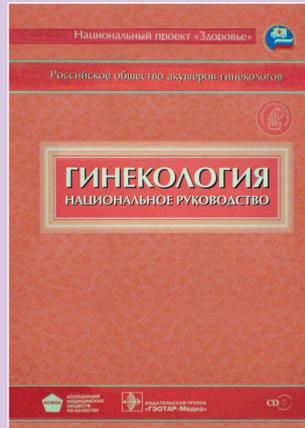
### Гинекология: национальное руководство

Под редакцией Кулакова В.И., Манухина И.Б., Савельевой Г.М. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1072 с. Цена ≈ 350 грн.

Преимущество данного издания в том, что оно включает специальную информацию, необходимую врачу для непрерывного последиplomного образования. Здесь в равной степени уделено внимание профилактике, диагностике, фармакотерапии и хирургическим методам лечения; подробно представлены клинические рекомендации по всем основным синдромам и заболеваниям.

Книга предназначена врачам акушерам-гинекологам, студентам медицинских вузов, интернам, ординаторам, аспирантам.

На прилагаемом к руководству диске вы найдете фармакологический справочник, нормативные документы, информацию для обучения пациенток, а также фото- и видеоматериалы.



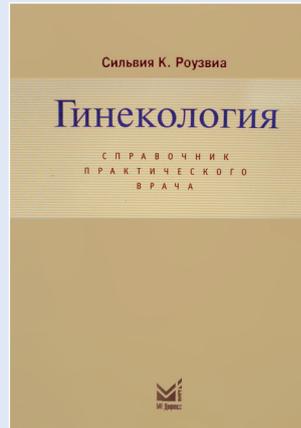
### Гинекология: справочник практического врача

Сильвия К. Роузвиза. Перевод с английского Айламазьяна Э.К. – М.: Медпресс-информ, 2007 – 520 с. Цена ≈ 45 грн.

Справочник освещает широкий круг проблем – гормональную контрацепцию и стерилизацию, бесплодие, беременность ранних сроков, гинекологическую эндокринологию и онкологию, урогинекологию, УЗИ и др. Информационная насыщенность книги предполагает, что в ней смогут получить полноценную справку и тематические рекомендации

врачи других специальностей – эндокринологи, онкологи, урологи, УЗИ-диагносты.

Очень важная особенность справочника (которая не может не радовать современного клинициста) заключается в указании уровня достоверности согласно определениям Королевской коллегии акушеров и гинекологов Великобритании.



*Врачу постоянно приходится совершенствовать свои профессиональные знания, использовать опыт отечественной и мировой медицины. Работать в рамках такого подхода, следить за новинками помогает обзор литературы, публикуемый время от времени на страницах нашего журнала.*

### Амбулаторно-поликлиническая помощь в гинекологии

Под редакцией Бенюка В.А., Голоты В.Я., Усевича И.А. – Справочник «Библиотека «Здоровье Украины». Гинеколог» – К.: Издательский дом «Здоровье Украины», 2007 – 512 с. Цена ≈ 35 грн.

Этот справочник вы не найдете на книжных полках. Он выпущен Издательским домом «Здоровье Украины» в серии «Справочник врача» как результат плодотворной работы редакции нашего журнала. В нем изложены сведения в виде патогенетически обоснованных алгоритмов диагностики и лечения основных заболеваний. Также представлена информация о методах контрацепции, фармакологическая характеристика лекарственных препаратов, применяемых в гинекологии. Для более удобного восприятия информации алгоритмы лечения поданы в схемах, в приложениях указаны нормы лабораторных показателей, материал изложен лаконично и максимально информативно. Пособие предназначено для акушеров, гинекологов, врачей-интернов и студентов медицинских вузов. Условия приобретения см. на с. 77.



### Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии

Под редакцией Савельевой Г.М. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 720 с.

Цена ≈ 110 грн.

В книге ведущих российских акушеров-гинекологов, перинатологов, онкологов и урологов нашли отражение современные знания по актуальным вопросам акушерства, перинатологии и гинекологии. В этом издании особое внимание уделено пренатальной диагностике врожденной и наследственной патологии, вопросам детской и юношеской гинекологии, ведению беременности и родов при различных патологических состояниях.

Книгу можно рекомендовать в первую очередь акушерам-гинекологам и перинатологам, а также врачам смежных специальностей.

Подготовила Леся Коломиец





**С.А. Кубанський,**  
завідувач відділу з правових питань  
Київської міської профспілки працівників охорони здоров'я

Мені відомо, що робота в інфекційних закладах охорони здоров'я при виході на пенсію зараховується до стажу у подвійному розмірі. Я працюю 10 років в інфекційному кабінеті центральної поліклініки і хочу дізнатися, чи поширюється така норма особисто на мене.

Н. Мішкіна, м. Рівне

Дійсно, згідно зі ст. 60 Закону України «Про пенсійне забезпечення», робота працівників в інфекційних закладах: в лепрозорних і протичумних; з лікування осіб, заражених ВІЛ або хворих на СНІД; у патолого-анатомічних і реанімаційних відділеннях; у психіатричних та інших інфекційних закладах (відділеннях) охорони здоров'я зараховується до стажу роботи у подвійному розмірі.

Така норма закону є дещо бланкетною, оскільки не охоплює переліку всіх структурних підрозділів, у яких може здійснюватися зазначена робота. Виходячи із законодавчо закріпленого визначення протитуберкульозного закладу – спеціалізованого закладу охорони здоров'я, що здійснює діагностику туберкульозу та надає лікувально-профілактичну (стаціонарну та амбулаторну) допомогу хворим на туберкульоз (протитуберкульозні диспансери, лікарні, відділення, кабінети, науково-дослідні інститути, денні стаціонари, санаторії тощо); психіатричного закладу – психоневрологічного, наркологічного чи іншого спеціалізованого закладу, центру, відділення тощо всіх форм власності, діяльність яких пов'язана з наданням психіатричної допомоги; застосовуючи аналогію закону та зважаючи на роз'яснення, що містяться у спільному листі Міністерства праці і соціальної політики України, МОЗ України та Пенсійного фонду від 29.12.2005 р. № 625/0/15-05/039-6, можна констатувати, що робота в інфекційному кабінеті надає працівникові право на зарахування стажу роботи у подвійному розмірі.

Працюю лікарем-анестезіологом у міській лікарні на 1,5 ставки. Коли намагалася влаштуватися за сумісництвом ще на 0,5 ставки до іншої лікарні, мені було відмовлено. Однак я маю вдосталь вільного часу і хочу працювати. Поясніть правомірність такої відмови.

Г. Вакарчук, м. Харків

Питання роботи за сумісництвом у нашій державі регулюється низкою нормативно-правових актів, основне місце серед яких посідає Кодекс законів про працю України (КЗпП).

Згідно із ч. 2 ст. 21 КЗпП України, працівник має право реалізувати свої здібності до продуктивної і творчої праці шляхом укладення трудового договору на одному або одночасно на декількох підприємствах, в установах, організаціях, якщо інше не передбачене законодавством, колективним договором або угодою сторін. Під законодавством у коментованій частині статті КЗпП маються на увазі не лише самі закони, але й інші нормативно-правові акти (постанови, укази, положення, правила тощо). Такими актами у регулюванні трудових відносин у цілому й роботи за сумісництвом зокрема є Положення про умови роботи за сумісництвом працівників державних підприємств, установ, організацій, затверджене спільним наказом Міністерства праці і соціальної політики України, Міністерства юстиції України, Міністерства фінансів України від 28.06.1993 р. № 43 та Постанова Кабінету Міністрів України «Про роботу за сумісництвом працівників державних підприємств, установ і організацій» від 03.04.1993 р. № 245, що встановлюють деякі обмеження у роботі за сумісництвом працівників на державних підприємствах, якими і є вказані вами заклади охорони здоров'я.

Так, відповідно до п. 2 зазначеної постанови тривалість роботи за сумісництвом працівників державних підприємств не може перевищувати чотирьох годин на день і повного робочого дня у вихідний день. Загальна тривалість роботи за сумісництвом протягом місяця не повинна перевищувати половини місячної норми робочого часу. Враховуючи те, що ви працюєте на 1,5 ставки й очевидно на 0,5 ставки за внутрішнім сумісництвом, тобто вже використовуєте нормативно закріплену можливість до додаткової реалізації праці і до вас у повній мірі застосовуються згадані обмеження, то відмова у прийнятті на іншу роботу є правомірною.

Слід зазначити, що ви маєте додаткове право на реалізацію своєї здатності до праці шляхом проведення консультацій у лікувально-профілактичних установах в обсязі до 240 год на рік з погодинною оплатою праці, оскільки така робота не вважається сумісництвом, або реалізовувати право на сумісництво у сфері приватної медицини.



Я одна виховую сина (з чоловіком давно розлучена). Йому 16 років. Коли звернулася до відділу кадрів із заявою про надання додаткової відпустки, мені відмовили, оскільки відпустка надається лише до 15-річного віку. Чи правильно це? Яким законом передбачено право на додаткову відпустку і чи маю таке право я?

Н. Павлова, м. Шостка Сумської обл.

Згідно зі ст. 19 Закону України «Про відпустки», працівникам, які мають дітей, щорічно надається додаткова оплачувана відпустка тривалістю 7 календарних днів без урахування святкових і неробочих днів: жінці, яка працює і має двох і більше дітей віком до 15 років, або дитину-інваліда, або яка усиновила дитину; одинокій матері; батькові, який виховує дитину без матері (у тому числі й у разі тривалого перебування матері в лікувальному закладі); а також особі, яка взяла дитину під опіку.

За законами України «Про охорону дитинства», «Про державну допомогу сім'ям з дітьми» дитина – це особа віком до 18 років (повноліття), якщо згідно із законом, застосовуваним до неї, вона не набуває прав повнолітньої раніше.

Той же закон у п. 5 ч. 12 ст. 10 формулює поняття одинокої матері (батька) як такої, яка виховує дитину без батька (матері). Отже, участь батька або інших осіб в утриманні дитини не позбавляє матері статусу одинокої, оскільки основний акцент законодавець зробив на вихованні. Потрібно наголосити, що зазначене визначення терміну «одинока мати» застосовується тільки для надання пільг і гарантій, установлених трудовим законодавством щодо відпусток.

До категорії одинокої матері належать: жінка, яка не перебуває у шлюбі й у свідоцтві про народження дитини якої відсутній запис про батька дитини або запис про батька зроблено у встановленому порядку за вказівкою матері; вдова; жінка, яка виховує дитину без батька (у тому числі і розлучена жінка, яка виховує дитину без батька, незважаючи на факт отримання аліментів, і жінка, яка вийшла заміж, але її дитина новим чоловіком не усиновлена).

Батько дитини може бути визнаним таким, що бере участь у вихованні дитини тільки тоді, коли він або разом проживає з дитиною, або є інші докази щоденної його участі у вихованні дитини. Згідно зі ст. 158 Сімейного кодексу України, за заявою матері, батька дитини орган опіки та піклування визначає способи участі у вихованні дитини та спілкуванні з нею того з батьків, хто проживає окремо від неї. Рішення про це орган опіки та піклування постановляє на підставі вивчення умов життя батьків, їхнього ставлення до дитини, інших обставин, що мають істотне значення.

Підсумовуючи вищесказане, необхідно зазначити, що відмова у наданні додаткової відпустки з наведених вами підстав є неправомірною, і таке право залишається за вами до досягнення дитиною 18-річного віку. На підтвердження факту самостійного виховання дитини необхідно звернутись до органу опіки та піклування за місцем проживання.

Свої листи із запитаннями надсилайте на адресу редакції або на електронну скриньку: mazz@health-ua.com

## МЕДИЧНІ ДОВІДНИКИ <sup>®</sup> Бібліотека

### Заявка на одержання довідників

**НОВІ!**

1. Прошу надіслати мені вибрані довідники серії «Бібліотека «Здоров'я України»

Я обираю (вкажіть в  кількість необхідних Вам довідників)

- |  |                 |
|--|-----------------|
| <input type="checkbox"/> Довідник лікаря • Гінеколог. Амбулаторно-поліклінічна допомога в гінекології                              | Вартість 35 грн |
| <input type="checkbox"/> Довідник лікаря • Пульмонолог. Рациональна діагностика і фармакотерапія захворювань легких                | Вартість 35 грн |
| <input type="checkbox"/> Довідник лікаря • Сімейний лікар. Протоколи діагностики та лікування хвороб у дітей                       | Вартість 35 грн |
| <input type="checkbox"/> Довідник лікаря • Ендокринолог. Стандарти діагностики та лікування  | Вартість 35 грн |
| <input type="checkbox"/> Довідник лікаря • Дерматолог-Венеролог. Рациональна діагностика та лікування                              | Вартість 35 грн |
| <input type="checkbox"/> Довідник лікаря • Гастроентеролог. Рациональна діагностика і фармакотерапія захворювань органів травлення | Вартість 35 грн |

2. Я згоден/згодна одержати іншу (меншу) кількість довідників, наявну в редакції на момент отримання заявки.

потрібне відмітити  ТАК  НІ

3. Інформація про замовника

Прізвище	<input type="text"/>																																	
Ім'я	<input type="text"/>																																	
По батькові	<input type="text"/>																																	
Лікарська спеціальність	<input type="text"/>																																	
Дата народження	<input type="text"/>	Адреса доставки:																																
Область	<input type="text"/>																																	
Район	<input type="text"/>																																	
Індекс	<input type="text"/>	Місто	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																												
Вул. (просп., пров., бульв.)	<input type="text"/>																																	
Будинок	<input type="text"/>	Кв.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Тел.	<input type="text"/>																										

Довідники розповсюджуються за базою даних Видавничого дому «Здоров'я України». Якщо Ви бажаєте гарантовано їх отримати, заповніть заявку друкованими літерами та відправте її на адресу редакції: 03035, Київ, вул. Урицького, 45, оф. 013. ТОВ «Доктор-Медіа». Довідники можна також придбати безпосередньо у редакції. Довідки за тел.: (044) 391-54-76.



## Уважаемые читатели!

Перед вами один из номеров журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» (МАЗЖ) Издательского дома «Здоровье Украины».

Настоящая анкета распространяется с целью изучения мнений читателей о журнале. Мы будем вам благодарны, если вы ответите на поставленные вопросы. Заранее благодарим вас за ответы и за внимание к нашему изданию.

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

ул. Урицкого, 45, 7-й этаж, оф. 707, г. Киев, 03035 или по e-mail: [health-zu@mail.ru](mailto:health-zu@mail.ru); [mazz@health-ua.com](mailto:mazz@health-ua.com) (с пометкой МАЗЖ).

## Анкета читателя

Ф.И.О. .... Возраст .....

Место работы (название медицинского учреждения и отделения) .....

Специальность ..... Должность, ученая степень .....

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ? .....

2. Назовите три лучших материала номера:

- .....
- .....
- .....

3. Какие разделы в нашем журнале вам наиболее интересны?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Кардиология                | <input type="checkbox"/> Гинекология              |
| <input type="checkbox"/> Терапия                    | <input type="checkbox"/> Репродуктология          |
| <input type="checkbox"/> Эндокринология             | <input type="checkbox"/> Акушерство               |
| <input type="checkbox"/> Междисциплинарные проблемы | <input type="checkbox"/> Сексология               |
| <input type="checkbox"/> Антибиотикотерапия         | <input type="checkbox"/> Неотложные состояния     |
| <input type="checkbox"/> Стандарты лечения          | <input type="checkbox"/> Дерматовенерология       |
| <input type="checkbox"/> Неонатология               | <input type="checkbox"/> Маммология               |
| <input type="checkbox"/> Фармсправочник             | <input type="checkbox"/> Психиатрия               |
| <input type="checkbox"/> Дайджест                   | <input type="checkbox"/> Юридическая консультация |

4. Оцените по 5-балльной шкале:

- Необходимость в вашей повседневной клинической практике
- Форма подачи
- Информативность
- Оригинальный дизайн

5. Какие недостатки, по вашему мнению, имеются в журнале? По возможности, приведите конкретные примеры. ...

6. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. ....

Возможно, вы желаете опубликовать собственную статью. Если да, то по какой теме? .....

Присланная в адрес редакции анкета гарантирует получение следующего номера журнала бесплатно.

**Укажите сведения, необходимые для отправки журнала.**

Ф.И.О. ....

Индекс ..... город (село) ..... район ..... область .....

улица ..... дом ..... корпус ..... квартира .....

тел. дом.: ..... раб.: ..... моб.: .....