

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»

Жабченко Ирина Анатольевна

д.м.н., заведующая отделением патологии беременности и родов
Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

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

Медведева Ирина Ивановна

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

Медведь Владимир Исаакович

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

Поворозник 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

Виктория Лаворик
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 12.06.08
Заказ № 12/06
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.



Концептуальная модель патофизиологического обоснования индивидуализации гормональной терапии

З.М. Дубоссарская, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Днепропетровской государственной медицинской академии

Ю.А. Дубоссарская, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и педиатрии Днепропетровского медицинского института традиционной и нетрадиционной медицины

Начало эры доказательной медицины ознаменовалось разработкой клинических протоколов для различных нозологических форм гинекологической патологии. В последние годы произошла эволюция факторов риска, определяющих проблемы женского здоровья в климактерическом периоде, однако формирование концептуальной модели взаимосвязи различных функциональных систем организма требует совместных усилий клиницистов различного профиля и междисциплинарного подхода. В научных публикациях появился термин «гормональный континуум женского здоровья», который авторы трактуют «в узком значении последовательного приема гормональных препаратов от менархе до постменопаузы» [1, 2]. Возможно, данное понятие следует анализировать шире, подразумевая под ним не только этапы превентивного лечения, но и оценку факторов риска возникновения системных нарушений в климактерическом периоде, меры их профилактики в различные периоды жизни женщины в зависимости от отсутствия реализации репродуктивной функции, наличия соматической и гинекологической патологии.

Цель нашего исследования состояла в создании патогенетически обоснованного интегрированного системного подхода к сохранению качества жизни женщин при естественной или искусственной менопаузе, в анамнезе страдавших бесплодием, невынашиванием беременности, путем индивидуализации заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на основе изучения нейрогормональных взаимоотношений, патофизиологической роли оксида азота, антифосфолипидного синдрома в формировании системных нарушений.

В связи с отсутствием клинического протокола по климактерическому синдрому (КС) в приказах Министерства здравоохранения Украины одной из задач выполненного нами исследования было усовершенствование диагностического алгоритма ведения пациенток с менопаузальными расстройствами. Проведенные нами исследования выявили высокую диагностическую значимость состояния эндокринных параме-

тров в соотношении с уровнями монооксида азота, С-реактивного протеина, гомоцистеина в периферической крови для определения патогенеза системных нарушений при климаксе, а также подтвердили наличие антифосфолипидного синдрома (АФС) у женщин, имеющих риск тромбофилических осложнений. На основании вышеизложенного мы усовершенствовали диагностический алгоритм (рисунок) для назначения гормонотерапии (ГТ), предложенный А.В. Лейдиной (2003).

По образному выражению академика В.В. Фролькиса, «...все мы стареем одинаково, и каждый из нас стареет по-своему. Одни параметры организма прогрессивно снижаются после достижения зрелого возраста (ряд показателей памяти, физическая и умственная работоспособность, секреторная деятельность пищеварительных желез); другие – существенно не изменяются с возрастом (концентрация сахара в крови, некоторые показатели кислотно-щелочного состояния, активность многих ферментов); третьи – возрастают (синтез некоторых гормонов, активность ряда ферментов, артериальное давление, тонус сосудов, содержание холестерина, атерогенных липопротеинов)» [3].

С нашей точки зрения, чрезвычайно важным является уточнение характера естественной менопаузы в возрастном аспекте, сопоставление ее, с одной стороны, с синдромом старения, с другой – изучение влияния на менопаузу отсутствия реализации репродуктивного потенциала. Нейрогуморальные механизмы старения, как и стрессы, которые являются следствием бесплодия или привычного невынашивания беременности, во многом определены изменениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системе. Именно в гипоталамусе сосредоточена связь регуляции эмоций, поведенческих реакций и внутренней среды организма.

Оказалось, что в процессе старения функции отдельных ядер гипоталамуса (а их в гипоталамусе 32 пары) изменяются не только неравномерно, но и разнонаправленно [3]. Поэтому в возрастном аспекте при естественной и при хирургической менопаузе важным

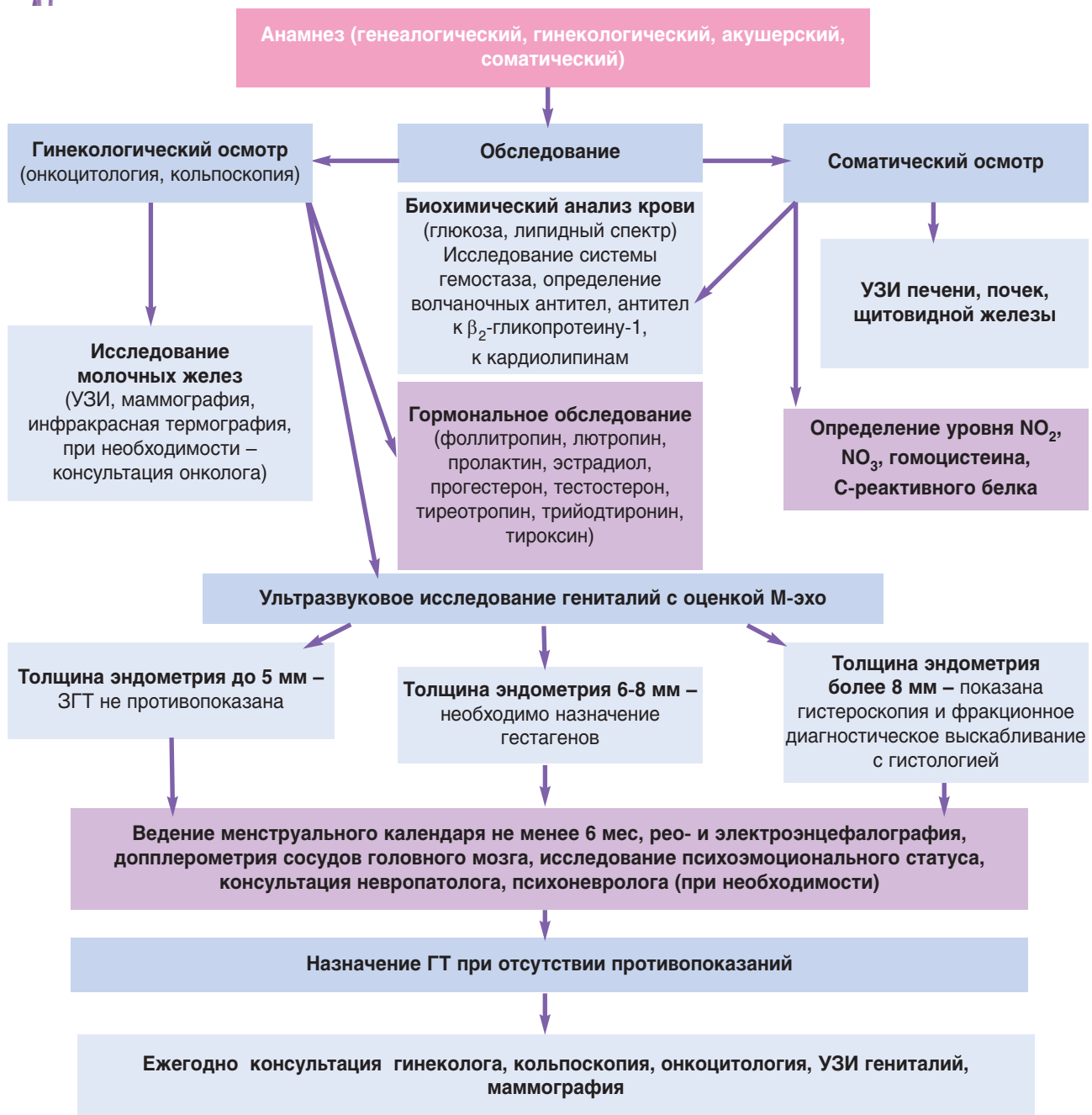


Рисунок. Алгоритм обследования пациенток перед назначением гормонотерапии

являлось изучение изменений биоэлектрической активности мозга при преобладании отрицательных эмоций над положительными. Проведенный нами анализ показал наличие достоверной корреляции между нейровегетативными, эндокринно-метаболическими нарушениями и степенью выраженности клинических проявлений возрастной инволюции женского организма ($r = 0,30; 0,60; 0,72$ соответственно). При электроэнцефалографии (ЭЭГ) были выявлены умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с признаками дисфункции стволовых структур у 43% пациенток.

От выраженности гипоталамических и диэнцефальных изменений зависят возрастные нарушения репродуктивной функции, а также характер климакса – физиологический или патологический. По нашим

данным, у женщин с естественной, физиологически протекающей менопаузой, с сохраненной репродуктивной функцией в анамнезе только в 60% случаев отмечена эмоциональная стабильность и получены низкие оценки по шкале нейротизма. У 40% женщин этой группы, несмотря на отсутствие отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, выявлена выраженная эмоциональная лабильность, высокие оценки по шкале нейротизма. Причиной этого являлись хронические стрессовые ситуации, что требовало не столько применения антидепрессантов, сколько осознанного изменения отношения женщины к различным жизненным ситуациям.

Индивидуально-психологические особенности женщин с естественной и искусственной менопаузой чрезвычайно разнятся. При синдроме тотальной



овариоэктомии и гистерэктомии пациентки характеризуются преобладанием эмотивного или неуравновешенного типа реагирования с повышенной возбудимостью (56%), в то время как при естественной менопаузе в меньшей степени (в 39% случаев) для женщин характерна повышенная психическая утомляемость, тревожность и напряженность в сочетании с эмоциональным стрессом и низкой адаптацией к новой среде. Обнаруженные нами вместе с невропатологом психодиагностические критерии требовали дифференцированного подхода к проведению ГТ, что и было выполнено в нашей работе.

Многие авторы [1, 4, 5] изучали целесообразность тактики невмешательства в естественный биологический процесс старения организма и пассивного наблюдения за инволютивными изменениями, несмотря на тот факт, что в настоящее время ГТ в той или иной форме в пери- и постменопаузе получают более 20 млн женщин нашей планеты. Частота и методики использования ГТ варьируют в значительных пределах (10-40%) и обусловлены как социально-экономическими факторами, так и подготовленностью не только медицинской общественности, но и населения в целом. Однако в доступной нам литературе отсутствуют данные о взаимодействии нейроэндокринного гомеостаза с системами гемостаза, монооксида азота, их влиянии на состояние молочных желез и щитовидной железы, а также их роли в механизме процессов адаптации организма в зависимости от гинекологической патологии, определившей причину невынашивания беременности или бесплодия в анамнезе, наличия АФС.

Несмотря на доказанность активации процессов коагуляции при применении эстрогенов внутрь, в течение длительного времени существует мнение о том, что ГТ оказывает незначительное влияние на риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [1, 5]. Большинство исследований посвящено влиянию эстрогенов. В одном из них (Estrogen Thromboembolism Risk study Group [ESTHER]) ученые пришли к выводу, что трансдермальные эстрогены либо оказывают незначительное действие, либо совсем не влияют на риск возникновения ВТЭ [1, 5]. Проведенные нами исследования по патогенетической значимости АФС у больных с патологическим течением пременопаузы, генитальным эндометриозом и синдромом потери плода доказали необходимость мониторинга за циркуляцией волчаночных антител (ВА), уровнем антифосфолипидных антител (АФА), антител к β_2 -гликопротеину-1 (β_2 -ГП-1) для выделения групп риска тромбофилии, проведения профилактики тромбоэмболических осложнений и патогенетически обоснованного назначения ГТ.

В 1998 г. было установлено, что гипергомоцистемия является независимым фактором риска сосудистых заболеваний у больных с генитальным эндометриозом, лейомиомой матки (ЛМ), особенно после хирургической менопаузы [6]. В результате нашего

исследования установлено, что даже при естественной менопаузе у больных с гинекологической патологией (эндометриозом, ЛМ, нарушениями системы репродукции в анамнезе) наблюдается усиление коагуляционных свойств крови за счет повышения агрегационной способности тромбоцитов, активации прокоагулянтного звена (укорочение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение активности антитромбина III, повышение уровня продуктов деградации фибрина и фибриногена). Даже скрининговой экспресс-оценкой системы гемостаза путем электрокоагулографии у 35% пациенток выявлена гиперкоагуляция: ускорение первой-второй фазы свертывания, более быстрое образование фибрина, выраженная депрессия без изменений процесса ретракции. Обращало на себя внимание то, что у ВА-позитивных пациенток глубина депрессии фибринолиза четко соответствовала уровню АФА и антител к β_2 -ГП-1. Чрезвычайно важным было решение о правомерности проведения ГТ или альтернативной терапии у женщин с АФС. Нами была доказана необходимость того, что гемостазиологический контроль должен дополняться динамическим наблюдением за уровнем гомоцистеина, так как при снижении последнего ГТ нужно сочетать с комплексом витаминов B_6 , B_{12} , фолатами, ацетилсалициловой кислотой, что предотвращает риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при приобретенной гипергомоцистемии.

Мы определили, что высокая частота тромбозов у больных с АФС имеет прямую корреляционную зависимость от перенесенных мозговых катастроф (инсультов) или инфарктов у матери или отца пациентки с высоким уровнем АФА ($r=0,78$), гиперкоагуляцией в постменопаузе и эпизодами тромбофлебитов в репродуктивном возрасте. Профилактика ТЭО, имеющая многокомпонентный характер (выделение групп высокого риска по развитию ТЭО; лабораторная диагностика, подтверждающая АФС с конкретными изменениями системы гемостаза; использование низкомолекулярных гепаринов, антитромботических препаратов, витаминов группы В, фолиевой кислоты, метионина, по рекомендации многих авторов [7] – плазмафереза, позволили с патофизиологических и клинических позиций обосновать правомерность назначения ГТ или предложить метод альтернативного лечения.

Для уточнения клинического течения КС в зависимости от причины бесплодия и/или невынашивания беременности при различных нозологических формах гинекологической патологии (поликистоз яичников, генитальный эндометриоз) нами были проанализированы системные эндокринные и метаболические нарушения. У пациенток с клиновидной резекцией яичников (поликистоз яичников в анамнезе) в позднем репродуктивном возрасте уровни гонадотропинов и соотношение лютропин/фоллитропин статистически ($p>0,05$) не отличались от показателей здоровых женщин. В пре- и ранней менопаузе на фоне



измененной или отсутствующей менструации было выражено статистически значимое увеличение уровня фоллитропина ($p < 0,05$), при этом в 31,7% случаев была отмечена функциональная транзиторная гиперпролактинемия, которая не требовала применения препаратов, снижающих дофаминергическую регуляцию гипоталамуса. У женщин без оперативного вмешательства при поликистозе яичников в анамнезе соотношение лютропин/фоллитропин было более высоким, чем в группе с клиновидной резекцией ($3,12 \pm 0,14$ против $1,97 \pm 0,24$ в пременопаузе), что являлось статистически достоверным ($p < 0,05$). Нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения, депрессивные состояния и снижение когнитивных функций были более выражены у пациенток без оперативного вмешательства и отсутствия факта беременности, чем у женщин с клиновидной резекцией и индуцированной беременностью, что совпадало с мнением других авторов [8]. Системные метаболические нарушения, выявленные у женщин с поликистозом яичников и эндокринным бесплодием в анамнезе (ожирение, гиперандрогения, повышение атерогенного потенциала липидов, гиперинсулинизм), позволяют отнести таких пациенток к группе риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ТЭО. Это требует осознанного отношения к индивидуализации ГТ на фоне превентивной коррекции возможных нарушений, чему способствуют сбалансированная диета, активный двигательный режим, арт-терапия, бальнеолечение, умственные нагрузки для тренировки мозговой деятельности.

Учитывая высокую частоту распространения ЛМ и ее сочетание с гиперпластическими процессами эндометрия, патологией яичников, вирусными инфекциями, которые приводят к хронизации процесса, развитию аутоиммунной патологии, наше внимание было перенесено с пациентки на ее семью, для чего была проанализирована клиничко-генеалогическая характеристика пробандов и уточнен семейный риск развития ЛМ. Результаты проведенных исследований доказали, что у пробандов в 16,8% случаев отмечалось патологическое течение переходного периода (менометроррагии, эмоциональная неустойчивость), а в 37,2% случаев наблюдались выраженные клинические проявления хирургической менопаузы, которые были сопоставимы со степенью семейного риска заболевания среди родственниц, соединенных с пробандами 1, 2, 3-й степенями родства. Это требовало не только медикаментозной коррекции, включающей антивирусные препараты, но и консультации генетика.

Для определения индивидуализации ГТ весьма важным считали совместное с невропатологом и психотерапевтом составление синдромальных характеристик выявленных психосоматических расстройств, которые интерпретировали как соматизированные психологические расстройства, усугубляющие патологическое течение климактерия. Это позволяло больным с функциональным преобладанием симпатoadrenalного

отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и выраженностью симптомов астенизации провести дифференцированное лечение, отличное от такового у пациентов с дисфункциональными нарушениями обоих отделов ВНС и включающее препараты, относящиеся к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина.

Одной из задач нашего исследования являлось уточнение патофизиологических механизмов системных нарушений у больных с тотальной овариоэктомией и гистерэктомией по поводу распространенного генитального эндометриоза. Отягощение соматического анамнеза в детском (64,8% случаев) и в репродуктивном возрасте (72,5% пациенток), наличие большого числа психотравмирующих факторов, характерологические особенности личности больных с эндометриозом обусловили различную степень вовлечения в патологический процесс диэнцефальных структур мозга, определяющих клиническую вариантность КС и гормонотерапии.

Полигландулярность и полисистемность синдромов хирургической менопаузы требуют индивидуализации ГТ и ее оптимизации с учетом экстрагенитальной патологии:

- при нарушении функции щитовидной железы – до назначения ГТ совместно с эндокринологом проведение медикаментозной компенсации гипотиреоза;
- при патологии гепатобилиарной системы – применение растительного гепатопротектора (хофитола) на фоне диетотерапии и липотропных средств;
- у пациенток с ЛМ после хирургического вмешательства, имеющих цереброваскулярные нарушения, определяемые после обследования невропатологом, оптимизацию ГТ проводили назначением бетасерка (бетагистина).

Учитывая высокую частоту встречаемости и разнообразие клинических проявлений урогенитальных расстройств, мы применяли эстроген исключительно с местным действием – проместрин. При сочетании симптомов урогенитальных расстройств с системными нарушениями (КС, ССЗ, остеопороз) проводили сочетанное назначение индивидуально подобранных препаратов для системного воздействия и местной терапии проместрином. При отсутствии показаний к системной терапии, наличии абсолютных противопоказаний к ней или при возрасте женщины на момент первого обращения старше 65 лет проводили местную терапию ежедневно, а при снижении интенсивности симптомов – 1-3 раза в неделю, что согласуется с мнением других авторов [9]. ГТ при урогенитальных расстройствах является долговременной, однако вид терапии и способ введения препарата могут меняться в зависимости от возраста больной и длительности постменопаузы.

Таким образом, на основании результатов клинического, лабораторного и функционального обследования



данная когорта женщин с нарушениями репродуктивной функции в анамнезе представляла собой выборочный однородный контингент пациенток, страдающих климактерическими расстройствами, степень выраженности которых зависела от вида менопаузы, наличия гинекологической и экстрагенитальной патологии. Углубленный анализ генеалогического, гинекологического и акушерского анамнеза (наличие синдрома потери плода и АФС), гормонального профиля, обмена липопротеинов, уровня NO_2/NO_3 , состояния костной ткани и психоэмоционального статуса, степени выраженности вегетососудистых расстройств помог выявить ряд факторов, которые предопределили выбор режима и комбинаций гормонального состава препаратов или альтернативной терапии и послужили основанием для дифференцированного подхода к назначению ГТ.

Проведенные нами исследования позволили предложить индивидуализацию ГТ:

1. При естественной менопаузе у пациенток с нарушенной репродуктивной функцией в случае:

- генитального эндометриоза и бесплодия – трансдермальные эстрогены с гестагеном;
- гиперандрогении – климодиен;
- ЛМ – климодиен или фемостон с бетасерком;
- наличия в анамнезе острого тромбоза – альтернативная терапия гомеопатическими препаратами, а также гинкго билоба, бальнеолечение;
- терапии психосоматических расстройств – ГТ в сочетании с адаптолом и хомвионервином.

2. При хирургической менопаузе в комплексе с ГТ использовали гипносуггестивные методы воздействия, натуропатию, антидепрессанты.

3. Для профилактики и лечения остеопороза применяли дифференцированную гормонотерапию: трансдермальные эстрогены, фемостон, ливиа (тиболон) в сочетании с препаратами кальция, с проведением индивидуальных рекомендаций относительно диеты и двигательной активности.

4. ВА-отрицательным пациенткам назначали анжелик или трансдермальные эстрогены с гестагеном при интактной матке; при хирургической менопаузе – монотерапию эстрогенами.

5. При АФС у ВА-положительных пациенток с высоким титром АФА, антител к β_2 -ГП-1 использовали альтернативную терапию – гомеопатические препараты, йодобромные ванны; для профилактики ТЭО – низкомолекулярные гепарины, ацетилсалициловую кислоту в минимально достаточной дозе 70–80 мг/сут.

6. У больных гипотиреозом после компенсации гипотиреоза применяли фемостон 2/10.

Выбор конкретного препарата из обширного арсенала предназначенных для ГТ в перименопаузе лекарственных соединений, включающих эстрогенный и прогестагенный компоненты в циклическом режиме, обусловлен необходимостью одновременного лечения КС и обеспечения медикаментозного индуцирования регулярной отслойки эндометрия и, тем самым, профилактики пролиферативных процессов в гормонозависимых

органах-мишенях. Женщинам, которым было показано назначение ГТ, в первую очередь применяли препараты, содержащие не только определенные гестагены, оказывающие хороший антипролиферативный эффект на эндометрий, но и минимальное количество натуральных эстрогенов (1 мг 17- β -эстрадиола) – фемостон 1/10. В случае недостаточной эффективности при КС применения препарата фемостон 1/10 в течение 3 мес рекомендовали переход на фемостон 2/10. При назначении гормональной терапии у женщин с менопаузой длительностью 2 года или более выбирали низкодозированные монофазные препараты, применение которых не сопровождается менструальноподобной реакцией, – фемостон 1/5.

Полученные нами результаты динамики липидного спектра крови, уровня монооксида азота совпадают с мнением других авторов [1, 5, 6], свидетельствующим о сохранении положительного эффекта эстрогенов на обмен липопротеинов плазмы при циклическом добавлении прогестагенов.

Таким образом, среди большого числа лекарственных препаратов, имеющихся в арсенале врача, при назначении ГТ следует учитывать фармакологические эффекты составных компонентов препаратов и их метаболизм при разных путях введения, нозологическую форму экстрагенитальной патологии, тип менопаузальных расстройств, объем оперативного вмешательства, возможность развития ТЭО, что требует их своевременной профилактики.

Литература

1. Здоровье женщин и менопауза / Wenger N.K., Paolelli R., Lenfant C.J.M., Pinn V.W. – Пер. с англ. – М.: Гэотар-мед, 2004. – 528 с.
2. Подзолков В.И. Гормональный континуум женского здоровья. Эволюция сердечно-сосудистого риска // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2006. – № 1. – С. 25–30.
3. Фроликс В.В. Старение: воспоминание о будущем // Лікування та діагностика. – 1998. – № 1. – С. 14–23.
4. Зайдиева Я.З. Заместительная гормональная терапия. Фармакотерапия и клиническое применение // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 4. – С. 24–29.
5. Menopause / Ed. by Barlow D.H., Wren B.G. – Oxford: Health Press, 2005. – 105 p.
6. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Вихляевой Е.М. – М.: МИА, 2002. – 768 с.
7. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / Под ред. Макацария А.Д. – М.: Руссо, 2000. – 344 с.
8. Кулаков В.И., Красинов В.Н., Юренина С.В. Принципы комплексной терапии депрессивных расстройств у пациенток после тотальной овариоэктомии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 1-2. – С. 3–6.
9. Запорожан В.М., Ермоленко Т.О., Лавриненко Г.Л. Комплексне лікування атрофічного вагініту у жінок в постменопаузі // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2004. – № 1 (17). – С. 101–104.



Сучасний погляд на механізми протизаплідної та лікувальної дії комбінованих оральних контрацептивів

Д.Г. Коньков, к.м.н., кафедра акушерства та гінекології
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Зміни репродуктивних установок і репродуктивної поведінки сучасних жінок позначаються раннім початком статевого життя, зниженням кратності народжень і зумовлюють збільшення тривалості репродуктивного періоду, що неминує супроводжується підвищенням ризику небажаного зачаття [1, 5, 6]. Тому необхідність попередження небажаної вагітності стає невід’ємною складовою охорони репродуктивного здоров’я. Велика розмаїтість сучасних методів регулювання народжуваності дає змогу знизити материнську смертність і зберегти репродуктивне здоров’я, у першу чергу за рахунок відмови від абортів як основного і навіть єдиного способу планування сім’ї. Гормональна контрацепція, завдяки високій ефективності та зручності застосування, останнім часом набуває все більшої популярності як метод регуляції народжуваності [4, 8, 9, 13, 19]. За даними ВООЗ, пероральна контрацепція є найбільш поширеним методом планування сім’ї в усьому світі, його використовують близько 150 млн жінок щорік. За статистичними даними, у 2005 р. показник застосування гормональних контрацептивів (ГК) в Росії становив 86,8 на 1000 жінок фертильного віку. З початку 90-х років минулого століття Україна бере активну участь у заходах Міжнародної федерації планування сім’ї (International Planned Parenthood Federation, IPPF) з початковим показником 17% жінок, які використовували контрацептиви, і співвідношенням аборт/пологи – 1,4. Останніми роками в нашій країні збільшується кількість осіб, які використовують контрацептиви, до 30-40% із них мають значне зниження співвідношення аборт/пологи (менше 1), що наближається до відповідних показників економічно розвинених країн [3, 8, 23, 40]. При теперішньому стані справ у сфері застосування гормональної контрацепції виявляється чимало небажаних побічних ефектів і навіть серйозних ускладнень, пов’язаних в основному з емпіричним використанням ГК. Адекватний і правильний підбір контрацептива – досить складне завдання, оскільки практично не існує ідеального протизаплідного засобу з 100-відсотковою ефективністю, а співвідношення користі і ризику може коливатися в широких межах [10, 17].

Саме тому у цій статті ми намагаємося структурувати основні показники фармакокінетики, фармакодинаміки, дозування діючої речовини,

механізмів контрацептивної та лікувальної дії комбінованих оральних контрацептивів (КОК), які найбільше застосовуються в Україні.

Розробка перших ГК була започаткована у 50-х роках минулого століття у Німеччині на основі існуючих на той час знань про пригнічення прогестероном овуляції під час вагітності. У 1952 р. були одержані синтетичні гестагени, і в кінці п’ятдесятих років були розпочаті клінічні випробування цих препаратів в аспекті їхньої здатності інгібувати овуляцію та запобігати вагітності.

Усі сучасні ГК можна поділити на суто гестагенні і комбіновані гестаген-естрогенні препарати. КОК у порівнянні з гестагенними препаратами є більш надійними, краще контролюють менструальний цикл (МЦ) і тому застосовуються частіше [4, 15, 28].

У даний час естрогенним компонентом КОК є етинілестрадіол (рис. 1), а як гестагенний компонент використовуються різні синтетичні гестагени (синоніми – прогестагени, прогестини). Тому вплив на метаболізм, контроль МЦ та інші дії сучасних ГК, що містять приблизно рівні дози етинілестрадіолу (20-30 мкг/доб), визначається, головним чином, гестагенним компонентом.

Прогестагени належать до стероїдних гормонів. Механізм їхнього впливу пов’язаний з дією на стероїдні рецептори (табл. 1).

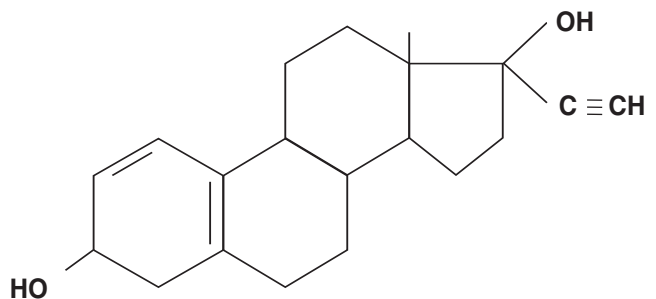


Рис. 1. Хімічна формула етинілестрадіолу

Першою структурою, з якою взаємодіють гестагени у процесі реалізації біологічної активності на клітинному рівні, є плазматична мембрана клітин-рецепторів. Існує п’ять типів стероїдних рецепторів:



Таблиця 1. Похідні прогестагенів (В.Н. Прилепская, Л.И. Острейкова, 2004)

Похідні тестостерону (19-норстероїди)	Похідні прогестерону	Похідні спіронолактону
1. Містять етинільну групу у положенні C ₁₇	Хлормадион Ципротерону ацетат Дідрогестерон Медроксипрогестерон	Дроспіренон
Естрами		
• норетистерон	1-е покоління	
• норетинодрел		
• лінестренол		
• тиболон		
Гонани		
• норгестрел	2-е покоління	
• левоноргестрел		
• дезогестрел	3-є покоління	
• гестоден		
• норгестимат		
2. Не містять етинільної групи		Дієногест

для глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, естрогену, гестагенів і андрогенів. Прогестагени специфічно зв'язуються з гестагенними рецепторами, але можуть у тій чи іншій мірі зв'язуватися і з іншими типами стероїдних рецепторів, що обумовлює особливості їхньої дії. Біологічні ефекти гестагенів визначаються їхньою взаємодією з рецепторами прогестерону (гестагенний ефект), а також андрогенними (залишковий андрогенний або, навпаки, антиандрогенний ефект), глюкокортикоїдними, мінералокортикоїдними, іноді естрогенними рецепторами. Загалом усі синтетичні гестагени активніші і менш селективні у порівнянні із природним прогестероном. При цьому рецепторний профіль (спорідненість до тих чи інших рецепторів, сила зв'язування, характер взаємодії – активація або блокада рецептора) синтетичних гестагенів різний. Контрацептивна дія гормональних препаратів зумовлена в основному дією прогестагенів. Естроген потенціює гальмуючий ефект гестагенів на овуляцію на рівні гіпоталамо-гіпофізарної системи і яєчників. Окрім того, прогестагени уповільнюють перистальтику маткових труб, у зв'язку з чим унеможливується проходження яйцеклітини у порожнину матки; спричиняють ефект антиімплантації, обумовлений ранньою секреторною трансформацією ендометрія; підвищують в'язкість цервікального слизу, що утруднює просування сперматозоїдів до порожнини матки. Кожний із перерахованих механізмів окремо здатний забезпечити контрацептивний ефект, а поєднання їх в ГК забезпечує високу надійність контрацепції, яка теоретично наближається до 100% і поступається лише стерилізації, вигідно відрізняючись від неї зворотністю [11, 18, 31].

Вплив КОК на обмін речовин є результатом складної взаємодії компонентів препарату з метаболічними системами організму. При цьому багато метаболічних ефектів естрогену і гестагенів проти-

лежні, до того ж вони взаємно впливають на метаболізм один одного. Зокрема, гестагени знижують кількість і чутливість естрогенних рецепторів у тканинах (ефект down-regulation), а також можуть змінювати активність цитохром-Р₄₅₀-залежних ферментів печінки, що позначається на активності всіх метаболічних процесів в організмі. При певному підборі доз естрогенного і гестагенного компонентів у КОК з урахуванням особливостей біологічної активності конкретного гестагена можливе створення контрацептива з мінімальним впливом на метаболізм або, навпаки, такого препарату, який, окрім забезпечення протизаплідного ефекту, міг би коригувати наявні порушення метаболізму [10, 33].

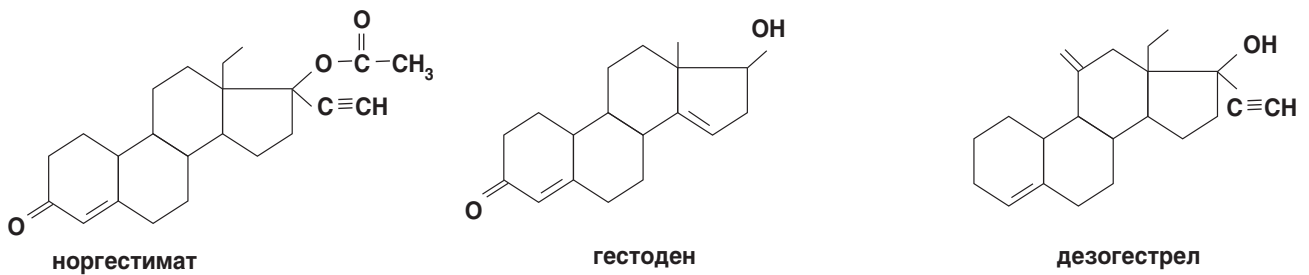
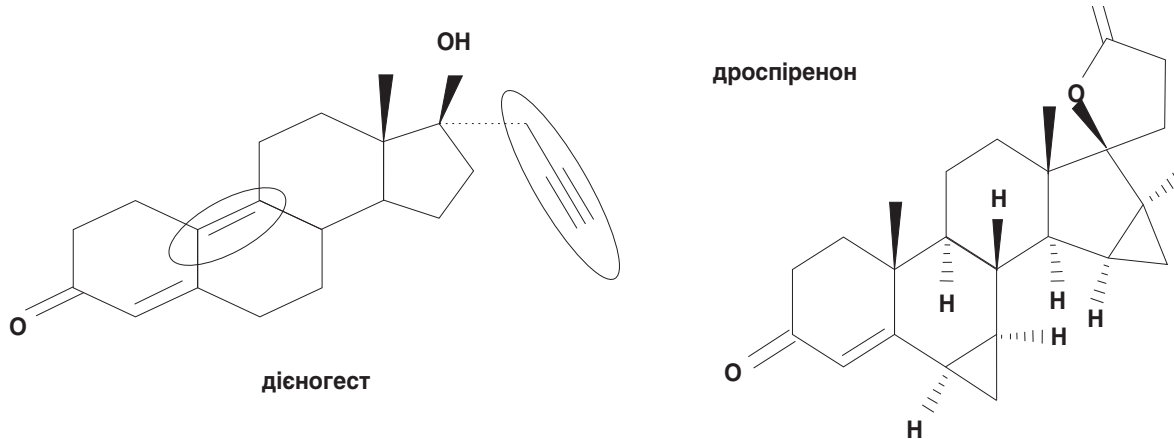
Останніми роками розроблено диференційований підхід до призначення КОК з урахуванням тропності прогестинного компонента до специфічних прогестеронових рецепторів і взаємодії з неспецифічними рецепторами андрогенів, естрогену, кортизолу та альдостерону [11, 12, 22].

Усі КОК за прогестинним компонентом можна розділити на препарати:

- першого покоління – містять норетинодрел, норетистерону ацетат, етинодіолу дیاцетат;
- другого покоління – норгестрел, левоноргестрел;
- третього покоління – дезогестрел, гестоден, норгестимат (рис. 2).

Окремо виділяють групу препаратів, до яких входять дієногест та дроспіренон (рис. 3).

Докладне вивчення хімічної структури норстероїдів дало змогу дійти висновку, що естрогенний ефект пов'язаний з одночасною наявністю подвійного зв'язку у положенні C₃ і подвійного зв'язку у кільці А молекули. Для прояву андрогенної активності C₁₉-стероїдів важливі: наявність редукції 4C-5C α -оксигрупи; конформація кільця А, яка забезпечується 5- β -17-подвійним зв'язком і відсутністю в ньому додаткового

Рис. 2. Похідні 19-норгестагенів, що містять етинільну групу у положенні C₁₇Рис. 3. Похідні 19-норгестагену, що не містять етинільної групи у положенні C₁₇ (дієногест), та похідні спіронолактону (дроспіренон)

подвійного зв'язку; наявність α -метильного радикала або 17- β -3-кетогрупи замість нього; присутність 10-метильних радикалів [21, 27]. Анаболічний ефект найбільш імовірно обумовлений тією ж структурною характеристикою, що й андрогенний.

Переважання у гестагенів тієї чи іншої властивості залежить від характеру зв'язку (подвійної чи одинарної) у атома C₁₇. Гестагенна активність з'єднання зростає, якщо атом водню у положенні C₁₇ замінений на OH-групу. Додаткову прогестагенну активність з'єднанню додають β - або α -кетогрупа у кільці A і подвійний зв'язок у положенні C_{4,5} так само, як і кетогрупа у C₂₀. Дотепер вважалося, що естрогенна активність дериватів 19-норпрогестинів зумовлена відсутністю метильної групи у положенні 19 в молекулі, оскільки різні прогестини без метильної групи у цій позиції належать до естрогену. На сьогодні встановлено, що цей факт не є основною причиною наявності естрогенної активності 19-норпрогестинів. Згідно з останніми даними, естрогенна активність з'єднання цього класу у значній мірі залежить від наявності в молекулі 17-гідроксильної групи. Певну роль також відіграє наявність подвійного зв'язку в кільцях A і D. У даний час дози естрогенного компонента в КОК у порівнянні з монофазними контрацептивами 1-го покоління зменшені у 3-5 разів, а гестагенного – у 5-20 разів. Згідно із рекомендаціями ВООЗ, доза естрогенного компонента в КОК не повинна перевищувати 35 мкг етинілестрадіолу [4, 40].

Із сучасних прогестагенів особливу цікавість викликає дезогестрел (його активний метаболіт – 3-кето-дезогестрел). У численних дослідженнях [11, 35] підтверджена найвища селективність дії препарату – при високій

антигонадотропній і прогестагенній активності йому властива низька андрогенна активність (табл. 2). Глюкокортикоїдна і мінералокортикоїдна дії дезогестрелу порівняні з дією натурального прогестерону. Слід особливо підкреслити, що рецепторні характеристики гестагена, одержані *in vitro*, не повністю корелюють із реальною біологічною його активністю *in vivo*. Відсутній прямий зв'язок між результатами по зв'язуванню з гестагенними рецепторами *in vitro* і даними *in vivo* стосовно доз, що пригнічують овуляцію. Тому результати, отримані *in vitro* (наприклад андрогенна активність), не можуть бути обґрунтуванням клінічних властивостей контрацептива, що містить даний гестаген, як це іноді відбувається, але їх необхідно враховувати у клінічній практиці. Так, наприклад, згідно з експериментальними дослідженнями, ципротерон призводить до розвитку пухлин у печінці лабораторних тварин. Ця інформація є важливою для клініциста, оскільки свідчить про те, що у процесі лікування ципротероном слід регулярно контролювати і функцію печінки, і склад периферичної крові [2].

Крім того, на розвиток клінічних ефектів впливають біодоступність і первинний метаболізм у печінці, які значно різняться у більшості гестагенів.

У комбінації з етинілестрадіолом дезогестрел зумовлює виражену антиандрогенну дію і тому може використовуватися в лікуванні акне і себореї. Препарат швидко і практично повністю абсорбується зі ШКТ і відразу трансформується у печінці та у стінці кишечника в 3-кето-дезогестрел, який є біологічно активним метаболітом дезогестрелу. Максимальна концентрація препарату (C_{max}) досягається через 1,5 год і становить 2 нг/мл, біодоступність 62-81%. 3-кето-дезогестрел



Таблиця 2. Фармакологічний профіль гестагенів

Гестагени	Фармакологічна активність					
	гестагенна	естрогенна	глюкокортикоїдна	андрогенна	антиандрогенна	антимінералокортикоїдна
Прогестерон	+	-	-	-	(+)	+
Дроспіренон	+	-	-	-	+	+
Левоноргестрел	+	-	-	(+)	-	-
Гестоден	+	-	-	(+)	-	(+)
Норгестимат	+	-	-	(+)	-	-
Дезогестрел	+	-	-	(+)	-	-
Дієногест	+	-	-	-	+	-
Ципротерону ацетат	+	-	(+)	-	+	-

* «+» – наявність активності; «(+)-» – надто мала активність у терапевтичних дозах; «-» – відсутність активності.

зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбумінами і з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (sex hormone – binding globulin, SHBG). Об'єм розподілу (V_d) становить 5 л/кг. Рівноважна концентрація (C_{ss}) встановлюється до другої половини МЦ. Рівень 3-кето-дезогестрелу збільшується у 2-3 рази, що дає змогу не перешкоджати індукованому естрогеном підвищенню рівня SHBG і зниженню концентрації у сироватці крові активних андрогенів. Продукти подальшого метаболізму кето-дезогестрелу фармакологічно неактивні, частина їх перетворюється шляхом кон'югації у полярні метаболіти, у першу чергу сульфати і глюкуроніди. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) становить 38 год [10, 30, 36].

У терапевтичній дозі антимінералокортикоїдний ефект демонструє гестоден. У даний час це один із найбільш сильнодіючих гестагенів; він активно зв'язується з рецепторами як андрогенів, так і альдостерону. Незважаючи на це, його андрогенна дія відносно незначна (табл. 2). Після прийому всередину швидко і практично на 100% всмоктується зі ШКТ. Після одноразового прийому C_{max} через 1 год становить 2-4 нг/мл, біодоступність – близько 99%. Гестоден зв'язується з альбумінами і з SHBG. У плазмі міститься 1-2% препарату у вільній формі, 50-75% – специфічно зв'язується з SHBG. Підвищення рівня SHBG у крові, зумовлене етинілестрадіолом, впливає на рівень гестодену: зростає фракція, пов'язана із SHBG, і знижується фракція, пов'язана з альбумінами. Середній V_d становить 0,7-1,4 л/кг. Фармакокінетика гестодену залежить від рівня SHBG. Концентрація SHBG у плазмі крові під дією естрадіолу зростає втричі. При щоденному введенні рівень гестодену у плазмі крові збільшується у 3-4 рази і в другій половині МЦ вирівнюється. Гестоден біотрансформується у печінці. Середні значення кліренсу становлять 0,8-1,0 мл/хв/кг. Концентрація гестодену у сироватці крові знижується двофазно. $T_{1/2}$ для D-фази становить 12-20 год [27, 28].

Основною відмінністю сучасних прогестагенів є висока селективність і низька андрогенна активність, які у сукупності зводять до мінімуму вплив КОК на метаболічні показники. Мірою селективності прогестагена є

співвідношення його максимальної концентрації, при якій він починає проявляти андрогенні властивості, до мінімальної концентрації, необхідної для прогестагенної відповіді. Чим вища селективність прогестагена, тим менший ризик пов'язаних з андрогенністю препарату побічних ефектів. В одному з досліджень [10, 29] відносний афінитет зв'язування з прогестероновими рецепторами для гестодену становив 350%, для 3-кето-дезогестрелу (активного метаболіту дезогестрелу) – 260%, для левоноргестрелу – 135%. При цьому спорідненість до рецепторів тестостерону для 3-кето-дезогестрелу становила 6,5%, для гестодену – 13,4%.

Останнім часом у вітчизняній і зарубіжній літературі все частіше обговорюється можливість особливого використання нового «гібридного» (структурно пов'язаного із прогестероном і тестостероном) прогестагена – дієногесту (рис. 3). Як і всі похідні 19-нортестостерону, дієногесту властиві деяка антипрогестагенна, незначна естрогенна і антиестрогенна дії (табл. 2). Крім цього, вказується на антиандрогенний ефект, що відповідає близько 30% активності ципротерону ацетату (тобто майже порівнянний з антиандрогенним ефектом дезогестрелу). Після прийому дієногест швидко і повністю абсорбується зі ШКТ. C_{max} досягається через 2,5 год. Абсолютна біодоступність дієногесту складає 96% і зберігається в комбінації з етинілестрадіолом. Близько 10% дієногесту знаходиться у плазмі у вільній формі, приблизно 90% – неспецифічно пов'язані з альбуміном. Дієногест не зв'язується зі специфічними транспортними білками (SHBG і кортикостероїд-пов'язуючим глобуліном [КПГ]), і тому не витісняє тестостерон із зв'язку з SHBG і кортизол із зв'язку з КПГ. Малоімовірно, що дієногест впливає на процеси фізіологічного транспорту ендогенних стероїдів. Препарат у незначній мірі накопичується при щоденному прийомі. Середня його концентрація у плазмі досягає до 30 нг/мл після трьох циклів лікування. Ефект «першого проходження» неістотний, дієногест метаболізується переважно шляхом гідроксилювання, гідрогенізації, кон'югації і ароматизації з утворенням неактивних метаболітів. $T_{1/2}$ становить близько 9 год при одноразовому прийомі і близько 10 год при багаторазовому [26].



Останніми роками був також синтезований новий прогестаген – похідний спіронолактону – дроспіренон (рис. 3). Це перший синтетичний гестаген, призначений для використання як КОК, що нейтралізує ефекти альдостерону так само, як і природний прогестерон. Після перорального прийому дроспіренон швидко і майже повністю абсорбується із ШКТ. Після одноразового прийому C_{max} препарату у плазмі досягається через 1-2 год і становить 37 нг/мл. Біодоступність коливається від 76 до 85%. Дроспіренон біотрансформується в організмі з утворенням метаболітів. Більшість з них є кислотними формами дроспіренону, похідними з відкритим лактоновим кільцем і 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфатом, що утворюються без участі ізоферментів системи цитохрому P_{450} . За даними досліджень *in vitro*, дроспіренон у незначній кількості метаболізується за участю ізоферменту CYP (цитохрому P_{450} 3A4). Препарат зв'язується із сироватковим альбуміном і не зв'язується з SHBG чи КПП. Індуковане естрадіолом підвищення рівня SHBG не впливає на з'єднання дроспіренону з білками плазми. Середній V_d становить 3,7 л/кг. При постійному прийомі C_{SSmax} досягається на 4-7-й день і складає приблизно 60 нг/мл [11, 25, 32, 39].

У комбінації з етинілестрадіолом дроспіренон покращує ліпідний профіль і підвищує рівень ліпопротеїдів високої щільності; має антиандрогенну активність і сприяє зменшенню проявів акне та зниженню продукції сальних залоз. Дроспіренону не властива андрогенна, естрогенна, глюкокортикоїдна та антиглюкокортикоїдна активність, проте він має антиминералокортикоїдний і антиандрогенний ефекти, що забезпечує йому біохімічний і фармакологічний профіль, досить близький до натурального прогестерону (табл. 2).

Отже, існують прогестини з антиандрогенним ефектом (рис. 4), але вони мали б клінічне значення за умов, якщо б лікування гіперандрогенних станів проводили лише прогестинами. Як відомо, для лікування акне та себореї застосовують КОК, що містять комбінацію етинілестрадіолу та прогестинів. Але оскільки, як зазначалось вище, антиандрогенний ефект КОК пов'язаний з дією як прогестинів, так і етинілестрадіолу, то в даному випадку результати тесту Хершбергера не мають клінічного значення. Це підтверджують дані Кокранівського огляду 23 первинних якісних досліджень (2007) за участю 7162 пацієток, яким призначали КОК для лікування акне. У них спостерігався однаковий ефект як при використанні КОК у комбінації дезогестрел/етинілестрадіол, так і в комбінації ципротерону ацетат/етинілестрадіол. Тому логічно при призначенні препаратів для лікування акне і себореї звертати увагу не тільки на вид прогестину, але й на його вміст у препараті, особливо коли КОК призначають на тривалий час (6-9 міс), та враховувати сумарне гормональне навантаження на цикл прийому.

Комбінація препаратів дезогестрел/етинілестрадіол (Новінет і Регулон) має клінічний антиандрогенний ефект за рахунок наступних механізмів: під впливом гормонів знижується секреція лютетінізуючого гормону, внаслідок чого синтез андрогенів в яєчниках значно зменшується. Наступним механізмом антиандрогенної дії Новінету та Регулону є збільшення синтезу SHBG під впливом етинілестрадіолу та зменшення вільного тестостерону у крові.

Важливою властивістю прогестагена, що визначає доцільність його використання, є біологічна активність препарату. Навіть надто малої дози дезогестрелу або гестодену достатньо для ефективного пригнічення

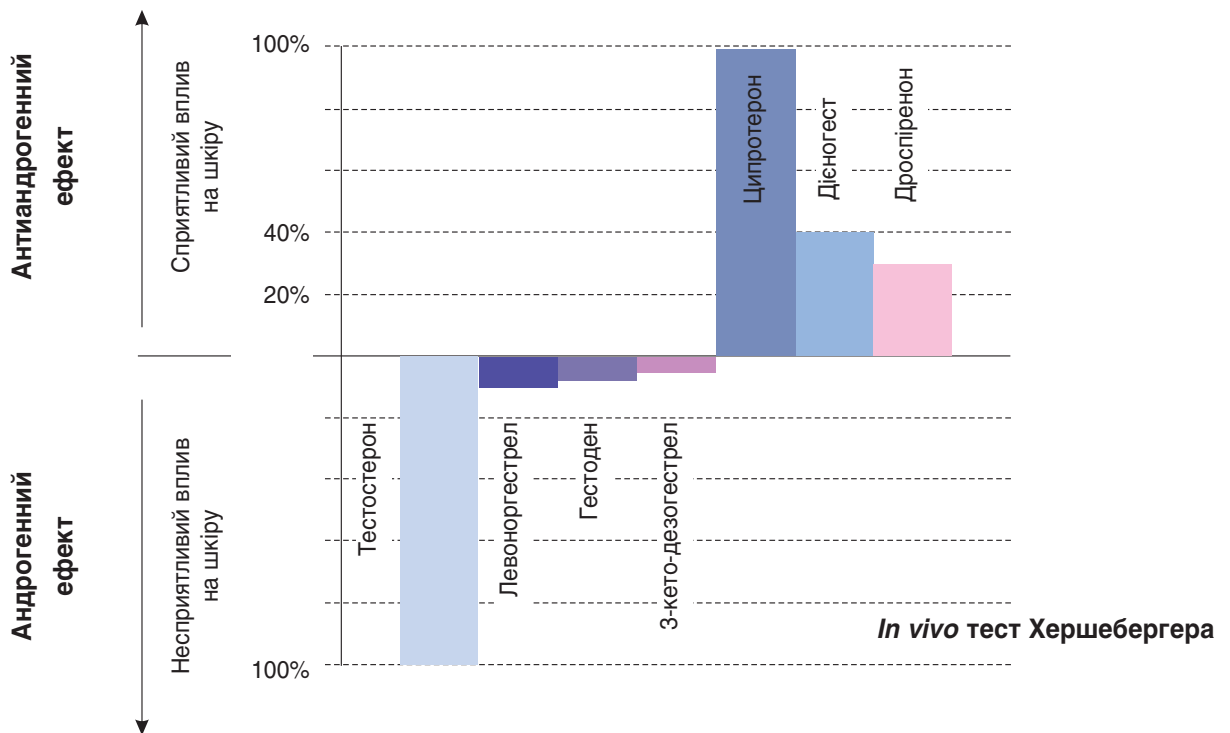


Рис. 4. Антиандрогенні ефекти прогестинів



овуляції (табл. 3). Н. Kloosterboer ще у 1998 р. зазначив, що активний метаболіт дезогестрелу – етоногестрел (3-кето-дезогестрел) – має досить високу афінність до рецепторів прогестерону і низьку спорідненість до рецепторів андрогенів [3]. Доведено, що 3-кето-дезогестрел має виражену антигонадотропну дію, і незважаючи на появу нових прогестагенів, залишається представником цього класу з найвищою прогестагеновою активністю [1, 4].

Іншим важливим моментом у визначенні оптимального контрацептива є те, що рецепторні характеристики гестагена, отримані за результатами досліджень *in vitro*, не повністю корелюють з реальною біологічною активністю гестагена *in vivo*. Відсутній прямий зв'язок між результатами по зв'язуванню з гестагенними рецепторами *in vitro* і даними досліджень *in vivo* щодо доз, які пригнічують овуляцію (табл. 3). Тому результати, одержані *in vitro*, не можуть бути обґрунтуванням клінічних властивостей і переваг контрацептива, що містить даний гестаген, як це іноді відбувається [12]. До того ж у розвитку клінічних ефектів значну роль відіграє біодоступність, яка значно відрізняється у більшості гестагенів (табл. 4).

Знижений рівень естрогену, поява високоселективних прогестагенів з низькою андрогенною активністю у сучасних КОК дали змогу звести до мінімуму вплив препаратів на метаболічні показники. У поєднанні з простотою використання і швидкою зворотністю контрацептивної дії позитивні неконтрацептивні ефекти КОК (контроль МЦ; зниження числа випадків мено- і метрорагій, анемії функціонального характеру; позитивний вплив на вегетосудинні і психоемоційні реакції; корекція передменструального синдрому; профілактика і

лікування міоми матки та ендометріозу; профілактика виникнення та редукція наявних функціональних кіст яєчників; антиандрогенний ефект) роблять їх особливо привабливими для молодих жінок, які не планують вагітності. Враховуючи виражену антиандрогенну дію деяких сучасних КОК, рекомендується їх використання для лікування шкірних проявів гіперандрогенії [7, 34, 37].

Таким чином, при лікуванні вугрової хвороби, передусім у молодих жінок, на особливу увагу дослідників заслуговує третє покоління гестагенів. В результаті високої селективності дезогестрелу (індекс селективності 46), вміст його у таких КОК, як Новінет, Регулон (150 мкг у кожному) у десятки разів менше, ніж у препаратах, що містять 2000 мкг ципротерону ацетату і 3000 мкг дроспіренону. Це забезпечує ефективну терапію акне з мінімальною дією на системний метаболізм, низьку частоту побічних ефектів і високу контрацептивну активність [20, 24, 38]. Так званий ефект мінімальних доз особливо важливий при тривалих курсах лікування акне і себореї. На думку Е.А. Богданової (2001), гестагени третього покоління (передусім дезогестрел, що входить до складу Новінету та Регулону) знижують концентрацію активних андрогенів у крові, сприяючи їх зв'язуванню зі статевим глобуліном, а також пригнічують активність 5 α -редуктази. Відносно інтенсивне пригнічення функції яєчників, що досягається при використанні Новінету, незважаючи на понижено щоденну дозу етинілестрадіолу, узгоджується з даними досліджень, опублікованими дотепер [3] і свідчить про те, що вміст етинілестрадіолу у таблетках низькодозованих КОК, можливо, істотно не впливає на пригнічення функції яєчників. Таким чином, дія саме дезогестрелу знижує рівень андрогенів у шкірі, унаслідок чого зменшується кількість акне на уражених ділянках шкіри [22].

До препаратів КОК, що містять дезогестрел, як вже зазначалось, належать Новінет і Регулон виробництва компанії «Ріхтер Гедеон» (Угорщина). Враховуючи той факт, що поширеність гіперандрогенних дермопатій у дівчаток-підлітків і молодих жінок досить висока, а багато хто з них потребує надійної контрацепції, питання підбору і призначення сучасних КОК є надто актуальними. У проведених дослідженнях виявлено, що антиандрогенна дія Новінету при акне і себореї відмічалася вже через 3 міс після початку прийому препарату у 50% дівчат, а після 6 міс – у всіх обстежених стан шкіри клінічно суттєво поліпшився. У разі надмірної маси тіла у підлітків на фоні прийому Новінету спостерігалось її зниження, що дозволяє зробити висновок про наявність регулюючого впливу препарату на показники ваги [6, 14]. Також Новінет (одна таблетка містить 20 мкг етинілестрадіолу і 150 мкг дезогестрелу) є оптимальним препаратом вибору для лікування вугрової хвороби у жінок старше 35 років, оскільки у цьому віці для тривалого прийому слід призначати препарати з мінімальним гормональним навантаженням. Стосовно лікування

Таблиця 3. Дози гестагенів, що пригнічують овуляцію (Н. Kuhl, 1996; L. Tyrer, 1999)

Гестаген	Доза, що блокує овуляцію, мг/добу
Прогестерон	400
Дезогестрел	0,06
Норетистерон	0,4
Дієногест	1
Ногестимат	0,25
Дроспіренон	3
Левоноргестрел	0,05
Гестоден	0,04

Таблиця 4. Біодоступність сучасних синтетичних гестагенів

Гестаген	Біодоступність, %
Левоноргестрел	80-90
Дезогестрел	90-100
Гестоден	100
Норгестимат	50-60
Дросперіон	75-85
Дієногест	90-95



RGD: 67664/UA

НОВІНЕТ®

20 мкг етинілестрадіолу., 150 мкг дезогестрела

Новий світ відчуттів!

- ✓ *ефективність*
- ✓ *надійність*
- ✓ *безпечність*



РІХТЕР ГЕДЕОН

Засновано у 1901 році

- ✓ *доступність*
- ✓ *мінімальний вміст гормонів*

№ UA/7314/01/01 от 16.11.07

Представництво «Ріхтер Гедеон» в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-б.
Тел./факс: (044) 492-99-10, тел.: (044) 492-99-11, e-mail: ukraine@richter.kiev.ua www.richter.com.ua



вугрової хвороби у жінок віком 20-35 років препаратом вибору є Регулон, який містить 30 мкг етинілестрадіолу і 150 мкг дезогестрелу в одній таблетці.

Результати досліджень J. Huber і співавт. [21], присвячених порівнянню ефективності використання комбінованих препаратів, що містять етинілестрадіол/дезогестрел і етинілестрадіол/дроспіренон, свідчать про достовірну позитивну динаміку щодо частоти і тяжкості проявів вугрового висипу. Якщо порівнювати гормональне навантаження на цикл внаслідок їх прийому, то воно набагато менше при призначенні препаратів, що містять дезогестрел (3150 мкг), ніж дроспіренон (63 000 мкг). Надлишок андрогенів у жіночому організмі є складовою частиною цілого комплексу проблем, зовнішні ознаки яких маніфестують гірсутизмом і андрогенними дерматопатіями. На підставі цього нормалізація гормонального балансу у жінок з гіперандрогенією розглядається як один із найважливіших напрямів у профілактиці та лікуванні ендокринних гінекологічних захворювань.

Також заслуговує на увагу ще один із мікродозованих сучасних ГК – Ліндинет (75 мкг гестодену і 20 мкг етинілестрадіолу). Для забезпечення надійного контрацептивного ефекту Ліндинет містить достатній рівень прогестагена – трохи більше 1,5 мг на цикл. Завдяки позитивним клініко-фармакологічним властивостям (відсутності первинного проходження через печінку, практично 100-відсотковій біодоступності, постійній високій концентрації у плазмі) препаратом, що містять гестоден, властива хороша переносимість і висока ефективність.

Отже, важливою клінічною характеристикою прогестагенів є їхній вплив на зв'язування тестостерону. Незважаючи на відмінності у зв'язуванні з SHBG і впливу на рівень загального тестостерону, згідно з літературними даними, рівень вільної фракції тестостерону, яка визначає клінічні ознаки гіперандрогенії, на фоні прийому будь-яких прогестагенів знижується приблизно однаково [16, 17].

Низкою досліджень продемонстровано лікувальні та профілактичні ефекти КОК при ендометріозі, міомі матки, дисфункціональних маткових кровотечах, гіперпластичних процесах ендометрія, деяких формах аменореї, передменструальному синдромі, гіпофункції щитоподібної залози, ревматоїдному артриті, остеопорозі. До того ж протективний вплив КОК після їх відміни триває не менше 10 років.

Таким чином, якщо порівнювати клінічні ефекти препаратів, що містять прогестин та існують на фармацевтичному ринку України, можна зробити висновок, що в оглядах наукової доказової медицини немає достатньої кількості свідчень щодо клінічних переваг ефектів ГК з різним гормональним складом. В усіх КОК наявні однакові переваги: доступність, зручність і простота використання; безпечність даного методу контрацепції (мінімум побічних ефектів; відсутність впливу на статеве дозрівання і негативної дії на організм обох статевих партнерів, а також онкогенної та тератогенної дії на майбутніх

дітей); наявність лікувальних (зокрема косметологічних) і захисних ефектів; конфіденційність прийому; відсутність зв'язку зі статевим актом та необхідності постійного контролю за застосуванням препаратів (нівелюється стрес від регулярного прийому).

Зі збільшенням кількості осіб, що використовують метод гормональної контрацепції, з'являється необхідність чіткої регламентації критеріїв використання того чи іншого ГК з урахуванням індивідуальних особливостей організму жінки, а також особливостей компонентного складу препаратів.

У правилах індивідуального підбору КОК зазначені наступні пункти:

- цілеспрямоване опитування, оцінка соматичного і гінекологічного статусу та визначення категорії методу комбінованої оральної контрацепції для даної жінки відповідно до критеріїв ВООЗ;
- вибір конкретного препарату з урахуванням його властивостей і при необхідності – лікувальних ефектів;
- консультування пацієнтки щодо методу комбінованої оральної контрацепції;
- спостереження за жінкою протягом 3-4 міс, оцінка переносимості препарату; при необхідності прийняття рішення щодо змін і/або відміни КОК.

У даний час понад 90% жінок, які приймають КОК, використовують саме низько- і мікродозовані препарати, до складу яких входять прогестагени третього покоління. Такі КОК не чинять клінічно значущого впливу на метаболізм організму, характеризуються високою контрацептивною надійністю і безпечністю, адекватним контролем МЦ, низькою частотою побічних ефектів при тривалому застосуванні та оптимальним співвідношенням ціна/якість. З огляду на те, що нові препарати, які містять дезогестрел (Регулон, Новінет) або гестоден (Ліндинет), сприяють покращанню здоров'я жінок, їх використання відкриває значні клінічні можливості, на реалізацію яких повинні бути спрямовані зусилля вітчизняної медицини.

Література

1. Ахмедова Ш.А. Пути совершенствования системы охраны репродуктивного здоровья женщин в Узбекистане // Автореф. дис... канд. мед. наук. – Ташкент, 2004.
2. Берек Д., Адаши И. Гинекология по Эмилю Новаку. – «Практика», 2002. – 896 с.
3. Богданова Е.А. Комбинированные оральные контрацептивы в терапии заболеланий репродуктивной системы у девочек // Российский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9. – № 19. – С. 829-832.
4. Довідник з питань репродуктивного здоров'я / Під ред. проф. Гойди Н.Г. – К.: Видавництво Раєвського, 2004. – 128 с.
5. Карабалин Н.С. Планирование семьи как ключевой аспект в системе охраны матери и ребенка // Современные аспекты общественного здоровья и здравоохранения: материалы Международной научно-практической конференции. – Алматы, 2005. – С. 64-66.
6. Крогин П.Н., Кожуховская Т.Ю., Танкова А.А. Репродуктивное поведение и контрацептивный выбор подростков и молодежи // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 5. – С. 341-346.



7. Майоров М.В. Неконтрацептивные свойства оральных контрацептивов // Провизор. – 2003. – № 11. – С. 16-18.
8. Набережнев Ю.И., Колесников Ю.В., Калашникова И.В. Распространенность контрацептивных технологий среди населения по Белгородской области // Актуальные вопросы современной клинической медицины. – Белгород, 2005. – С. 27-30.
9. Сутурина Л.В., Лабыхина А.В., Лазарева Л.М. и др. Особенности гормонального статуса при использовании современных комбинированных оральных контрацептивов у молодых женщин // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – № 4. – С. 32-37.
10. Прилепская В.Н., Острейкова Л.И. Новый гестагенный компонент оральных контрацептивов, новые перспективы // Гинекология. – 2002. – № 2. – Т. 4. – С. 12.
11. Прилепская В.Н., Острейкова Л.И. Эволюция прогестагенов и прогресс современной контрацепции // Гинекология. – 2004. – Т. 6. – № 3. – С. 24-30.
12. Серов В.Н., Никитин С.В. Новые возможности лечебного действия комбинированных оральных контрацептивов // Гинекология. – 2000. – Т. 2. – № 6. – С. 180-183.
13. Сизюхина Н.Н. Эпидемиологические аспекты искусственного аборта в Российской Федерации и Архангельской области // Бюллетень СГМУ. – 2005. – № 2. – С. 213-216.
14. Сятиня М.Л., Борищук В.О., Кухар О.О. Контрацептивные препараты підприємства «Гедеон Ріхтер» та їх місце на фармацевтичному ринку України // Фармацевтичний журнал. – 1998. – № 4. – С. 33-36.
15. Татарчук Т.Ф. Принципы применения прогестагенов в гинекологии // Доктор. – 2001. – № 3 (7). – С. 39-42.
16. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология, часть 1. – Киев, 2003.
17. Хисамов А. Новые возможности комбинированных оральных контрацептивов и прибавление в их семействе // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – № 2. – С. 148-150.
18. Miller L., Highes J.P. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 101. – P. 653-661.
19. Benagiano G., Bastianelli C., Farris M. Hormonal contraception: state of the art and future perspectives // Minerva Ginecol. – 2007. – № 59. – P. 241-270.
20. Bloemenkamp K.W.M., Helmerhorst F.M., Dersjant-Rooda M.D. et al. A comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing either 75 mkg gestodene or 150 mkg desogestrel combined with 20 mkg ethinylestradiol: effect on hemostasis, lipid metabolism and carbohydrate metabolism // Gynecol. Endocrinol. – 1998. – Vol. 12. – P. 21-30.
21. Endricat J., Jaques M., Mayerhofer M. et al. A Twelve-Month Comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 mkg ethinylestradiol/75 mkg gestodene and 20 mkg ethinylestradiol/150 mkg desogestrel, with respect to efficacy, cycle control and tolerance // Contraception. – 1995. – Vol. 52. – P. 229-235.
22. Fitzgerald C., Feichtinger W., Spona J. et al. A comparison of the effects of two monophasic low dose oral contraceptives on the inhibition of ovulation // Adv. Contraception. – 1994. – № 10. – P. 5-18.
23. Improving Access to Quality Care in Family Planning, 2002.
24. Kiranoglu S., Sinan S., Gencer N., Kockar F., Arslan O. *in vivo* effects of oral contraceptives on paraoxonase, catalase and carbonic anhydrase enzyme activities on mouse // Biol. Pharm. Bull. – 2007. – Vol. 30. – P. 1048-1051.
25. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antiminerocorticoid properties: a short review // Mol. Cell. Endocrinol. – 2004. – Vol. 31. – P. 255-261.
26. Oettel M., Graser T., Hoffman H. Why dienogest as a progestogenic component of postmenopausal nonandrogenic hormone replacement therapy // Drugs of Today. – 2001. – Vol. 37. – P. 3-15.
27. Paoletti A.M., Orru M., Floris S. et al. Evidence that treatment with monophasic oral contraceptive formulations containing ethinylestradiol plus gestodene reduces bone resorption in young women // Contraception. – 2000. – Vol. 61. – P. 259-263.
28. Prezioso A. Contraception: an international perspective // Contraception. – 2006. – Vol. 73. – P. 215-222.
29. Ramakrishnan G., Rana A., Das C., Chandra N.C. Study of low-density lipoprotein receptor regulation by oral (steroid) contraceptives: desogestrel, levonorgestrel and ethinyl estradiol in JEG-3 cell line and placental tissue // Contraception. – 2007. – Vol. 76. – P. 297-305.
30. Remorgida V., Abbamonte L.H., Ragni N., Fulcheri E., Ferrero S. Letrozole and desogestrel-only contraceptive pill for the treatment of stage IV endometriosis // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2007. – Vol. 47. – P. 222-225.
31. Sabatini R., Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives // Contraception. – 2006. – Vol. 74. – P. 220-223.
32. Scheinfeld N.S. Yaz (3 mg drospirenone/20 microg ethinyl estradiol) // Skinmed. – 2007. – № 6. – 289 p.
33. Sidhu Jagdev, Job Sarah, Singh Sunita; Philipson Richard. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2006. – Vol. 61. – № 2. – P. 191-199.
34. The ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception // Hum. Reprod. Update. – 2005. – Vol. 11. – № 5. – P. 513-525.
35. Uchikova E., Milchev N., Markova D., Batashki I., Gurova A. Clinical study of two monophasic oral contraceptives with desogestrel // Akush. Ginekol. (Sofia). – 2007. – Vol. 46. – № 2. – P. 18-21.
36. Ugocsai G., Rozsa M., Csabai L. Progesterone receptor (PR) down-regulation and pinopodium formation in rec FSH induced cycles as compared to oral contraceptive (OC) users (Novynette, Gedeon Richter) // The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. Ljubljana. – 2000. – № 5. – 41 p.
37. Wachter K. «Resistant Acne May Respond to Hormone Therapy» // Skin & Allergy News. – 2004. – Vol. 35. – № 4. – 46 p.
38. Wendling P. «OCs Are Best Used as an Adjunct Acne Therapy» // Skin & Allergy News. – 2005. – Vol. 36. – № 5. – 15 p.
39. White W.B., Pitt B., Foegh M., Hanes V. Drospirenone with estradiol lowers blood pressure in postmenopausal women with systolic hypertension // Obstet. Gynecol. – 2004. – № 4. – 26 p.
40. WHO, Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2004.



Руководство по применению гормональной контрацепции непрерывного и пролонгированного действия

A. Black, M. Mirosh, E. Weir, M.-S. Wagner, S. Kives, R. Boroditsky,
R. Reid, E. Guilbert

Общество акушеров и гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists Of Canada)*

Вашему вниманию предлагается Руководство по применению гормональной контрацепции непрерывного и пролонгированного действия (2007) с целью предупреждения беременности и отдаления сроков наступления менструации, подготовленное ведущими специалистами Общества акушеров и гинекологов Канады. Авторами проведен обзор всех методов комбинированной гормональной контрацепции, которые могут быть использованы в непрерывном или пролонгированном режиме. В Руководстве отражены следующие направления: эффективность непрерывного и пролонгированного режимов, применение их с лечебной целью, обеспечение безопасности пациенток при этом, определение побочных эффектов, оценка показателя стоимость/эффективность, а также возможные неконтрацептивные преимущества. Специалисты использовали публикации англоязычных источников – Medline, PubMed, Cochrane Database – в период с 1977 по 2007 г. Применение рекомендаций в практической деятельности будет способствовать снижению количества нежелательных беременностей и улучшению качества жизни женщин, страдающих от расстройств, связанных с ежемесячными менструациями. Повышение осведомленности в данном вопросе позволит женщинам, их партнерам и специалистам по репродуктивной медицине выбирать между циклическими и пролонгированными режимами гормональной контрацепции. В этом номере представлена первая часть данного Руководства, вторая – будет опубликована в следующем.

Вопросы особенностей супрессии (подавления) менструации всегда были предметом научно-исследовательского интереса и многочисленных дебатов. Учитывая, что беременность и менопауза – два естественных состояния, которые подавляют менструацию, многие гормональные препараты позволяют достичь того же эффекта.

Контрацептивы, содержащие только прогестины (медроксипрогестерона ацетат), имеют хорошо известные побочные эффекты, проявляющиеся аменореей [1]. Уменьшение (сокращение) ежемесячных менструальных кровотечений и возможная аменорея являются также побочными эффектами применения левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы. Этот вид контрацепции назначают на определенный срок, и действует он непрерывно. Поскольку особенности использования вышеперечисленных контрацептивов ранее освещались в Канадском консенсусе по контрацепции [3-5], в этих рекомендациях вопросы их применения не представлены.

В данном Руководстве по применению гормональной контрацепции непрерывного и пролонгированного действия описаны особенности использования комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) для предупреждения беременности и подавления или отсрочки менструации как способа влияния на качество жизни женщин. КГК могут быть назначены внутрь, трансдермально или интравагинально; любой из этих способов может быть использован в непрерывном и/или пролонгированном (Н/П) режимах [6-8].

В настоящее время не существует официальных рекомендаций по применению КГК в Н/П режимах. КГК циклического действия обычно назначают с запланированными интервалами – периодами, свободными от приема гормонов (ПСПГ) (в течение двух следующих друг за другом циклов), а при непрерывном режиме показано применение КГК без перерывов и ПСПГ [9].

* Journal of Obstetrics and Gynecology Canada. – 2007. – V. 29. – № 7



В 1960 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение первых комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в США.

Со временем специалисты стали лучше понимать механизм действия КОК и в особенности различие их гормонального влияния на синтез эндогенных гормонов в течение жизни женщины. С тех пор, как весь репродуктивный период (с подросткового возраста до 45 лет) был разделен на повторяющиеся периоды беременности и лактации, женщина имела не более 150 овуляторных циклов на протяжении всей жизни. Раннее менархе, отсрочка рождения первого ребенка, низкая способность к деторождению, поздняя менопауза и, как следствие, наличие около 450 овуляторных циклов и периодов менструации отличают современную женщину от предшественниц. Значительное влияние гормональной контрацепции (ГК) на ее жизнь и здоровье проявляется в уменьшении частоты овуляции, утончении эндометрия, снижении воздействия эстрогенов и акушерской смертности как результата предупреждения беременности, в облегчении различных менструальных симптомов.

Концепция использования КОК в Н/П режимах нова и в литературе впервые упоминается в 1977 г. [13]. Фактически в течение многих лет врачи назначали КОК в Н/П режимах с целью контрацепции, по медицинским показаниям (расстройства менструального цикла [МЦ], эндометриоз и т.д.), а также для отсрочки менструации по определенным показаниям (отпуск, спортивные соревнования, особые события и т.д.). На современном этапе использование ГК в Н/П режимах для подавления менструации становится все более популярным среди женщин.

В то же время необходимо помнить, что понимание и восприятие менструации значительно варьирует в различных странах и культурах и может расцениваться как событие, которое имеет социальное, культурное и психологическое значение. Согласно заключению ВОЗ, для женщины менструальное кровотечение имеет двоякий смысл: с одной стороны, ее реальные ощущения в этот период МЦ, а с другой стороны — ее отношение к этому как члена общества, которое имеет определенную устоявшуюся позицию касательно менструации.

Многие клиницисты уже сталкивались с необходимостью информировать своих пациенток относительно использования КОК в Н/П режимах для подавления менструации, а некоторым это предстоит в будущем. Кроме того, врачи могут определять категорию женщин, для которых применение КОК будет полезным. Именно с этой целью Общество акушеров и гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) разработало настоящее Руководство, в котором будет представлен обзор современных режимов использования КОК, их эффективность как контрацептивов, а также как

средств для подавления менструации; побочные эффекты, медицинские показания, безопасность использования, соотношение стоимость/эффективность таких режимов и необходимый уровень информированности пациенток касательно применения КОК в различных режимах перед принятием окончательного решения.

Уровни доказательности положений и градации рекомендаций по степени достоверности, согласно требованиям органов здравоохранения Канады, представлены в табл. 1.

Положение

Личные, религиозные и культурные убеждения могут оказывать влияние на отношение женщины к менструальным кровотечениям (III).

Рекомендации

Специалисты здравоохранения должны быть осведомлены относительно индивидуальных предпочтений и убеждений женщины и учитывать эти особенности во время консультации о возможном использовании КОК в различных режимах (III-A).

Использование КОК на современном этапе в непрерывном режиме

Распространенность применения КОК

Было проведено несколько международных исследований с целью оценки распространенности использования КОК в Н/П режимах. В Австралии было опрошено 158 женщин, 20% из них хотя бы раз применяли КОК с целью отсрочки менструации, и примерно 45% медицинских работников назначали КОК своим пациенткам с этой же целью [16]. В Дании, согласно исследованию, в которое были включены 1301 пациентка, 69% из них в возрасте до 25 лет и 63% — 25-34 лет применяли КОК для пролонгирования МЦ [17]. В США в 2005 г., по данным телефонного опроса 1021 женщины, 45% респонденток когда-либо применяли КОК для подавления менструации.

Отношение женщин к использованию КОК и супрессии менструации в целом

На современном этапе, согласно опросу, проведенному в Германии, для 26-35% пациенток из 1195 опрошенных наличие ежемесячных менструальных кровотечений является желанным, а 37-45% — предпочли бы аменорею, в большинстве случаев из-за недомогания во время месячных и для улучшения качества жизни [19]. Было установлено, что более молодые женщины предпочитают наличие менструаций не чаще одного раза в три месяца, в то время как лица перименопаузального возраста отдают предпочтение аменорее. Определенные религиозные группы считают отсутствие регулярных менструальных кровотечений непозволительным, что делает непрерывный режим приема КОК менее привлекательным. Женщины Бразилии это также рассматривается как неприятность (неудобство), поскольку существует мнение, что наличие менструации свидетельствует о молодости, здоровье, фертильности и женственности [22].



Таблица 1. Степень достоверности положений и рекомендаций

Категория	Оценка доказательности
<i>Качество доказательности положений</i>	
I	Доказательства основаны на результатах как минимум одного высококачественного рандомизированного клинического испытания (РКИ)
II-1	Доказательства базируются на данных хорошо организованных контролируемых испытаний без рандомизации
II-2	Информация основана на результатах хорошо организованных когортных (проспективных и ретроспективных) или «случай-контроль» исследований, проведенных в нескольких исследовательских центрах
II-3	Доказательства получены сравнительным методом (место, время) с или без целенаправленного вмешательства
III	Информация основана на мнении экспертов в данной области, базирующемся на большом клиническом опыте, описательных исследованиях или выводах экспертных комитетов
<i>Классификация рекомендаций</i>	
A	Рекомендации имеют отличную доказательную базу
B	Рекомендации имеют хорошую доказательную базу
C	Существующие доказательства противоречивы и не могут быть рекомендованы для использования в клинике
D	Надлежащий уровень доказательности свидетельствует об отсутствии необходимости клинических превентивных действий
E	Высокий уровень доказательности свидетельствует об отсутствии необходимости клинических превентивных действий
I	Недостаточный уровень доказательности (количественный или качественный) для разработки рекомендаций

В другом исследовании было доказано, что множество женщин Нигерии, Южной Африки, Китая имеют сильное желание менструировать, поскольку ощущают при этом «очищение от плохой крови» и свидетельство того, что они не беременны [22].

Отношение врачей к использованию КГК

В 2002 г. 77% из 117 специалистов Ассоциации по репродуктивному здоровью (Association of Reproductive Health Professionals) указали, что назначали своим пациенткам КГК в Н/П режимах [24]. Два года спустя, согласно данным опроса среди американских специалистов здравоохранения, 87% из них считали, что предложение пациенткам применять КГК в Н/П режимах должно быть рутинной процедурой, из них 82% – когда-либо рекомендовали их использование [25]. Только 12% респондентов пришли к мнению, что отсутствие регулярных менструальных кровотечений имеет определенные преимущества для здоровья женщин, а 83% – полагали, что при применении КГК в Н/П режимах отсутствует дополнительный риск по сравнению с циклическим использованием КОК. По результатам проведенного онлайн-опроса [20], 44% специалистов здравоохранения считают подавление менструации хорошей идеей, но только 22% – действительно предлагали такую возможность своим пациенткам. В то же время и пациентки, и врачи сходятся во мнении, что для оценки отдаленных по времени рисков и побочных эффектов, связанных с применением КГК в Н/П режимах, необходимы дальнейшие исследования.

Положение

Использование КГК в Н/П режимах имеет различные особенности и степень распространенности во всем мире (III).

Имея возможность выбора, множество женщин всех возрастных групп могут самостоятельно принимать решение об использовании КГК в Н/П режимах (III).

Рекомендации

Специалисты здравоохранения должны знать о возможностях применения КГК в Н/П режимах и предлагать пациенткам данный метод с целью контрацепции, по медицинским показаниям или согласно их предпочтениям (III-A).

Виды КГК, используемые в Н/П режимах в настоящее время

Авторами были изучены все возможные Н/П режимы применения моно- и мультифазных КОК [6, 13, 27-40]. В табл. 2 представлены данные проведенных РКИ, целью которых была оценка различных Н/П режимов назначения КГК. В табл. 3, 4 приведены все КОК, доступные в настоящее время в Канаде для циклического и Н/П режимов. Перечень КГК для трансдермального и влагалищного применения представлен в табл. 5.

Исследования показывают, что КГК, используемые в Н/П режимах, по составу мало отличаются, а в основном имеют различия по схеме назначения (т.е. по количеству последовательных дней, в течение которых принимаются гормоны до начала ПСПГ).

Было установлено, что в большинстве случаев количество дней последовательного приема КГК кратно 21: 42; 84 дня и т.д. с последующим 7-дневным



Таблица 2. Проведенные РКИ по использованию КОК в Н/П режимах

Исследование	Н/П режим	Наличие циклического режима (ЦР)	Количество пациенток		Длительность	Количество закончивших исследование, %	Доза этинилэстрадиола (ЕЕ), мкг	Тип и доза прогестина, мкг
			Н/П	ЦР				
Cachrimandou 1993 [30]	63/7	+	198	96	12 мес	58 (Н/П) 76 (ЦР)	30	Дезогестрел, 150
Miller & Notter 2001 [32]	42/7	+	46	44	336 дней	63 (Н/П) 54,5 (ЦР)	30	Норгестрел, 300
Anderson & Hait 2005 [33]	84/7	+	456	226	12 мес	59,4 (Н/П) 71,2 (ЦР)	30	Левоноргестрел, 150
Kwiecien & Edelman 2003 [34]	168	+	16	16	168 дней	87 (Н/П) 87 (ЦР)	20	Левоноргестрел, 100
Miller & Hughes 2003 [6]	336	+	39	40	336 дней	82 (Н/П) 72 (ЦР)	20	Левоноргестрел, 100
Stewart & Kaunitz 2005 [7]	84/7	+	158	81	84 дня	77,8 (Н/П) 84 (ЦР)	20	Норэльгестромин, 150
Miller & Hout 2005 [8]	42/7 84/7 364	+	A 107 B 105 C 109	D 108	12 мес	A 72 (Н/П) B 62 (Н/П) C 59 (Н/П) D 77 (ЦР)	15	Этоногестрел, 120

интервалом – ПСПГ [13, 27, 28, 30-33, 39]. Большинство исследований проводилось в течение года, после чего было организовано дальнейшее наблюдение за определенной когортой пациенток на протяжении одного-двух лет [6, 34, 38, 40]. В нескольких РКИ оценивали использование Н/П режимов КОК в течение 168 или 336 дней без 7-дневного перерыва. Обоснование длительности ПСПГ является дискуссионным, и имеются некоторые доказательства того, что более короткие перерывы (4 дня вместо 7) могут быть вполне приемлемыми [35]. Кроме того, ПСПГ могут быть свободны от приема прогестина с одновременным использованием в течение этого времени небольшого количества эстрогенов.

Существует ограниченное число доказательств использования трехфазных КОК в Н/П режимах и нет проведенных с этой целью РКИ [28, 37]. В одном из исследований сравнивали применение моно- и трехфазных КОК в непрерывном режиме с целью оценки риска кровотечений прорыва или появления кровомазания между МЦ в течение 42-дневного периода. В более поздних ретроспективных схематических обзорах описан непрерывный режим приема трехфазных КОК в течение 237 дней у 43 женщин [37].

Также исследовались различные методики применения КГК в Н/П режимах. В одном из РКИ сравнивали использование контрацептивного пластыря (еженедельная аппликация в течение 12 нед с одной свободной от приема недель) с циклическим режимом приема КОК [7].

В другом РКИ [8] 429 пациенток были включены в один из четырех годовых режимов использования вагинальных колец: 3; 6; 12 или 51-недельное непрерывное применение с последующим 7-дневным ПСПГ (табл. 2).

Результаты общеклинических исследований свидетельствуют, что множество специалистов здравоохранения (акушеров, гинекологов, консультантов по планированию семьи) отвечают на вопросы пациенток и используют в своей практике Н/П режимы КГК.

Опрос, проведенный среди специалистов по репродуктивной медицине в 2002 г., показал, что наиболее часто используемым был следующий режим: прием таблеток в течение 63 дней, затем 7-дневный ПСПГ [24]. На сегодняшний день, согласно данным нового опроса, наиболее часто используется такой режим: 84 дня активного применения КГК с последующим 7-дневным ПСПГ [25].



Таблица 3. Перечень КОК, которые разрешены для применения в Канаде*

КОК	Эстроген, мкг	Прогестин, мг
<i>монофазные</i>		
Alesse	EE, 20	Левоноргестрел, 0,1
Minestrin	EE, 20	Норэтиндрона ацетат, 1
Demulen	EE, 30	Этинодиола диацетат, 2
Marvelon**	EE, 30	Дезогестрел, 0,15
Brevicon 0,5/35	EE, 35	Норэтиндрон, 0,5
Ortho 1/35	EE, 35	Норэтиндрон, 1
Diane-35**	EE, 35	Ципротерона ацетат, 2
Norinyl	EE, 50	Норэтиндрон, 1
<i>двухфазные</i>		
Biphasic	EE, 35	Норэтиндрон 0,5 (12 табл.), 1 (9 табл.)
<i>трехфазные</i>		
Tri-Cyclen-LO	EE, 25	Норгестимат 0,18 (7 табл.), 0,215 (7 табл.), 0,25 (7 табл.)
Triquilar**	EE: 30 (6 табл.), 40 (5 табл.), 30 (10 табл.)	Левоноргестрел 0,05 (6 табл.), 0,075 (5 табл.), 0,125 (10 табл.)
Ortho 7/7/7	EE, 35	Норэтиндрон 0,5 (7 табл.), 0,75 (7 табл.), 1 (7 табл.)

* Перечень КОК дается с сокращениями;

** КОК, разрешенные к применению в Украине.

В целом большинство авторов научных работ по данной тематике сходятся во мнении, что доступные сегодня КГК (для приема внутрь, трансдермальные, интравагинальные), включая первоначально разработанные для циклического приема, могут быть использованы в Н/П режимах. Согласно литературным данным, в настоящее время не существует какого-либо наиболее эффективного режима применения. Вследствие этого КГК могут быть использованы в самых разнообразных режимах в соответствии с предпочтениями врача и пациентки.

Положение

Большое количество имеющихся в наличии КГК, изначально предназначенных для использования в циклическом режиме, было изучено для применения в Н/П режимах (I).

Таблица 4. Монофазные КОК, предназначенные для Н/П режимов

КОК	Режим назначения	Эстроген, мкг	Прогестин, мг
Seasonale*	Пролонгированное использование в течение 84 дней, затем 7 дней ПСПГ	EE, 30	Левоноргестрел, 0,15
Seasonique*	– // – Затем 7 дней ЭЭ по 10 мкг (нет ПСПГ)	EE, 30; 10	Левоноргестрел, 0,15
Anya**	Непрерывный прием в течение 365 дней	EE, 20	Левоноргестрел, 0,09

* КОК, разрешенные к применению в США;

** КОК, разрешенные к применению в Канаде.

Таблица 5. Трансдермальные и интравагинальные КГК, разрешенные к применению в Канаде*

КГК	Эстроген	Прогестин
Evra* (трансдермально)	EE, 0,6 мг (20 мкг ежедневно)	Норэлгестромин, 6 мг (150 мкг ежедневно)
NuvaRing** (интравагинально)	EE, 2,6 мг (15 мкг ежедневно)	Этоногестрел, 11,4 мг (120 мкг ежедневно)

* КГК, разрешенные к применению в Украине.

** В Украине используется под названием NovaRing.

Также исследовались возможность и эффективность использования КГК в Н/П режимах по различным схемам (I).

Было установлено, что большое количество врачей предлагают женщинам использование КГК в Н/П режимах (III). Кроме того, в настоящее время значительно увеличилось число пациенток, которые принимают КГК в Н/П режимах по своему желанию и для собственного удобства (III).

Длительность Н/П режимов применения КГК может отличаться в зависимости от испытываемых побочных эффектов.

Все используемые в настоящее время КГК, содержащие не более 50 мкг EE (оральные [моно-, мультифазные], трансдермальные, интравагинальные), могут быть использованы для Н/П режимов.

Длительность приема КГК в Н/П режимах должна определяться в соответствии с предпочтениями женщины и врача.

**Эффективность и приверженность КГК в Н/П режимах**

Объективная и адекватная интерпретации исследований по эффективности/приверженности КГК в Н/П режимах могут быть ограничены несколькими факторами:

- использованием различных режимов по частоте, дозировке, длительности и типу прогестинов;
- небольшим объемом выборки, недостаточным количеством женщин, полностью завершивших исследование.

Эффективность использования КОК

В нескольких РКИ, сравнивающих применение КОК в Н/П режимах с обычным 28-дневным циклическим режимом, частота наступления беременности была одинаковой для обоих режимов, за исключением одного исследования [6, 30, 32-34]. В этом РКИ КГК в Н/П и циклическом режимах применяли интравагинально, при этом все четыре наступившие беременности отмечены у пациенток, которым КГК были назначены в циклическом 28-дневном режиме [41]. При проведении ретроспективного схематического обзора непрерывных режимов использования трехфазных КОК не было выявлено ни одной беременности [37].

Многие клиницисты полагают, что использование КГК в Н/П режимах усиливает контрацептивную активность. Эта точка зрения частично обоснована исследованиями, которые демонстрируют следующее: сокращение интервала ПСПГ или его замена приемом только эстрогенов обуславливает супрессию овуляции в большей степени [42-45]. Также было доказано, что овуляция более эффективно подавляется при непрерывном режиме назначения КОК по сравнению с обычным циклическим 28-дневным. В одном из недавних РКИ проводили сравнительную оценку изменений фолликулов и эндометрия на фоне 84-дневного непрерывного и обычного 28-дневного циклического приема КОК [46]. В группе пациенток непрерывного приема КОК статистически достоверным было более редкое развитие овариальных фолликулов, не отмечено появление доминантного фолликула. Толщина эндометрия не отличалась в обеих группах исследования.

Эффективность использования контрацептивных пластырей и интравагинальных колец

В одном РКИ сравнивали эффективность использования контрацептивного пластыря (КП) в непрерывном режиме с обычным 28-дневным циклическим режимом. Единственная беременность наступила у пациентки из группы непрерывного режима [7]. В РКИ, в котором сравнивали эффективность использования интравагинального кольца (ИВК) в трех Н/П режимах (49; 91; 364 дня) с обычным 28-дневным, была отмечена одна беременность в группе 91-дневного режима (женщина не заметила выпадения ИВК) [8].

Исследования по влиянию КП или ИВК на супрессию фолликулов были проведены только при использовании обычного 28-дневного циклического режима. В одном из них установлено, что применение КП (даже при неправильном дозировании) подавляет развитие фолликулов более эффективно, чем прием КОК в обычном 28-дневном режиме [48]. В другом испытании было доказано, что ИВК более эффективно предотвращает овуляцию в течение 5 нед после его установления [49].

Приверженность использования КОК

Наступление нежелательной беременности чаще всего наблюдалось в результате некорректного и непоследовательного приема КОК [50, 51]. В крупном когортном исследовании приверженности к приему КОК 22,5% женщин пропустили хотя бы 1 прием препарата в течение цикла, и 42% этих пропусков имели место в начале нового цикла [52]. Данное исследование показало, что пропуски приема таблеток при Н/П режимах были более редкими, чем при использовании циклического 28-дневного приема. Поскольку при применении КОК в Н/П режимах исключается необходимость перехода между упаковками, такие режимы являются более простыми для использования, что существенно повышает эффективность КОК [53, 54]. Однако в трех РКИ определение приверженности КОК при приеме в Н/П и обычном циклическом режимах варьировало, статистически значимой разницы между этими двумя режимами не отмечено [6, 32, 33].

Недостаточная приверженность также соотносится с частотой прекращения приема КОК. В РКИ, в котором сравнивали использование КОК в Н/П режимах с обычным 28-дневным циклическим, частота прекращения приема варьировала от 59,4 до 87% для Н/П режимов и от 54,5 до 87% для 28-дневного приема [6, 32-34]. А в одном РКИ средняя частота прекращения приема КОК была значительно ниже в группе 28-дневного режима (28,8%) по сравнению с группой Н/П приема (40,6%) [9]. Однако это различие не было статистически значимым. Наиболее часто причины прекращения использования КОК были связаны с побочными эффектами: появлением нерегулярных кровотечений или кровомазания.

Приверженность использования контрацептивных пластырей и интравагинальных колец

По данным РКИ, частота непрерывного применения КП составила 79% для пролонгированного режима и 85% для 28-дневного циклического приема [7].

В исследовании, сравнивающем различные режимы использования ИВК, частота непрерывного применения в 91-дневном режиме была сходна с таковой при 364-дневном режиме [8]. При этом она была значительно ниже, чем при 49- и 28-дневном циклических режимах. Основное различие в частоте непрерывного приема между этими режимами было обусловлено более высоким процентом кровотечений и кровомазаний.

Положение

Непрерывные режимы использования КГК для предупреждения нежелательной беременности так же эффективны, как и циклические (I).

Среди тех, кто использует КГК, недостаточная приверженность к назначаемому режиму может привести к повышенной частоте контрацептивных неудач.

При применении КГК в Н/П режимах, поскольку отсутствуют ПСПГ, пропуск приема очередной дозы препарата менее опасен, чем в циклическом режиме.

(Продолжение следует)



Дифференцированные подходы к органосохраняющей терапии лейомиомы матки в различные возрастные периоды

Т.Ф. Татарчук, д.м.н., профессор, заведующая отделом эндокринной патологии

Н.В. Косей, д.м.н.; отдел эндокринной патологии

Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Несмотря на развитие современных медицинских технологий и фармацевтической промышленности, лечение лейомиомы матки (ЛМ) — довольно сложный процесс. Если на протяжении многих лет матку считали исключительно репродуктивным органом и причисляли к органам, «без которых можно жить», то в последние десятилетия ситуация значительно изменилась. Увеличение распространенности ЛМ среди молодых женщин, расширение возрастных границ фертильного периода, настойчивое желание пациенток с подобной патологией сохранить матку и избежать операционной травмы, доказательства выработки маткой важных биологически активных веществ, необходимых для жизнедеятельности организма (факторы свертывающей системы, интерлейкины, лейкотриены, факторы роста, ренин, утероглобин, эндорфины и др.) — основные причины более бережного отношения к данному органу [7, 9]. Поэтому развитие и более широкое внедрение органосохраняющих способов лечения ЛМ является наиболее перспективным.

При выборе метода терапии ЛМ необходимо учитывать как клинические особенности, размеры, количество, локализацию и эхографическую структуру миоматозных узлов, так и возраст женщины. Если основными задачами лечения ЛМ у пациенток репродуктивного возраста являются купирование симптомов, улучшение качества жизни, предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания (роста миомы) и сохранение или восстановление фертильной функции, то в перименопаузальном возрасте, помимо вышеперечисленного, более актуальной становится профилактика развития онкологической патологии гениталий, частота которой в этом периоде значительно повышается [5, 15]. Кроме того, у женщин перименопаузального возраста появляются эстрогендефицитные климактерические расстройства, требующие гормональной коррекции. Учитывая, что с применением гормональных эстрогенсодержащих препаратов увеличивается потенциальный риск роста ЛМ, важной задачей лечения становится обеспечение условий для безопасного проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Накопленный в нашей клинике опыт позволил разработать принципы дифференцированного подхода к выбору метода органосохраняющей терапии ЛМ с учетом возраста и репродуктивного периода женщины.

Если ранее пассивное наблюдение за ростом опухоли небольших размеров считалось правильным, то в настоящее время такая тактика признана недопустимой. Лечение ЛМ необходимо начинать как можно раньше, учитывая, что узлы диаметром до 3 см наиболее чувствительны к гормонотерапии [7, 15]. В фертильном возрасте при небольших размерах узла (до 2,5 см) интрамуральной и интрамурально-субсерозной локализации методом выбора считают применение локальной гормонотерапии — введение внутриматочной системы Мирена, высвобождающей левоноргестрел. Данное устройство содержит контейнер, обеспечивающий ежесуточное выделение в полость матки 20 мкг левоноргестрела. Последний, помимо прямого эндометрийсупрессивного, оказывает угнетающее действие на количество рецепторов к эстрогенам и прогестерону, подавляет продукцию простагландинов и эстрогенов в эндометрии, стимулирует синтез протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста 1, способствуя превращению данного фактора в неактивные формы [4, 10, 11, 14].

Популярным и наиболее древним органосохраняющим методом лечения ЛМ является операция консервативной миомэктомии (первые ссылки датируются 1840 г.), позволяющая, с одной стороны, полностью удалить патологические очаги миомы, а с другой — сохранить орган и детородную функцию. Однако данная операция довольно часто сопровождается значительной кровопотерей с риском перехода в гистерэктомию [6, 7]. В связи с этим существует несколько способов уменьшения кровопотери при миомэктомии:

- механические — накладывание клемм в области перешейка, затягивание истмуса эластичной нитью, лигирование маточных сосудов рассасывающимися материалами и др.;
- введение *in situ* вазоактивных химических веществ (вазопрессина, окситоцина, адреналина и др.);



- проведение предоперационной подготовки путем создания временной медикаментозной менопаузы или выполнения эмболизации маточных артерий (ЭМА).

Консервативная миомэктомия может быть проведена лапаротомным, лапароскопическим или вагинальным путем [3, 6, 15]. Для успешного проведения лапароскопической операции необходим специальный отбор пациенток, имеющих не более 3-х узлов субсерозной или субсерозно-интрамуральной локализации размерами до 5-6 см в диаметре, а также применение микрохирургической техники, современных видов энергий с минимальным повреждающим воздействием на миометрий, использование лапароскопических швов и морцеллятора.

При наличии субсерозных узлов низкой локализации наиболее удобным доступом можно считать вагинальный. Вагинальная миомэктомия сопровождается минимальной кровопотерей, сокращением длительности операции и наркоза, однако требует высокой квалификации врача в вагинальной хирургии.

В последнее время наиболее широко внедряются современные мини-инвазивные методы лечения ЛМ: лапароскопический миолизис (с использованием лазерного луча, диатермии или криовоздействия); трансцервикальная абляция или резекция эндометрия (с использованием лазерной петли или электрохирургического шарообразного электрода); применение высокочастотного ультразвука и выполнение рентгенохирургической билатеральной ЭМА. Последняя уже завоевала широкую популярность как эффективный самостоятельный метод лечения миомы и как подготовительный этап к консервативной миомэктомии или гистерэктомии [1, 8, 13]. Сегодня в мире проводят более 100 подобных операций ежегодно. В Украине ЭМА проводится с 1998 г., и в нашей клинике выполнено уже более 350 эмболизаций.

Билатеральная ЭМА представляет собой метод, при котором производится пункция бедренной артерии (чаще правой) по методике Сельдингера с последующей катетеризацией под рентгенологическим контролем маточных артерий с обеих сторон и введением в них эмболизирующей взвеси с целью окклюзии сосудов узлов. Вследствие прекращения кровоснабжения миомы происходит ишемический некроз, склероз и гиалиноз тканей узла.

Применение данного метода показано при наличии симптомной миомы матки любых локализаций, кроме субсерозной на ножке, либо бессимптомной с размерами узлов более 3-4 см в диаметре. Проведение ЭМА возможно при наличии опухоли сложных локализаций (шеечно-перешеечное расположение узла, миома в области ребра матки, центрипетальный рост узла), а также рецидивов миомы после консервативной миомэктомии. Преимущества данного метода лечения миомы матки: отпадает потребность в наркозе, отсутствует риск возникновения анестезиологических осложнений, снижается вероятность тромбоемболических

осложнений, значительно меньший объем кровопотери; кроме того, отсутствие большой раневой поверхности и процесса рубцевания ткани снижает риск гистопатического разрыва матки при последующих беременностях; сокращение длительности реабилитационного периода и госпитализации; отсутствие психотравмирующего фактора собственно операции делает метод ЭМА наиболее предпочтительным [8].

Основными недостатками ЭМА являются отсутствие данных о гистологической структуре узла, что требует тщательного отбора пациенток с исключением женщин с подозрением на малигнизацию опухолей и предраковых процессов в эндометрии и шейке матки, а также наличие рентгенологической нагрузки из-за проведения процедуры под рентген-контролем.

Под нашим наблюдением в течение года находились 130 женщин репродуктивного возраста с интрамуральной и интрамурально-субсерозной миомой матки. Пациентки были разделены на группы в зависимости от размеров узла. В первую группу вошли 35 женщин с размером доминантного узла до 2,5 см, которым была введена система Мирена, во вторую – 40 пациенток с размерами миомы 2,5-4 см, которым такая внутриматочная система была введена после трех инъекций агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов (а-ГТРГ) в дозе 3,75 мг и интервалом в 28 дней. Третью группу составили 30 женщин с диаметром наибольшего узла в пределах 4-8 см, а четвертую – 25 пациенток с размерами узлов более 8 см. Учитывая, что исследуемые последних двух групп желали сохранить или восстановить генеративную функцию, им было выполнено двухэтапное органосохраняющее лечение с проведением на втором этапе консервативной миомэктомии. До начала хирургического вмешательства проводили предоперационную подготовку, направленную на уменьшение размеров и васкуляризации миомы с целью минимизации интраоперационной кровопотери. Женщинам третьей группы назначали две инъекции а-ГТРГ до операции и одну после, а пациенткам четвертой группы проводили билатеральную ЭМА. Вопрос о необходимости второго этапа (консервативной миомэктомии) после ЭМА решали индивидуально, с учетом эффективности последней, характера и выраженности постэмболизационного синдрома, размеров и локализации узлов и репродуктивных планов пациентки. В данную группу вошли только те женщины, которым было показано и применено вышеуказанное двухэтапное лечение.

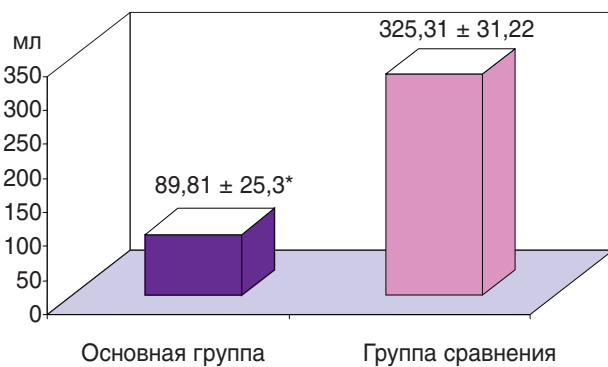
Нами проводилась оценка частоты и выраженности симптомов: меноррагий, хронической тазовой боли и размеров миомы. С целью объективной оценки кровопотерь во время менструации применяли визуальную схему их оценки (D. Widemeersch, E. Echacht, 2002). Общий объем кровопотери измерялся согласно степени промокания санитарного материала, а именно: 1; 5 и 20 баллов для прокладок и 1; 5 и 10 баллов для тампонов (рис. 1). Количество баллов ≥ 185 являлось показателем меноррагий.



Рис. 1. Визуальная схема оценки кровопотерь

Степень выраженности болевого синдрома оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы боли. О размерах миомы судили по диаметру и объему доминантного узла; объем (V , см³) матки и узлов вычисляли по формуле: $V = \pi/6 \times A \times B \times C$, где A – продольный, B – переднезадний, C – поперечный размеры матки и узла.

При оценке клинической симптоматики на фоне применения Мирены было выявлено уменьшение частоты менометроррагий в первой группе на 57,1%, во второй – на 62,5%, хронической тазовой боли – на 28,5 и 35,0% соответственно. В обеих группах значительно уменьшился объем менструальной кровопотери (рис. 2).



* Разность достоверности относительно показателей в группе сравнения ($p < 0,05$).

Рис. 2. Средний объем кровопотери во время операции

Отмечено также существенное снижение среднего показателя степени выраженности болевого синдрома (рис. 3). Так, средний балл, согласно визуальной аналоговой шкале боли, за 12 мес лечения в первой группе снизился с $5,8 \pm 1,2$ до $2,4 \pm 0,9$ балла, во второй – с $7,2 \pm 0,8$ до $1,9 \pm 1$ балла ($p_{1-2, 3-4} < 0,05$).

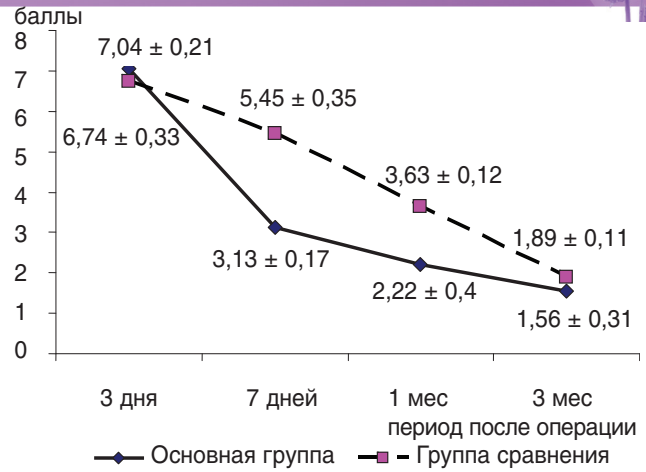


Рис. 3. Динамика степени выраженности болевого синдрома

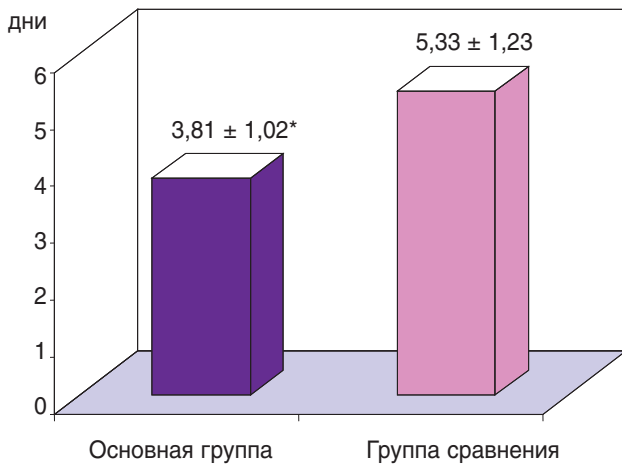
Применение вышеуказанных методов лечения не только способствовало эффективному купированию симптомов, но и через некоторое время оказывало влияние на размеры миомы. Через 6 мес у женщин первой группы выявлено достоверное уменьшение среднего диаметра доминантного узла от $2,3 \pm 0,2$ до начала лечения до $1,7 \pm 0,1$ см после ($p < 0,05$), а через 9 мес – и количества фиброматозных узлов.

Во второй группе уже через 3 мес отмечали уменьшение среднего объема доминантного узла на 45% и его диаметра от $3,6 \pm 0,7$ (до начала терапии) до $2,1 \pm 0,5$ см.

В третьей и четвертой группах операция консервативной миомэктомии у всех пациенток прошла успешно, перехода в гистерэктомию ни в одном из случаев не выявлено. Предоперационное назначение а-ГТРГ в третьей группе позволило значительно уменьшить средний объем интраоперационной кровопотери до $237,4 \pm 8,2$ мл по сравнению с $325,8 \pm 10,3$ мл до операции ($p < 0,05$), сократить длительность операции с $66,5 \pm 8,5$ ($p < 0,05$) до $43,4 \pm 7,9$ мин соответственно.

Благодаря уменьшению объема опухоли до операции и соответственно массива резорбционных процессов, удалось снизить среднюю продолжительность послеоперационной лихорадки с $4,9 \pm 0,41$ до $3,24 \pm 0,33$ дня ($p < 0,05$) (рис. 4), болевого синдрома (при его выраженности 4 и более баллов согласно визуальной аналоговой шкале) – с $7,61 \pm 0,82$ до $4,35 \pm 0,73$ дня ($p < 0,05$) и длительность пребывания в стационаре – с $7,45 \pm 0,69$ до $5,32 \pm 0,74$ дня ($p < 0,05$) соответственно.

При выполнении консервативной миомэктомии после ЭМА в случаях необходимости проведения второго хирургического этапа (при больших изначальных размерах миомы, сложной для миомэктомии локализации опухоли с риском большой кровопотери, недостаточном уменьшении узлов или сохранении симптомов миомы) отмечено значительно меньшую интраоперационную кровопотерю – $156,7 \pm 22,2$ мл по сравнению с таковой даже после подготовки с применением а-ГТРГ ($237,4 \pm 8,2$ мл, $p < 0,05$). Особенностью таких операций были четкие границы узлов, отличие тканей узла по цвету и консистенции от здорового миометрия, что значительно облегчало проведение миомэктомии (рис. 5).



* Разница достоверности относительно показателя в группе сравнения ($p < 0,05$).

Рис. 4. Средняя продолжительность лихорадки в послеоперационном периоде у обследованных женщин

Существенных различий в средней продолжительности операции, послеоперационной лихорадки и болевого синдрома, а также периода госпитализации между третьей и четвертой группами не выявлено.

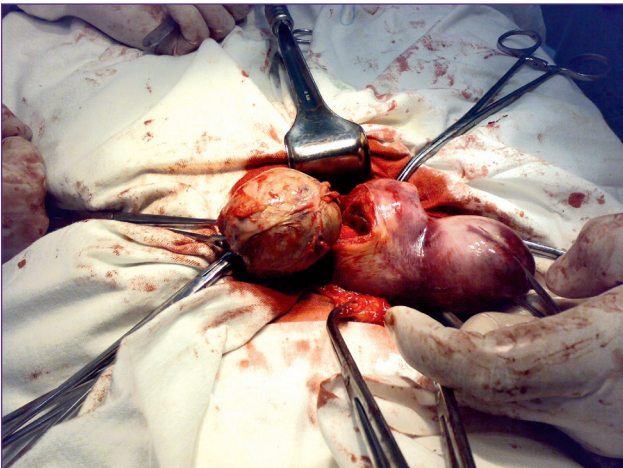


Рис. 5. Консервативная миомэктомия после предварительно проведенной ЭМА

При оценке клинических данных в обеих группах операция привела к купированию менометроррагий у всех пациенток с подобными проявлениями, выявлению симптомов сдавления смежных органов в четвертой группе, а также к уменьшению частоты жалоб на хроническую тазовую боль в третьей группе на 22,8 и на 25% — в четвертой. В последней группе рецидивов миомы на протяжении последующих трех лет наблюдения отмечено не было, в то время как у 3 (6,7%) пациенток третьей группы были обнаружены рецидивы миомы в виде появления единичных узелков небольших размеров.

Тщательному динамическому наблюдению в течение 12 мес были подвергнуты 112 пациенток репродуктивного возраста с ЛМ различной локализации, которым была произведена ЭМА в качестве монотерапии (пятая группа). При этом выявлено уменьшение частоты менометроррагий на 78,4% по сравнению с показателем до вмешательства; компрессионных симптомов — на

84,6%; хронической тазовой боли — на 53,2%; альгодисменореи — на 50%. Существенным является то, что уже через месяц после проведения ЭМА средний объем менструальной кровопотери уменьшился с $344,9 \pm 31,6$ (до вмешательства) до $93,5 \pm 16,0$ баллов ($p < 0,05$) и в дальнейшем оставался практически в тех же пределах.

Однако ЭМА не только способствовала эффективному купированию симптомов, но и приводила к значительному уменьшению размеров опухоли. Так, за 12 мес наблюдения средний показатель объема матки уменьшился на 66,3%, объем доминантного узла — на 71,2%, чем и объяснялась высокая эффективность данного метода лечения в отношении симптомов сдавления смежных органов. В 28,6% случаев отмечено самостоятельное рождение или удаление рождающихся миоматозных узлов, что ускоряло темп уменьшения размеров матки и иногда приводило к полному исчезновению патологических очагов и к выздоровлению.

При наличии субмукозной миомы методом выбора ее лечения можно считать гистероскопическую резекцию. Ее проведение наиболее эффективно при наличии субмукозных узлов 0 и I типов, согласно классификации Европейской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, по степени деформации полости матки (рис. 6), то есть полностью находящихся в полости матки или пенетрирующих в миометрий не более чем на 50%, размерами до 3 см.

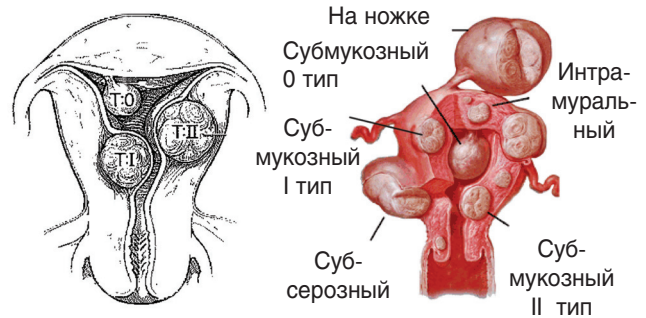


Рис. 6. Типы миомы матки в зависимости от локализации

В случаях миом подобной локализации размерами от 3 до 5 см в диаметре вероятность успеха повышает предоперационная подготовка с использованием а-ГТРГ. При размерах фиброматозных узлов более 5 см в диаметре, а также при наличии локализации миомы II типа (в случаях проникновения узла в стенку матки более чем на 50%) эффективность вмешательства существенно снижается, и в 80% случаев сопровождается рецидивами с необходимостью повторных вмешательств. Поэтому в подобных случаях предпочтительным можно считать проведение альтернативных методов лечения, в частности ЭМА.

Наибольшая частота роста гиперпролиферативных процессов матки наблюдается в переходном периоде, то есть в перименопаузальном возрасте. В то же время именно этот период часто осложняется появлением климактерического синдрома, требующего назначения ЗГТ, применение которой может привести к росту



миомы [5]. Именно поэтому с целью уменьшения или стабилизации размеров этой доброкачественной опухоли матки, а также купирования ее симптомов пациенткам перед назначением ЗГТ вводили систему Мирена или проводили ЭМА.

Под нашим наблюдением находилось 70 женщин с ЛМ в перименопаузе, которые были разделены на 2 группы в зависимости от размеров миомы. Шестую группу составили 35 пациенток с размерами наибольшего узла до 2,5 см в диаметре и отсутствием субмукозных узлов, которым была введена внутриматочная система Мирена и назначена ЗГТ. В качестве препарата для ЗГТ использовали фемостон 1/10, содержащий 1 мг 17- β -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. Данный препарат был выбран с учетом низкой дозы эстрогенов и соотношения гормонов с преобладанием гестагенного компонента в его составе, а также с учетом метаболической нейтральности дидрогестерона. В седьмую группу вошли 35 пациенток с размерами узлов более 2,5 см в диаметре различной локализации. Им была проведена билатеральная ЭМА с последующим назначением фемостона 1/10.

Проводили оценку как частоты и степени выраженности симптомов миомы, так и эффективности лечения климактерических расстройств.

Лечение климактерического синдрома у женщин обеих исследуемых групп было эффективным, о чем свидетельствовало снижение показателей среднего индекса Куппермана с $24,3 \pm 1,2$ (до начала лечения) до $5,3 \pm 0,8$ балла ($p < 0,05$) у женщин шестой группы и соответственно с $26,1 \pm 1,4$ до $4,4 \pm 0,6$ балла ($p < 0,05$) у пациенток седьмой группы.

При анализе симптомов миомы было выявлено снижение частоты менометроррагий на 94,3% в шестой группе и на 82,8% – в седьмой; хронической тазовой боли – на 62,8 и 31,45% соответственно, что свидетельствует о наличии анальгезирующего действия Мирены при ее длительном применении; симптомов сдавления смежных органов, наблюдавшихся до начала лечения только у пациенток седьмой группы, – на 77,1%.

При оценке данных ультразвукового обследования существенных изменений объема матки у женщин шестой группы не выявлено, однако через 12 мес отмечено достоверное уменьшение среднего диаметра доминантного узла с $2,2 \pm 0,36$ до $1,8 \pm 0,21$ см ($p < 0,05$). У пациенток седьмой группы отмечалось уменьшение объема матки в среднем на 42,8%, а среднего диаметра доминантного узла с $5,6 \pm 0,54$ до $3,5 \pm 0,42$ см ($p < 0,05$).

Роста миомы ни в одном из перечисленных случаев за 12 мес наблюдения отмечено не было.

Пациенткам с выявленным ростом миомы в постменопаузе, свидетельствующим либо о наличии продолжающейся гормональной стимуляции, либо о риске или малигнизации процесса, выполняли гистерэктомию.

Таким образом, проведенные исследования дают основания рекомендовать дифференцированный подход к выбору метода лечения ЛМ в зависимости от возраста женщины.

Пациенткам репродуктивного возраста с интрамуральным или интрамурально-субсерозным расположением узлов размерами до 4 см в диаметре можно рекомендовать введение внутриматочной высвобождающей левоноргестрел системы Мирена. При наличии миомы с диаметром доминантного узла 2,5-4 см целесообразно ее введение на фоне медикаментозной менопаузы после применения а-ГТРГ.

Для женщин фертильного возраста с интрамуральной или интрамурально-субсерозной ЛМ больших размеров операцией выбора остается консервативная миомэктомия лапаротомным, лапароскопическим или вагинальным доступом с обязательной предоперационной подготовкой путем назначения а-ГТРГ при условии размеров доминантного узла до 8 см и ЭМА свыше 8 см. Вариант предоперационной подготовки, как и объем операции, желателно выбирать и тщательно обсудить с учетом желания пациентки.

Женщинам фертильного возраста с наличием симптомной миомы любой локализации, за исключением субсерозной миомы на ножке, в том числе при наличии субмукозной миомы или центрипетального роста узла, шеечной локализации, рецидивной миомы, может проводиться билатеральная ЭМА в качестве основного метода лечения. Вопрос о необходимости второго этапа в виде консервативной миомэктомии следует решать индивидуально, в зависимости от исходной величины миомы, эффективности ЭМА и репродуктивных планов пациентки.

Лицам с субмукозной миомой 0 и I типов и величиной узла до 3 см показана гистероскопия, в случаях наличия узлов размерами от 3 до 5 см – после предварительной подготовки путем назначения а-ГТРГ.

Большим с субмукозной миомой более 5 см целесообразнее проводить ЭМА. Пациенткам в перименопаузальном периоде при сочетании ЛМ и климактерических расстройств с целью предупреждения роста опухоли можно рекомендовать введение системы Мирена при условии размеров доминантного узла не более 2,5 см в диаметре и проведение ЭМА при больших размерах миомы, после чего возможно назначение ЗГТ.

При прогрессирующем росте опухоли любых размеров в постменопаузе пациентки подлежат оперативному лечению в объеме гистероэктомии.

Проведение лечения ЛМ с учетом предложенных принципов дифференцированного подхода будет способствовать повышению эффективности лечения данной патологии, максимальному использованию органосохраняющих методик и снижению риска возникновения интра- и послеоперационных осложнений, а также повышению качества жизни социально активного контингента женщин. Внедрение в практику органосохраняющей терапии миомы дает возможность реализации генеративной функции этой многочисленной категории пациенток, что может способствовать улучшению демографической ситуации в Украине.

Список литературы находится в редакции

НАМ З ВАМИ ПОТРІБЕН МАГНІЙ



таб №50: Р.П. МОЗ України № UA/5476/02/01 від 28.11.06, ампл. №10 Р.П. МОЗ України № UA/5476/01/01 від 6.08.07
Лікарський засіб. Перед застосуванням уважно читайте інструкцію. Виробник: Санofi-Авентіс

НАПОВНИ ЖИТТЯ ЕНЕРГІЄЮ!

МАГНЕ-В₆

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



Профілактика виникнення спайок після лапароскопії у хворих із безпліддям, зумовленим ендометріозом

М.І. Козуб, д.м.н., професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2
Харківської медичної академії післядипломної освіти
Л.І. Недоступ, міський центр гінекологічної ендоскопії, м. Харків

Згідно із сучасними уявленнями, ендометріоз — це імунозалежне, дисгормональне захворювання, що характеризується доброякісним розростанням поза порожниною матки тканини, за морфологічною будовою і функціями схожою на ендометрій. Ендометріоз є системним захворюванням, а його видимі вогнища — локальним проявом патології [9]. Зовнішній генітальний ендометріоз зустрічається у 12-50% жінок репродуктивного віку.

Сьогодні існує близько 11 концепцій виникнення ендометріозу [2].

Тяжкість захворювання визначається не розмірами ендометріїдних інфільтратів і кіст, а супутнім рубцево-спайковим процесом, інфільтрацією тканин навколо сечоводів, кишечника, клітковинних просторів малого тазу, крижово-маткових зв'язок та клінічною картиною, що характеризує перебіг захворювання у конкретної хворої [5].

У 39,8% пацієток з ендометріїдними кістами яєчників ендометріоз уражує також навколишню очеревину. Ендометріїдні кісти яєчників виявляються у 6,5% жінок репродуктивного віку, а також серед прооперованих пацієток з приводу ендометріозу: у 34% із II ступенем ендометріозу, у 20% — із III ступенем і 15% — із IV ступенем [9].

Найбільш важливими клінічними симптомами ендометріїдних кіст яєчників є безпліддя і больовий синдром [2]. Частота безпліддя при ендометріозі коливається від 30-40% до 60-80% [3].

Частота виявлення ендометріозу у загальній популяції жінок репродуктивного віку, що страждають на безпліддя і тазовий біль, становить 15-70% (у середньому 30%). Основними причинами безпліддя при ендометріозі є:

- порушення функціонального зв'язку у системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники;
- недостатність лютеїнової фази менструального циклу (МЦ);
- синдром неовулюючого фолікула (LUF-syndrome);
- ановуляторні цикли, частота яких, за результатами тестів функціональної діагностики, сягає 10-17% у даного контингенту хворих;

- порушення стероїдогенезу в яєчниках;
- наявність виражених анатомічних змін статевих органів (спайкового процесу);
- аутоімунні зміни, що призводять до фагоцитозу сперматозоїдів і яйцеклітини, а також наявність аутоантитіл до ендометрія;
- підвищений вміст простагландинів в ендометрії та перитонеальній рідині, що зумовлює порушення транспорту гамет по маткових трубах і перешкоджає імплантації;
- інактивація сперматозоїдів активованими перитонеальними макрофагами;
- порушення статевої функції, зокрема виражена диспареунія, що утруднює статеве життя або забезпечення повноцінного статевого акту;
- порушення процесу нідації заплідненої яйцеклітини і її подальшого розвитку;
- переривання вагітності на ранніх етапах її розвитку за рахунок підвищення скоротливої функції міометрія, індуковане простагландинами типу F₂;
- перитонеальні ендометріїдні імплантати, які секретують множинні субстанції в перитонеальну рідину, що збільшують її токсичність для ембріонів і призводять до ембріодегенерації або зупинки прогресування морули та бластоцисти на терміні 48-72 год. Просте видалення цієї рідини у жінок з ендометріозом середнього ступеня тяжкості призводить до зростання частоти вагітності на 50%;
- гіперпролактинемія.

Порушення транспортної функції маткових труб виникає унаслідок порушення їх анатомії (оклюзія просвіту) і функціональної активності.

Певну роль у розвитку перитонеального безпліддя при ендометріозі також відіграє збільшення у перитонеальній рідині рівня інтерлейкінів 1-го та 8-го типів, що призводить до індукції синтезу простагландинів, проліферації фібробластів, накопичення колагену, утворення фібрину, що в свою чергу обумовлює формування виражених спайок [10].

Спайковий процес характеризується наявністю зрощень між пухлиною, заднім листком широкої зв'язки або задньою поверхнею матки, а при великих розмірах ендометріїдних кіст — з очеревиною прямокишково-



маткового заглиблення. У половини таких пацієток до процесу також залучається кишечник, що збільшує складність оперативного лікування.

Крім того, формування спайок у перші три доби після оперативного лікування ендометріозу може бути зумовлене:

- залишками крові у черевній порожнині;
- застосуванням методів коагуляції вогнищ ендометріозу, що стимулює виникнення спайкового процесу у черевній порожнині у післяопераційному періоді;
- неповним видаленням вогнищ ендометріозу. Вогнища, що залишилися, є джерелом вироблення судинного ендотеліального фактора росту. До того ж причиною синтезу останнього може бути локальна гіпоксія [4].

Всі перераховані чинники призводять до рецидиву спайкового процесу у 24-86% пацієток з ендометріозом після оперативного лікування ендометріюїдних кіст [14].

Використання біполярної коагуляції та застосування агоністів рилізінг-гормонів після лапароскопічного лікування відновлює фертильність у 23-55% пацієток [2].

Зменшення розвитку спайкового процесу після лапароскопічного лікування ендометріюїдних кіст яєчників можливе за рахунок таких чинників:

- застосування інгібіторів NO-синтези [12];
- терапії, спрямованої на корекцію антиоксидантної системи захисту організму [13];
- ендоваскулярного лазерного опромінювання крові [1];
- імунокоригуючої терапії з використанням біоглобіну та левамізолу [6];

- призначення препарату суперлімф у поєднанні з лазеротерапією [11];
- проведення у пре- та післяопераційному періодах імунокоригуючої терапії із застосуванням лікарських засобів різного механізму дії [8].

Включення до комплексу післяопераційної реабілітаційної терапії гліцину у дозі 0,1 г 2-3 рази на добу, радонових ванн, ректальних свічок із нестероїдними протизапальними препаратами (диклофенак, індаметацин, метиндол) на фоні гіпоалергенної та вітамінізованої дієти дає можливість поліпшити стан 87% хворих на зовнішній генітальний ендометріоз [7].

Метою нашого дослідження було визначення терапевтичних методів, які покращують результати відновлення репродуктивної функції у пацієток з ендометріюїдними кістами яєчників.

Матеріали і методи дослідження

До спостереження увійшли 120 пацієток (середній вік 26,7 року) з ендометріюїдними кістами яєчників, середній розмір яких становив 42 мм. Усім жінкам було проведено лапароскопію, енуклеацію кіст з наступною променевою аргоною коагуляцією струмом потужністю 60 Вт. У післяопераційному періоді вони були розподілені на чотири однорідні групи по 30 осіб у кожній. Три групи, до яких увійшли 90 хворих, були дослідними. Пацієткам усіх трьох груп у післяопераційному періоді вводили бусерин у вигляді ендоназального спрею по 150 мкг у кожний носовий хід тричі на добу (900 мкг), починаючи з першого дня МЦ, протягом 6 міс. Окрім того, хворим першої групи після лапароскопічного втручання з метою профілактики спайкового процесу у черевну порожнину вводили 200 мл 0,9-процентного розчину NaCl.

Таблиця. Результати катмнезу 120 хворих з ендометріюїдними кістами яєчників

Група хворих	Спосіб профілактики післяопераційних спайок	Настання вагітності у хворих, %	Розвиток спайкового процесу у хворих, %
Перша (n=30)	Гідроперитонеум 200 мл 0,9% NaCl Бусерин 900 мкг/доб упродовж 6 міс	20 (III)	80
Друга (n=30)	Гідроперитонеум 200 мл 0,9% NaCl Гідрокортизон 25 мг Бусерин 900 мкг/доб упродовж 6 міс	23,3 (III)	76,7
Третя (n=30)	Гідроперитонеум 200 мл 0,9% NaCl Мукоза композитум 2,2 мл № 10 Бусерин 900 мкг/доб упродовж 6 міс	56,7 (I, II, IV)	43,3
Четверта, контрольна (n=30)	Гідроперитонеум 200 мл 0,9% NaCl Даназол 400 мг/доб упродовж 6 міс	16,7 (III)	83,3

* I, II, III – різниця достовірна відповідно до I, II, III, IV груп (p<0,05).



Пацієнткам другої групи після операційного втручання для профілактики спайкового процесу вводили 25 мг гідрокортизону, попередньо розчиненого у 200 мл 0,9-процентного розчину NaCl. Повторно препарат вводили у черевну порожнину через мікроіригатор по 25 мг на 2-й і 3-й день післяопераційного періоду двічі на добу.

Жінкам третьої групи у післяопераційному періоді у черевну порожнину вводили по 2,2 мл препарату Мукоза композитум, розчиненого у 200 мл 0,9-процентного розчину NaCl. Наступне його введення у дозі 2,2 мл здійснювали на 3-й день післяопераційного періоду, а потім внутрішньом'язово по 2,2 мл через добу, всього 8 введень.

Четверта група була контрольною, всі жінки якої, починаючи з 1-го дня менструації, приймали даназол у дозі 400 мг щоденно протягом 6 міс. Після операції їм у черевну порожнину вводили 200 мл 0,9-процентного розчину NaCl.

Оперативні втручання проводили із застосуванням лапароскопічної стійки Stryker (США) та променевого аргонового коагулятора Beamer-2 (США). Після 6 міс терапії бусерином та даназолом усі пацієнтки жили регулярним статевим життям без контрацепції протягом року, під кінець якого вони заповнили катamnестичні картки з метою виявлення вагітності.

Пацієнткам, які не завагітніли, були проведені повторне УЗД за допомогою ультразвукової системи SonoAce 8000 EX та гістеросальпінгографія (ГСГ).

Результати та їх обговорення

Після обробки катamnестичних даних, проведення УЗД та ГСГ невагітним жінкам нами отримані наступні дані (таблиця).

Висновки

На підставі отриманих результатів лікування можна зробити висновок, що застосування променевої аргонової коагуляції, бусерину у вигляді ендоназального спрею упродовж 6 міс та антигомотоксичного препарату Мукоза композитум дозволяє відновити репродуктивну функцію у 56,7% хворих із безпліддям. Це достовірно перевищує результати відновлення фертильності пацієнток з ендометріодними кістами яєчників при застосуванні у ранньому післяопераційному періоді гідроперитонеуму та даназолу по 400 мг протягом 6 міс. Запропонований метод зменшує показник розвитку післяопераційних спайок, що сприяє підвищенню ступеня відновлення репродуктивної функції у хворих з ендометріодними кістами яєчників.

Література

1. Абубакиров А.Н. Эндovasкулярное лазерное облучение крови в комплексной реабилитации репродуктивной функции при наружном генитальном эндометриозе. Автореферат дис. канд. мед. наук. – М., 2004. – 28 с.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2006. – 410 с.
3. Аншина М.Б. История и эволюция методов лечения бесплодия // Проблемы репродукции. – 2005. – № 1. – С. 9-14.
4. Бурлев В.А., Гаспарян С.А., Адамян Л.В., Павлович С.В. Система ангиогенеза при эндометриозе // Новые технологии в гинекологии. – 2003. – С. 50-51.
5. Гаврилова Т.Ю. Современные методы визуализации коллекриин-кининовой системы, онкомаркеры в диагностике и мониторинги распространенных форм эндометриоза. – Автореферат дис. канд. мед. наук. – М., 2002. – 36 с.
6. Грищенко В.И., Щербина Н.А., Потапова Л.В. Современный взгляд на этиологию и патогенез генитального эндометриоза // Экспериментальная клиническая медицина. – 2003. – № 2. – С. 138-141.
7. Дубоссарская З.М. Новые подходы к терапии генитального эндометриоза // Ліки України. – 2003. – № 4. – С. 43-46.
8. Корсак В.С., Сельков С.А., Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., Коршунов М.Ю. Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза. Пособие для врачей / Под ред. Айламазяна Э.К. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. – 24 с.
9. Кулаков В.И., Гатаулина Р.Т., Сухих Г.Т. Изменение репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. – М., 2005. – С. 253-254.
10. Махмудова Г.М., Югай С.Ю. Роль цитокинов перитонеальной жидкости в распространении спаечного процесса. – М., 2006. – С. 248-249.
11. Пехото О.К., Снимщикова И.А., Пальчик Е.А. Возможности ранней иммунореабилитации для профилактики спайкообразования в оперативной гинекологии. – М., 2005. – С. 372-373.
12. Посисеева Л.В., Назарова А.О., Назарова Р.Б. Значение оксида азота в патогенезе бесплодия при наружном генитальном эндометриозе // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 6. – С. 37-40.
13. Потапова Л.В. Сучасні підходи до етіопатогенезу і лікування генітального ендометріозу. Автореферат дис. д.м.н. – Харків, 2003. – 36 с.
14. Сонова М.М., Киселев С.И., Борзенкова И.П. Структура сочетанных заболеваний при эндометриозе // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Под ред. Кулакова В.И. и Адамян Л.В. – М., 2006. – С. 128-129.



Частота абдоминального родоразрешения у первородящих зависит от длины шейки матки в середине II триместра беременности

В последние годы в экономически развитых странах значительно повысилась частота кесарева сечения (КС), что связано с отказом от родов естественным путем пациенток с анамнезом абдоминального родоразрешения. С учетом данных тенденций наибольшее влияние на общую частоту КС оказывает первичное оперативное родоразрешение. Показанием к первичному КС является недостаточная динамика родового акта (дистоция), которая может быть спрогнозирована с учетом хорошо изученных факторов риска. Установлено, что за несколько недель до предполагаемого срока родов в шейке матки (ШМ) происходят структурные изменения, а ее укорочение в середине II триместра сопряжено с повышенным риском преждевременных родов. Целью данного исследования была оценка взаимосвязи длины ШМ в середине II триместра с частотой абдоминального родоразрешения у первородящих вследствие недостаточной динамики родового акта.

Методы и ход исследования

Многоцентровые исследования по скринингу и профилактическим мероприятиям при беременности выполняли в 8 клиниках Великобритании с 1998 по 2006 г. Включенным в исследования женщинам проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВ-УЗИ) на сроке 22-24 нед для оценки длины ШМ и доплерографию маточных артерий.

Критериями включения в исследование являлись предстоящие первые роды, оценка длины ШМ с помощью ТВ-УЗИ, родоразрешение при доношенной беременности. Исключались из исследований пациентки со случаями мертворождений и прерывания беременности по медицинским показаниям, женщины с укорочением ШМ ≤ 15 мм, а также с проведенным в плановом порядке КС до начала родовой деятельности.

Сведения об исходах каждой беременности поступали из баз данных клиник. Полученные результаты содержали информацию о методе родоразрешения, сроке беременности на момент родов, а также о спонтанном развитии родовой деятельности либо ее индукции, показаниях к КС. В качестве перинатальных исходов учитывали случаи мертворождения, массу тела плода при рождении и его половую принадлежность. Первичной конечной точкой исследования принимали КС, выполненное во время родов при доношенной беременности.

Результаты

В исследование были включены 27 472 пациентки, что составило 90,2% первородящих, охваченных скрининговым обследованием. Оценку длины ШМ с помощью ТВ-УЗИ проводили в среднем на 23-й неделе беременности (от 22 нед + 5 дней до 23 нед + 2 дня). В зависимости от длины ШМ пациенток

условно разделили на четыре группы. В первую группу вошли 7061 человек (ШМ 16-30 мм); во вторую – 8075 (ШМ 31-35 мм); в третью – 6065 (ШМ 36-39 мм); в четвертую – 6271 (ШМ 40-67 мм).

Длина ШМ на сроке 23 нед беременности находилась в прямой взаимосвязи с клинико-анамнестическими факторами: возрастом пациентки, индексом массы тела, сроком беременности на момент родов, перцентильной кривой массы тела при рождении – и была больше у некурящих, представительниц белой расы, а также при индуцированных родах. Все указанные корреляции статистически достоверны ($p < 0,001$). КС выполнено у 5542 пациенток, причем у 4615 (83,3%) из них показанием к оперативному родоразрешению являлась недостаточная динамика родового акта.

Минимальная частота КС (16%) наблюдалась у беременных первой группы, с наименьшей длиной ШМ. У лиц второй и третьей групп частота КС повысилась до 18,4 и 21,7% соответственно, и максимальная (25,7%; $p < 0,001$) выявлена у пациенток четвертой группы. Риск КС повышался пропорционально увеличению длины ШМ в середине II триместра. При длине ШМ 25 мм вероятность КС увеличивалась, а при длине ≥ 50 мм возрастала почти в два раза. Данная зависимость наблюдалась в тех случаях, когда показанием к оперативному абдоминальному родоразрешению являлась недостаточная динамика родового акта. При поправке на клинико-анамнестические факторы отмеченная взаимосвязь практически не изменялась.

Соотношение риска КС у пациенток четвертой группы составило 1,81 по сравнению с первой группой. С учетом поправок на клинико-анамнестические факторы данный показатель сохранял статистическую достоверность.

Выводы

Частота КС, выполненного во время родов при доношенной беременности у первородящих женщин, зависит от длины ШМ в середине II триместра. Эта взаимосвязь остается статистически значимой с учетом поправок на ряд клинико-анамнестических факторов и является важным прогностическим фактором в отношении первичного КС при доношенной беременности с учетом недостаточной динамики родового акта. Механизмы, позволяющие объяснить данную корреляцию, неизвестны. По мнению авторов, увеличение длины ШМ в середине II триместра отражает нарушение процессов развития матки на ранних стадиях беременности, что во время родов проявляется недостаточной динамикой родового акта. Однако необходимы дальнейшие исследования для объяснения биохимических и физиологических механизмов обнаруженной взаимосвязи.

Smith G.C.S. et al. Cervical Length at Mid-Pregnancy and the Risk of Primary Cesarean Delivery. N. Engl. J. Med. Mar. 27, 2008; 358: 1346-53



Перинатальная медицина и безопасное материнство

В мае 2008 г. в Алуште при поддержке Европейского совета и коллегии по акушерству и гинекологии (European Board and College of Obstetrics and Gynecology, EBCOG), Европейского международного содружества перинатальной медицины (European Association of Perinatal Medicine, EAPM) состоялся 1-й симпозиум «Украинская международная школа перинатальной медицины и безопасного материнства». В качестве почетных гостей и участников мероприятия были приглашены представители национальных обществ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии, медицины плода из ряда стран: США, Нидерландов, Польши, Черногории, России, Грузии и др. В мероприятии также приняли участие многие известные клиницисты Украины, представив доклады, посвященные актуальным вопросам пери- и неонатальной медицины.

Предлагаем краткий обзор выступлений отечественных и зарубежных специалистов.

С лекцией на тему «Перспективы и фармакодинамические особенности интравагинального применения гестагенов» выступила **В.И. Пирогова**, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого.



Прогестероновая терапия в акушерско-гинекологической практике всегда была объектом особого интереса со стороны клиницистов. Однако вопросы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, знание которых необходимо для предупреждения нежелательных побочных эффектов и для достижения максимально желаемого результата терапии, очень часто остаются без внимания практических врачей.

Подавляющее большинство лекарственных средств оказывают лечебное действие путем изменения деятельности физиологических систем клеток, выработанных в организме человека в процессе эволюции. Однако под влиянием лекарственного препарата не возникает новый тип функционирования клетки, а лишь изменяется скорость протекания естественных процессов. Взаимодействие химических веществ с рецепторами, макромолекулярными структурами, которые являются избирательно чувствительными к определенным химическим соединениям, приводит к возникновению биохимических и физиологических изменений в организме женщины, которые потом непосредственно проявляются тем или иным клиническим эффектом.

Методы введения лекарственных средств зависят от способности действующего вещества растворяться в воде или липидах, от локализации патологического процесса, степени тяжести и распространенности заболевания. По способу проникновения их можно разделить на два вида: с нарушением целостности кожных покровов и без нарушений. Первым путем введения прогестерона в организм женщины был интрамускулярный. На сегодняшний день существуют три способа введения прогестерона – пероральный, внутримышечный, интравагинальный. При пероральном введении происходит его первичный метаболизм в печени, при этом биодоступность препарата недостаточная (28%). Кроме того, в плазме повышается концентрация метаболитов прогестерона, что является причиной высокой степени вероятности развития нежелательных эффектов.

К сожалению, внутримышечный способ остается рутинным, что обусловлено дешевизной данной формы препарата. Для него характерны низкая комплаентность пациенток, высокая вероятность развития побочных эффектов в виде постинъекционных абсцессов, олеом. Кроме того, при склонности женщины к тромбозам и печеночной недостаточности такой способ введения препарата противопоказан. Внутримышечное введение препарата также нежелательно для беременных, которые нуждаются в длительной прогестероновой терапии.

Исследования процессов, происходящих в гормон-зависимых тканях-мишенях под воздействием экзо- и эндогенных гормонов на субклеточном уровне, свидетельствуют о том, что местный эффект стероидных гормонов реализуется путем их пассивной диффузии в клетки организма. В то же время, пребывая только в гормон-чувствительных клетках, экзо- и эндогенные гормоны образуют комплексы с цитозольными рецепторами с последующей транслокацией в ядро клетки, где реализуется действие прогестерона. Таким способом осуществляется действие гестагенов на уровне генетических структур клетки, что обуславливает специфику эффектов, присущих той или иной ткани.

При интравагинальном способе введения прогестерона существует несколько механизмов его действия. В первую очередь реализуется прямая пассивная диффузия прогестерона в ткань эндометрия. Кроме того, благодаря мышечным сокращениям прогестерон по цервикальному каналу проникает в полость матки. Наиболее значимой является облегченная диффузия прогестерона из лимфатических и венозных сосудов в артериальную систему матки и его транспорт по лимфатической и венозной сетке из верхней части влагалища непосредственно в лимфосистему матки. Таким образом, данный способ введения прогестерона, обеспечивающий высокую концентрацию препарата в плазме крови, позволяет первично достичь необходимого терапевтического эффекта.



Следовательно, альтернативным способом введения прогестерона является интравагинальный, который позволяет избежать отрицательных последствий перорального и внутримышечного способов введения, а также создает высокую концентрацию гормона в матке.

В настоящее время в акушерско-гинекологической практике все еще остаются дискуссионными следующие вопросы по применению гестагенов: какой категории беременных показана данная терапия; на каких сроках следует назначать гестагены в случае угрозы прерывания беременности и каким способом их следует вводить. Согласно отечественной медицинской тактике, препараты прогестерона применяют до 20 нед беременности. В разработанных рекомендациях Канадской ассоциации акушеров и гинекологов (2008) по применению прогестерона в профилактике преждевременных родов отмечено, что терапия гестагенами показана беременным с анамнезом преждевременных родов в прошлом или при длине шейки матки ≤ 15 мм на сроке 22-26 нед. Таким категориям пациенток терапию гестагенами назначают после 22 нед беременности. При наличии толькоотягощенного акушерского анамнеза прогестерон в дозе 100 мг вводят интравагинально, при УЗ-признаках угрозы прерывания беременности препарат назначают интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки.

Исследования, посвященные изучению эффективности интравагинального введения прогестерона, показали высокую результативность данного способа при лечении угрозы прерывания беременности: интравагинальное применение гормона в два раза превышает его эффективность в отличие от других путей введения, а частота преждевременных родов при этом в восемь раз ниже по сравнению с пероральным и внутримышечным способами введения.

Таким образом, назначая гестагены, следует ориентироваться не только на их ценовую категорию, но и руководствоваться инновационными методами современных перинатальных технологий. В данном случае оптимальным для пациенток является интравагинальное применение прогестерона. При угрозе прерывания беременности в случае отягощенного анамнеза, при привычном невынашивании беременности препарат следует назначать в дозе 50-150 мг/сут, в случаях экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) дозу гормона повышают до 150-200 мг 2 раза в сутки. При этом длительность терапии должна определяться клиническим эффектом препарата.

Биргит Арабин (Birgit Arabin), профессор Международной академии перинатальной медицины (International Academy of Perinatal Medicine, Нидерланды) представила доклад на тему «Противоречия в тактике ведения многоплодной беременности».



Согласно результатам большинства исследований, основной причиной многоплодной беременности является ЭКО. В частности, около 30% случаев такой беременности обусловлены применением этой репродуктивной технологии. Хорошо известен и тот факт, что именно многоплодная беременность в результате ЭКО

обуславливает наиболее высокий процент смертности и тяжелых пороков развития плода, что, в свою очередь, зависит от количества имплантированных эмбрионов. УЗИ, проведенное на 12-й неделе гестации, дает возможность раннего выявления многоплодной беременности. Количество хорионов близнецов может быть выявлено с помощью УЗИ уже на 4-5-й неделе беременности, количество амнионов можно определить несколько позже — на 7-8 нед. Гетерозиготные близнецы всегда бихорионические. Гомозиготные близнецы являются результатом оплодотворения одной яйцеклетки, причем 33% из них бихорионические, 65% — монохорионические с общей плацентой, 2% — моноамниотические. Моноамниотические близнецы имеют, как правило, один желточный мешок. При наличии монохорионических близнецов частота прерывания беременностей на сроках до 24 нед значительно выше по сравнению с бихорионическими. Иногда в I триместре беременности возможна дискордантность в размерах между близнецами, и если она превышает 3 мм, то вероятность прерывания такой беременности составляет более 50%. Согласно нашим наблюдениям, разница между близнецами в крестцово-копчиковом размере более 25% часто является признаком триплоидии или трисомии по 21-й паре хромосом, т.е. признаком краевого прикрепления пуповины, что свидетельствует о неадекватной перфузии.

В настоящее время в ряде стран Западной Европы и в США проводится активный скрининг по выявлению синдрома Дауна. В основном о его наличии судят по толщине шейной складки плода. Как правило, риск развития этого синдрома для монозиготных близнецов является одинаковым. Для дизиготных близнецов — разным, поэтому для обоих плодов следует выполнять диагностический амниоцентез. Особенно высокая вероятность увеличенной толщины шейной складки наблюдается у монохорионических близнецов, что является фактором риска не только врожденной хромосомной аномалии, но и синдрома фето-фетальной трансфузии (СФФТ).

Сегодня нет единого мнения относительно того, какому инвазивному методу диагностики аномалий развития плода следует отдавать предпочтение — амниоцентезу или биопсии ворсин хориона. По данным различных исследований, риск для обоих методов полностью сопоставим. Также нет единой точки зрения относительно оптимального способа проведения биопсии ворсин хориона у бихорионических близнецов — трансабдоминальном и/или трансвагинальном. Согласно проведенным исследованиям, исходы этих способов различны. Так, существуют данные о том, что трансвагинальный путь представляет больший риск для прерывания беременности.

Очень часто уже в I триместре при многоплодной беременности у большинства плодов обнаруживают перекрут пуповины. У монозиготных близнецов более выражена задержка внутриутробного роста плода. Кроме того, в 8% случаев у монозиготных близнецов повышен риск возникновения хронического СФФТ, который начинает развиваться во II триместре беременности. Имеются данные о том, что при наличии артерио-артериальных анастомозов это заболевание менее выражено. При раннем хроническом СФФТ применение лазера является более предпочтительным методом лечения в сравнении с дренированием. Острый СФФТ развивается в



III триместре беременности и имеет подострое течение. Диагностировать этот синдром можно только с помощью эходоплерографии средней мозговой артерии плода.

При СФФТ, в случае угрозы гибели одного из монохорионических близнецов по причине резкого падения степени трансфузии от плода-донора, вопрос наблюдения и тактики ведения беременности все еще остается дискуссионным.

При беременности монозиготными близнецами с выявленной странгуляцией пуповины проводят кесарево сечение во избежание смерти плода. При обнаружении несовместимых с жизнью пороков развития у одного из близнецов с нормальным вторым плодом с согласия родителей мы продолжаем такую беременность. При совместимых с жизнью, но тяжелых инвалидизирующих пороках развития (синдромы Тернера, Дауна и др.) возникают морально-этические проблемы в связи с вопросом пролонгации беременности, поскольку многие женщины хотят оставить такую беременность.

Следует также отметить значимость трансвагинального УЗИ как метода верификации риска преждевременных родов. Это исследование обычно проводят в положении пациентки стоя, что обеспечивает гораздо лучшую визуализацию (в т.ч. и шейки матки).

К сожалению, большинство исследований по медикаментозной профилактике и терапии преждевременных родов посвящены одноплодной беременности. Сегодня многие клиницисты в своей практике не используют β-адреномиметики ввиду того, что они вызывают отек легких плода, а предпочитают препарат атозибан (селективный антагонист рецепторов окситоцина). Следует отметить, что прогестерон является эффективным в профилактике преждевременных родов только при одноплодной беременности. Госпитализация женщин с многоплодной беременностью также оказалась неэффективной для профилактики преждевременных родов, в то время как такая тактика является результативной при одноплодной беременности. С 26-й недели гестации обычно проводят кардиотокографию 2 раза в неделю.

Открытыми также остаются вопросы продолжительности и путей родоразрешения многоплодной беременности — Кокрановская база данных не имеет достаточно информации относительно этого аспекта. Как правило, способ родоразрешения многоплодной беременности зависит от положения и предлежания плодов. В большинстве стран трансвагинальное родоразрешение проводят только у бихорионических близнецов с головным предлежанием. Однако в отдельных странах родоразрешение многоплодной беременности проводится исключительно путем кесаревого сечения. Родоразрешение монохорионических моноамниотических близнецов через естественные родовые пути — это своего рода искусство. Сегодня методом *per vias naturalis* родоразрешаются монохорионические биамниотические близнецы. По нашему мнению, оптимальным способом родоразрешения близнецов является ситуация, когда первый из них находится в головном, а второй — в тазовом предлежании; также благоприятной является ситуация, когда первый плод находится в тазовом предлежании, а второй — в головном. При поперечном положении плода проводят кесарево сечение. При этом важно не разорвать плодную оболочку второго плода после рождения первого, поскольку это приводит к сокращению матки и развитию осложнений.

Вопрос проведения кесаревого сечения для второго близнеца также является дискуссионным. Согласно Кокрановской базе данных, кесарево сечение при поперечном и тазовом предлежании второго плода ассоциировано с повышенным риском материнской смертности. При этом отсутствуют доказательные данные по улучшению состояния плода в результате такой тактики. Выполненные исследования свидетельствуют, что частота осложнений в результате трансвагинального родоразрешения многоплодной беременности намного выше в клиниках, где в основном практикуют кесарево сечение, поскольку это приводит к ухудшению практических навыков акушеров по родоразрешению через естественные пути.

Доклад, посвященный неотложной помощи при послеродовых маточных кровотечениях, представил Почетный профессор акушерства и гинекологии Медицинского университета Чикаго, редактор Международного журнала по акушерству и гинекологии, основатель Международного общества по изучению многоплодия (International Society for Twin Studies, ISTS) и Американской Ассоциации лапароскопии в гинекологии (American Association of Gynecologic Laparoscopists, AAGL) Луис Кит (Louis Keith) (США).



К сожалению, сегодня в США рекомендации по неотложной помощи при послеродовых маточных кровотечениях отсутствуют. Как известно, большинство из акушерских осложнений нельзя предсказать и предотвратить. Однако, если женщине оказывают своевременную терапию, то исход заболевания будет благоприятным.

Этиологическими причинами послеродовых кровотечений являются:

- тонус — гипотония матки;
- ткань — остаточные элементы плаценты в полости матки;
- травма матки или родовых путей;
- тромбин — проблема коагулопатии.

Причины, приводящие к летальному исходу, таковы:

- отсрочка в принятии решения врачом;
- опоздание с транспортировкой пациентки в более оснащенное отделение;
- отсроченный диагноз.

Эти три «опоздания» наблюдаются в акушерско-гинекологической практике всех стран — как экономически развитых, так и стран третьего мира.

Следует помнить, что от момента начала послеродового кровотечения до наступления смерти женщины у врача есть всего лишь 2 ч на принятие решений и проведение соответствующей терапии. Такая экстренность обусловлена тем, что при отслойке плаценты образуется кровоточащая рана размером 20 см.

Неотложная помощь при послеродовом кровотечении заключается в проведении следующих мероприятий:

1. Бимануальная компрессия.
2. Введение утеротоников.
3. Катетеризация полости матки с баллонированием.



В качестве утеротоников сегодня в странах Европы и США используются три препарата: окситоцин, метергин, простагландин. При травмах родовых путей их надлежит немедленно оценить и сразу же после родов ушивать. Следует отметить, что нельзя полагаться на какую-либо одну из методик остановки послеродового кровотечения. Должна быть также обеспечена слаженная работа врачей и среднего медицинского персонала.

Заведующий отделением медицины плода клиники репродуктивной медицины «Надия», профессор **А.И. Соловьев** на основании личного двухлетнего опыта представил доклад, посвященный просеивающим исследованиям на сроках гестации 11+0 – 13+6 нед согласно подходам, предлагаемым Фондом медицины плода (Fetal Medicine Foundation, FMF).



Фонд медицины плода – международная организация, занимающаяся научными исследованиями и обучением специалистов в области пренатальной медицины, диагностики пороков развития плода и осложнений беременности. Сегодня FMF проводит деятельность по распространению во всех странах мира метода просеивающих исследований, который позволяет выделить женщин, имеющих повышенный риск рождения ребенка с наследственной патологией.

В последнее время во всем мире и в Украине в том числе существует тенденция повышения среднего возраста женщины, в котором она беременеет, что приводит к увеличению показателя популяционного прерывания беременности. В связи с этим на основании общемировых подходов к проведению просеивающих исследований был предложен метод КОДА – Клиника Одного Дня для Оценки риска Аномалий плода. Просеивающее обследование методом КОДА в I триместре беременности заключается в однодневном исследовании материнской крови и в проведении УЗИ для выявления плодов с повышенным риском развития синдромов Дауна (Т21 – трисомия по 21-й паре хромосом) и Эдвардса (Т18 – трисомия по 18-й паре хромосом). С помощью УЗИ осуществляют скрининг многоплодной беременности, возможных пороков развития и других патологических состояний плода и матки. Кроме того, изучают толщину воротничкового пространства (ВП), кости носа и др.; лабораторно определяют уровни ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А) и β-субъединицы хорионического гонадотропина человека в материнской сыворотке. Затем, на основании полученных данных, с помощью специальной программы, разработанной FMF, рассчитывают риск возможных хромосомных аномалий у беременных (таблица).

Следует отметить, что раннее обследование методом КОДА является наиболее точной и безопасной пренатальной диагностической процедурой, именно потому исследования крови на 9-13-й неделе беременности способны выявить около 68% плодов с синдромом Дауна и около 90% – с синдромом Эдвардса; вместе с УЗИ и расчетом риска – до 91% плодов с Т21 и около 97% с Т18, а также 40% плодов с пороками сердца и другими пороками развития.

Таблица. Расчет рисков развития плода по ВП, согласно FMF

Размер ВП, полученный с помощью УЗИ	Риск хромосомных дефектов, %	Нормальный кариотип		Нормальное развитие, %
		Риск смерти плода, %	Тяжелые аномалии развития, %	
<95-го центиля	0,2	1,3	1,6	97
95-99-й центиль	3,7	1,3	2,5	93
3,5-4,4 мм	21,1	2,7	10	70
4,5-5,4 мм	33,3	3,4	18,5	50
5,5-6,4 мм	50,5	10,1	24,2	30
≥6,5 мм	64,5	19	46,2	15

Просеивающее обследование выполняют с целью последующего проведения диагностического вмешательства при обнаруженном повышенном личном риске. Решение о таком вмешательстве принимают родители будущего ребенка.

Согласно данным статистики, в отечественных центрах, где выявление хромосомных аномалий проводят во II триместре беременности или на основании анамнеза, на две выявленные хромосомные аномалии приходится одна прерванная здоровая беременность. В специализированных центрах на 4-5 выявленных хромосомных аномалий приходится 1 прерванная здоровая беременность.

В Дании на государственном уровне с 2004 г. официально внедрены просеивающие исследования в I триместре беременности по методике FMF. Их эффективность оказалась настолько высокой, что частота диагностических внутриматочных вмешательств снизилась на 43% при одновременном уменьшении на 50% рождения детей с синдромом Дауна.

Таким образом, при оценке рисков в I триместре беременности следует помнить о хромосомных аномалиях и понимать, что они являются оценкой риска развития аномалий у плода, а также возможных будущих осложнений беременности. Анализ экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о тесной взаимосвязи всех составляющих системы мать-плацента-плод. При нарушении деятельности одной из составляющих этой системы развиваются компенсаторные процессы, которые направлены на обновление гомеостаза системы в целом. В ряде случаев развитие адаптивных механизмов, необходимых для внутриутробного существования плода и для сохранения жизнедеятельности данной коалиции, является причиной патологии новорожденного вследствие того, что после рождения ребенка эти механизмы ему уже не соответствуют. Таковыми являются процессы нарушения инвазии трофобласта, в ходе которых не происходит компенсаторных приспособлений системы, и развивается преэклампсия. Эффективный скрининг преэклампсии, которая требует проведения родоразрешения до 34 нед беременности, может быть выполнен еще в I триместре с помощью доплерометрии маточных артерий и определения в материнской крови уровня протеина плаценты 13 (PP-13). Частота выявления патологии при этом составляет 90% с ложноположительными результатами в 6% случаев.

Леся Коломиец



Профилактика врожденных пороков развития и наследственных заболеваний плода

А.Н. Рыбалка, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
Н.С. Исаченок, В.В. Яковенко

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии

Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

В условиях относительного снижения распространенности болезней, обусловленных экзогенными причинами (нарушения питания и др.), наблюдается неуклонное возрастание удельного веса наследственных факторов, отрицательно влияющих на состояние здоровья общества [2, 3, 5, 8]. Обращает на себя внимание как огромное разнообразие генетически детерминированных форм патологии, так и увеличение социальной медицинской значимости широко распространенных болезней, в основе которых лежит наследственная предрасположенность (артериальная гипертензия, язвенная болезнь, сахарный диабет и др.).

В результате научных исследований генома человека к середине 2003 г. в мировой литературе представлено описание 14 850 фенотипов, из которых более 11 000 – с установленным типом наследственной передачи (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X- и Y-сцепленный, митохондриальный) [8]. К настоящему времени картировано 8529 генов. Число наследственных болезней составляет более 4500. При этом на долю аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных приходится примерно по 1700, из них X-сцепленных – более 300, Y-сцепленных – 4 и болезней с митохондриальным типом наследования – 22. Таким образом, абсолютное количество наследственных заболеваний, выявляемых с помощью молекулярно-генетических методов, с каждым годом возрастает. Это диктует необходимость разработки способов их профилактики.

Важность внедрения методов профилактики врожденных пороков развития (ВПР) и наследственных заболеваний (НЗ) обусловлена и тем, что суммарно повышается роль наследственной патологии в структуре детской инвалидности и заболеваемости, а также в госпитализации детей в больницы общего профиля [7, 11].

Кроме того, следует отметить, что социальная адаптация больных с генетически детерминированными состояниями, их нервно-психическое и физическое развитие резко снижены. Почти у 75% детей,

страдающих наследственной патологией, отмечается низкий уровень способностей к обучению в школе или к труду. Таким образом, важность и необходимость профилактики ВПР и НЗ определяются как с экономической и социальной точек зрения, так и с позиции здравоохранения.

Программа профилактики ВПР и НЗ должна базироваться на данных о «грузе» наследственной патологии, который является довольно значительным и в целом составляет 5-5,5% по отношению ко всем новорожденным. При этом на долю генных заболеваний приходится примерно 0,5-1,5% среди живорожденных детей, хромосомных – 0,4-0,7%, болезней с существенным компонентом наследственной предрасположенности – 3-3,5% (среди детей в возрасте до 5 лет), несовместимости матери и плода – 0,4% и на долю врожденных пороков развития – 1,9-2,2%. [8].

На данный момент отсутствуют доказательства увеличения частоты наследственных моногенных болезней. Однако человек сталкивается с новыми неблагоприятными экологическими факторами, ранее никогда не встречавшимися на протяжении всей его эволюции, и их прессинг нарастает. Также существует реальный риск усиления мутационных процессов или пенетрантности (степени проявления) генов. И то, и другое приведет к дополнительному проявлению наследственной патологии.

В настоящее время профилактику врожденной патологии плода разделяют на первичную и вторичную. Последняя включает в себя комплекс мероприятий пренатальной и постнатальной помощи родителям с отягощенным общим, акушерско-гинекологическим и генетическим анамнезом. Этот комплекс мер не оказывает существенного влияния на здоровье популяции. Следовательно, на первый план выступает первичная профилактика врожденной патологии плода как один из возможных способов сохранения генофонда населения.

Первичная профилактика направлена на оздоровление окружающей среды и на принятие ряда мер по улучшению здоровья родителей перед и во время



предстоящей беременности с целью предупреждения формирования и развития плода с врожденной патологией. Эта профилактика проводится на четырех уровнях онтогенеза человека [6, 8, 9, 10].

Первый уровень – прегаметический. На этом уровне проводят мероприятия по охране окружающей среды и здоровья родителей в репродуктивном возрасте.

Охрану окружающей среды с генетической точки зрения необходимо осуществлять посредством удаления из нее мутагенных факторов, терато- и канцерогенов. Этого можно достичь путем уменьшения вредных выбросов в атмосферу, снижения уровня загрязнения почвы солями тяжелых металлов, сточных и подземных вод ядохимикатами, пестицидами. Большое значение в санации окружающей среды имеют складирование и утилизация отходов радиоактивного топлива в отдаленных и малозаселенных регионах страны.

Охрану здоровья семьи в репродуктивном возрасте родителей следует осуществлять путем своевременного выявления и лечения соматической, андрологической, гинекологической патологии, соблюдения режима дня, рационального питания.

Второй уровень – презиготический. По показаниям родителям проводят медико-генетическое консультирование с обследованием семьи и пренатальной профилактикой, что позволяет выявить следующие факторы риска для гамето- и эмбриогенеза: профессиональные и бытовые вредности; отягощенность генетического и акушерского анамнезов; уровень здоровья супругов; нарушения гормональной функции; патологии сперматогенеза; цитогенетические нарушения; десинхронизацию репродуктивных процессов; соматические патологии; носительство инфекций; генеалогическую и андрологическую патологии.

Преконцепционная профилактика, кроме медико-генетического консультирования, включает превентивную санацию и устранение потенциальных терато- и мутагенов; синхронизацию репродуктивных процессов в период эмбриогенеза [10, 15]. Суть превентивной санации заключается в том, что при выявлении патологии у супругов им проводят ряд мероприятий, направленных на нормализацию условий раннего онтогенеза, дают рекомендации по устранению потенциальных терато- и мутагенов за 2-3 мес до беременности. Также необходимо уделять должное внимание синхронизации репродуктивных процессов – планированию зачатия в летне-осенний период, выбору времени зачатия в соответствии с овуляцией.

Для ликвидации патологических процессов в организме, нормализации обменных процессов, повышения устойчивости к негативным экологическим факторам, создания благоприятных условий для гамето- и эмбриогенеза за 3 мес до зачатия родителям рекомен-

дуют диету, богатую содержанием фолиевой кислоты, витаминами В, С, Е, РР, назначают поливитамины типа Прегнавит, Элевит Пронаталь [10, 12-14]. Комплекс вышеуказанной терапии положительно влияет как на работу органов и систем, так и на создание благоприятных условий для гамето- и эмбриогенеза.

Третий уровень – пренатальный. После наступления беременности, на 9-11-й неделе проводят УЗИ плода и определяют уровни α -фетопротеина, хорионического гонадотропина человека на сроках 14-20 нед, после чего по показаниям выполняют амнио-, плаценто- и кордоцентез. На 16-21 нед осуществляют повторное УЗИ плода.

Вышеуказанная методика ведения беременности у женщин после пренатальной профилактики дает возможность значительно снизить частоту осложнений беременности (гестозов, угрозы прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности, дистресса плода). За счет оптимальных тканевых биоэнергетических и биосинтетических процессов, нормализации гомеостаза организма матери необходимость применения инвазивных методов пренатальной диагностики сокращается в два раза.

Четвертый уровень – постнатальный. Новорожденного осматривают врач-неонатолог, а также врач-генетик с использованием соматогенетического исследования с синдромологическим анализом и дополнительных методов клинко-генетического обследования. Повторные осмотры проводят в 3; 6 и 12 мес.

К сожалению, несмотря на отсутствие снижения частоты врожденной патологии у плода, вопросы профилактики и причин возникновения ВПР должным образом не решаются. Необходимо продолжать поиск путей, повышающих эффективность пренатальной диагностики данной патологии, а также новых методов исследования, в т.ч. неинвазивных, которые позволяют диагностировать ВПР плода на ранних сроках беременности.

Многочисленные неблагоприятные факторы окружающей среды оказывают отрицательное влияние не только на состояние здоровья и продолжительность жизни человека, но и обладают терато- и мутагенной активностью. Воздействуя на организм на различных уровнях его развития, они приводят к нарушению морфогенеза, результатом которого являются ВПР и самопроизвольные аборт. Именно поэтому первичная профилактика врожденной патологии, проводимая на всех уровнях раннего онтогенеза, позволит значительно снизить уровень ВПР и самопроизвольных абортов, улучшить здоровье как современного, так и будущих поколений [1, 4, 6, 9].

Список литературы находится в редакции



Планирование и возможности путешествий для беременных

Центр контроля и профилактики заболеваемости (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), США

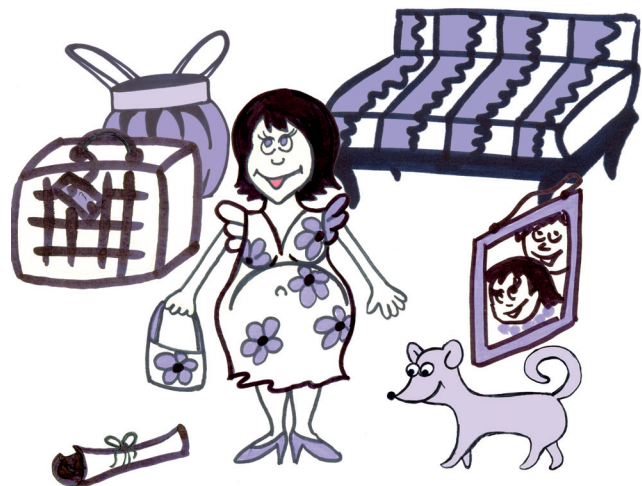
В данной статье освещены вопросы планирования, подготовки и особенностей путешествия во время беременности. Представленные рекомендации разработаны CDC, Американским колледжем акушеров и гинекологов (American College of Obstetrics and Gynecology, ACOG) в 2008 г. с учетом особенностей поездок беременных в различные регионы мира на разных сроках гестации. Кроме детального описания возможных противопоказаний к международным путешествиям, особенностей авиаперелетов, рассматриваются аспекты возможности и безопасности проведения вакцинации, а также специфической иммунотерапии беременных.



Факторы, влияющие на принятие решения о путешествии в период планирования и при развивающейся беременности

Женщины репродуктивного возраста, которые планируют путешествие в другие страны во время беременности, должны позаботиться о собственной вакцинации перед зачатием как об обязательной процедуре для предупреждения возможных заболеваний. Согласно статистике, около 50% наступивших беременностей не были запланированы. Поэтому женщинам репродуктивного возраста необходимо продумывать вопросы иммунизации и профилактических осмотров для оценки состояния здоровья даже в тех случаях, когда беременность не планируется, но существует возможность/необходимость поездки. Вакцинация, проведенная перед зачатием, снижает риски для будущего ребенка и поэтому является более предпочтительной, чем иммунизация при наступившей беременности. Планирование беременности желательно отложить как минимум на 28 дней после вакцинации живой вакциной (корь, паротит, краснуха, желтая лихорадка), поскольку существует теоретический риск передачи инфекции от матери к плоду [1]. В то же время не было зарегистрировано каких-либо нежелательных последствий этих вакцинаций в течение беременности; при этом ее прерывание после непреднамеренной иммунизации не рекомендуется. Иммунизация восприимчивых (неиммунизированных) пациенток в послеродовом периоде, особенно от краснухи и ветряной оспы, является более благоприятным способом профилактики. Такую вакцинацию при необходимости желательно проводить всем (даже кормящим матерям) перед выпиской из стационара [1].

Согласно рекомендациям ACOG, самый безопасный период путешествий во время беременности – II триместр (18-24 нед), когда женщина чувствует себя лучше, и вероятность спонтанного аборта или преждевременных родов наименьшая [2]. В III триместре беременным не рекомендуется отдаляться от дома далее, чем на 500 км, чтобы в случае возникновения возможных проблем (гипертензия, флебиты или преждевременные роды) была территориально доступна медицинская помощь. Перед принятием решения о поездке женщина в обязательном порядке должна проконсультироваться со своим врачом.



Совместная работа акушеров-гинекологов и экспертов по охране здоровья во время путешествий позволила взвешенно оценить все преимущества и риски в зависимости от мест поездок и рекомендовать профилактические и лечебные мероприятия. В таблице представлен перечень относительных противопоказаний к поездкам в другие страны при беременности.

Подготовка к путешествию во время беременности

При принятии решения о поездке следует решить ряд спорных вопросов:

1. Перед началом любого путешествия должно быть подтверждено врачом наличие внутриматочной беременности и исключена эктопическая беременность.
2. Медицинская страховка должна иметь действие за границей и в случае беременности. Дополнительно страховка должна включать транспортный страховой



Таблица. Противопоказания к международным путешествиям в период беременности

Акушерские факторы риска	Общемедицинские факторы риска	Путешествия в потенциально опасные места
<ul style="list-style-type: none"> • Выкидыш в анамнезе • Истмико-цервикальная недостаточность • Эктопическая беременность в анамнезе (перед поездкой должно быть исключено наличие эктопической беременности) • Преждевременные роды или преждевременный разрыв плодных оболочек в анамнезе • Аномалии плаценты при настоящей беременности или в анамнезе • Угрожающий аборт или вагинальные кровотечения в течение данной беременности • Многоплодная беременность • Аномалии развития плода • Токсикоз беременных, гипертензия или диабет на фоне или не связанные с беременностью • Первородящая старше 35 или младше 15 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоземболия в анамнезе • Легочная гипертензия • Бронхиальная астма и другие хронические заболевания легких • Патология клапанного аппарата сердца (III или IV степень сердечной недостаточности по NYHA) • Кардиомиопатия • Гипертензия • Диабет • Почечная недостаточность • Различные виды анемии или гемоглобинопатии • Хроническая дисфункция систем организма, требующая частого медицинского вмешательства 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокогорная местность • Регионы, эндемичные по опасным для жизни кишечным или трансмиссивным заболеваниям • Территории, на которых распространена малярия, вызываемая <i>P. falciparum</i>, устойчивым к хлорохину • Местность, пребывание в которой требует обязательной вакцинации живыми вирусами

полис и предоплаченную медицинскую эвакуацию, хотя большинство страховок могут не покрывать расходы, связанные с беременностью.

3. Должно быть подтверждено наличие соответствующего медицинского обеспечения в пункте назначения. Для женщин в последнем триместре беременности обязательным является наличие квалифицированного медицинского персонала и соответствующего оборудования для ведения осложненной беременности, гестозов и проведения кесарева сечения.

4. Желательно заблаговременно определить ситуации, в которых может понадобиться пренатальная помощь и кто будет ее предоставлять. Беременная, отправляющаяся в путешествие, должна регулярно посещать врача в требуемые сроки, и не пропускать запланированные визиты.

5. Следует предварительно узнать о том, тестируется ли в данной местности кровь на ВИЧ и гепатит В. Беременная, собираясь в поездку, должна знать свою группу и резус крови, а лица с отрицательным резус-фактором с профилактической целью должны получить анти-D иммуноглобулин на 28-й неделе гестации. В случае, если у новорожденного резус-позитивный фактор крови, женщине после родов должен быть повторно введен анти-D иммуноглобулин.

Общие рекомендации касательно путешествия

У путешествующей будущей матери должен быть как минимум один сопровождающий. Наиболее распространенные проблемы, возникающие у беременных во время поездок: усталость, изжога, нарушения пищеварения, запоры, неприятные ощущения во влагалище, судороги в мышцах ног, повышенная частота мочеиспускания и геморрой [3]. Во время



поездки женщина, по возможности, должна исключать из рациона питания продукты и напитки, способствующие повышенному газообразованию, особенно перед полетом (образовавшиеся газы в условиях высоты могут расширяться и растягивать стенки желудочно-кишечного тракта). Во время полета желательно периодически двигать ногами (сокращать



мышцы ног в изометрическом и изотоническом режимах) для уменьшения венозного застоя [3]; обязательно пользоваться ремнем безопасности, поскольку воздушная турбулентность непредсказуема и может послужить причиной серьезной травмы.

Медицинского наблюдения требуют пациентки при появлении следующих признаков и симптомов: вагинальные кровотечения, боль в животе (особенно схваткообразного характера), судороги, преждевременный разрыв плодных оболочек, боль или выраженная отечность нижних конечностей, головная боль или другие видимые проблемы.

Основные факторы риска поездок во время беременности

Транспортные, в том числе и автомобильные аварии, являются наиболее частой причиной травматизма и смертности беременных. Если есть возможность, ремень безопасности лучше крепить на уровне таза, колени и плечи тоже лучше фиксировать. В большинстве инцидентов плод быстро восстанавливает свое положение благодаря сдерживающему влиянию ремня безопасности. При полученной тупой травме, даже при незначительной на вид, необходима консультация врача.

Гепатит Е, при котором не проводится вакцинопрофилактика, может представлять серьезную опасность для беременных путешественниц, поскольку в 17-33% случаев заканчивается летальным исходом. Женщины должны знать, что самой лучшей профилактикой в данном случае является отказ от посещения потенциально опасных мест с загрязненной водой и пищей (то же касается и других кишечных инфекций).

Не рекомендуется пользоваться дыхательным аппаратом для дайвинга, поскольку существует риск развития декомпрессионного синдрома у плода.

Рекомендации для беременных, которым предстоит воздушный перелет

Коммерческие авиарейсы не представляют какого-либо риска для здоровой женщины и плода. Согласно положениям АСОГ, здоровая женщина с одноплодной беременностью может безопасно летать на самолетах вплоть до 36 нед гестации [2]. Снижение атмосферного давления в салоне самолета оказывает минимальное влияние на оксигенацию плода благодаря повышенному средству фетального гемоглобина к кислороду. В случае необходимости, при соответствующих медицинских показаниях, должна быть организована дополнительная кислородная ингаляция беременной во время полета. Различные виды анемии и перенесенные тромбозы могут являться относительными противопоказаниями к перелету. Беременные с аномалиями плаценты или риском преждевременных родов должны отказаться

от воздушных перелетов [2]. У каждой авиакомпании существуют свои правила (требования), касающиеся полетов во время беременности. Считается, что безопаснее всего контролировать ситуацию при заказе билетов, поскольку при этом требуется заполнение соответствующих медицинских форм. Перелеты в пределах страны для беременных разрешены обычно до 36 нед гестации, а международные рейсы – до 32-35 нед, в зависимости от конкретной авиакомпании [2, 3]. При этом женщины в обязательном порядке должны иметь при себе документы с предполагаемой датой родов.



Сегодня система безопасности аэропортов (при прохождении контроля) оказывает минимальное радиационное воздействие на беременных, не связанное с увеличением нежелательных последствий для плода [4]. Учитывая, что некоторые результаты исследований свидетельствовали о возможной связи между радиационным воздействием систем безопасности в течение беременности и повышением риска развития детской лейкемии и рака [5], при прохождении контроля можно просить (требовать) ручного досмотра или контроля с помощью датчика вместо общепринятого, оказывающего радиационное воздействие.

Наибольший объем свободного пространства и комфорт в самолете обеспечивают сидения возле прохода за перегородкой. Вместе с тем на местах, находящихся в середине самолета, возможен более тихий перелет. Беременной рекомендуют прогуливаться каждые полчаса в течение перелета, часто сгибать и разгибать колени, для предупреждения развития флебитов. Ремень безопасности всегда должен быть застегнут на уровне таза. Дегидратация, обусловленная кондиционированием воздуха в течение полета, может привести к уменьшению плацентарного кровотока и гемоконцентрации, увеличивая риск тромбоза. Следовательно, во время полета женщина должна получать обильное питье.

Если член экипажа или пилот – женщина, готовящаяся стать матерью, она может продолжать работу в воздухе до 20-й недели гестации [2].



Путешествия в высокогорные районы

Механизмы акклиматизации в условиях высокогорья способствуют сохранению нормальной оксигенации плода, но путешественница должна избегать высоты более 3500 м над уровнем моря. Пребывание на высоте более 2500 м над уровнем моря должно исключаться у женщин на поздних сроках беременности или из группы высокого риска. Тем же, кто вынужденно находится на высокогорье, следует отложить физические нагрузки до полной акклиматизации.

Малярия во время беременности

Малярия во время беременности приводит к значительному увеличению смертности и заболеваемости как материнской, так и перинатальной. По возможности будущие матери должны избегать путешествия в эндемичные по малярии районы. Снизить риск заражения малярией в таких регионах можно при помощи превентивных мероприятий. Поскольку не существует 100-процентного эффективного метода по предупреждению малярии, при появлении первых симптомов заболевания путешествующие должны немедленно обратиться за медицинской помощью. Отправляясь в поездку в такой регион, беременная должна следовать следующим рекомендациям:

- оставаться в помещении в период сумерек и заката солнца, если в данной зоне комары наиболее активны именно в это время суток;
- во время ночных прогулок надевать светлую одежду с длинными рукавами, брюки и носки;
- находиться в помещениях, оборудованных кондиционерами и защитными экранами;
- использовать импрегнированные перметрином прикроватные сетки;
- пользоваться в небольших количествах репеллентами, содержащими DEET (N, N-диэтил-м-толуамин), рекомендованными для взрослых.

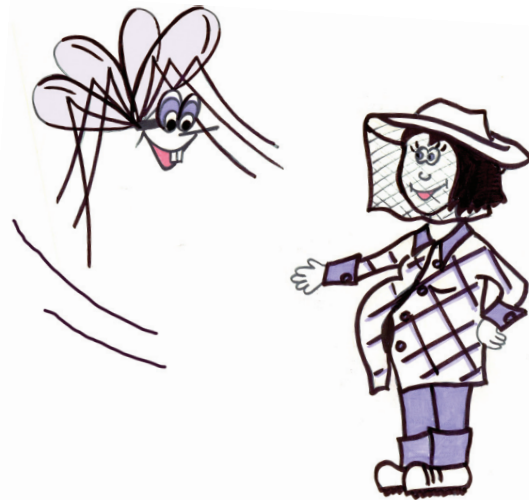
Пиретрум-содержащие домашние распылители могут использоваться и внутри помещения в качестве защиты от насекомых. Также снижает риск заболевания пребывание в городе или его районах с низким риском заражения малярией. Инфицированные должны находиться под наблюдением специалистов, имеющих опыт лечения беременных в тропических регионах [6].

При поездке в районы эндемичные по хлорохинчувствительным малярийным плазмодиям, хлорохин может быть использован с целью химиопрофилактики малярии в течение продолжительного периода времени; при этом риск врожденных аномалий не повышается. В случаях, если беременная отправляется в регионы, где доказана хлорохинрезистентность *P. falciparum*, с целью профилактики ей может быть рекомендован прием мефлохина на протяжении II-III триместра.

Большинство данных свидетельствуют, что проведение профилактики мефлохином у беременных в I триместре не вызывает значительного повышения частоты спонтанных аборт или врожденных аномалий развития [6].

Поскольку нет доказательств того, что прием хлорохина и мефлохина ассоциируется с врожденными дефектами развития плода при профилактическом использовании данных препаратов, CDC не рекомендует придерживаться определенного промежутка времени после их приема при планировании беременности.

Противопоказаны для профилактики малярии во время беременности доксициклин и примахин, поскольку оказывают неблагоприятные эффекты на плод [6].



В случае развития малярии у беременных, данное заболевание нужно вести, как неотложное состояние. Женщины, путешествующие в регионы, где доказана хлорохинрезистентность *P. falciparum*, при первых симптомах заболевания должны получать такое лечение, как если бы они были больны малярией, вызванной хлорохинрезистентными плазмодиями. Ввиду серьезности последствий малярии, лечение следует начинать хинином или хинидином внутривенно. Терапию необходимо проводить под обязательным наблюдением инфекциониста. Кроме того, ведение беременных с малярией должно включать частое определение уровня глюкозы в крови и тщательный мониторинг водно-электролитного баланса (эти требования могут обуславливать необходимость лечения в отделении интенсивной терапии).

Заболевания, связанные с водой и пищей

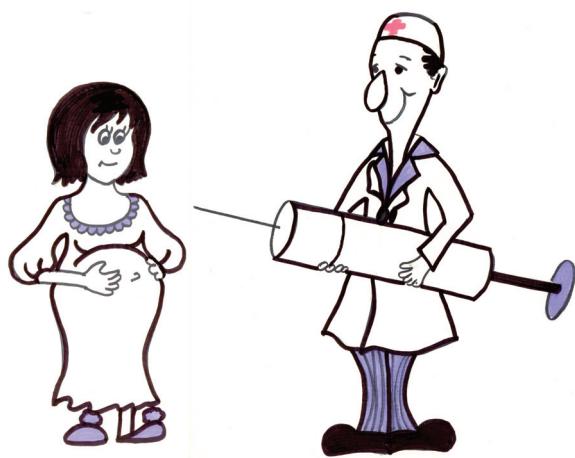
Для беременной особенно важно соблюдать меры предосторожности при употреблении воды и пищи в экономически развивающихся странах, поскольку последствия могут быть более серьезными, чем обычная диарея, — токсоплазмоз, листериоз.

Питьевую воду сомнительного качества необходимо кипятить во избежание длительного воздействия йодсодержащих очистительных комплексов,



поскольку имеются данные о возникновении врожденного поражения шитовидной железы плода при продолжительном (более нескольких недель) использовании йодсодержащих таблеток во время беременности. Оральная регидратация является основополагающей в терапии желудочно-кишечных расстройств у путешественников. Препараты, содержащие субсалицилат висмута, противопоказаны ввиду теоретического риска фетальных кровотечений из-за содержания салицилатов и тератогенного эффекта висмута. Рекомендуется использовать сочетание каолина и пектина. В то же время лоперамид следует применять только в случае необходимости. Антибактериальная терапия диареи путешественников у беременных может быть весьма затруднительной. Лучшим выбором в случае необходимости такого лечения может быть азитромицин и пероральные цефалоспорины III поколения.

Иммунизация



Риск воздействия на плод вакцинации матери во время беременности носит теоретический характер. Не существует доказательств риска вакцинации беременных инактивированными вирусами и бактериальными вакцинами или анатоксинами [7]. Польза вакцинации для беременных тщательно оценивается с позиций высокой вероятности инфекционного поражения матери и плода и низкой доли вероятности вредного влияния самой вакцины.

Данная информация предназначена для женщин, которым может быть необходима иммунизация во время беременности.

БЦЖ

БЦЖ — вакцина, используемая за пределами США для профилактики туберкулеза; теоретически может вызывать диссеминацию возбудителя и таким образом влиять на плод. Несмотря на то что никаких вредных воздействий, ассоциированных с вакциной БЦЖ, не

было зарегистрировано, ее использование для граждан США не рекомендовано. Кожные пробы для диагностики туберкулеза до и после путешествия предпочтительнее проводить в случае высокого риска инфицирования.

АКДС

Комбинированную прививку АКДС необходимо сделать беременной, ранее не привитой или привитой частично. Женщины, которые вакцинировались ранее, но не получали вакцинацию столбнячно-дифтерийным компонентом в течение предшествующих 10 лет, должны быть повторно вакцинированы. Однако, если они не получали хотя бы одной дозы АКДС во взрослом возрасте, вместо столбнячно-дифтерийной вакцины им следует вводить АКДС.

Хотя сегодня не существует доказательств тератогенных эффектов столбнячно-дифтерийной вакцины или АКДС, использование данных вакцин предпочтительнее во II-III триместре беременности.

Гепатит А

Гепатит А обычно не характеризуется тяжелым течением во время беременности и существенно не влияет на ее исход. Вместе с тем существуют отдельные сообщения об остром фульминантном течении заболевания в III триместре беременности, наряду с высоким риском преждевременных родов и смерти плода. Эти случаи наблюдались в основном у женщин из развивающихся стран и связаны с сопутствующим недостатком питания. Гепатит А редко передается плоду, однако это может произойти при вирусемии или путем фекальной контаминации в родах.

Гепатит В

Вакцинация от гепатита В может быть проведена во время беременности и рекомендована пациенткам с повышенным риском развития этой инфекции.

Препараты, содержащие иммуноглобулины

При проведении пассивной иммунизации препаратами, содержащими иммуноглобулины, риск для беременных не известен. Их назначение может быть оправданно с целью предупреждения заражения гепатитом А при планировании поездки в эндемичные страны или после контакта с инфицированными для профилактики развития заболевания.

Грипп

Ввиду увеличения риска грипп-ассоциированных осложнений, женщины, планирующие беременность и поездку в период эпидемии гриппа, должны быть вакцинированы соответствующей инактивированной вакциной. Вакцинация может быть проведена в любом триместре, особенно она рекомендована пациенткам с хроническими заболеваниями или с высоким риском грипп-ассоциированных осложнений [8]. В результате иммунизации против гриппа инактивированной вакциной более чем у 2000 беременных не выявлено взаимосвязи с нежелательными

Сумамед®

азитромицин



Инфекции,
передающиеся
половым путем,
акне вульгарис

ТРИ ЛЕГКИХ ШАГА



Р. С. МЗ Украины: № UA/2396/01/01, № UA/2396/01/02, № UA/2396/01/03, № UA/2396/01/04,
№ UA/2396/03/01, № UA/2396/02/02 от 09.12.2004, № UA/2396/04/01 от 14.09.2005

- **Острый неосложненный уретрит/цервицит – 1 г однократно.**
- **Осложненный, длительно протекающий уретрит/цервицит – по 1 г с интервалом в 7 дней (в 1-й, 7-й и 14-й дни).**
- **Акне вульгарис – по 500 мг 1 р/сут 3 дня, затем по 500 мг 1 раз в неделю в течение 9 недель.**



воздействиями процедуры на плод. Живая аттенуированная вакцина против гриппа (LAIV), предназначенная для трансназального приема, во время беременности противопоказана.

Японский энцефалит

Нет доступной информации о безопасности проведения вакцинации во время беременности против японского энцефалита. Такая вакцинация не должна назначаться рутинно. Беременные, которые вынуждены находиться в регионах эндемии, должны вакцинироваться в тех случаях, когда теоретически вред при заболевании японским энцефалитом выше риска неблагоприятных эффектов от иммунизации этой вакциной.

Корь, паротит, краснуха

Коревая вакцина, так же как и комбинированная вакцина – КПК (корь, паротит, краснуха) – содержит живые вирусы и противопоказана при беременности [9, 10]. Однако в Регистре беременных (Pregnancy Registry) в течение последнего времени не было задокументировано случаев врожденной краснухи у детей, рожденных от более 200 женщин, получивших вакцинацию против краснухи за 3 мес до и после зачатия [9]. Беременные без иммунитета к краснухе должны быть проинформированы о потенциальном риске развития синдрома врожденной краснухи и о важности иммунизации после рождения ребенка. В связи с увеличением заболеваемости корью среди детей в развивающихся странах и вследствие высокой восприимчивости и потенциальной опасности серьезных последствий у взрослых, неиммунизированные женщины должны отложить путешествие до рождения ребенка, когда вакцинация может быть проведена безопасно. Если незащищенная беременная (без подтвержденной перенесенной кори или вакцинации как минимум двумя дозами коревой вакцины) контактировала с больными корью, соответствующий иммуноглобулин должен быть введен в течение 6 дней для предупреждения заболевания.

Менингококковый менингит

Поливалентная вакцина против менингита (MPSV4) может быть назначена при беременности, если женщина собирается въезжать в зону эпидемии этого заболевания. Исследования по вакцинации во время беременности не выявили побочных эффектов как среди беременных, так и среди новорожденных, и показали свою эффективность [11]. Конъюгированная вакцина MCV4 безопасна и иммуногенна для небеременных в возрасте 11–55 лет, однако данные о безопасности этой вакцины во время беременности неизвестны. Женщины детородного возраста, узнавшие о том, что получили вакцинацию MCV4, будучи беременными, должны проконсультироваться со своим врачом или с производителем вакцин.

Пневмококковая инфекция

Безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции вакциной PPV23 в I триместре беременности не оценивали. Однако никаких нежелательных последствий для плода после неплановой вакцинации во время беременности не было отмечено. Пациентки с хроническими заболеваниями, иммуносупрессивными состояниями и курящие должны индивидуально решить вопрос о вакцинации со своим врачом.

Полиомиелит

Нет убедительных доказательств нежелательного воздействия инактивированной поливирусной вакцины на беременных и развивающийся плод, однако при отсутствии предварительной иммунизации, путешествующие в эндемичные по полиомиелиту очаги должны получить как минимум 3 дозы вакцины за месяц до поездки, в соответствии с рекомендациями по вакцинации взрослых. Беременные, которые не защищены против полиомиелита, имеют высокий риск инфицирования как для себя, так и для плода. Во время беременности более часто развивается паралитическая форма заболевания; также отмечается аноксическое поражение плода с последующей 50-процентной летальностью.

Бешенство

Ввиду потенциальных осложнений от неадекватной профилактики бешенства и отсутствия данных об аномалиях плода, ассоциированных с применением вакцины против бешенства на основе клеточной культуры, беременность не является противопоказанием к профилактике бешенства. Если существует значительный риск заражения, показана профилактика бешенства даже при беременности [12].

Брюшной тиф

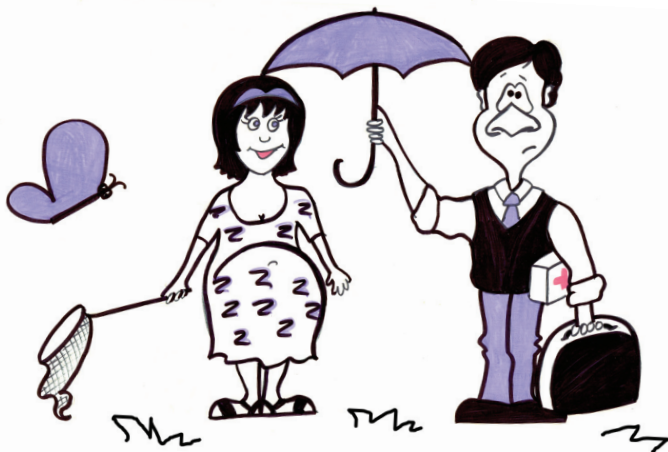
В настоящее время отсутствуют данные об использовании какой-либо вакцины против брюшного тифа при беременности. Vi-полисахаридная вакцина (ViCPS) – парентеральный вакцинальный препарат выбора при беременности, поскольку она инактивирована и требует однократного введения. Пероральная тифоидная вакцина Ty21a не является абсолютно противопоказанной при беременности, но вместе с тем ее применение представляет теоретический риск, поскольку она живая аттенуированная [13].

Ветряная оспа

Беременным или женщинам, планирующим беременность, не следует проводить вакцинацию от ветряной оспы [14]. Неиммунизированные беременные должны отложить поездку до периода рождения ребенка, когда вакцинация для них не будет представлять опасности. Восприимчивым (неболевшим и непривитым) беременным после контакта с больными ветрянкой в течение 96 ч должен быть введен варицелла-зостер иммуноглобулин (VZIG). Однако VZIG не всегда быстро доступен.

Желтая лихорадка

Безопасность вакцинации от желтой лихорадки во время беременности не изучена, поэтому ее следует проводить в том случае, если поездка в эндемическую зону неизбежна, и существует высокий риск подвергнуться заражению. В этой ситуации после проведения вакцинации требуется тщательный мониторинг за состоянием плода, поскольку возможно врожденное инфицирование и другие нежелательные последствия. В дальнейшем необходимо проведение серологического тестирования, поскольку показатель сероконверсии у беременных может быть ниже, чем в среднем в популяции [15].

**Медикаменты, необходимые беременным во время путешествия**

В аптечке женщины, путешествующей во время беременности, должны находиться тальк, термометр, пакетики с соевыми растворами для регидратации, витамины, противогрибковые препараты для местного применения, ацетаминофен и солнцезащитный крем с высоким коэффициентом защиты. Женщинам в III триместре беременности рекомендуется иметь при себе тонометр и индикаторные полоски для исследования мочи (для контроля протеинурии и глюкозурии). Необходимость наличия антималярийных и антидиарейных препаратов определяется анамнезом жизни и болезни беременной, а также особенностями выбранного маршрута. Приема большинства медикаментов по возможности следует избегать.

Литература

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. No. 282. Immunization during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 207-12.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 264. Air travel during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98: 1187-8.
3. Bia F.J. Medical considerations for the pregnant traveler. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1992; 6: 371-88.
4. Barish R.J. In-flight radiation exposure during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2004; 103: 1326-30.
5. Boice J.D. Jr., Miller R.W. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology.* 1999; 59: 227-33.
6. CDC. Preventing malaria in travelers. <http://www.cdc.gov/malaria/pdf/travelers.pdf>. (Accessed 6/6/2006).
7. CDC. Guidelines for vaccinating pregnant women. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). October 1998; Updated September 2006. http://www.cdc.gov/nip/publications/preg_guide.htm. (Accessed 18 November 2006).
8. CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2005; 54 (No. RR-8): 11.
9. CDC. Notice to Readers: Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR Recomm. Rep.* 2001; 50 (No. 49); 1117.
10. CDC. Measles, mumps, and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 1998; 47 (No. RR-8): 32-3.
11. CDC. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2005; 54 (No. RR-7): 15.
12. CDC. Human rabies prevention – United States, 1999: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 1999; 48 (No. RR-1): 17.
13. CDC. Typhoid immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 1994; 43 (No. RR-14): 7.
14. CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 1996; 45 (No. RR-11): 19.
15. CDC. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR Recomm. Rep.* 2002; 51 (No. RR-17): 7.



Ефективність Ессенціале® у комплексній терапії вагітних із прееклампсією

І.П. Поліщук, к.м.н., І.І. Гудивок, д.м.н., професор, Т.М. Дрінь, д.м.н., професор,
О.В. Гуменюк, к.м.н., доцент
Кафедра акушерства та гінекології Івано-Франківського державного медичного університету

Прееклампсія вагітних продовжує залишатись тяжким і частим ускладненням і є однією із головних причин материнської та перинатальної смертності. Останнім часом у вивченні пізнього гестозу досягнуті певні успіхи, але згідно з даними більшості авторів частота його не зменшується і коливається від 6,9 до 23% усіх вагітних [2-5, 9].

Важлива роль у патогенезі порушень гомеостазу при пізньому гестозі належить печінці [1, 5, 9]. Через печінкову недостатність, зумовлену перш за все дефіцитом її перфузії та мезенхімальним набряком, знижується продукція альбумінів і відносно збільшується кількість глобулінів. Зниження колоїдно-осмотичного тиску плазми і підвищення проникності ендотелію на фоні коагулопатії можуть призводити до набряку і мікрокрововиливів у різні органи, у тому числі і в головний мозок, викликаючи розлади центральної нервової системи, що є причиною розвитку судомного синдрому. Збільшення судинної проникності призводить до інтерстиціального набряку легень та розвитку синдрому гострого їх пошкодження.

Актуальним для практичної медицини залишається пошук науково обґрунтованої, раціональної, економічно вигідної терапії, яка б впливала на більшість патогенетичних ланок виникнення і прогресування захворювання. Лікувальні комплекси, застосовувані дотепер, не завжди є ефективними, і тому сьогодні досить серйозно постає питання пошуку та упровадження у практику нових і ефективних методів терапії [1, 8]. У цьому плані заслуговує на увагу дослідження ефективності використання Ессенціале Н у комплексному лікуванні вагітних із прееклампсією.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності терапії препаратом Ессенціале Н для покращання функціонального стану печінки у вагітних з прееклампсією.

Матеріали та методи дослідження

Пацієнтки були розподілені на групи у залежності від терапії, що проводилась.

До першої (порівняльної) групи входили 30 жінок із пізнім гестозом, яким проводили загальноприйнятую терапію у відповідності до методичних вказівок Міністерства охорони здоров'я України (2003-2004 р.), до другої (основної) групи – 45 вагітних із прееклампсією, які одночасно із загальноприйнятим лікуванням отримували корегуючу терапію з диференційованим використанням Ессенціале Н залежно від ступеня тяжкості захворювання.

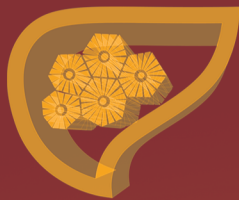
У 27 вагітних другої групи з II-III ступенем тяжкості прееклампсії стандартну терапію доповнювали внутрішньовенним краплинним введенням 10 мл розчину Ессенціале Н (у 150 мл 5-процентної глюкози) у поєднанні із пероральним прийомом Ессенціале Форте Н по 2 капсули в обід та ввечері упродовж 5 діб, з наступним прийомом цього препарату по 2 капсули тричі на добу протягом 14 днів. У 18 пацієнток тієї ж групи із прееклампсією I ступеня тяжкості до стандартної терапії додавали Ессенціале Форте Н по 2 капсули тричі на добу протягом 14 днів.

Обстеження жінок проводили протягом першої доби перебування у стаціонарі та на 5-6-й день лікування. Усі вони підлягали комплексному обстеженню з використанням загальноклінічних методів: визначення активності γ -глутамілтранспептидази (γ -ГТП) за допомогою уніфікованого динітрофенілгідразинового методу Райтмана-Френкеля, активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином (метод Севела-Товарєка), активності лужної фосфатази (ЛФ) за гідролізом п-нітрофенілфосфату [6, 7]. Порушення пігментного обміну вивчали за динамікою загального білірубіну та його фракцій. Для оцінки білковосинтезуючої функції печінки досліджували вміст загального білка і його фракцій у крові. Визначення загального білка сироватки крові проводили за біуретовою реакцією, а альбуміну у сироватці крові – індикатором бромкрезоловим зеленим. Визначення фракцій білкової сироватки крові здійснювали турбідиметричним методом [6, 7].

Результати дослідження та їх обговорення

Активність ферментів печінки у сироватці крові вагітних після отриманого лікування змінювалась одно направлено. Так, у жінок з прееклампсією I ступеня, які отримували традиційне лікування, активність аланінамінотрансферази (АлАт) знизилася на 6,3%, аспаратамінотрансферази (АсАт) – на 6,1, γ -ГТП – на 8,1, ЛДГ – на 3,2 ($p < 0,05$), ЛФ – на 0,7%. Більш вірогідно знизилась активність даних ферментів у вагітних, котрі отримували доповнене диференційоване лікування: АлАт – на 19,8% ($p < 0,01$), АсАт – на 21,2 ($p < 0,01$), γ -ГТП – на 39,9 ($p < 0,01$), ЛДГ – на 16,1 ($p < 0,01$), ЛФ – на 3,3% ($p < 0,05$).

У пацієнток групи порівняння з прееклампсією II ступеня, яким призначали традиційне лікування, активність АлАт знизилася на 6,2% ($p < 0,05$), АсАт – на 7,9 ($p < 0,05$), γ -ГТП – на 6,3 ($p < 0,05$), ЛДГ – на 3,3



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



($p < 0,05$), ЛФ – на 3% ($p < 0,05$). У жінок, які отримували доповнене диференційоване лікування, вірогідно знизилась активність ферментів: АлАт на 24,7% ($p < 0,01$), АсАт – на 26,4 ($p < 0,01$), γ -ГТП – на 38,9 ($p < 0,01$), ЛДГ – на 11,7 ($p < 0,01$), ЛФ – на 17,9% ($p < 0,01$).

У вагітних з прееклампсією III ступеня, яким проводили традиційне лікування, активність АлАт знизилась на 6,4% ($p < 0,05$), АсАт – на 9,1 ($p < 0,05$), γ -ГТП – на 11,7 ($p < 0,05$), ЛДГ – на 5,4 ($p < 0,05$), ЛФ – на 7,7% ($p < 0,05$). Більш вірогідно змінювалась активність даних ферментів у жінок, які отримували доповнене диференційоване лікування: АлАт – на 25,5% ($p < 0,01$), АсАт – на 32,4 ($p < 0,01$), γ -ГТП – на 49,7 ($p < 0,01$), ЛДГ – на 19,3 ($p < 0,01$), ЛФ – на 20,7% ($p < 0,01$).

У пацієток із прееклампсією I ступеня рівень загального білірубину і його фракцій знаходився в межах норми. Проведене доповнене диференційоване лікування також незначно вплинуло на динаміку вмісту білірубину і його фракцій, водночас спостерігалася тенденція до зниження рівня загального білірубину на 23,3% ($p < 0,01$).

У жінок з прееклампсією II ступеня після проведення традиційного лікування рівень загального білірубину знизився на 7,6% ($p < 0,05$), прямого білірубину – на 2%. У той же час в осіб, які отримали доповнене лікування, рівень загального білірубину знизився на 28,6% ($p < 0,01$), прямого білірубину – на 5% ($p < 0,05$).

У вагітних з прееклампсією III ступеня, яким проводили традиційне лікування, виявлено зниження рівня загального білірубину на 7,5%, ($p < 0,05$), прямого білірубину на 2% ($p > 0,05$). У пацієток, які отримували доповнене диференційоване лікування, рівень загального білірубину знизився на 39% ($p < 0,01$), прямого білірубину – на 6% ($p < 0,05$).

Ліпопротеїни у сироватці крові обстежуваних після проведеного лікування змінювались різнонаправлено. Так, у вагітних з прееклампсією I ступеня, які отримували традиційне лікування, рівень холестерину (ХС) знизився на 0,3%, ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ) – на 1,4%, ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) підвищився на 1%, а ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ) знизився на 1,3% ($p > 0,05$). Більш вірогідно змінювався рівень ліпопротеїдів у жінок, яким проводили доповнене диференційоване лікування. Так, рівень ХС знизився на 1%, ЛПВГ – на 5,3 ($p < 0,05$), ЛПДНГ – на 14,7 ($p < 0,01$), вміст ЛПНГ підвищився на 3,2% ($p < 0,05$).

У пацієток групи порівняння з прееклампсією II ступеня, яким призначали традиційне лікування, рівень ХС знизився на 0,2%, ЛПНГ – на 0,4 ($p > 0,05$); ЛПДНГ – на 2 ($p < 0,05$), ЛПВГ підвищився на 1,4% ($p > 0,05$); у тих, які отримували доповнене диференційоване лікування, рівень ХС понизився на 21,7% ($p < 0,01$), ЛПНГ – на 15,3 ($p < 0,01$), ЛПДНГ – на 22,2 ($p < 0,01$), ЛПВГ підвищився на 25,3% ($p < 0,01$).

У вагітних із прееклампсією III ступеня, які отримували традиційне лікування, рівень ХС знизився на 4,1%, ЛПДНГ – на 1,0 ($p > 0,05$), ЛПВГ підвищився на 3,8 ($p < 0,05$), ЛПНГ – на 1% ($p > 0,05$). Більш вірогідно

змінювалася концентрація ліпопротеїдів у жінок, яким проводили доповнене диференційоване лікування. Так, рівень ХС понизився на 21,2% ($p < 0,01$), ЛПДНГ – на 15 ($p < 0,01$), ЛПВГ підвищився на 40,5 ($p < 0,01$), ЛПНГ – на 30,2% ($p < 0,01$).

В обох групах пацієток виявлено низький вміст ЛПВГ. Після проведеного диференційованого лікування ми спостерігали істотне підвищення цих показників у процесі терапії, а після стандартного лікування вони практично не змінювалися. У вагітних із традиційним лікуванням показники рівня ХС, ЛПДНГ плазми крові упродовж всього періоду спостереження змінювалися менш суттєво.

Як видно з даних, наведених у таблиці, у вагітних із прееклампсією легкого ступеня і порівняльної групи вміст загальної кількості білка і білкових фракцій вірогідно не відрізнявся. Однак після проведеного доповненого лікування загальна кількість білка та альбуміну збільшилася на 13,6 ($p < 0,01$) і 3% ($p < 0,05$) відповідно.

При прееклампсії середньої тяжкості простежувалася різна якісна та кількісна характеристика змін синтезу сироваткового білка. Так, у вагітних, яким проводили традиційне лікування, загальний білок збільшився лише на 0,7%, вміст альбуміну – на 0,8%, тоді як у жінок, які отримували доповнене диференційоване лікування, кількість загального білка збільшилась на 18,1% ($p < 0,01$), вміст альбуміну зріс на 8,0% ($p < 0,05$), а також спостерігалася зниження відносної гіперглобулінемії за рахунок зменшення всіх фракцій, із вірогідним пониженням γ -глобулінів на 8,7% ($p < 0,05$).

Такі ж рівнонаправлені зміни динаміки вмісту загального білка спостерігали у вагітних із тяжкою прееклампсією. Так, у групі жінок, які отримували доповнене диференційоване лікування, концентрація загального білка підвищилася на 16,2% ($p < 0,01$), альбуміну – на 13,3% ($p < 0,01$) з одночасним зниженням гіпергаммаглобулінемії за рахунок усіх фракцій, а особливо за рахунок γ -фракції на 10,1% ($p < 0,01$). У пацієток, які отримували традиційне лікування, загальний білок збільшився лише на 2,2%, а рівень альбуміну – на 2,2% без вірогідного зниження гіперглобулінемії.

Висновки

Отже, проведений аналіз свідчить, що лікування прееклампсії вагітних із диференційованим використанням препарату Ессенціале Н є більш ефективним, ніж застосування традиційної терапії:

1. Традиційне лікування не мало статистично вірогідного впливу на активність секреторних і екскреторних ферментів печінки, а запропонована терапія приводить до зниження активності індикаторних ферментів сироватки крові пацієток із прееклампсією, покращуючи функціональний стан печінки.

2. Унаслідок запропонованого диференційованого лікування практично стабілізувалася пігментоутворююча функція печінки, що досягалось пониженням рівня загального, прямого і непрямого білірубину при прееклампсії всіх ступенів тяжкості.



Таблиця. Динаміка змін показників стану печінки в залежності від обраного лікування (M±m)

Досліджувані показники	Вагітні із преєклампсією, які отримували традиційне лікування (n=30)						Вагітні із преєклампсією, які отримували доповнене лікування (n=45)					
	I ступінь (n=12)		II ступінь (n=10)		III ступінь (n=8)		I ступінь (n=18)		II ступінь (n=17)		III ступінь (n=10)	
	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після
Загальний білірубін (ммоль/л)	16,3±1,92	15,4±2,13*	18,5±2,38	17,1±1,82*	24,3±2,35	22,5±1,93*	16,8±1,82	12,9±1,45**	18,9±2,44	13,5±1,75**	26,7±2,32	16,3±1,34**
прямий/непрямий (%)	25/75	25/75	29/71	27/73	32/68	30/70	25/75	25/75	30/70	25/75	32/68	26/74
ХС (ммоль/л)	4,61±0,321	4,60±0,213	5,90±0,205	5,89±0,148	6,69±0,126	6,42±0,152	4,62±0,124	4,58±0,181*	5,91±0,183	4,63±0,172**	6,71±0,126	5,29±0,142**
ЛПВГ (ммоль/л)	1,49±0,003	1,47±0,002	1,96±0,001	1,93±0,003	0,76±0,002	0,79±0,004	1,51±0,003	1,83±0,002*	1,98±0,003	2,48±0,002**	0,78±0,002	1,31±0,003**
ЛПНГ (ммоль/л)	3,11±0,041	3,12±0,032	3,57±0,054	3,58±0,032	4,17±0,033	4,19±0,021	3,11±0,042	3,01±0,031*	3,57±0,023	3,18±0,032**	4,14±0,031	2,89±0,034**
ЛПДНГ (ммоль/л)	0,83±0,004	0,82±0,003	1,05±0,003	1,03±0,002	1,13±0,001	1,12±0,003	0,82±0,004	0,70±0,003*	1,04±0,003	0,81±0,002**	1,14±0,001	0,98±0,001**
Загальний білок (г/л)	67,6±4,12	67,9±3,34	60,9±4,37	61,3±4,45	54,9±5,12	56,1±3,71	66,2±2,32	75,2±2,94**	59,1±4,92	69,8±2,74**	54,4±3,15	63,8±4,23*
Глобуліни (%)												
α ₁	6,1±0,23	6,0±0,45	6,7±0,21	6,5±0,34	7,4±0,32	7,2±0,43	6,2±0,31	6,0±0,42	6,9±0,34	6,7±0,41	7,5±0,44	6,8±0,41
α ₂	8,2±0,41	8,1±0,54	8,9±0,43	8,7±0,52	10,1±0,43	9,4±0,86	8,2±0,43	7,9±0,46	8,7±0,43	8,1±0,52	10,2±0,31	8,6±0,53
β	13,1±0,22	13,2±0,43	14,3±0,34	14,1±0,62	14,4±0,43	13,8±0,37	13,2±0,53	12,5±0,41	14,4±0,32	13,7±0,48	14,7±0,53	13,8±0,62
γ	20,2±0,46	20,0±0,25	25,1±0,51	24,6±0,42	32,2±0,34	31,5±0,41	20,3±0,63	17,5±0,45	25,1±0,42	18,6±0,43*	32,2±0,61	22,1±0,43*
АлАт (ммоль/л)	30,1±2,37	28,2±1,26*	37,5±2,14	35,2±2,36*	50,1±2,48	46,9±1,72*	31,4±1,61	25,2±1,73**	38,6±2,42	29,1±2,14**	51,1±1,45	38,1±1,26**
АсАт (ммоль/л)	26,1±1,43	24,5±1,64*	33,2±2,72	30,6±1,95*	49,4±3,19	44,9±2,15*	27,4±1,22	21,6±1,34**	34,1±2,61	25,1±1,26**	50,4±2,16	34,1±2,45**
ЛДГ (нмоль/с л)	283,4±12,32	274,3±10,16*	392,7±18,57	379,8±13,26*	496,4±12,91	469,7±14,28*	284,9±12,13	239,3±11,65**	393,2±10,54	351,2±11,32**	498,1±11,32	402,3±15,83**
γ-ГТП (ммоль/л)	1,62±0,123	1,49±0,114*	2,07±0,076	1,94±0,095*	4,29±0,124	3,79±0,136*	1,68±0,115	1,01±0,143**	2,11±0,064	1,29±0,053**	4,21±0,115	2,12±0,132**
ЛФ (нмоль/с л)	205,4±18,21	204,1±12,13*	256,9±12,42	249,4±11,22*	298,3±12,93	275,5±12,46*	209,5±11,71	202,7±11,52**	261,7±10,34	214,9±11,62**	301,4±11,34	239,1±13,73**

* Вірогідність різниці показників до і після лікування: * – $p_1 < 0,05$, ** – $p_2 < 0,01$.

3. Після проведеного диференційованого лікування із застосуванням препарату Ессенціале Н ми спостерігали вірогідне підвищення показників ЛПВГ і зниження рівнів ХС та атерогенних фракцій ліпідів ЛПНГ, ЛПДНГ, а після стандартного лікування ці показники ліпідного обміну практично не змінювалися.

4. Лікарські засоби традиційної терапії вірогідно не впливали на білковий обмін обстежуваних вагітних, а завдяки додатковому застосуванню препарату Ессенціале Н зменшувався присутній білковий дисбаланс. Це, на нашу думку, сприяє покращанню мікроциркуляції шляхом збільшення об'єму циркулюючої крові внаслідок відновлення колоїдно-осмотичного тиску плазми, що, у свою чергу, приводить до зменшення проявів гіпоксії та відновлення функціонального стану печінки.

Перспективи подальшого дослідження впливу препарату Ессенціале Н:

- на покращання реологічного стану крові;
- на фетоплацентарний кровообіг шляхом доплерографії.

Література

1. Абрамченко В.В. Фармакотерапія гестоза. – СПб.: Спец.Лит., 2005. – 477 с.
2. Акушерство: Справочник Калифорнийского университета / Под редакцией Нисвандера К., Эванса А.; пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 704 с.
3. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мороз О.В. Невідкладні стани в акушерстві. – Вінниця, 2004. – 368 с.
4. Грищенко В.И., Щербина Н.А., Липко О.П. Этиопатогенез позднего гестоза // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 4. – С. 59-61.
5. Запорожан В.М., Свірський О.О., Боженко А.І., Галич С.Р. Клінічна патофізіологія та патогенетична терапія преєклампсії. – Одеса, 2004. – 247с.
6. Клінічна біохімія: навчальний посібник / за ред. О.П.Тимошенко. – К.: Професіонал, 2005. – 288 с.
7. Назаренко Г.И., Кишку А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2000. – 534 с.
8. Нейко Є.М., Шевчук І.М., Клініко-патогенетична ефективність антиоксидантів та дезагрегантів при хронічному гепатиті. – Тернопіль, 2000. – 212 с.
9. Шифман М., Преєклампсія, еклампсія, HELLP-синдром. – М., 2002. – 432 с.



Современные аспекты диагностики и лечения бактериального вагиноза

В.А. Бенюк, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
Т.Р. Никонюк, к.м.н., доцент

Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

По данным эпидемиологических исследований, в настоящее время в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний женской репродуктивной сферы преобладают воспалительные процессы, этиологическим фактором которых выступают условно-патогенные бактерии и грибы, являющиеся составной частью нормальной микрофлоры. Отсутствие специфической картины воспаления, торпидное, а зачастую бессимптомное течение осложняют диагностику этих заболеваний, что способствует хронизации процесса, неблагоприятно влияет на репродуктивную функцию, снижает качество жизни [1, 8, 9].

Вагинальная микрофлора является индикатором состояния здоровья женщины, представляя собой динамическую систему, реагирующую на изменения гормонального и иммунологического статусов при различных патологических состояниях. Нарушение микроэкологии влагалища – бактериальный вагиноз (БВ) – наиболее широко распространенное состояние у женщин репродуктивного возраста. При БВ происходит элиминация лактобацилл, сопровождающаяся колонизацией влагалища строгими анаэробами и гарднереллой.

В ряде исследований было доказано, что частота обнаружения БВ во многом зависит от контингентов обследуемых женщин. Она составляет 17-19% в группах планирования семьи, 24-37% среди лиц с сексуально-трансмиссивными заболеваниями, 15-37% у беременных женщин и 61-87% среди пациенток с патологическими белями.

К предрасполагающим факторам, ведущим к развитию БВ, можно отнести следующие:

- нерациональное использование антибактериальных препаратов;
- длительное применение внутриматочных контрацептивов, пероральных противозачаточных средств;
- перенесенные ранее воспалительные заболевания урогенитального тракта;
- нарушения гормонального статуса, местного иммунитета;
- стрессовые воздействия на организм [5, 9].

Характер нарушений микрофлоры влагалища при БВ обусловлен спектром микроорганизмов, участвующих в развитии данного заболевания, которые и

обуславливают комплекс качественных и количественных изменений в вагинальной микрофлоре. Это происходит за счет снижения количества или отсутствия лактобактерий, продуцирующих H_2O_2 , увеличения количества *G. vaginalis*, грамотрицательных анаэробных бактерий – *Mobiluncus spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* [1], а также *M. hominis* и *U. urealyticum*; небольшого количества *Candida* [3].

Пациентки с БВ, как правило, предъявляют жалобы на обильные выделения из половых путей (бели) белого или серого цвета, часто с неприятным запахом, особенно после полового акта или во время менструации. Длительность существования этих симптомов может исчисляться годами. При прогрессирующем процессе выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, слегка тягучими и липкими, равномерно распределяются по стенкам влагалища, обладают свойством пениться. Количество белей варьирует от умеренных до обильных. Установлено, что при наличии длительно существующих и обильных выделений из влагалища у пациенток возможно развитие психосоматических нарушений, у 1/3 из них – снижается работоспособность, нарушаются половая и детородная функции. Особенностью БВ является его склонность к рецидивированию после проведенного лечения, что наблюдают в 50% случаев [1, 4]. Такие жалобы, как зуд, дизурические расстройства, диспареуния, встречаются реже и могут совсем отсутствовать или появляться периодически.

Выделяют два варианта клинического течения БВ: бессимптомное и с клиническими проявлениями. При бессимптомном течении отсутствуют клинические признаки заболевания, наряду с положительными лабораторными тестами. Второй вариант течения БВ (субкомпенсированный и декомпенсированный) характеризуется длительными (в среднем 2-3 года), обильными, жидкими, молочного или серого цвета выделениями, преимущественно с запахом гнилой рыбы, что обусловлено образованием летучих аминов (путресцина, кадаверина, триэтиламина); частым сочетанием с патологическими процессами шейки матки, рецидивирующим течением.

При I степени БВ отмечается некоторое повышение содержания анаэробной флоры, *G. vaginalis*, снижение количества лактобактерий при отсутствии клинической симптоматики.



БВ II степени (субкомпенсированному) свойственно наличие умеренно выраженных клинических проявлений, значительное количественное снижение лактобактерий, рост сопутствующей грамвариабельной полиморфной бактериальной флоры и появление в поле зрения от 1 до 5 «ключевых» клеток при относительно умеренном лейкоцитозе (15-20 в поле зрения).

БВ III степени (декомпенсированный) сопровождается выраженным симптомокомплексом и микроскопически характеризуется полным отсутствием лактобактерий, значительным количеством «ключевых» клеток. Бактериальная флора представлена самыми различными микроорганизмами как в монокультуре, так и в различных морфо- и видовых ассоциациях [5, 8].

Лечение БВ направлено на восстановление нормальной экосистемы влагалища, для чего необходимо ликвидировать БВ-патогены (облигатно анаэробный компонент микрофлоры влагалища), восстановить лактофлору, не допустить суперинфекции (роста других потенциальных возбудителей из группы условно-патогенных микроорганизмов). На первом этапе лечения проводят антибактериальную терапию, на втором – применяют биологические препараты: лактобактерин, ацилакт, бифидум-бактерин, бифидин местно для восстановления микрофлоры влагалища [2, 7].

На протяжении длительного времени препаратами выбора для этиотропной терапии БВ являются метронидазол и клиндамицин, обладающие антианаэробным спектром действия. Проникая внутрь микробной клетки, метронидазол превращается в активную форму, связывается с ДНК и блокирует синтез нуклеиновых кислот. Однако применение препарата внутрь нередко вызывает такие побочные явления, как металлический привкус во рту, диспепсические расстройства, аллергические реакции. При длительном его применении может развиваться так называемый нейропатический синдром. Имеются сообщения о возможном мутагенном действии метронидазола, что является особо важным при лечении БВ у беременных.

Широкое применение в лечении инфекционных заболеваний гениталий получил клиндамицин, который представляет собой хлорированное производное линкомицина и имеет преимущество перед последним, поскольку обладает антибактериальной активностью и легче абсорбируется из кишечника. Препарат активен в отношении облигатно-анаэробных микроорганизмов путем связывания с рибосомами и ингибирования синтеза белка. Существенная часть его экскретируется через кишечник.

Пероральный орнидазол, производный имидазольного ряда, также обладает достаточной эффективностью при лечении БВ, обуславливая исчезновение симптомов дисбактериоза и улучшение клинического состояния. Показатель излеченности через 4 нед

после завершения 7-дневного курса терапии перорально орнидазолом, метронидазолом и клиндамицином вагинально в виде крема не имеет значительной разницы [1, 4, 8].

Рост заболеваемости БВ, риск частоты рецидивов, неблагоприятное влияние БВ на репродуктивное здоровье женщин требует разработки новых методов коррекции дисбиотических и иммунологических нарушений.

Цель исследования – сохранение репродуктивной функции женщин, страдающих БВ, путем повышения эффективности лечения при использовании дифференцированной комплексной терапии.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 90 женщин с БВ в возрасте от 25 до 38 лет. Диагноз «бактериальный вагиноз» был подтвержден на основании клинических и лабораторных данных – рН влагалищного содержимого более 4,5 при положительном аминном тесте, обнаружении «ключевых» клеток во влагалищном содержимом.

Всем пациенткам групп наблюдения проводили бактериоскопические и бактериологические исследования, рН-метрию вагинального содержимого, аминный тест, определение содержания цитокинов в плазме крови и сывороточных иммуноглобулинов, а также оценку неспецифической резистентности по НСТ-тесту (восстановление нитросинего тетразолия), по фагоцититарному числу и индексу. Контроль эффективности лечения включал динамический микробиологический и микроскопический скрининги, кольпоскопию, иммунологические исследования. Была проведена статистическая обработка данных, результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Проведенные нами исследования клинического, бактериоскопического и иммунологического характера позволили разработать и внедрить в практику комплексную терапию БВ. Для лечения этой патологии мы использовали отечественный препарат имидазольного ряда нового поколения орнидазолов – Орнизол (таблетки по 500 мг внутрь). По механизму действия Орнизол – ДНК-тропный препарат с избирательной активностью в отношении микроорганизмов, имеющих ферментные системы, способные восстанавливать нитрогруппу и катализировать взаимодействие белков группы ферридоксина с нитросоединениями. После приема внутрь Орнизол быстро всасывается. Максимальная концентрация достигается через 3 ч после приема. С белками плазмы связывается менее 15% принятого препарата; биодоступность 90%. Орнизол легко проходит сквозь гистематические барьеры, включая гематоэнцефалический; хорошо проникает в жидкости и ткани организма. Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов (около 4% принятой дозы выводится в неизменном виде), 22% – кишечником. Необходимо подчеркнуть, что



Орнизол, в отличие от метронидазола, имеет в структуре молекулы атом хлора (активный хлор быстро разрушает мембрану микробной клетки), что вдвое повышает эффективность терапии; имеет лучший профиль безопасности – не вызывает антабусной реакции и удобен в применении (назначается 2 раза в сутки).

Однако антибактериальные препараты, наряду с противовоспалительным эффектом, вызывают выраженные дисбиотические нарушения, подавляют общий и местный иммунитет, что приводит к усугублению дисбиоза и создает неблагоприятные условия для развития рецидивирующих форм заболевания. В этой связи мы включили в состав комплексной терапии отечественный препарат иммуномоделирующего действия – Нуклеинат (рибонуклеиновая кислота) – капсулы по 0,25 г. Нуклеинат нормализует клеточный иммунитет, стимулирует процессы клеточного метаболизма, усиливает биосинтез эндогенных нуклеиновых кислот, специфических протеинов и ферментов, повышает активность факторов неспецифической резистентности.

Таким образом, для лечения БВ мы использовали Орнизол в дозе 500 мг внутрь дважды в сутки после еды в течение 5 сут параллельно с Нуклеинатом по 0,25 г внутрь трижды в сутки после еды на протяжении 14 сут. Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, данным гинекологического и экстрагенитального анамнезов.

Результаты и их обсуждение

Нами обследовано 90 женщин репродуктивного возраста с подтвержденным диагнозом БВ, которые были разделены на три группы. В первую группу (n=20) вошли больные с БВ I степени; во вторую группу наблюдения (n=40) – женщины с проявлениями БВ II степени тяжести, и третью группу составили пациентки (n=30) с БВ III степени тяжести.

Анализ анамнестических данных показал, что дисбиоз влагалища наиболее часто встречался у лиц с ранним началом половой жизни (26,4%), с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (80%), с длительной или нерациональной антибиотикотерапией в анамнезе у женщин, использующих как внутриматочные, так и оральные контрацептивы; характеризовался высокой частотой (78,6%) хронических воспалительных процессов различной локализации.

Проведенные диагностические исследования основных признаков БВ представлены в табл. 1.

Как показали исследования, сдвиг влагалищной среды в щелочную сторону установлен у всех (100%) женщин групп наблюдения – pH >4,5, что указывает на гибель лактобацилл и приводит к росту анаэробов во влагалище. Средний показатель pH влагалищного содержимого составил $6,1 \pm 0,32$.

При бактериоскопическом исследовании влагалищного содержимого у всех обследуемых обнаружены «ключевые» клетки. Положительный аминный тест

Таблица 1. Основные признаки БВ

Методы исследования	Количество пациенток, %
pH-метрия:	
• pH <4,4	-
• pH 4,5-5,0	23,8
• pH 5,1-6,0	32,1
• pH 6,1-7,0	25,7
• pH 7,1 и более	18,4
Аминный тест:	
• положительный	97,2
• слабоположительный	2,8
• отрицательный	-
«Ключевые» клетки:	
• обнаружены	100
• не обнаружены	-
Лактобациллы:	
• снижены	19,3
• отсутствуют	80,7

выявлен у 97,2% пациенток, слабоположительный – у 2,8%. Дисбиоз влагалища диагностирован у всех обследуемых и характеризовался резким снижением или полным отсутствием лакто- и бифидобактерий, обильной полиморфной грамположительной и грамотрицательной палочковой и кокковой флорой. У всех пациенток обнаружена *G. vaginalis*. Среди условно-патогенной флоры преобладали стафилококки у 18,4% больных, стрептококки у 15,2%, эшерихии у 9,6%, клебсиеллы у 6,8%, протей у 2,1% пациенток. У 11,4% женщин обнаружены дрожжеподобные грибы рода *Candida*, хламидийный антиген выделен у 14 (10,6%). Микробиологическая характеристика влагалищного содержимого у обследуемых соответствовала II и III степеням БВ.

В результате проведенного исследования иммунного статуса отмечено отсутствие достоверных различий между уровнями цитокинов у здоровых женщин и пациенток с I степенью БВ. Вместе с тем прослеживается достоверная разница уровней цитокинов в зависимости от степени БВ (табл. 2).

Проведенный анализ показал, что у пациенток наблюдается повышенная способность клеток крови к продукции основных провоспалительных цитокинов в зависимости от степени БВ. Уровни ИЛ (интерлейкина)-1 β при БВ II и III степеней достоверно выше легкой степени на 18,6 и 33,7% (p<0,05) соответственно. Содержание ИЛ-6 в сравнении имеет ту же тенденцию. При этом значения ФНО- α (фактора некроза опухоли) на 26,2 и 48,4% (p<0,05) превышали таковые во второй и третьей группах соответственно по сравнению с первой. Уровни противовоспалительных цитокинов ИЛ-4



Таблица 2. Цитокиновый профиль крови у пациенток с БВ

Показатели	I степень, n=20	II степень, n=40	III степень, n=30
ИЛ-1β, пг/мл	324,32 ± 10,12	381,16 ± 7,14*	458,11 ± 8,12*
ФНО-α, пг/мл	237,13 ± 8,25	289,24 ± 8,51*	364,32 ± 9,24*
ИЛ-6, пг/мл	202,17 ± 11,21	261,54 ± 11,31*	306,15 ± 8,63*
ИЛ-4, пг/мл	168,12 ± 6,03	141,58 ± 3,21*	104,14 ± 6,21*
ИЛ-10, пг/мл	84,54 ± 3,81	75,18 ± 2,46*	62,32 ± 3,18*

* Статистическая значимость показателей по сравнению с I степенью; $p < 0,05$.

и ИЛ-10 были достоверно ниже, чем в первой группе, особенно при БВ III степени. Таким образом, нарушение цитокиновой регуляции иммунной системы у больных БВ свидетельствует о наличии вторичной иммунной недостаточности, способствующей персистенции дисбиотического процесса.

При изучении состояния гуморального иммунитета по данным содержания сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G, наиболее связанных с антигенно-микробным фактором, выявлено, что у большинства женщин обследованных групп до лечения наблюдалось достоверное превышение их значений по

сравнению с физиологической нормой. Наиболее выраженные сдвиги отмечены в содержании Ig G у пациенток с БВ III степени – показатели превышали уровни нормативных величин на 51,2%. Анализ состояния неспецифической резистентности свидетельствует о достоверном снижении фагоцитарного числа и индекса по сравнению с первой группой.

В результате комплексной терапии по предложенной методике на 7-й день лечения отмечено отсутствие клинико-лабораторных показателей при I степени БВ. Вместе с тем положительная динамика клинической картины на 7-й день лечения была выявлена

Таблица 3. Эффективность восстановительного лечения (7-й день) пациенток с БВ

Показатели	I степень, n=20				II степень, n=40				III степень, n=30			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
рН-метрия:												
• рН <4,5	-	-	20	100	-	-	36	90	-	-	18	60
• рН >4,5	20	100	-	-	40	100	4	10	30	100	12	40
Аминный тест:												
• положительный	19	97,4	-	-	39	97,5	-	-	29	96,6	-	-
• слабоположительный	1	2,6	-	-	1	2,5	2	7,6	1	3,4	8	26,7
• отрицательный	-	-	20	100	-	-	37	92,5	-	-	22	73,3
«Ключевые» клетки:												
• обнаружены	20	100	-	-	40	100	-	-	30	100	7	23,3
• не обнаружены	-	-	20	100	-	-	40	100	-	-	23	76,7



Таблица 4. Динамика цитокинового профиля крови у пациенток с БВ, (M±m)

Показатели	Пациентки с БВ II степени		Пациентки с БВ III степени	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-1β, пг/мл	431,24 ± 8,52*	381,12 ± 8,01	421,34 ± 11,28*	342,64 ± 9,17
ФНО-α, пг/мл	393,13 ± 9,26*	287,12 ± 7,64	341,32 ± 9,34*	248,23 ± 8,15
ИЛ-6, пг/мл	267,38 ± 10,53*	252,61 ± 7,50	283,88 ± 9,34*	226,17 ± 11,2
ИЛ-4, пг/мл	121,46 ± 4,36*	142,19 ± 5,05	122,63 ± 3,44*	147,53 ± 6,14
ИЛ-10, пг/мл	64,18 ± 2,56*	79,52 ± 4,24	62,18 ± 5,18*	89,53 ± 6,17

* Статистическая значимость показателей по сравнению с контролем; $p < 0,05$.

практически у 50% больных второй группы и у трети — в третьей клинической группе; отмечено достоверное снижение рН влагалищного содержимого до уровня 4,5. Отрицательный аминный тест наблюдался у 65 (85,5%) обследуемых. После завершения курса терапии у всех (100%) пациенток отмечена нормализация рН влагалищного содержимого при отрицательном аминном тесте и полном исчезновении «ключевых» клеток (табл. 3).

После проведенной терапии улучшились показатели вагинального биоценоза — существенно повысился уровень молочнокислых бактерий, бифидобактерий у всех женщин. *G. vaginalis* была выявлена у 16,7% пациенток III клинической группы и у 10% — второй группы, у которых проявления БВ носили субкомпенсированный характер.

Отмечено уменьшение количества представителей условно-патогенной микрофлоры — стафилококков, энтерококков, энтеробактерий, дрожжеподобных грибов практически у 90% пациенток обследуемых групп.

В результате проведенного лечения у больных с БВ наблюдалась следующая динамика показателей способности клеток крови к продукции цитокинов: повышенные до лечения значения стимулированной продукции ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α достоверно снизились в группах обследованных больных после проведенного полного курса терапии (табл. 4).

При изучении динамики показателей неспецифической резистентности у пациенток групп наблюдения после проведенной терапии отмечено увеличение фагоцитарного числа на 58,3% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными. Величина фагоцитарного индекса при этом приближается к показателям у здоровых женщин.

Анализ показателей гуморального иммунитета после проведенной комплексной терапии свидетельствует о значительном снижении уровней иммуноглобулинов. Во второй и третьей клинических группах содержание Ig G снизилось на 39,8 и 26,4% ($p < 0,05$) от исходных величин, Ig M — на 36,4 и 30,2%, а Ig A — на 28,4 и 23,2% ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, проведенная комплексная терапия пациенток с БВ, включающая использование Орнизола (орнидазола) и Нуклеината (рибонуклеиновой кислоты) по предложенной схеме, способствовала устранению клинических симптомов заболевания, нормализации микробиоценоза влагалища, регуляции клеточного и гуморального иммунитета, нормализации цитокинового профиля, что играет важную роль в формировании иммунологической реактивности, сохранении репродуктивной функции и качества жизни женщины.

Литература

1. Амбулаторно-поликлиническая помощь в гинекологии / Под редакцией В.А. Бенюка. — К.: Издат. дом «Здоровье Украины». — 2007. — 512 с.
2. Бадретдинова Ф.Ф., Ахматгалиева М.А., Минибаева С.А. Реабилитационные мероприятия при бактериальном вагинозе // Вестник восстановительной медицины. — 2007. — № 2. — С. 62-64.
3. Изучение вагинального микробиоценоза в комплексной диагностике инфекций влагалища: методические рекомендации для врачей / Е.В. Наумкина и др. — Омск, 2006. — 23 с.
4. Плахова К.И. Бактериальный вагиноз: протокол ведения больных // Венеролог. — 2007. — № 4. — С. 10-16.
5. Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н. и соавт. Бактериальный вагиноз. Пособие для врачей. — М., 2001. — 56 с.
6. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., Chen K.S. et al. Non-specific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // Am. J. Med. — 2000, 74, 14-22.
7. Chapin-Robertson K. Use of molecular diagnostics in sexually transmitted diseases. Critical assessment // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 1998 Feb; 16(2): 173-84. Review.
8. Hillier S.L., Holmes K.K. Bacterial vaginosis // In: Holmes K.K., Mardh P.A., Sparling P.F., Wiesener P.J. eds. Sexually transmitted diseases. 2nd. New York: McGraw-Hill. 1999, 547-560.
9. Mead P.B. Epidemiology of bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecology. — 2001, 169: 2, 446-449.



Преэклампсия — фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Британские ученые провели метаанализ клинических исследований по выявлению взаимосвязи между преэклампсией (ПЭ) и последующим развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Также оценивался риск развития злокачественных опухолей после ПЭ, в частности рака молочной железы (РМЖ); была проанализирована смертность от всех причин среди женщин, перенесших при беременности ПЭ.

Методы и ход исследования

В базах данных проводили поиск соответствующих работ, опубликованных до декабря 2006 г. Для анализа были отобраны проспективные и ретроспективные когортные исследования, в которые включались пациентки с ПЭ, независимо от степени тяжести. Диагноз ПЭ устанавливали при артериальном давлении (АД) >140/90 мм рт. ст. и протеинурии >0,3 г/сут, которые развивались после 20 нед беременности. Критериями тяжелой ПЭ считали повышение уровня АД >160/110 мм. рт. ст. и/или протеинурию >5 г/сут. Группу сравнения составили беременные без признаков ПЭ. Основные оцениваемые исходы: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, венозные осложнения (тромбозы глубоких вен и эмболия легочных сосудов), РМЖ и злокачественные новообразования других локализаций, общая смертность.

Результаты

Во включенных в анализ исследованиях зарегистрировано 29 495 случаев ССЗ и злокачественных новообразований у 3 488 160 женщин, из них у 198 252 в анамнезе были указания на ПЭ.

ПЭ и риск развития АГ

В 13 исследованиях (21 030 пациенток) диагноз ПЭ был установлен у 3 658, а АГ в дальнейшем развилась у 1885 женщин, в среднем через 14,1 года после родов.

Гипертензия, индуцированная беременностью, и риск развития АГ

В двух работах, включающих 2106 пациенток, у 454 в анамнезе имела место гипертензия, индуцированная беременностью. У 300 из них в дальнейшем диагностирована АГ в среднем через 10,8 года после родов. При проведении анализа выявлена тенденция к увеличению степени риска развития АГ.

ПЭ и риск развития ИБС

В 8 публикациях, включающих 2 346 997 пациенток, из которых ПЭ в анамнезе имела у 121 487, у 5097 в дальнейшем диагностирована ИБС, в среднем через 11,7 года после родов. Риск ИБС при анамнезе ПЭ повышался в два раза, существенно не отличаясь в случае ПЭ как при первой, так и при любой последующей беременности. Существенно больший риск развития ИБС отмечали в случае тяжелой ПЭ в сравнении с нетяжелыми формами.

ПЭ и риск развития инсульта

В четырех исследованиях, охвативших 1 671 578 пациенток, ПЭ диагностировали у 64 551. Из них у 907 женщин, в среднем через 10,4 года после родов, был установлен диагноз инсульта. Риск инсульта был выше в случае беременности, осложненной ПЭ. Риск развития смертельно опасного инсульта был достоверно выше при ПЭ в анамнезе. Степень риска инсульта значительно возрастала при клиническом проявлении ПЭ до 37 нед беременности.

ПЭ и риск развития венозных осложнений

В трех работах с участием 427 693 пациенток диагноз ПЭ ранее был установлен у 35 772, и зарегистрировано 470 случаев венозных осложнений, в среднем через 4,7 года после родов. При наличии в анамнезе ПЭ риск венозных осложнений повышался. Тяжелая ПЭ связана с более высоким риском венозных осложнений в дальнейшем.

ПЭ и риск развития РМЖ и злокачественных новообразований других локализаций

Из 776 445 пациенток диагноз ПЭ был установлен у 46 593, у 7 468 из которых в среднем через 17 лет после родов диагностирован РМЖ. Не выявлено повышения риска развития РМЖ при наличии ПЭ в анамнезе.

Из 729 025 пациенток из трех исследований ПЭ была обнаружена у 41 084. Диагноз злокачественного новообразования, исключая РМЖ, был установлен у 6131 женщины в среднем через 13,9 года после родов. Повышения риска развития злокачественных новообразований после перенесенной ПЭ не установлено.

ПЭ и риск смертности от всех причин

От всех причин в среднем через 14,5 года после родов умерли 7537 из 794 462 пациенток, включенных в четыре исследования. Из них диагноз ПЭ был установлен у 49 049. Наличие ПЭ в анамнезе, а также развитие ПЭ до 37 нед беременности сопровождалось повышением риска смерти от всех причин в дальнейшем.

Выводы

ПЭ характеризуется повышенным риском развития в дальнейшем различных ССЗ и смертности от всех причин. Обнаружена прямая взаимосвязь между риском развития ССЗ и тяжестью ПЭ и обратная — со сроком беременности, при котором отмечено развитие симптомов ПЭ.

Не установлено взаимосвязи между ПЭ и злокачественными новообразованиями, включая РМЖ. В то же время отмечено небольшое повышение риска смертности от всех причин при наличии в анамнезе ПЭ.

Bellamy L. et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. B.M.J., November 3, 2007; 335: 974-985

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



Особенности лечения вульвовагинального кандидоза на фоне сахарного диабета

В последние годы увеличивается число больных вульвовагинальным кандидозом (ВВК), который регистрируется не только как самостоятельное заболевание, но и как сопутствующее другим инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП). ВВК – инфекционное поражение нижнего отдела гениталий, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida* [1]. Это заболевание встречается у 75–80% женщин разных возрастных групп [2], а в общей структуре урогенитальной патологии занимает от 25 до 45% [3]; при этом часто ассоциируется с ИППП. Почти у каждой второй пациентки наблюдаются повторные эпизоды заболевания, а у 15–20% женщин частота эпизодов ВВК достигает 4 и более в год, что принято относить к хроническим рецидивирующим формам заболевания. Как правило, ВВК поражает женщин репродуктивного возраста, причем повышение частоты кандидоза отмечается ближе к 20-летнему возрасту с пиком заболевания в последующие 20 лет и снижается после менопаузы (J.D. Sobel et al., 1998). ВВК вызывает значительное ухудшение качества жизни пациенток, невротизацию, аллергизацию, способствует возникновению иммунодефицитных состояний, усложняет течение беременности и родов, обуславливает патологию новорожденных, осложняет лечение ИППП, вызывает воспалительные заболевания женской половой сферы, способствует развитию неопластических процессов (Н.В. Горбасенко, 2007). Большинство исследователей считают, что ситуация в мире в отношении частоты встречаемости ВВК не контролируется из-за высокого показателя самолечения пациенток (Р.-А. Mardh et al., 2002; L.F. McCaig et al., 2005).

Этиопатогенез

Первичные эпизоды ВВК наиболее часто (в 90–95% случаев) вызывают грибы *C. albicans*. Однако в последние годы немаловажное значение приобретают не-*albicans* виды, среди которых наибольшее значение имеют *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и др. Следует отметить, что не-*albicans* виды ассоциируются с хроническим течением ВВК и трудно поддаются терапии. Вторым после *C. albicans* возбудителем, выделяемым при вагинальном кандидозе, является *C. glabrata*. ВВК, вызванный этим возбудителем, нередко протекает в хронической рецидивирующей форме, а в 7% случаев заболевания

выявляют устойчивость *C. glabrata* к применяемым местно препаратам имидазолового ряда (A. Spinillo et al., 1994), а также к ряду системных препаратов. Кроме того, установлено, что *C. glabrata* значительно чаще выделяется при ВВК на фоне сахарного диабета (СД) и ВИЧ-инфицирования. Третье место по частоте встречаемости в разных исследованиях занимают различные виды *Candida*: обычно *C. tropicalis*, но иногда *C. krusei*, *C. parapsilosis* и другие дрожжевые грибы, в частности *Saccharomyces cerevisiae*. Гораздо реже при ВВК выделяют *C. kefir*, *C. guilliermondii*. Рецидивирующие и персистирующие формы заболевания в 20–40% случаев вызывают грибы не-*albicans*: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. cruisei*, *C. pseudotropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* [1, 4–6, 8]. Вид *C. albicans* считается наиболее изученным и самым агрессивным среди представителей своего рода. Он имеет наибольшую чувствительность к современным противогрибковым препаратам [4, 5]. В последние годы постоянно увеличивается количество случаев заболеваний, вызванных грибами не-*albicans* [4, 5, 6]. Это связано с ухудшением экологии, социально-экономических условий жизни, нерациональным назначением антимикотиков, что обуславливает приспособление грибов и снижение их чувствительности к лекарственным препаратам [4]. Вместе с тем грибы рода *Candida* входят в состав нормальной микрофлоры влагалища и в норме не вызывают заболевания. Так, 10–20% женщин являются кандидоносителями – жалобы и клинические проявления заболевания у них отсутствуют, при этом дрожжеподобные грибы выявляются в низком титре (менее 103 КОЕ/мл) [1].

Проникая в эпителиальную клетку, *C. albicans* паразитируют в ее цитоплазме и ядре, используя содержащее пораженной клетки для своего роста и развития, что приводит к образованию вокруг гриба зоны лизиса. Псевдомицелий может прорасти в эпителиальную клетку вплоть до ядра, вызывая разрежение цитоплазмы и разрушение ядра. Длительно персистируя внутри эпителиальных клеток и даже размножаясь в них, окруженные плотной микрокапсулой грибы *Candida spp.* в определенной степени защищены от воздействия лекарственных веществ, что может быть причиной недостаточной эффективности проводимой терапии.

Механизм развития ВВК, при котором грибы начинают размножаться и вести себя агрессивно (что приводит к появлению симптомов заболевания) до конца



не ясен. Существуют экзогенные и эндогенные факторы, под влиянием которых нарушается динамическое равновесие между макро- и микроорганизмом (Н.В. Горбасенко, 2007).

К экзогенным факторам относят:

- неконтролируемое и нерациональное использование антибактериальных препаратов;
- прием гормонов, цитостатиков, иммуносупрессоров;
- применение контрацептивов с повышенным содержанием эстрогенов;
- продолжительные физические и психические нагрузки;
- частые спринцевания; использование спермицидов;
- ношение синтетического белья.

Доказано, что комбинация оральных контрацептивов, антибиотиков и стероидов вызывает мочеполовый кандидоз примерно у 20% женщин.

Предрасполагающими эндогенными факторами являются СД, гипо- и гипертиреоз, хронические интоксикации, алкоголизм, наркомания, нарушения питания, гиповитаминозы, дефицит железа, иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся дисбактериозом заболевания желудочно-кишечного тракта, беременность. ВВК стоит на втором месте среди грибковых осложнений у больных СД (А.М. Willis et al., 2001). СД и кандидоз настолько взаимосвязаны, что последний называют «парадиабетическим заболеванием», и нередко мочеполовой кандидоз способствует выявлению скрытого СД. При этом заболевании наибольшее значение придается гипергликемическому состоянию кожи и слизистых оболочек, глюкозурии, рассматриваемым как фоновые состояния для возникновения кандидоза благодаря гликофилии дрожжеподобных грибов.

Доказано, что в этиопатогенезе ВВК важным является состояние как самого макроорганизма, так и вирулентности гриба. Главный фактор вирулентности *Candida spp.* – генотипическая и фенотипическая нестабильность [4, 6, 8]. Переключения фенотипа происходят при изменении условий жизнедеятельности микроорганизма. В настоящее время существует представление о том, что грибы *Candida spp.* могут продуктивно изменяться и адаптироваться на генетическом уровне (К.А. Роджерс и соавт., 2000; В.А. Липова, 2001). Именно механизмы регуляции генов делают изменчивость одним из главных факторов их патогенности.

В определенных условиях, приводящих к нарушению гомеостаза организма (например гормональный дисбаланс), происходит сдвиг рН влагалищного содержимого в щелочную сторону, что, в свою очередь, способствует подавлению роста лактобацилл, разрыхлению поверхностных слоев многослойного плоского эпителия и развитию процесса колонизации *Candida spp.* Колонизация может быть как кратковременной, так и постоянной. Нарушение целостности покровного эпителия либо снижение функциональной активности неспецифических

факторов защиты (трансферрина, лактоферрина, лизоцима, церулоплазмина, белков острой фазы, маннозосвязывающего протеина), исчезновение конкурирующей микрофлоры, а главное – нарушение иммунных защитных факторов приводят к преодолению клеточной защиты и развитию заболевания [1].

В функционально полноценном эпителии и при нормальном микробиоценозе влагиалища клетки *Candida spp.* отторгаются вместе с клетками эпителия при физиологическом слущивании поверхностных слоев. На поверхности цилиндрического эпителия, клетки которого продуцируют вещества, препятствующие прилипанию клеток *Candida spp.*, адгезия гриба осуществляется значительно сложнее. Адгезия к вагинальным эпителиоцитам повышается при СД и беременности и наиболее высока при их сочетании.

Кроме того, одной из основных особенностей течения генитального кандидоза является нередкое сочетание кандиды-инфекции с бактериальной условно-патогенной флорой, обладающей высокой ферментативной активностью, что создает благоприятные условия для внедрения грибов в ткани.

Клиника

В настоящее время различают три клинические формы генитального кандидоза:

- кандидоносительство;
- острый урогенитальный кандидоз;
- хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз.

Наиболее современная классификация ВВК предложена Д.А. Eschenbach (таблица) [25].

У пациенток с сопутствующей патологией, в том числе и с СД, кандидоз гениталий нередко сочетается с кандидозом мочевой системы, сопровождающимся развитием таких клинических проявлений, как вульвит, кольпит, эндоцервицит, уретрит, цистит.

Согласно классификации Д.А. Eschenbach, наличие у пациентки СД подразумевает осложненный вариант течения ВВК, что объясняется следующими факторами: гормональным дисбалансом, гиперкалиемией, нарушением липидного обмена, ожирением, снижением функции гранулоцитов, гликолизом различных белков, тканевой гипоксией, расстройством системы гемостаза, иммунными нарушениями (в том числе аутоиммунными процессами), а также макро- и микрососудистыми осложнениями, такими как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, гангрена нижних конечностей и др. В связи с этим течение СД нередко осложняется присоединением различных инфекций, которые имеют свои особенности. При этом грибы в структуре возбудителей у пациенток с СД составляют 32,5% [9]. Это объясняется также и тем, что в условиях гиперкалиемии грибы активно используют глюкозу для своих метаболических процессов и усиленно размножаются, вызывая болезнь. В большинстве случаев возбудителем являются грибы *C. albicans*.



Таблица. Классификация вульвовагинального кандидоза

Показатель	Неосложненный ВВК*	Осложненный ВВК**
Степень тяжести	Легкая, среднетяжелая	Тяжелая
Частота	Низкий спорадический	Рецидивирующий
Микроорганизм	<i>C. albicans</i>	Не- <i>albicans</i> штаммы <i>Candida</i>
Макроорганизм		
• функция иммунной системы	Нормальная	Нарушенная***
• беременность	Отсутствует	Есть

* У пациентки должны быть все указанные признаки.

** Достаточно иметь любой из этих признаков.

*** СД, иммуносупрессия.

Диагностика

Для изучения микроэкологии влагалища необходима комплексная оценка результатов культуральной диагностики и микроскопии мазков вагинального отделяемого. Среди лабораторных методов предпочтительнее отдадут культуральной диагностике (посеву влагалищного отделяемого). Этот метод позволяет определить этиологию заболевания, видовую принадлежность и количество возбудителя. Культуральное исследование является методом выбора и при контроле эффективности лечения. Параллельно проводимая микроскопия мазка, окрашенного метиленовым синим, позволяет оценить сопутствующую грибам микрофлору (облигатные анаэробы или лактобактерии), от вида которой должен зависеть выбор рациональной этиотропной терапии. В микроскопических препаратах при кандидозе обнаруживаются псевдомицелий и бластоспоры грибов.

Кольпоскопический метод диагностики не является специфическим и не позволяет определить этиологию заболевания. Вместе с тем при кольпоскопии выявляются изменения эпителия, характерные для воспалительного процесса: йоднегативные участки, размер и количество которых зависят от степени выраженности заболевания. При кольпоскопическом исследовании представляется возможным также диагностировать субъективно бессимптомные формы кольпита. При расширенной кольпоскопии признаки кольпита после окраски раствором Люголя характеризуются мелкоточечными вкраплениями (в виде манной крупы), часто с выраженным сосудистым рисунком.

В последние годы в клинической практике с большим успехом применяют методы экспресс-диагностики, которые позволяют при помощи готовых тест-систем с благоприятными для роста грибов средами в минимальные сроки и с высокой точностью выявить наличие гриба в исследуемом материале. Использование экспресс-диагностик весьма перспективно, не требует больших затрат времени. Проведение таких анализов не сложно, однако требует определенных материальных расходов.

Таким образом, постановка диагноза ВВК должна базироваться в первую очередь на данных клинико-лабораторных методов исследования, среди которых приоритетными являются микробиологические методы [1].

Лечение

Выделение *Candida* в количестве более 1×10^2 КОЕ/мл при отсутствии клиники расценивают как бессимптомную колонизацию (кандидоносительство). Лечение при этом не назначают (10-25% населения является транзитным носителем *Candida* в полости рта, 65-80% – в кишечнике). Однако при наличии предрасполагающих факторов, таких как беременность, инвазивные вмешательства (медицинский аборт, диагностические выскабливания и т.д.), проведение иммуносупрессивной терапии, целесообразно назначение профилактического лечения с целью предотвращения перехода кандидоносительства в клинически выраженную форму заболевания. При лечении ВВК используют следующие основные противогрибковые препараты:

- полиенового ряда – нистатин, натамицин, леворин и др.;
- имидазолового ряда – кетоконазол, клотримазол, бутконазол, миконазол, омокконазол, эконазол и др.;
- триазолового ряда – итраконазол, флуконазол;
- другие препараты – повидон-йод, хлоргексидин, борная кислота и др.;
- комбинированные препараты – неомицин/нистатин/полимиксин В, тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон, метронидазол/миконазол и др.

Основные принципы терапии при остром (неосложненном) течении ВВК заключаются в применении препаратов (В.Н. Прилепская, 2006):

- локального действия в течение 6-7 сут;
- системного действия (флуконазол в дозе 150 мг однократно, итраконазол по 200 мг два раза в течение одного дня, кетоконазол в дозе 200 мг ежедневно в течение 5 сут).



Основополагающими принципами терапии хронического рецидивирующего ВВК (осложненного) является проведение антимикотической терапии, а также профилактическое лечение с целью предотвращения рецидивов заболевания. Осложненное течение ВВК, при котором данное заболевание носит хронический рецидивирующий характер, протекающий нередко на фоне СД, патологии щитовидной железы, хронических заболеваний, иммунодефицитных состояний, плохо поддается терапии и требует пролонгирования курса терапии препаратами как локального, так и системного действия. При этом применение системных антимикотиков (флуконазола) рекомендовано в качестве основного курса терапии, а затем с целью предотвращения рецидивов заболевания – как профилактический курс [1].

Преимущество местных антимикотических лекарственных средств заключается в том, что они практически не всасываются и поэтому безопасны, создают высокую концентрацию антимикотика на слизистой оболочке, обеспечивают быстрое уменьшение клинических симптомов. Однако при проведении местной терапии отмечаются определенные недостатки: неравномерное распределение препарата по поверхности слизистой оболочки, что создает условия для сохранения резервуаров инфекции, а следовательно, ее рецидивов; невозможность обеспечения системной элиминации кандидозной инфекции в других резервуарах (кишечник, ротовая полость), что также приводит к рецидивированию инфекции; неудобство использования, что снижает качество жизни пациенток. Перечисленные недостатки местных средств предопределяют актуальность системной терапии.

Преимущества системных антимикотиков являются распределение препарата во многие органы и ткани, а следовательно, воздействие на возбудителя в любой локализации, без погрешностей, возможных при местном лечении; удобство применения по сравнению с местными вагинальными формами [1].

Сегодня определенной проблемой в лечении ВВК является низкая комплаентность, поскольку только 30% женщин следуют назначениям врача. Согласно данным J.D. Sobel et al. (1998), при режиме дозирования 1 раз в сутки рекомендации врача выполняют 74-99% пациенток, 2 раза – 57-70%, 3 раза – 50-52% и 4 раза в сутки – 40-42% больных. Для повышения комплаентности были предприняты шаги к сокращению длительности применения антимикотиков при сохранении их клинической эффективности. При совершенствовании схем лечения с однократным применением антимикотика проблема состоит в том, чтобы обеспечить высокую степень эффективности и безопасности, присущую долговременным схемам терапии, что может быть решено за счет увеличения дозы [10].

Особого внимания требуют пациентки, у которых течение ВВК отягощено сопутствующими заболеваниями, а именно СД. Лечение кандидозной инфекции у таких женщин имеет определенные особенности [9]:

- при нарушении обменных процессов, осложнениях СД и наличии многочисленных сопутствующих заболеваний у большинства больных, особенно у лиц пожилого возраста, предпочтителен толерантный противогрибковый препарат, высокоэффективный и без токсических побочных действий;
- при длительном хроническом течении заболевания и вялотекущем процессе требуется применять длительную схему лечения в адекватных разовых и курсовых дозах;
- после проведения основного курса лечения женщина должна оставаться на диспансерном учете, при этом не следует исключать профилактические курсы лечения системными и местными антимикотиками.

И многочисленными научными исследованиями (С.А. Бурова, 1998; А. Penk, 1999; J.D. Sobel, 2000), и на практике доказано, что для лечения микозов у описанной категории пациенток, как, впрочем, и для всех больных кандидозом, оптимальным является системный противогрибковый препарат – флуконазол (Дифлазон). В исследовании Willis et al. (2001) установлено, что именно у больных СД флуконазол резко уменьшает продукцию фосфолипазы грибами *C. albicans*, тем самым сокращая адгезивную способность этих инфектантов.

С.А. Бурова [9] предлагает следующую схему лечения ВВК на фоне СД: при остром ВВК назначение флуконазола в дозе 200 мг через 1-2 дня в течение 8-12 сут; при хроническом – 200 мг через день в течение 14 сут. Однако необходимо помнить, что Дифлазон увеличивает период полувыведения из плазмы пероральных гипогликемических препаратов – производных сульфонилмочевины, в связи с чем возможна клинически выраженная гипогликемия.

В рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом исследовании еженедельный прием флуконазола (по 150 мг) в течение 6 мес после купирования рецидива двукратным применением препарата (по 150 мг) с интервалом в 72 ч приводил к уменьшению частоты рецидивов ВВК более чем на 90% по сравнению с 36% при назначении плацебо [11].

До появления системных триазолов для лечения рецидивов ВВК за рубежом активно использовали местный триазол – терконазол и системный имидазол – кетоконазол. Несмотря на эффективность, кетоконазол в настоящее время используется редко из-за риска гепатотоксичности и в связи с доступностью флуконазола [10]. Появившийся на фармацевтическом рынке в начале 90-х годов прошлого столетия флуконазол характеризуется высокой биодоступностью (94%) и длительным периодом полувыведения (около 33 ч), что позволяет назначать его однократно в дозе 150 мг. В этом случае концентрация Дифлазона, превышающая его максимальную подавляющую концентрацию для *Candida spp.*, достигается и содержится в слизистой влагалища и в секрете в течение 72-96 ч (Н. Mikamo et al., 1998). Всасывание Дифлазона не зависит от рН желудка и от приема пищи, а такие препараты, как циметидин



и антациды, не влияют на всасывание флуконазола. В отличие от других противогрибковых препаратов группы азолов, для Дифлазона характерна низкая степень связывания с протеинами плазмы крови (около 11%), поэтому его основное количество находится в свободном виде. Дифлазон хорошо проникает во все биологические жидкости организма, при этом его концентрация в тканях репродуктивной системы сопоставима с его содержанием в сыворотке крови. Флуконазол уникален среди известных антифунгальных агентов тем, что он выводится через почки преимущественно в неизмененном виде (69-90%) и только около 4% — с мочой как метаболит. В отличие от других антимикотических препаратов Дифлазон избирательно действует на клетку гриба, не оказывает влияния на метаболизм гормонов, не изменяет концентрацию стероидов в крови женщин, хорошо переносится, имеет очень низкий уровень побочных эффектов, широкий спектр антифунгальной активности и оптимальное соотношение цена/качество.

Подобно производным азола для местного применения, флуконазол с 1995 г. является безрецептурным препаратом в Великобритании, а с 2005 г. — в России. Следует отметить, что ни кетоконазол, ни итраконазол в настоящее время не получили одобрения Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве препаратов для лечения ВВК из-за возможно большего числа потенциальных лекарственных взаимодействий и токсичности [10].

Отдельного внимания заслуживают вопросы повышения устойчивости *Candida spp.* к антифунгальным препаратам, что прослеживается во всем мире. В выполненных в разных странах исследованиях не было обнаружено резистентности у выделенных *C. albicans* к флуконазолу, либо она определялась у небольшого количества (2,1-3,6%) выделенных из вагинального содержимого штаммов. В России А.С. Анкирской и соавт. [12] была исследована динамика видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища 2828 женщин с ВВК, в период с 1997 по 2003 г. Доминирующим видом являлся *C. albicans* (83,7-86%). Авторы пришли к выводу, что общее число нечувствительных штаммов (устойчивых и с дозозависимой чувствительностью) увеличилось. В то же время 80,4-92,9% штаммов *C. albicans* и 80-100% штаммов *C. parapsilosis* и *C. kefyr* были чувствительны к имидазолам (миконазолу, кетоконазолу) и триазолам (флуконазолу, итраконазолу). К флуконазолу были чувствительны 76% штаммов *C. glabrata*, а к итраконазолу — только 24%. Большинство штаммов «проблемных» видов грибов имели дозозависимую чувствительность к антимикотикам, которую можно преодолеть увеличением курсовой дозы препарата.

Аналогичные данные получены в многоцентровом исследовании в США, где у большинства обследованных пациенток (90-95%) со спорадическим неосложненным ВВК основной причиной инфекции являлся чувствительный к азолам вид *C. albicans* (J.D. Sobel et al., 1998).

Таким образом, течение ВВК у больных СД имеет определенные особенности, что требует комплексной терапии, более длительных курсов лечения и применения эффективного нетоксичного антимикотика с последующим диспансерным наблюдением. Назначение Дифлазона как этиотропного противогрибкового средства пациенткам с СД показало его высокую эффективность и низкий процент побочных действий, что еще раз подтвердило превосходство флуконазола перед другими препаратами при лечении кандидоза у пациенток данной категории [9].

Литература

1. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз — современные пути решения проблемы // Трудный пациент. — 2006. — № 9.
2. Европейські стандарти діагностики та лікування захворювань, що передаються статевим шляхом. — М.: Мед. літ., 2004. — 264 с.
3. Коновалова Т.С., Степаненко В.І. Кандидозний вульвовагініт: сучасний погляд на проблему // Український журнал дерматології та венерології. — № 3. — 2005. — С. 219-221.
4. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты. Лабораторная диагностика, клиника и лечение. — М.: Триада, 2000. — 471 с.
5. Леуш С.С., Рошина Г.Ф., Полтавцева О.Ф. Особенности клинического течения и лечения различных форм урогенитального кандидоза // Український журнал дерматології, венерології, косметології. — 2003. — № 2 (9). — С. 72-75.
6. Сольський С.Я., Осипова Л.С., Сольська Т.В. Клінічний досвід застосування мікосисту та гропрінозину у хворих з хронічними кандидозними вульвовагінітами // Мистецтво лікування. — 2005. — № 5. — С. 96-99.
7. Кисина В.И., Степанова Ж.В. и др. Клинические особенности первичного и рецидивирующего урогенитального кандидоза у женщин и эффективность фторкана в зависимости от видового состава *Candida* // Вестник дерматологии и венерологии. — 2002. — № 2. — С. 61-63.
8. Безрученко И.А. Патогенные дрожжеподобные микроорганизмы. Унифицированные методы лабораторной диагностики урогенитальных кандидозов // Дерматология та венерология. — 2001. — № 2 (12). — С. 32-36.
9. Бурова С.А. Системный и локализованный кандидоз у больных сахарным диабетом // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11. — № 17.
10. Михайлов А.В., Решетько А.В., Луцевич К.А. Фармакотерапия вульвовагинального кандидоза // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2007. — Т. 9. — № 1. — С. 34-47.
11. Sobel J.D., Wiesenfeld H.C., Martens M. et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis // N. Eng. J. Med. 2004; 351: 876-83.
12. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Фурсова С.А., Миронова Т.Г., Королева Т.Е. Мониторинг видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2006. — Т. 8. — № 1.

Маргарита Чайкина

Дифлазон

флуконазол
капсулы 50,100,150 мг



Для меня

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

**Терапия выбора для
лечения всех
кандидозных
инфекций**



Азитромицин — перспективный макролид в терапии токсоплазмоза

Согласно результатам исследования «Европейский контроль по использованию антибактериальных препаратов» (European Surveillance of Antimicrobial Consumption), проведенного в 2001-2002 гг., в большинстве стран Европы макролиды занимают второе место среди антибиотиков, применяемых в амбулаторной практике, уступая только пенициллинам. При этом в первую пятерку наиболее востребованных в мире антимикробных препаратов входит азитромицин [5].

Первым из макролидов, который успешно применялся для лечения токсоплазмоза у беременных, был спирамицин (Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов, 2007). Сегодня перспективными в плане лечения данной инфекции считаются новые макролиды, обладающие длительным периодом полувыведения. Они могут создавать высокие концентрации в тканях мозга и аккумулироваться в фагоцитах. Одним из наиболее эффективных представителей макролидов нового поколения является азитромицин (АзитроГексал). Особенности фармакокинетики и профиль безопасности этого препарата позволяют использовать его в качестве средства выбора при лечении токсоплазмоза беременных и новорожденных. В то же время он неэффективен в случае инфицирования плода *T. gondii* и при токсоплазмозном энцефалите [2].

Азитромицин — полусинтетический антибиотик из группы 15-членных макролидов или азалидов. Такая химическая структура обуславливает его улучшенную фармакокинетику, прежде всего значительно повышенную кислотоустойчивость, лучшее всасывание из желудочно-кишечного тракта и более надежную биодоступность. Особенности азитромицина, отличающими его от других макролидов, являются очень длительный период полувыведения (при применении однократной дозы — 11-24 ч, нескольких доз — 2-4 дня) и способность создавать более высокие концентрации в тканях. Препарат активно захватывается фагоцитами и доставляется в очаги инфекционного воспаления, где его концентрация на 24-36% выше, чем в здоровых тканях. Максимальное накопление азитромицина (кроме легочной ткани и слизистой) отмечается в органах женской репродуктивной системы [1].

Азитромицин превосходит другие макролиды и по способности накапливаться внутриклеточно. Проникая внутрь клеток, он создает в них высокие концентрации, что обуславливает его эффективность при

лечении инфекций, вызванных внутриклеточно расположенными возбудителями, в том числе и токсоплазмами. Помимо этого, препарат проникает внутрь макрофагов, полиморфноядерных гранулоцитов, в больших количествах концентрируется в фагоцитах и фибробластах, вместе с ними транспортируется в очаг инфекции, накапливаясь там в большом количестве.

Азитромицин относится к тканевым антибиотикам, поскольку его уровень в плазме крови значительно ниже, чем в тканях организма. Связывание препарата с белками плазмы зависит от его концентрации в крови и колеблется от 7 до 50%. Незначительная связь с белками плазмы обуславливает его более высокую концентрацию в очаге инфекции и повышает эффективность лечения. Благодаря высокой липофильности, азитромицин хорошо распределяется по организму, достигая в тканях урогенитального тракта уровня, намного превышающего минимальные подавляющие концентрации для *T. gondii*. Внутриклеточный уровень препарата в 10-100 раз превышает таковой в плазме крови [5].

Преимущество азитромицина перед остальными макролидами в ходе терапии токсоплазмоза, а также в сравнении с большинством антибиотиков других групп, заключается в однократном приеме в сутки и коротком курсе лечения, что весьма удобно. А это в свою очередь повышает аккуратность выполнения терапевтических рекомендаций пациентками. К предпочтениям азитромицина также относятся его высокая безопасность и хорошая переносимость.

Азитромицин практически не влияет на активность цитохрома P₄₅₀ и, следовательно, не воздействует на метаболизм других лекарственных препаратов, осуществляющийся через эту ферментативную систему, а также не имеет нежелательных лекарственных взаимодействий. Напомним, что по степени угнетения цитохрома P₄₅₀ макролиды располагаются в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин. Таким образом, в отношении лекарственных взаимодействий азитромицин более безопасен, чем большинство других макролидов.

АзитроГексал выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 250 и 500 мг. Обычно азитромицин рекомендуется принимать перед едой, так как под влиянием пищи его биодоступность, по некоторым данным, может снижаться. Однако в ряде исследований доказано, что пища не влияет на биодоступность



азитромицина, если его принимать в таблетках по 250 мг [5]. Таким образом, таблетки азитромицина (АзитроГексала) можно принимать независимо от приема пищи, что еще в большей степени облегчает его применение.

В настоящее время в медицинской практике приняты следующие общие показания к лечению токсоплазмоза (В.В. Васильев, 2001):

- все формы острой инфекции – с целью профилактики формирования манифестной формы хронического токсоплазмоза (у иммунокомпетентных пациенток), паразитарного сепсиса (у больных со СПИДом) и развития врожденного токсоплазмоза (у беременных);
- хронический токсоплазмоз в период обострения – с целью ликвидации реакции гиперчувствительности замедленного типа и переключения иммунного ответа на Т-хелперы 1-го типа (Th1);
- хронический токсоплазмоз в период ремиссии – при наличии хориоретинита (противорецидивное лечение), при невынашивании беременности, бесплодии.

Общая терапевтическая доза азитромицина (АзитроГексала) составляет 1500 мг, которую следует принимать по схеме: 500 мг 1 раз в день в течение 3 сут или 500 мг как разовую дозу в первый день лечения и по 250 мг 1 раз в сутки в последующие 4 дня. В ряде случаев азитромицин (АзитроГексал) может быть назначен в дозе 1,2-1,5 г/сут [3].

Зарубежными специалистами проведены многочисленные исследования, посвященные применению азитромицина в терапии токсоплазмоза. В одном из первых испытаний *in vivo* [7] этот антибиотик вводили мышам с острым токсоплазмозом в дозе 100-300 мг/кг/сут в течение 10 сут. Было доказано, что терапевтическая доза препарата для животных – 250 мг/кг/сут, профилактическая – 200 мг/кг/сут. Полученные результаты (эффективность терапии составила 100%) позволили авторам сделать вывод, что азитромицин является высокоэффективным средством для профилактики *T. gondii*-инфекции и для лечения острого токсоплазмоза не только у животных, но и у людей.

В другом исследовании [6] было продемонстрировано успешное лечение пациентов с церебральным токсоплазмозом азитромицином *per os* в ударной дозе 1500 мг, а затем по 1000 мг/сут в течение 6 нед.

По данным Национального института здоровья (National Institutes of Health) и Американского общества инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America), азитромицин эффективен в лечении токсоплазмоза в дозе 900-1200 мг/сут в комбинации с пириметамином и лейковорином [8, 10].

Согласно рекомендациям большинства зарубежных клиницистов [9], азитромицин является альтернативным препаратом лечения токсоплазмоза, и его назначают

иммунокомпетентным пациентам и больным с аллергией к препаратам базовой линии терапии токсоплазмоза. Терапевтическая доза составляет 500 мг/сут *per os*, длительность терапии 6 нед. При токсоплазмозном энцефалите у больных со СПИДом азитромицин применяют перорально по 1200-1500 мг/сут в течение 3-6 нед [9].

Следует отметить, что азитромицин обладает постантибиотическим эффектом – стойким подавлением роста бактерий по окончании воздействия на них. Во время фазы постантибиотического действия *T. gondii* становится более чувствительной к повреждающему действию лейкоцитов. Кроме того, азитромицину свойствен наиболее длительный период полувыведения среди макролидов, что, наряду с высокой тканевой концентрацией, позволяет применять его короткими курсами (3-5 сут). При этом обеспечивается длительное (в течение 10-14 сут) персистирование препарата в очаге инфекции, соответствующее 10-14-дневным курсам лечения другими макролидами. Уровни антибиотика в тканях, превышающие минимально подавляющие концентрации для чувствительных микроорганизмов, сохраняются еще в течение 7 сут и более по окончании приема препарата.

В фармакокинетическом профиле пероральной формы азитромицина фиксируется повторный пик повышения концентрации в крови, что связано с поступлением в кишечник вместе с желчью ранее депонированного в желчном пузыре макролида с его повторным всасыванием. Этот феномен сохраняет концентрацию препарата в крови и пролонгирует действие антибиотика [4].

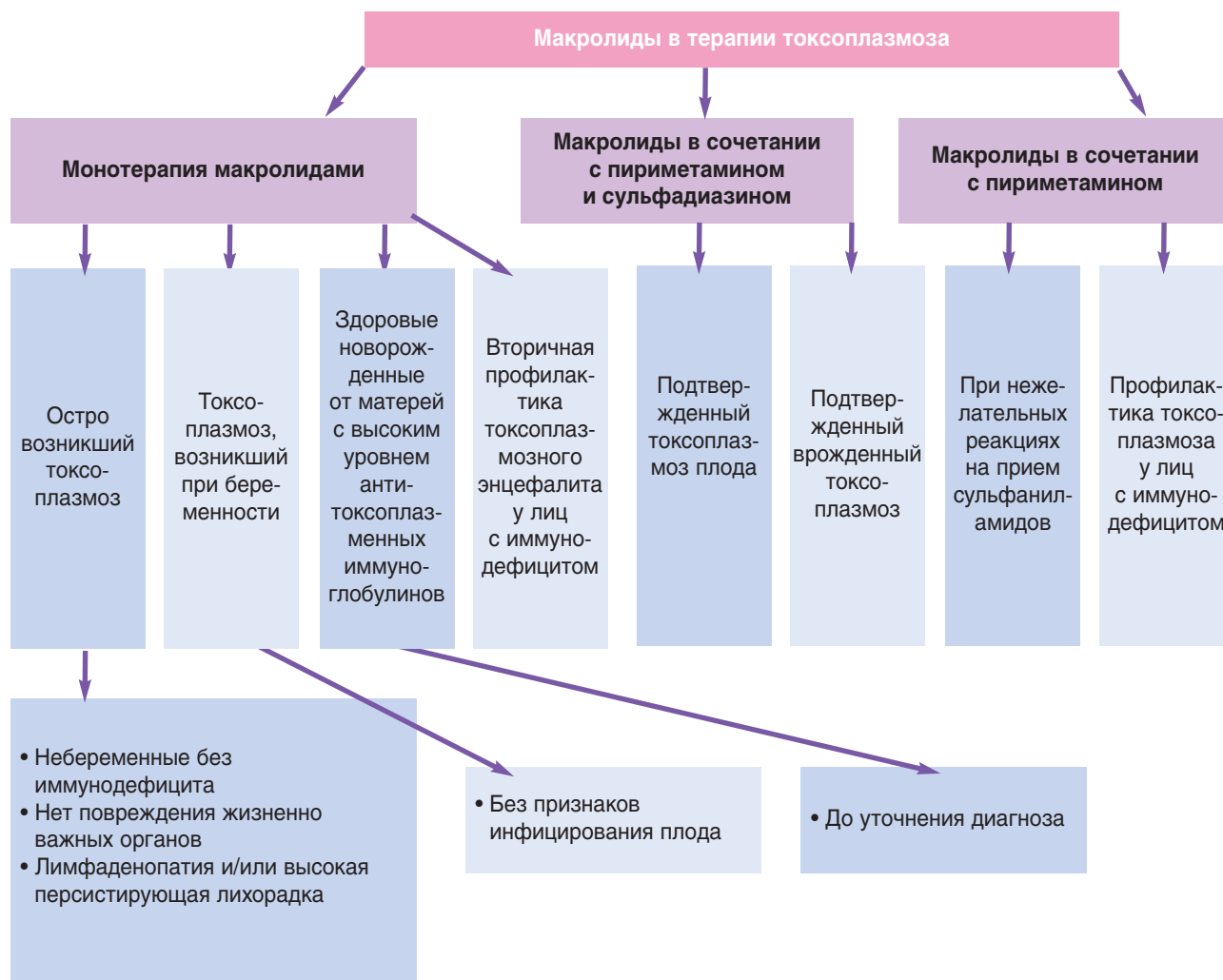
Кроме того, весьма важное значение имеют неантибактериальные эффекты азитромицина – иммуотропный, противовоспалительный, секретолитический, которые в настоящее время учитываются при лечении пациентов с хроническими инфекциями (Е.А. Ушкалова, 2005).

Безопасность лечения азитромицином зависит от частоты развития и степени выраженности нежелательных реакций. Их частота при приеме препарата составляет около 4-5%, при этом они обычно не бывают тяжелыми и редко требуют отмены антибиотика. Следует отметить, что среди макролидов азитромицин обладает наименьшей гепатотоксичностью [4].

Учитывая то, что в отношении *T. gondii* эффект макролидных антибиотиков (в том числе и азитромицина) является скорее протозоастатическим, чем протозоцидным, при большинстве тяжелых форм токсоплазмоза (особенно при энцефалите и у больных СПИДом) их следует применять в сочетании с пириметамином и/или сульфадиазином (Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов, 2007). Рекомендации по применению макролидов при токсоплазмозе представлены на схеме.



Схема. Рекомендации по применению макролидов при токсоплазмозе (H.R. Chang, J.C. Pechere, 1995)



Таким образом, несмотря на длительный опыт (более 20 лет) использования азитромицина, сегодня открываются новые пути его применения в лечении различного рода инфекций, а именно токсоплазмоза. Такая тенденция обусловлена прежде всего высокой клинической эффективностью препарата против внутриклеточных возбудителей, его безопасностью и целым рядом неантибактериальных эффектов, что, несомненно, расширяет возможности его использования. Следовательно, азитромицин продолжает оставаться уникальным препаратом терапии целого ряда инфекционных заболеваний, особенно урогенитальных инфекций.

Литература

1. Вахонцева О.Б. Опыт применения азитромицина в урологической практике // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. – № 28.
2. Гучев И.А., Гришина Н.А. Место макролидов в современной клинической практике // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8. – № 1.
3. Данилов Д.Е., Иванова М.А., Карпова Н.И. Токсоплазмоз // Українська медична газета. – 2007. – № 12-13.

4. Прохорович Е.А. Азитромицин. От клинической фармакологии к клинической практике // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. – № 7.

5. Сарыгина О.Д. Азитромицин в лечении внебольничных пневмоний // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. – № 18.

6. E.W. Godofsky. Treatment of Presumed Cerebral Toxoplasmosis with Azithromycin // The New England Journal of Medicine. – Volume 330: 575-576, February 24, 1994. N. 8.

7. Kenan De erli, Ali A. Kilimcio lu, Ozgur Kurt, A. Taylan. Efficacy of azithromycin in a murine toxoplasmosis model, employing a *Toxoplasma gondii* strain // Acta Tropica. – Volume 88, Issue 1, September 2003, P. 45-50.

8. Saba J., Morlat P., Raffi F. et al. Pyrimethamine plus azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1993; 12: 853-6.

9. Singh D. Toxoplasmosis. eMedicine Specialties. – Dec. 20, 2007.

10. Jacobson J.M., Hafner R., Remington J. et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. AIDS 2001; 15: 583-9.

Ирина Зарецкая

АзитроГексал

(азитроміцин)

Сила простоти

№ UA/4764/01/01 от 20.07.2006 до 20.07.2011; № UA/4764/01/02 от 20.07.2006 до 20.07.2011

Таб. 250 мг №6 • Таб. 500 мг №3

- ✓ Найзручніший у використанні антибіотик
- ✓ Доведена ефективність коротких курсів лікування захворювань, що передаються статевим шляхом

 **SANDOZ**





Местная терапия Овестином® постменопаузальной вагинальной атрофии

P.M. Kicovic, Пиза, Италия; J. Cortesprieto, Мадрид, Испания; S. Milojevic, Белград, Сербия;
A.A. Haspels, Утрехт, Нидерланды; A. Aljinovic, Берн, Швейцария*

Эстрогенный дефицит — установленная и доказанная многочисленными исследованиями причина развития урогенитальных расстройств у женщин в климактерии [3-6]. Даже на фоне физиологического течения у подавляющего большинства женщин в постменопаузе развиваются так называемые атрофические и дистрофические процессы в различных гистоструктурах урогенитального тракта.

Атрофические изменения слизистой влагалища — наиболее ранний и распространенный вид гинекологической патологии у пациенток в возрасте 55-60 лет [2]. Клиническими симптомами атрофического вагинита являются зуд, жжение и сухость во влагалище, диспареуния, рецидивирующие вагинальные выделения, контактные кровянистые выделения. Данная симптоматика существенно снижает качество жизни женщин переходного возраста, поэтому ранняя диагностика и адекватная терапия процесса являются актуальной задачей современной медицины.

В настоящее время с целью профилактики и лечения урогенитальных расстройств широко применяется заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Эффективность терапии урогенитальных расстройств тем выше, чем раньше она начата. Раннее назначение ЗГТ при урогенитальных расстройствах является профилактикой развития тяжелых форм [2]. Местное применение эстрогенов в виде эстриола (Овестин®) считается оптимальным в лечении атрофических изменений в структурах урогенитального тракта за счет улучшения кровоснабжения влагалищной стенки, восстановления пролиферативных процессов во влагалище, что выражается в увеличении значения зрелости влагалищного эпителия, уменьшении уровня pH до показателей, свойственных женщинам с нормоценозом. Эффект эстрогенов, вводимых местно, достигается двумя способами: локальной диффузией и вагинальной абсорбцией. Кроме того, вагинальное введение эстриолсодержащих препаратов является одним из самых безопасных методов терапии [1].

Вашему вниманию предоставляется исследование зарубежных авторов, подтверждающее высокую эффективность и высокий профиль безопасности оригинального препарата Овестин® (эстриол) в минимально эффективной дозе, достаточной для оказания терапевтического эффекта (0,5 мг) на фоне отсутствия системного действия и пролиферации эндометрия.

Цель многоцентрового исследования состояла в изучении клинических, эндокринологических аспектов и безопасности лечения постменопаузальной вагинальной атрофии с помощью интравагинального применения эстриола.

Материалы и методы исследования

В исследование входили 74 женщины постменопаузального периода, а также те, кому была выполнена овариоэктомия; в возрасте 44-82 лет. У всех у них имелись признаки вагинальной атрофии с соответствующим симптомокомплексом жалоб (зуд, выделения, сухость во влагалище, диспареуния). Менопауза у испытуемых наступила за 3-36 лет (в среднем за 10,8 года) до начала нашего исследования. Ни одна из пациенток до этого не получала ЗГТ вообще или не принимала гормональные препараты в течение последних двух лет. Все участницы были разделены на три группы: А, В, С.

Женщины группы А (n=23) получали эстриол в дозе 1 мг/сут (1 г вагинального крема Овестин®) в течение 3 нед. Пациентки группы В (n=30) принимали эстриол по 0,5 мг/сут (0,5 г крема Овестин®) также в течение 3 нед. Участницы группы С (n=21) получала терапию эстриолом в дозе 0,5 мг/сут (1 вагинальный суппозиторий Овестин®) в течение 2 нед.

На протяжении последующих 4-16 нед 10 пациенток из групп А и В дважды в неделю принимали поддерживающую дозу эстриола 0,5-1 мг.

В ходе исследования были изучены следующие параметры.

Вагинальная цитология

Взятие вагинальных мазков производили с помощью одноразового деревянного шпателя движением сверху вниз по обеим боковым поверхностям стенок влагалища. После фиксации мазки были окрашены по методу Папаниколау. Полученные результаты давали возможность оценить степень зрелости клеток слизистой влагалища — индекс созревания (ИС). При этом делалась поправка на коэффициент в зависимости от типа клеток: 0 — для парабазальных клеток, 0,5 — для промежуточных, 1 — для поверхностных. Общая полученная цифра после расчета и составляет ИС [8].

При этом у пациенток не было выявлено вагинальной инфекции.

Шеечная слизь

Влияние гормональной терапии на шеечную слизь изучали путем оценки выраженности феномена «папоротника» (арборизации) и по степени кристаллизации слизи. Феномен «папоротника» имел значения 0; 2 или 3. Кристаллизацию слизи определяли сразу же после получения образца и измеряли в сантиметрах.

Уровни гормонов в плазме крови

У 32 пациенток (у 17 — из группы А, у 10 — из группы В, у 5 — из группы С) изучали влияние проводимой терапии на уровни гормонов в крови: эстрогена, эстрадиола, эстриола,

* Maturitas, 2 (1980): 275-282



Таблица. Значения феномена арборизации и кристаллизации слизи

Группы	Показатели	До лечения	Недели				
			3-я	5-я	8-я	12-я	16-я
А	ФА	0	1,4	1,3	1,5	1,9	1,4
	КС	0,2	3,1	2,8	3,6	3,3	2,8
В	ФА	0	1,2	1,1	1,1	-	-
	КС	0	1,9	1,7	1,8	-	-
С	ФА	0	1,0*	0,9	0,8	0,7	0,8
	КС	0	2,1*	1,3	0,9	0,6	0,7

* После 2-й недели терапии; ФА – феномен арборизации; КС – кристаллизация слизи.

фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина (ПЛ), а также определяли активность глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Содержание неконъюгированного (свободного) эстриола измеряли путем радиоиммунного анализа, согласно K. Rotti et al. [9], с применением реагентов, предусмотренных Medical Systems. Для ферментативного гидролиза использовали β -глюкуронидазу, полученную от Helix pomatia. Уровни эстрогена, эстрадиола, ФСГ, ЛГ и ПЛ оценивали с помощью тест-наборов, полученных от Medical Systems.

Активность ГСПГ, которая выражалась в микрограммах связанного тестостерона, содержащегося в 100 мл плазмы крови, определяли по методике В.Т. Rudd et al. [10]. Образцы крови отбирали до начала терапии и спустя 1; 2; 3; 4; и 6 ч после первого дня терапии (у пациенток всех трех групп), а также на 21-й (в группах А и В) и 15-й день (группа С). Образцы, полученные в период с 15-го по 21-й день терапии, были взяты перед приемом препарата, то есть через 12 ч после последнего его применения.

Клинические и кольпоскопические исследования

У каждой пациентки подробно изучали анамнез болезни, проводили комплексное физикальное и гинекологическое обследования, при этом уточняли длительность периода аменореи и тщательно детализировали жалобы женщины. Кроме того, проводили оценку слизистой шейки матки и влагалища: цвет (бледность), наличие или отсутствие петехий, эластичность, рыхлость и ранимость.

Биопсия эндометрия

Биоптаты получали с помощью кюретажа у 16 пациенток из группы А перед началом и после 3 нед терапии, а также у 8 лиц на 16-й неделе исследования. Полученные образцы оценивали с помощью гистоскопии.

Рутинный лабораторный скрининг

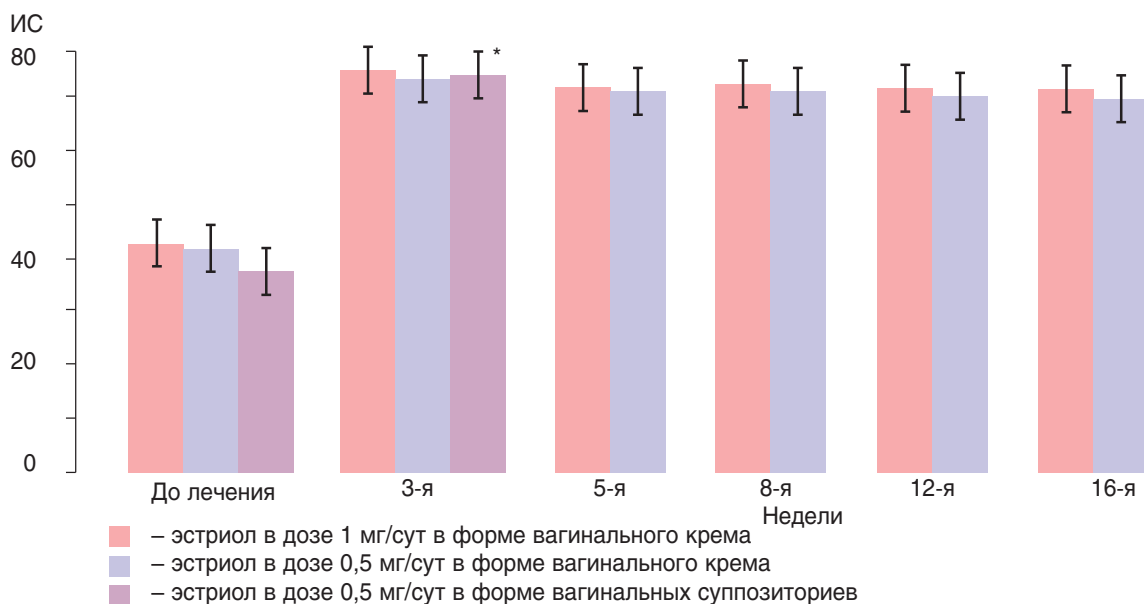
Лабораторный скрининг проводили у 10 женщин группы А до лечения и спустя 16 нед. Определяли содержание общего белка, фибриногена, глюкозы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего билирубина, мочевины, уровни липидов, холестерина, триглицеридов.

Результаты исследования

Как видно из рис. 1, данные исследований влагалищных мазков свидетельствуют об изменении вагинального эпителия на фоне лечения Овестином®: от атрофии (перед началом лечения) до состояния слизистой влагалища, характерной для женщин фертильного возраста в середине менструального цикла. Этот результат сохранялся в течение курса поддерживающей терапии.

В таблице представлены данные, свидетельствующие о том, что у пациенток всех групп проводимая терапия незначительно ослабляла феномен арборизации и кристаллизацию слизи.

На рис. 2 и 3 представлена динамика изменения уровней гормонов (\pm СО) у пациенток групп А и В соответственно на 1-е и 21-е сутки исследования. Наблюдалось



* Результаты на 2-й неделе терапии.

Рис. 1. ИС эпителия слизистой влагалища, \pm стандартное отклонение (СО)

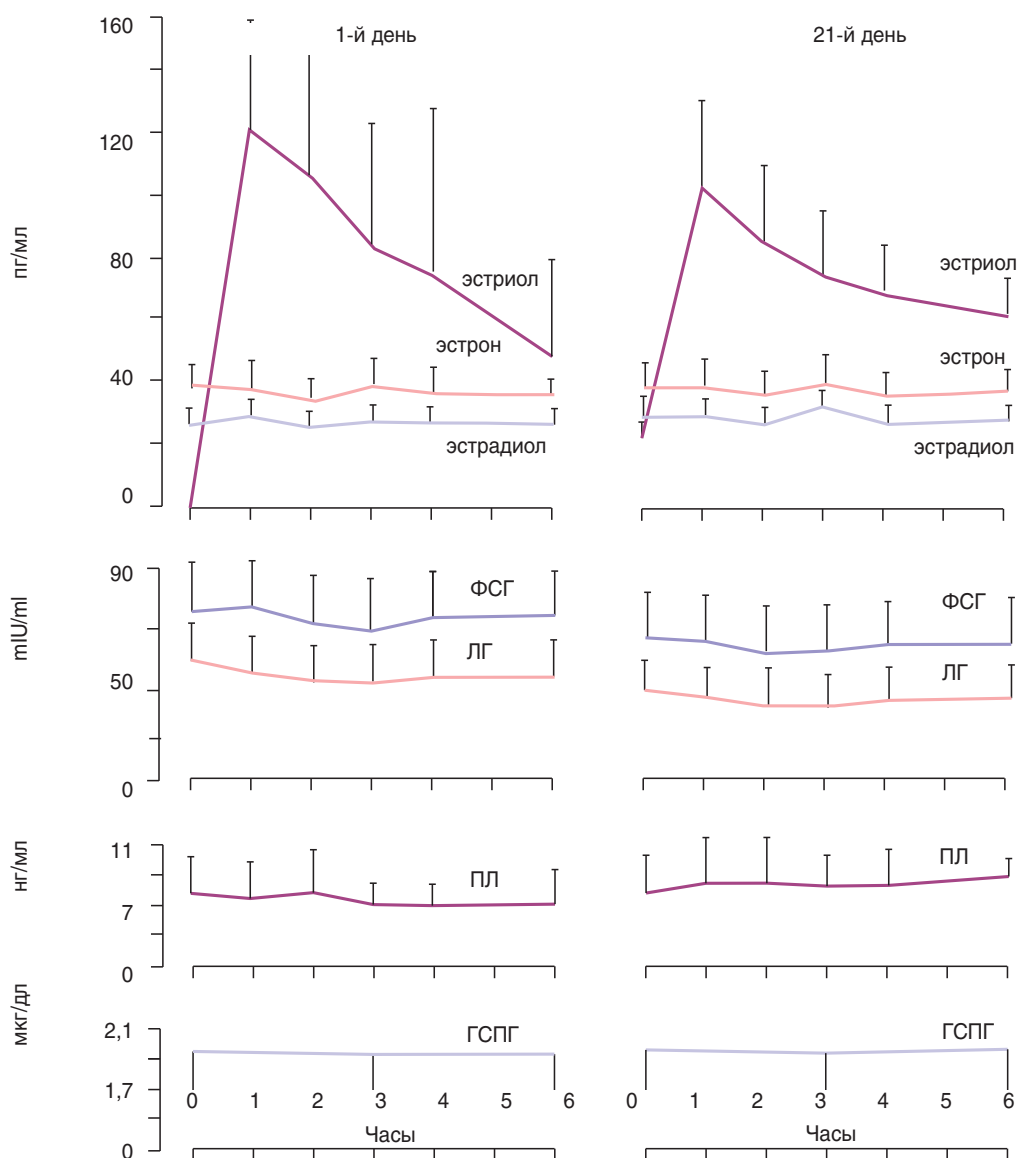


Рис. 2. Уровни (\pm СО) эстрогена, эстрадиола, эстриола, ФСГ, ЛГ, ПЛ, ГСПГ в плазме крови после применения вагинального крема, содержащего 1 мг эстриола

резкое повышение в первые сутки концентрации неконъюгированного эстриола (до этого его уровень составлял <12 пг/мл и фактически не определялся) до пикового значения 123,6 и 110,8 пг/мл в течение первого часа в группах А и В соответственно. Далее в течение 5 ч следовал постепенный спад его концентрации.

На 21-е сутки уровень эстриола в 0 ч (т.е. около 12 ч после последнего применения препарата) составлял приблизительно 26 пг/мл, повышаясь к пиковым значениям в 104,9 и 95 пг/мл в первый час в группах А и В соответственно. Сходную динамику спада концентрации эстриола, наблюдавшуюся в первый день терапии, регистрировали и в течение последующих 5 ч на 21-е сутки.

Уровни эстрогена и эстрадиола в плазме крови на 1-е и 21-е сутки в группах, проходивших курс лечения, не изменялись.

Максимальное снижение уровней ФСГ и ЛГ наблюдалось в группе А в первые сутки и составило соответственно 7,8 (4-й час) и 12,5 mIU/ml (3-й час).

Однако базальный уровень ФСГ и ЛГ в плазме крови на 21-е сутки был соответственно на 11,8 и 18,5% ниже, чем в первый день. Эти эффекты были менее выражены в группе В. В целом, гонадотропин-супрессивный эффект был невыраженным и клинически не значимым.

Уровень ПЛ и активность ГСПГ в плазме крови не изменились ни в одной группе.

Концентрация исследуемых гормонов крови (\pm СО) для группы С представлена на рис. 4. Прием Овестина® в вагинальных суппозиториях приводил к повышению уровня неконъюгированного эстриола в плазме крови (от <12 пг/мл, что фактически не определяется лабораторно) до пиковых значений – 92,6 пг/мл в 1-е сутки и с 30,8 пг/мл до 92,8 пг/мл на 15-й день терапии. Оба пика были максимальными на втором часу, а затем начинали постепенно снижаться.

Концентрации эстрогена и эстрадиола в крови оставались без изменений, тогда как гонадотропин-супрессивные эффекты были незначительными. Содержание ПЛ спонтанно колебалось. Активность ГСПГ в данной группе не определялась.

Клиническое и кольпоскопическое исследования показали очень хорошую эффективность проведенной терапии у пациенток всех трех групп, независимо от их жалоб. Результат проявлялся спустя 2-3 нед после начала терапии: исчезали бледность, петехии, рыхлость и ранимость слизистой влагалища и диспареуния, восстанавливалась нормальная слизистая влагалища. Применение эстриола в дозе 0,5 мг/сут по

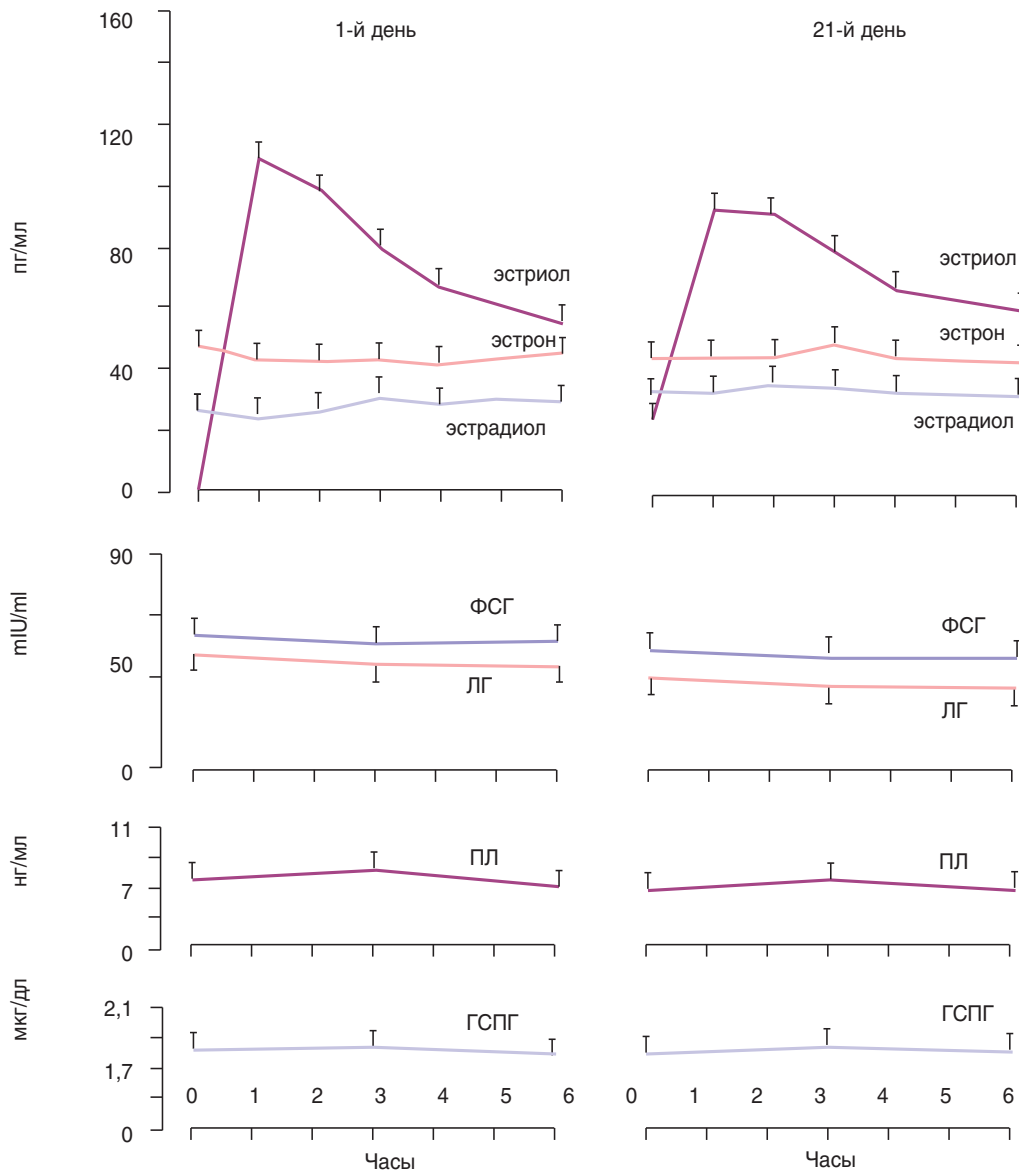


Рис. 3. Уровни (\pm СО) эстриона, эстрадиола, эстриола, ФСГ, ЛГ, ПЛ, ГСПГ в плазме крови после применения вагинального крема, содержащего 0,5 мг эстриола

эффективности не уступало 1 мг/сут, и не было выявлено никаких различий в эффективности и приемлемости между вагинальным кремом и суппозиториями. Поддерживающих доз препарата (2 раза в неделю) было достаточно, чтобы продлить начальный терапевтический эффект эстриола. Побочных эффектов зарегистрировано не было.

В результате биопсии, проведенной у 16 пациенток группы А перед началом и через 3 нед после лечения, а также у 8 женщин на 16-й неделе, выявлено у всех без исключения атрофию эндометрия. Данные рутинного лабораторного скрининга, выполненного перед началом лечения и на 16-й неделе у 10 пациенток группы А, свидетельствуют об отсутствии клинически значимых изменений.

Обсуждение

В последние годы препараты, содержащие эстрогены, широко применяются в лечении постменопаузальной вагинальной атрофии и связанных с ней жалоб. Серьезным недостатком такой терапии являются побочные эффекты — пролиферация эндометрия, мастодиния и др. Все они обусловлены выраженным повышением в крови уровней эстриона и эстрадиола.

Наше исследование четко продемонстрировало эффективную, доступную и лишенную побочных эффектов терапию вагинальной атрофии вагинальным кремом и/или суппозиториями, содержащими даже такие низкие дозы эстриола как 0,5 мг. Очень хороший клинический эффект, проявляющийся отчетливыми изменениями вагинальной слизи, отсутствием какой-либо пролиферации эндометрия в результате ежедневной терапии в течение 3 нед и поддерживающей терапии в течение 16 нед (даже при применении эстриола в дозе 1 мг/сут) характеризует данный метод как весьма привлекательный для использования в клинической практике. Полученные нами результаты подтверждают выводы ранее проведенных исследований С. Lauritzen [7], вследствие которых было установлено, что оптимальной суточной дозой является 1 мг эстриола. В то же время, согласно нашим данным, 0,5 мг эстриола является достаточной дозой для получения терапевтического эффекта.

Что же касается скорости всасывания эстриола со слизистой влагалища у пациенток постменопаузального периода, то проведенное нами исследование подтверждает результаты последней в этом направлении работы I. Schiff et al. [11]. Быстрое повышение уровня циркулирующего в крови несвязанного эстриола обусловлено

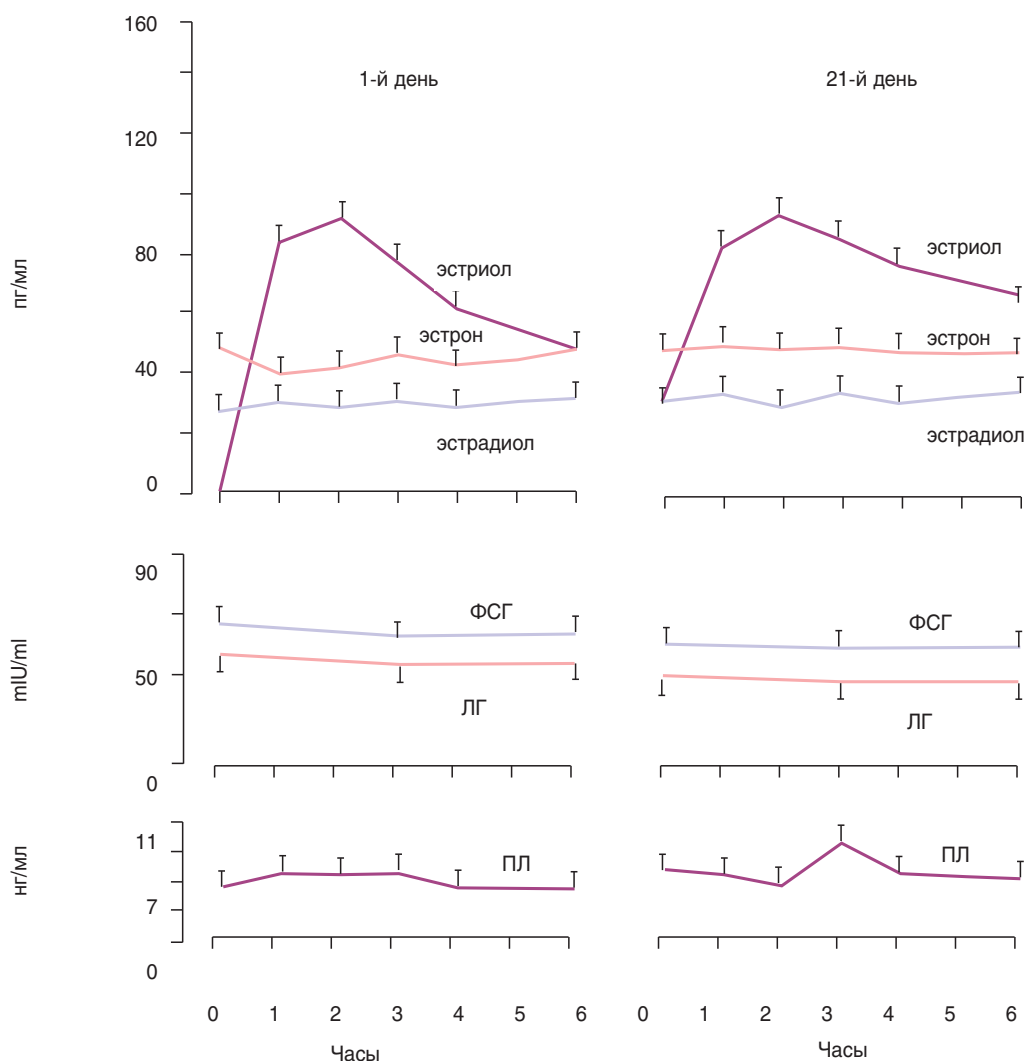


Рис. 4. Уровни (\pm СО) эстрона, эстрадиола, эстриола, ФСГ, ЛГ, ПЛ в плазме крови после применения вагинальных суппозиториев, содержащих 0,5 мг эстриола

интравагинальным введением крема или суппозитория. При этом изменение уровня эстриола, обусловленное дозой препарата и его способом введения, было незначительным. Вместе с тем у исследуемых всех трех групп наблюдались выраженные индивидуальные различия в скорости абсорбции эстриола. Уровни эстрона, эстрадиола, ПЛ и ГСПГ в течение проведенного курса терапии не изменялись. Несмотря на то что выраженность гонадотропин-подавляющих эффектов зависела от дозы препарата, она не была клинически значима. При этом влияние терапии на уровень ЛГ было более существенным, чем на ФСГ.

И наконец, в рутинных лабораторных исследованиях не выявлено каких-либо клинически значимых изменений к концу курса лечения – на 16-й неделе.

Таким образом, ввиду возрастающего спроса на рациональную терапию длительно существующей эстрогенной недостаточности на вагинальном уровне и с учетом сообщений о случаях стимуляции эндометрия, препаратами выбора для местной терапии данной патологии являются вагинальные кремы и суппозитории, содержащие дозу эстриола, минимально достаточную для оказания терапевтического эффекта (0,5 мг) на фоне отсутствия системного действия и пролиферации эндометрия. Данный метод лечения вагинальной атрофии является перспективным, безопасным и эффективным.

Литература

1. Ромашенко О.В., Мельников С.Н. Урогенитальные расстройства в постменопаузе и обоснование подходов к их устранению // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 1(35).
2. Балан В.Е., Вихляева Е.М., Зайдиева Я.З. и др. Менопаузальный синдром: Клиника. Диагностика. Профилактика и заместительная гормональная терапия. – М., 1996. – 22 с.
3. Samsioe G. *Int. J. Fertil.* 1996; 41 (2): 136-41.
4. Notelovitz M. *Maturitas.* 1995; 22: 31-3.
5. Ulmsten U. *Tbit.* 1995; 21: 163-9.
6. Utian W.H. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 1280-3.
7. Lauritzen C. *Erfahrungen mit einer aestriol-Vaginal-creme. Ther. Ggw.* – 1979. 118, 567-577.
8. Meisels A. *The Maturation Value. Acta Cytol.* – 1967. 11, 246-249.
9. Rotti K., Stevens J., Watson D. and Longcope C. *Estriol concentrations in plasma of normal, non-pregnant women. Steroids.* – 1975. 25, 807-816.
10. Rudd B.T., Duignan N.M. and London D.R. *A rapid method for the measurement of sex hormone binding globulin capacity of sera. Clin. Chim. Acta.* – 1974. 55, 165-178.
11. Schiff I., Wentworth B., Koos B., Ryan K.J. and Tulchinsky D. *Effect of estriol administration on the hypogonadal woman. Fertil. Steril.* – 1978. 30, 278-282.



Менопауза и депрессия

Тина Берадзе, член правления Украинской ассоциации психиатров, учредитель международного центра «Психиатрическое здоровье»



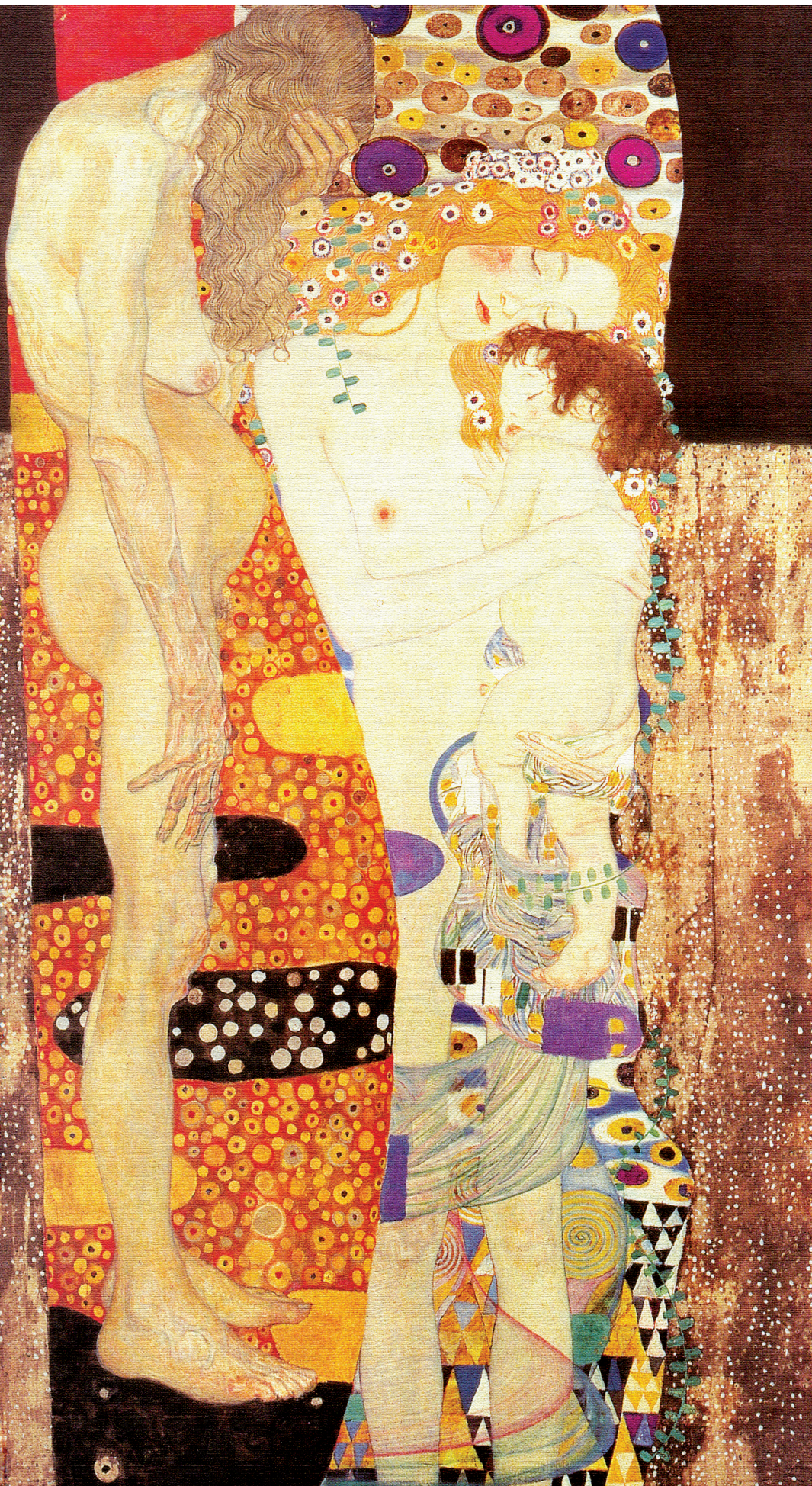
Клод Моне. Мадам Годибер

Барбара Буш, мать ныне действующего президента США, в 1994 г. в своих мемуарах рассказала о том, что в середине 70-х годов она страдала настолько тяжелой формой депрессии, что серьезно воспринимала возможность покончить жизнь самоубийством, преднамеренно разбившись на своей машине. Бывшая первая леди США приписывала свое эмоциональное состояние гормональным изменениям в связи с менопаузой, отягощенное жизненным стрессом, связанным с работой ее мужа, в то время главы Центрального разведывательного управления США. Это публичное откровение придало новый импульс специалистам и исследователям всего мира продолжить поиски причин и объяснения взаимосвязи между периодом менопаузы и психическими расстройствами у женщин. Споры о корреляции между наступлением менопаузы и депрессией продолжаются и по настоящее время. Несмотря на заметный прогресс в изучении данного вопроса, медицинской науке до сих пор не удается вычлнить единый фактор такого психического нарушения в этот период жизни женщин. Предположительно более 200 тыс женщин в Украине достигают периода менопаузы ежегодно, и их психическое здоровье, несомненно, заслуживает особого внимания врачей из разных областей медицины.

Время для паузы

Менопауза не наступает моментально – это сложный психический и физиологический процесс, и в идеале у женского организма и психики есть достаточно времени, чтобы подготовиться к новому этапу жизни. Именно поэтому в первую очередь необходимо различать три основных этапа этого процесса как на биологическом, так и на психологическом уровнях: период перехода к менопаузе или пременопауза, непосредственно менопауза и постменопауза, т.е. время после наступления менопаузы.

Переход к менопаузе (пременопауза) обычно наступает в течение четвертой декады жизни женщины. Чаще всего этот процесс происходит в женском организме в возрасте от 45 до 55 лет, и средняя его продолжительность – от 4 до 8 лет. Иными словами, предклимактерический период, в течение которого организм перестраивается с репродуктивного на нерепродуктивный тип,



Гюстав Климт. Три возраста женщины

может протекать в течение нескольких лет и сопровождаться физическими и психическими изменениями. Сама менопауза определяется, как временной отрезок в жизни женщины, когда менструальный цикл (МЦ) отсутствует 12 или более месяцев подряд. Менопауза часто рассматривается как основной переходный этап в жизни женщины, наряду с половым созреванием и рождением ребенка. В период пре- и менопаузы в женском организме снижается синтез гормонов эстрогена и прогестерона, что связано со снижением и угасанием функции яичников. На всех стадиях основные перемены в организме и психическом статусе женщины происходят в связи с изменением гормонального фона и ментальных параметров.

Поскольку каждая женщина уникальна в своем роде, менопауза может наступать как в более ранний, так и в более поздний периоды жизни. Кроме того, и физиологический, и психический процессы наступления менопаузы могут быть различными у разных лиц, что часто вызывает растерянность как у самих женщин, так и у медицинских работников. Симптомы менопаузы проявляются по-разному, с разной интенсивностью и продолжительностью. Жизненный дискомфорт усугубляет еще и тот факт, что климактерические симптомы могут отличаться не только между разными женщинами, но и от месяца к месяцу в одном и том же организме. Обобщенно основные симптомы менопаузы включают в себя (но не ограничены ими) следующие проявления:

- изменения в модели МЦ. Периоды МЦ и промежутки времени между ними могут быть длиннее или короче, протекать легче или тяжелее, и в итоге — цикл прекращается;



- приливы жара и ночное потоотделение;
- проблемы со сном и хроническую усталость;
- сухость во влагалище и изменения в сексуальном влечении (чаще всего снижающемся);
- перепады настроения, раздражительность, плаксивость;
- проблемы с концентрацией внимания, растерянность, забывчивость;
- выпадение волос на голове или их рост на лице;
- потерю костной ткани за счет того, что в организме синтезируется меньше эстрогена);

Большинство этих симптомов не появляются одновременно, а могут возникать на протяжении всего пременопаузального периода подготовки организма к прекращению функции овуляции, т.е. до наступления менопаузы. Основные врачебные принципы, из которых следует исходить при рассмотрении этого периода, заключаются в следующем.

- Менопауза — это не болезнь, ее невозможно избежать и не нужно лечить.
- Задача врача — помочь пациентке комфортно пережить этот период, максимально смягчая или устраняя симптомы, включительно и психические.
- Психические проблемы не вызваны непосредственно менопаузой. Они ей сопутствуют, но не являются ее неизбежным атрибутом.
- Основными психическими нарушениями в этот период являются депрессия и истерические расстройства.

В этой публикации мы попытаемся раскрыть влияние менопаузы на психическое здоровье женщины и непосредственно на риск возникновения, симптоматику и лечение депрессии. При этом необходимо отметить, что, как и при большинстве других проявлений, биохимические, эндокринные, физиологические и психические процессы тесно взаимосвязаны, особенно на этапе драматической перестройки организма в период менопаузы.

Не время для депрессии

Уже более века научные специалисты и практикующие врачи пытаются найти взаимосвязь между менопаузой и депрессией. Переход к менопаузе всегда ассоциировался с периодом, когда женщины наиболее подвержены изменениям настроения и психическим отклонениям. На разных этапах исследования женщинам приписывали различные психические симптомы в период менопаузы — от климактерической меланхолии или нервной раздражительности до полного букета психических нарушений. Поиски прямой корреляции между депрессией и менопаузой продолжают до сих пор. Основными факторами причинно-следственной связи между менопаузой и депрессией являются интенсивные гормональные изменения, социально-экономический статус, этническая и расовая принадлежность, семейные отношения, наследственная история психических расстройств и депрессии, а также тяжелые предменструальные синдромы до начала перехода к менопаузе.

На данном этапе поиски перименопаузального депрессивного синдрома не дали однозначных результатов. Депрессия поражает до 25% женщин в определенный период жизни, что значительно превышает аналогичный показатель среди мужчин, и в большинстве случаев первые депрессивные эпизоды отмечают еще в молодом возрасте. Достаточно редки случаи, когда первое проявление депрессии происходит после менопаузы, т.е. после прекращения МЦ. Однако переходный период в среднем возрасте, который мы называем пременопаузой, является наиболее опасным с точки зрения риска проявления симптомов депрессии. Известно, что риск появления симптомов депрессии наиболее высок в пременопаузе. В этот период психологические проблемы и физический дискомфорт — довольно частые явления. Менопауза сама по себе не является причиной возникновения психических расстройств, однако имеются однозначные свидетельства того, что уже существующие психические проблемы имеют тенденцию к более выраженному проявлению в этот период. Взаимосвязь между депрессией и менопаузой несомненно очевидна.

В одном из последних исследований, проведенных на базе Гарвардского университета в США Ли Коэном и Клаудио Соаресом, были изучены связи между переходом к менопаузе и первым эпизодом клинической депрессии. В это исследование входили 460 женщин пременопаузального периода (36–45 лет), у которых в анамнезе отсутствовала клиническая депрессия. Наблюдение проводили в течение шести лет с целью определения и диагностики симптомов депрессии в период перехода женщин к менопаузе. Лица, не имевшие в анамнезе депрессивных расстройств, с началом периода пременопаузы оказались в два раза более предрасположены к появлению серьезных симптомов депрессии по сравнению с пациентками из той же группы, у которых не отмечалось начало пременопаузы в течение всего времени наблюдения. Риск депрессии оказался незначительно выше у тех, кто жаловался на вазомоторные симптомы, имел отрицательный жизненный опыт или психологические травмы в промежутке времени непосредственно перед вступлением в пременопаузальный период.

Результаты этих исследований указывают на то, что женщины, у которых ранее не наблюдались серьезные депрессивные расстройства или эпизоды, в период перехода к менопаузе подвержены значительному риску появления депрессии. Риск серьезной клинической депрессии наиболее высок среди пациенток, у которых имелись депрессивные расстройства в прошлом, особенно послеродовая депрессия и нарушения настроения в предменструальный период.

Незначительное количество женщин страдают от первой депрессии в период пременопаузы. Менопауза не вызывает клинической депрессии, однако лица, которые страдали от депрессии до этого, подвержены риску повторения эпизодов. Даже у тех, у кого ранее отсутствовали депрессивные расстройства, в этот переходный период могут проявляться соответствующие симптомы. Исключение составляют пациентки, у которых менопауза наступила в



результате хирургического вмешательства. У них частота депрессивных расстройств в период менопаузы в два раза превышает уровень депрессии по сравнению с теми, у кого менопауза наступила естественным путем.

Все чаще женщины в период менопаузы указывают на наличие депрессии, которая, однако, не является ее универсальным симптомом. Вместе с тем исследования свидетельствуют, что у значительного числа пациенток в период менопаузы развивается депрессия и другие психологические симптомы. В данном случае на лечащего врача ложится ответственность грамотного распознавания и дифференциации клинической депрессии и временной хандры или грусти. Такие симптомы, как длительный период усталости и отсутствие мотивации, печаль, плаксивость, раздражительность, отсутствие полового влечения в течение последних двух недель, могут указывать на наличие клинической (большой) депрессии и требуют повышенного внимания. Проявления клинической депрессии включают (но не ограничиваются ими) следующие симптомы:

- гипотиимию в течение двух или более недель;
- потерю интереса к жизни и удовольствиям, отказ от привычной жизнедеятельности;
- слабость, отсутствие энергии, упадок сил;
- проблемы с концентрацией внимания и умственную вялость;
- беспричинное беспокойство и ощущение замедленности;
- проблемы со сном (бессонница или пересыпание);
- пессимизм, повторяющиеся мысли о смерти и самоубийстве.

Во многих клинических случаях депрессия может сопровождаться тревожностью. Тревожность сама по себе не является следствием менопаузы, но часто ей сопутствует и может стать причиной депрессии. Чувство страха, неуверенности, пессимизм, возбуждение, которые ощущаются на фоне тревожности, могут быть вызваны физиологической и психологической реакциями на изменения в организме женщины и в ее жизни в целом.

С одной стороны, в большинстве случаев, пациентки, обращающиеся за лечением или за помощью в преодолении симптомов менопаузы, жалуются как на физические симптомы (вазомоторные расстройства), так и на психические нарушения, в частности на депрессию и тревожность. С другой стороны, многие из них преодолевали период менопаузы без серьезных депрессивных состояний. Следовательно, необходимо понимать, почему некоторые женщины оказываются подверженными симптомам депрессии при приближении менопаузы, т.е. определить ключевые факторы риска для проявления психических нарушений, связанных с наступлением менопаузы. Этимология депрессии в этот период жизни характеризуется множеством взаимосвязанных факторов (физиологических, эндокринных, биохимических), а также психологическим и социальным влиянием.

Эндокринные факторы

Некоторые женщины в значительной мере могут быть подвержены расстройствам психики и депрессии во время интенсивных гормональных перепадов в организме, особенно в период перехода к менопаузе и

сразу после прекращения МЦ. Резкие гормональные изменения могут влиять на их настроение и воздействовать на психику, нарушая баланс в нескольких системах нейротрансмиттеров в мозге и в центральной нервной системе (ЦНС). Этим можно частично объяснить статистически более частое проявление депрессии в пременопаузе. В этот период гормональные изменения носят более интенсивный и хаотичный характер по сравнению с постменструальным периодом, когда уровень эстрогенов остается низким, но достаточно стабильным. Перепады в гормональной картине организма часто совпадают с перепадами настроения и общего психического состояния женщины. Это, разумеется, не означает, что в период после наступления менопаузы настроение у нее должно оставаться стабильно низким.

Известно, что прогестерон и эстрогены могут влиять на ЦНС посредством различных механизмов. Эстрогены стимулируют ее деятельность, прогестерон угнетает. Эти свойства используют на практике при гормональной терапии для улучшения настроения у женщин в пери- и постменопаузе с умеренной депрессией или в отсутствие симптомов клинической депрессии. При этом необходимо соблюдать максимально возможное по индивидуальной переносимости и воздействию соотношение эстрогенов и прогестерона для подавления или предотвращения неблагоприятных психологических влияний прогестерона. Только большие фармакологические дозы эстрогенов улучшают настроение у пациенток с выраженной клинической депрессией. С учетом высокого риска применения больших доз эстрогенов клиническая депрессия требует специфического психотропного лечения, чаще всего включающего комбинацию гормонов и антидепрессантов. Эстрогены усиливают действие некоторых антидепрессантов, т.е. женщинам в менопаузе на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) могут потребоваться меньшие дозы антидепрессантов.

Несмотря на былую популярность и неоднозначность ЗГТ в период, предшествующий менопаузе, она остается основным способом облегчения симптомов и профилактики клинических последствий дефицита эстрогенов и других гормонов в организме женщины, включая остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания. Исследования эффектов гормональной терапии (ГТ) дают обнадеживающие результаты по применению эстрогена для улучшения настроения и когнитивных способностей женщины в пременопаузальный период жизни. Основным препятствием к широкому применению ГТ остаются появившиеся в последнее время результаты масштабных исследований, ставящие под сомнение безопасность долгосрочного использования гормональных препаратов.

Во многих областях медицины проводится активный поиск альтернативных методов облегчения физических и эмоциональных проявлений в период менопаузы и после. В первую очередь следует учитывать, что кратковременное применение ЗГТ (3-5 лет) не считается опасным для здоровья, и до сих пор остается самым действенным методом облегчения особенно



неприятных вазомоторных симптомов, таких как потоотделение и приливы жара. Также следует учитывать, что резкое прерывание программы ГТ может вызвать усиление негативных симптомов, включая эмоционально-психологические.

Физиологические факторы

Все больше современных научных исследований указывают на то, что риск депрессии заметно выше у лиц, имеющих жалобы на вазомоторные симптомы и которые испытывали трудности физиологического характера, включая потерю волос на голове или их рост на лице, потерю костной ткани, общую физическую слабость, снижение физической активности.

Зачастую физиологические проблемы женщины в период менопаузы совпадают с естественными проблемами, связанными со старением организма, и приписываются перименопаузальному периоду. Однако вне зависимости от их принадлежности, физические неудобства в этот период жизни во многих случаях остаются одним из ведущих факторов депрессивных расстройств психики.

Нередко на практике наблюдается так называемый эффект домино, который может служить альтернативным объяснением более частому проявлению депрессивных симптомов у женщин в этот период жизни. Согласно этой теории, дискомфорт, обусловленный соматическими симптомами перименопаузы (такими как ночная потливость, приливы жара, сухость во влагалище), вызывает физические изменения, изменение режима, прекращение сексуальной жизни, нарушение сна, которые отрицательно влияют на душевное состояние и настроение. В этом случае наблюдается значительная косвенная связь между периодом менопаузы и психическими нарушениями, в первую очередь депрессией. Исходя из этого, можно предположить, что влияние эстрогенов на улучшение настроения и душевного состояния является вторичным эффектом по сравнению с облегчением соматических симптомов менопаузы, способствующим нормализации сна, сексуальной жизни и стабилизации других физиологических процессов жизнедеятельности.

Биохимические факторы

Существует очень мало научных доказательств тому, что менопауза вызывает или провоцирует серьезную клиническую депрессию, тревожность или другие нарушения психики. Однако подавляющее большинство женщин на этой стадии жизни демонстрируют симптомы, приближенные к депрессии, включая плаксивость, перепады настроения, нарушения сна и аппетита, грусть, отсутствие энергии и мотивации. Часто причиной негативных эмоций может быть нарушение привычного гормонального цикла и МЦ, что не является отклонением в пред- и постклимактерический периоды, но может вызывать у многих ощущение потери контроля над своим организмом, чувство беспомощности перед природой и провоцировать депрессию.

Депрессивные симптомы в этот период часто связаны с историей депрессивных состояний, предменструальным синдромом, послеродовой депрессией на

более ранних этапах жизни, длительным переходным периодом до наступления непосредственно менопаузы или особо острой симптоматикой во время пременопаузы. Другими причинами могут быть нарушения функции щитовидной железы, побочные эффекты от приема лекарственных средств или гормонов, жизненный стресс, который часто приходится именно на этот период.

Психические отклонения и дискомфорт могут быть результатом нарушения биохимического баланса на уровне головного мозга и гипофиза. Исследования свидетельствуют, что эстрогены влияют на электрическую возбудимость рецепторов головного мозга, что может привести к функциональному дефициту серотонина, дофамина и норадреналина. Нарушение этого баланса рассматривается как основная биохимическая причина клинической депрессии и может усугубляться в климактерический период.

В последние годы особое внимание и интерес специалистов обращены на сильное влияние эстрогенов на 5НТ-рецепторы серотонина. Это влияние во многом поддерживает предположение о том, что симптомы депрессии усиливаются в период пременопаузы в связи с недостатком эстрогена. Около 30% женщин, достигших возраста менопаузы, подтверждают наличие симптомов клинической депрессии или тревожности. Взаимосвязь же между физическими симптомами и расстройствами психики удваивается среди лиц, перенесших искусственное или хирургическое прерывание цикла. Учитывая большую вероятность развития депрессии в период пременопаузы, рекомендуется психическое обследование женщин в возрасте от 45 до 50 лет на наличие симптомов клинической депрессии, в особенности имеющих повышенные факторы риска. К ним в первую очередь относятся послеродовая депрессия; серьезные депрессивные эпизоды в анамнезе; предменструальные дисфорические расстройства; длительный период пременопаузы (более 27 мес); менопауза, вызванная хирургическим вмешательством; дисфункция щитовидной железы.

Психосоциальные факторы

С психосоциальной точки зрения этот переходный период в жизни женщины всегда ассоциировался с неадаптивным событием, во время которого она подвержена психологическому стрессу, в связи с утратой основной психосоциальной роли в жизни – материнства. По времени переходный период часто совпадает с наступлением «синдрома пустого гнезда», когда повзрослевшие дети покидают родительский дом. Отдаление и психологическая потеря своих детей часто являются основной социальной причиной психологических проблем в период менопаузы. Разумеется, эта взаимосвязь наблюдается не у всех и в основном приводит к депрессивным расстройствам у женщин, посвятивших себя своим детям и чрезмерно вовлеченных в их жизнь. Такие женщины, естественно, ощущают себя бесполезными, никчемными, лишенными смысла жизни и будут переживать изоляцию и депрессию, когда их дети покинут «гнездо».



Потеря основной общественной роли и самоидентификации себя как женщины, факт старения часто сопряжены с психическими трудностями.

Вместе с тем психологически более подготовленная женщина, скорее всего, воспримет этот период жизни, как возможность расширить свои профессиональные и социальные возможности, уделить больше времени супружеским отношениям, воплощению задуманных целей, желаний и раскрытия талантов.

Лица среднего возраста чаще всего уже имеют опыт противодействия жизненным обстоятельствам и стрессам, но многие из них могут быть особенно подвержены стрессу в период перименопаузы, который совпадает с наступлением календарного среднего возраста. Стрессорами в это время могут быть угасающие любовные отношения, развод или ссоры, потеря близких, необходимость заботы о престарелых родителях, отношения с детьми, финансовые и профессиональные проблемы. Переход к новому этапу в жизни сложен и без гормональных игр. В период наступления менопаузы женщины на психическом уровне испытывают изменения в самовосприятии, самооценке, и даже в восприятии собственного тела. Часто приходит осознание собственной недолговечности, переосмысление жизни и своих целей.

Для некоторых — это важный психологический этап, который рассматривается, как возможность для позитивных изменений, духовного роста. Однако многие женщины могут ощущать огромную психическую нагрузку, потерю контроля над своей жизнью, тревожность, растерянность и эмоциональную пустоту. Многие пытаются противостоять этим возрастным трудностям путем употребления алкоголя или наркотиков, что еще больше усугубляет проблему.

Одной из причин снижения настроения, социальной активности и учащение депрессивных проявлений зачастую является ухудшение умственных способностей (точнее возможностей) в период наступления менопаузы. Память, концентрация внимания и другие когнитивные способности меняются в течение всей жизни человека. Период старения организма традиционно связан с ухудшением многих умственных функций. Не существует прямых научных доказательств существования связи между менопаузой и ухудшением умственных способностей, хотя проблемы с памятью и концентрацией внимания часто являются причиной жалоб множества женщин в перименопаузальный период. Эти трудности часто их пугают, влияют на их самооценку, способность наслаждаться жизнью и наводят на депрессивные мысли. У многих возникает тревожность и опасения по поводу развития деменции, болезни Альцгеймера и других умственных нарушений. Чаще всего причин для беспокойства мало, и сложности напрямую не связаны с наступлением менопаузы, кроме бессонницы, которая в большинстве случаев является ее основным симптомом. Излишние переживания и стресс в связи с очевидными признаками «увядания организма» могут быть причиной депрессивных расстройств и других психических заболеваний, которые способны усугубить сложности с умственным функционированием. Воздействие гормональных доба-

вок тоже пока достаточно не изучено, хотя известно, что уровень половых гормонов может влиять на функцию мозга. Единственное противопоказание в данном случае — это убедить женщину не рассматривать климакс как приговор, неизлечимую болезнь или инвалидность, а оставаться социально, умственно, физически активной.

Секрет эмоционального благополучия в период перименопаузы заключается в балансе между правильным физическим и духовным уходом за собой и обязательствами перед другими людьми, включая социальные и профессиональные функции.

Диагностика, лечение и рекомендации

На практике необходимо учитывать, что клиническая депрессия в отличие от менопаузы — это болезнь, ее можно избежать и необходимо лечить как медикаментозно, так и с применением психотерапии. Нарушения психики могут быть вызваны изменениями в биохимических процессах мозга, генетической предрасположенностью, физическим и эмоциональным стрессом и частично гормональными изменениями в организме.

Женщина, которая проявляет симптомы депрессии и приближается к периоду менопаузы, должна быть обследована гинекологом или эндокринологом, чтобы определить принадлежность симптомов к гормональным изменениям. В это же время необходимо посещение психиатра, в особенности если симптомы депрессии указывают на ее клинический характер. Основные этапы выявления депрессии в этот период должны включать:

- тщательное изучение анамнеза пациентки на предмет депрессивных расстройств в прошлом и наличие физических и психических симптомов в настоящем;
- физикальное обследование и анализ крови для оценки функции яичников и щитовидной железы;
- выяснение анамнеза жизненных психологических условий, наличия стрессоров, психосоциального статуса.

Рекомендации по лечению клинической депрессии, совпадающей с периодом перехода к менопаузе и менопаузой, во многом зависят от тяжести симптомов и истории депрессивных расстройств у пациентки в прошлом. Если депрессия протекает в тяжелой форме, в большинстве случаев рекомендуется медикаментозное лечение антидепрессантами, часто в комбинации с умеренной ГТ (эстроген плюс прогестерон или только эстроген). Комбинирование антидепрессантов и гормонов рекомендовано даже в тех случаях, когда у пациентки нет депрессии в анамнезе.

В ситуации, когда у женщины не наблюдаются ярко выраженные симптомы и нет истории депрессивных расстройств, эксперты расходятся в оптимальной стратегии терапии. Наиболее распространенный подход заключается в чередовании или в использовании гормонов и антидепрессантов по отдельности. ГТ в большинстве случаев способствует облегчению физиологических симптомов, таких как ночное потоотделение, приливы жара, вагинальная сухость. Многие пациентки предпочитают избегать гормонального вмешательства,



особенно если физические симптомы у них слабо выражены. В таких случаях более предпочтительным может быть использование только антидепрессантов.

У женщин, которые уже однозначно вступили в период менопаузы, т.е. переходный пременопаузальный процесс уже завершен, лечение депрессии антидепрессантами дает сравнительно более высокую эффективность, чем ГТ. Однако в определенных случаях не следует отказываться от ГТ, поскольку она может иметь положительное действие на здоровье женщины в областях, не связанных с психическим состоянием.

В подавляющем большинстве случаев при лечении депрессии однозначно рекомендуется прохождение сеансов психотерапии вне зависимости от медикаментозной стратегии. Два основных типа психотерапии — межличностная и когнитивная — особенно часто рекомендованы в период наступления менопаузы. Межличностная психотерапия фокусируется на изменении человеческих отношений и на том, как эти изменения могут влиять на появление депрессивных расстройств. Упорядочивание и внесение корректив в семейные отношения, социальные и профессиональные связи могут во многом способствовать устранению симптомов депрессии. Когнитивная поведенческая психотерапия сконцентрирована на идентификации и изменении пессимистических мыслей, негативного взгляда на жизнь, которые всегда сопровождают депрессию. Применение только психотерапевтической стратегии дает более медленные результаты по сравнению с фармакотерапией, но позволяет избежать возможных побочных эффектов. Тем не менее результаты психотерапевтической помощи могут иметь более долгосрочный эффект для психического здоровья.

При тяжелой форме депрессии проведение только психотерапевтического лечения зачастую недостаточно. В таких случаях психотерапию предпочтительнее сочетать с лечением антидепрессантами, поскольку без медикаментозного вмешательства практически невозможно справиться с клинической депрессией.

При ГТ депрессия может быть ее побочным эффектом, по причинам, которые еще не нашли научного объяснения. Такой эффект наблюдается и среди молодых женщин, использующих противозачаточные препараты. Если это происходит среди лиц, не страдавших ранее от депрессии, следует обратить внимание на возможность изменения состава и дозировки гормонов при терапии. У пациенток с депрессией в прошлом, у которых симптомы возобновляются после начала ГТ, желателен начать терапию антидепрессантом и приостановить гормональное лечение.

Основная проблема в диагностике расстройств, связанных с периодом менопаузы, заключается в отсутствии достаточно стандартизированных инструментов, дефиниции самого процесса менопаузы, вариаций в возрасте и в наличии различных психосоциальных, биологических и физических факторов. Внимательное наблюдение за симптоматикой и эндокринным статусом может оказать серьезное содействие в диагностике и лечении. Особое внимание следует

обращать на следующие факторы: причину наступления менопаузы (естественная или искусственная), роль ГТ, природу и тяжесть симптомов. Также принципиально важно определить, является ли депрессивное состояние повторным эпизодом для пациентки с предыдущей историей расстройства или она страдает от депрессии, связанной с наступлением менопаузы.

До сих пор нет однозначного заключения по поводу влияния процесса менопаузы на эффективность медикаментозной терапии при депрессиях, хотя эксперты и специалисты сходятся во мнении, что в большинстве случаев трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) дают положительные результаты в период до и после наступления менопаузы. По результатам восьми различных исследований, венлафаксин показывал наибольшую эффективность у женщин в возрасте от 50 лет, сравнимую с эффективностью СИОЗС в комбинации с ГТ. Использование сукцината дезвенлафаксина для облегчения вазомоторных симптомов и в качестве двойного ингибитора захвата серотонина и норэпинефрина представляется как дополнительная альтернатива при лечении депрессии в этой возрастной группе.

Изучение эффекта от восполнения уровня эстрогенов при лечении клинической депрессии среди женщин постменструального возраста пока не дало однозначных результатов. Заместительная эстрогенная терапия может принести значительное облегчение вазомоторных симптомов, восстановление умственных функций, некоторое улучшение настроения в период пременопаузы. Однако в некоторых случаях наблюдались маниакальные психические расстройства среди пациенток, применяющих ГТ, что может свидетельствовать о способности эстрогена оказывать дестабилизирующее влияние на более уязвимый организм. Несмотря на это, эстрогенная терапия может быть эффективным методом подавления депрессивных проявлений, если при этом учитываются другие факторы и принимаются во внимание долгосрочные последствия для здоровья. Основными терапевтическими опциями для преодоления симптомов депрессии остается стандартная фармакологическая и психологическая терапия, а также ЗГТ с применением только эстрогенов или их комбинации с антидепрессантом.

В последние годы в связи с уменьшением популярности ЗГТ и опасениями по поводу безопасности ее длительного применения, антидепрессанты чаще используются в качестве монотерапии, включая миртазапин. Трициклиды дают более высокую эффективность при монотерапии, однако часто возникающие побочные эффекты не позволяют их широко использовать. СИОЗС более эффективны в сочетании с ГТ. Все чаще наблюдается применение антидепрессантов для устранения физиологических симптомов, которые ранее контролировались при помощи ГТ.

По последним данным, антидепрессанты последнего поколения способствуют облегчению не только симптомов депрессии, но и значительно облегчают вазомоторный дискомфорт. К ним относятся антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата серотонина — циталопрам, сертралин, пароксетин, венлафаксин и флуоксетин.



Некоторые из этих препаратов начали использовать для облегчения климактерических симптомов после того, как многие женщины, принимавшие их по другим причинам, указывали врачам на то, что они помогают уменьшить количество и интенсивность приливов и ночное потоотделение.

В настоящее время при лечении депрессивных расстройств у соматических больных широкое признание получил серотонинергический антидепрессант циталопрам. Этот препарат является наиболее селективным серотонинергическим антидепрессантом. Отсутствие фармакологически активных метаболитов и минимальное взаимодействие с цитохромными ферментами печени определяют его важнейшее отличие от других представителей класса серотонинергических антидепрессантов — практическое отсутствие лекарственного взаимодействия. Именно это качество делает циталопрам антидепрессантом первого выбора в комплексной терапии соматических больных, которые принимают большое количество других медикаментов. Его отличительными качествами являются мягкость клинического действия, хорошая переносимость, стабильность клинически эффективной дозировки. В целой серии клинических испытаний циталопрама в первой половине 90-х годов было продемонстрировано, что в дозировке 40 мг этот препарат не уступает в эффективности мощным трициклическим антидепрессантам, а по переносимости в значительной мере их превосходит. По скорости наступления клинического эффекта (50% редукции депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона) при дозировке 40 мг циталопрам превосходит такие известные серотонинергические антидепрессанты, как флуоксетин и сертралин. Кроме того, препарат принимается 1 раз в сутки, что очень удобно для пациенток и позволяет соблюсти комплаенс в лечении.

В целом применение большинства современных антидепрессантов приводит к сравнительному облегчению симптомов в краткосрочном периоде. Долгосрочные последствия еще предстоит оценить. Негормональные методы лечения становятся все более популярной альтернативой, в особенности для женщин, предрасположенных к раку груди или имеющих медицинские противопоказания, не позволяющие использовать эстрогены. Небольшие дозы антидепрессантов показывают хорошие результаты относительно смягчения и управления перименопаузальными симптомами и способствуют сохранению психического баланса. Однако они не должны рассматриваться, как окончательный вид терапии, особенно в долгосрочной перспективе. Основное их предназначение — облегчение особо острых периодов и смягчение психической симптоматики.

Принципиально важно дать каждой стратегии лечения депрессии в период перехода и наступления менопаузы достаточно времени для оценки ее эффективности. Если сначала применяется ГТ, результаты можно оценивать по прошествии 2-4 нед. При неудовлетворительных результатах желательно

начать комбинированное лечение с антидепрессантом. Если вначале используется антидепрессант, необходимо довести дозировку до достаточно высокого уровня и оценивать результаты лечения через 1-2 мес после начала приема. В случае, если такая терапия не дает ощутимых результатов, рекомендуется заменить применяемый препарат или рассмотреть возможность комбинированного лечения с ЗГТ.

Заключение. Индивидуальный подход

Менопаузу не нужно лечить, а необходимо создать физиологические и психологические условия для того, чтобы в этот период качество жизни женщины оставалось на достойно высоком уровне. Следует психологически подготовить ее к новой трети полноценной жизни.

Большой вред здоровью наносит давно культивируемый миф о том, что для женщин, вступивших в период менопаузы, депрессивное состояние — это нормально. Особую опасность во многих клинических ситуациях представляет недиагностированная депрессия, которую многие пациентки и даже врачи общего профиля списывают на менопаузу. Серьезная депрессия никогда не должна рассматриваться как нормальное медицинское явление и требует должного внимания и лечения, как и любое другое серьезное заболевание. Зачастую депрессия может иметь совсем другие корни и причины и просто совпадать по времени с переходом к менопаузе. Независимо от ее причин, депрессию необходимо диагностировать, тем более что факторы риска в этот период увеличиваются. Клиническая депрессия может привести к очень серьезным последствиям для здоровья и жизни женщины, и ее очень важно не пропустить, расценив состояние пациентки как перепады настроения, свойственные перименопаузе.

Депрессию можно побороть и даже вылечить с применением медицинских препаратов в комбинации с психотерапией и психологическим консультированием. Недостаточная изученность взаимных влияний, различные стратегии лечения и многообразие возможных причин возникновения депрессии в климактерический период создают определенные сложности в ее диагностике и лечении. В первую очередь очевидна необходимость индивидуального подхода к каждой пациентке в период менопаузы и регулярное наблюдение, поскольку мы имеем дело с процессом изменения условий функционирования организма и психики. Задача врача заключается в том, чтобы с помощью тщательного сбора анамнеза и обследования оценить роль каждого потенциального фактора в развитии депрессии у конкретной пациентки с привлечением профильных специалистов. Практикующий врач не должен искать обобщенный подход или стандартную стратегию, а находить способы облегчения и профилактики симптомов депрессии у женщины, обратившейся за помощью.

Стабильное психическое состояние дает больше сил и возможностей противостоять симптомам и вызовам климактерического периода.

ЦитаГЕКСАЛ®

Циталопраму гідробромід

Якого кольору оптимізм?

На зустріч світла.

Рс № UA/0986/01/03 от 14.05.04; Рс № UA/0986/01/02 от 14.05.04

ЦитаГЕКСАЛ®

Циталопраму гідробромід

- Лікування легкої та помірної депресії.
- Препарат вибору при депресивних розладах у соматичних хворих.
- Безпечність тривалого застосування.
- Зручність прийому один раз на добу.



SANDOZ

ЗДОРОВ'Я НА ПЕРШОМУ МІСЦІ

Додаткову інформацію про препарати можна отримати в представництві Сандоз в Україні:
03056, м. Київ, вул. Польова, 24-Д,
тел.: (044) 495 2866
факс: (044) 495 2943



Особливості етіології, перебігу та лікування псоріатичного артриту

С.В. Скрипниченко, к.м.н., доцент кафедри госпітальної терапії № 2
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця
В.П. Булавіна, А.В. Білоус, Київська міська клінічна лікарня № 9

У наш час хвороби суглобів посідають значне місце у практиці сімейного лікаря. Насамперед ця тенденція пов'язана із покращанням засобів діагностики і лікування та зменшенням системних проявів основного захворювання. На сьогоднішній день артрит як нозологічна одиниця має надто розпливчасті контури. Він досить часто супроводжує системні захворювання, для яких запалення суглобів є лише одним із багатьох клінічних проявів хвороби [1]. Зрозуміло, що й підхід до лікування буде залежати від того, яка саме етіологія спричинила артрит, з якими особливостями патоморфологічних процесів зіткнеться лікар [2].

Як це не прикро, але саме у випадку псоріатичного артриту (ПА) історія медицини протягом багатьох років зазнавала поразки, оскільки, по-перше, для його лікування застосовували ті ж препарати, що і при артритах іншої етіології; по-друге, відмічається багаторічне використання великих доз стероїдів, які, на жаль, при лікуванні звичайного ПА не були спроможні дати задовільний ефект. Складним залишалось і питання прогнозу ПА, особливо функціонального, – надто великими були розбіжності у загальній групі артритів [3].

Лише 1964 р. Американська ревматологічна асоціація запропонувала розглядати ПА як особливу клінічну одиницю, але не всі ревматологи погодилися із таким трактуванням. Висока частота уражень дистальних суглобів у хворих на псоріаз пов'язувалась з ревматоїдним артритом і розглядалась як його нетипова маніфестація. Враховуючи значні відмінності у клініці ПА, у 1973 р. Moll та Wright визначили цю патологію як «незапальні артрити, асоційовані із псоріатичною реакцією, клітинною аглютинацією та ревматоїдним фактором (РФ)». Саме цей рік можна вважати початком досліджень ПА [4].

Згодом виявилось, що виділення ПА в окрему форму було не випадковим. Поширеність хвороби у популяції досить велика. ПА зустрічається у 13,5-47% хворих на псоріаз, причому при звичайному псоріазі частота захворювання становить 6-7%, при пустульозному – 32%. При встановленому діагнозі «псоріатичний артрит» у 73,2% випадків виявляються

пустульозний псоріаз, парціальна чи універсальна еритродермія [5]. Таким чином, постає запитання: що таке ПА у сучасній медицині?

Псоріатичний артрит – це хронічне, прогресуюче системне захворювання суглобів, асоційоване із псоріазом, із переважною локалізацією процесу у тканинах опорно-рухового апарату, що призводить до розвитку ерозивного артриту, остеолізу, спондилоартриту [6].

В останніх дослідженнях доведено, що суттєвої різниці в розповсюдженні даного захворювання серед пацієнтів чоловічої та жіночої статі немає, хоча, за даними деяких авторів, розповсюдженість серед чоловіків дещо більша. У чоловіків домінуючими проявами ПА є спондилолітичні форми, тоді як у жінок визначається більша схильність до ревматоїдних форм. Окрім того, ПА частіше виявляють у світлошкірих людей, ніж у представників інших рас.

Дебют хвороби може виникати у будь-якому віці, але пік захворюваності припадає на дві вікові групи: 15-20 та 55-60 років. Це пов'язано із тим, що саме у цих вікових групах спостерігається дебют самого псоріазу [4].

Етіологія

Етіологія ПА взаємопов'язана з етіологією псоріазу. Тригерними чинниками обох цих захворювань є інфекції (стрептококові, ВІЛ), травми (у т.ч. операційні), що індукують ПА, та нервові стреси, які загострюють чи провокують псоріаз. Розвиток псоріазу може викликати застосування препаратів літію, β-адреноблокаторів. За останніми даними, псоріаз є мультифакторним захворюванням за участю середовищних (30-40%) та генетичних (60-70%) чинників. Досить розповсюдженим серед хворих (10-25%) є сімейний псоріаз. Доведена схожість псоріазу з деякими антигенами тканинної сумісності (HLA-система). При ПА поряд з «генами псоріазу» спостерігають підвищення частоти появи антигенів HLA-B-27 і В-39 при центральному артриті та HLA-B-38 при периферичному. Надто тяжкий перебіг ПА спостерігається у носіїв HLA-B-17 та В-38. При поліартикулярному ерозивному процесі (частіше у жінок) виявляють переважно антигени DR-4, при цьому у лікуванні відмічають більший ефект базових засобів [7].



Патогенез

Великого значення у розвитку ПА надають імунопатологічним порушенням – як клітинним, так і гуморальним. Численні дослідження демонструють при ПА гіперпродукцію циркулюючих імунних комплексів, які містять Ig A із перевагою CD4+T-лімфоцитів у клітинних інфільтратах синовії, депресію на специфічні та неспецифічні антигени відповідно, підвищену експресію тромбоцит-залежного фактора росту [7].

У морфогенезі характерними є судинні порушення, набряк ендотеліальних клітин, запалення, клітинна інфільтрація та потовщення стінок судин, розвиток фіброзних структур [3].

Класифікація

На сьогоднішній день не існує єдиної класифікації ПА, проте велике їх розмаїття допомагає швидко зорієнтуватися у типових випадках і відшукати щось особливе і таке необхідне для встановлення діагнозу у хворих із нетиповими проявами. Одна з найбільш розповсюджених класифікацій включає характеристику ПА за наступними пунктами [6].

1. Клінічна форма: тяжка, звичайна, злаякісна, подагричний артрит у поєднанні з ревматизмом, хворобою Рейтера, подагрою.

2. Клініко-анатомічний варіант суглобового синдрому: моноолігоартритичний, дистальний, поліартритичний, остеолітичний, спондилоартритичний.

3. Системні прояви:

- відсутність системних проявів;
- наявні системні прояви – трофічні порушення; генералізована аміотрофія; поліаденія; кардит; вади серця; неспецифічний реактивний гепатит; цироз печінки; амілоїдоз внутрішніх органів, шкіри та суглобів; дифузний гломерулонефрит; ураження очей; неспецифічний уретрит; поліневрит; синдром Рейно.

4. Ступені активності: мінімальний, помірний, максимальний, ремісійний.

5. Рентгенологічні стадії:

- перша – початкова (остеосклероз та остеоартроз);
- друга – помірних уражень (звуження сакроілеальних зчленувань, міжхребцевих суглобових щілин);
- третя – пізня (анкілоз).

6. Ступені функціональної недостатності:

- 0-й – функціональна активність збережена;
- 1-й – професійна здатність збережена;
- 2-й – професійна здатність втрачена;
- 3-й – здатність до самообслуговування втрачена.

За іншою класифікацією ПА поділяють на типи:

1. Класичний – з ураженням дистальних міжфалангових суглобів зап'ястя та стоп, який поєднується з ураженням інших суглобів.

2. Мутуючий – у поєднанні зі спондилоартритом, що призводить до деформації за типом «рука з лорнетом».

3. Симетричний ревматоїдоподібний, але без ревматоїдних вузликів та наявності РФ.

4. Асиметричний олігоартрит суглобів середнього розміру нижніх та верхніх кінцівок – переважно ураження дрібних суглобів зап'ястя та стоп, сосископодібна деформація пальців.

5. Анкілозуючий спондиліт із периферичним артритом або без нього.

6. Ювенільний.

7. SAPHO-синдром (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis): долонний пустульоз, вугрі, гнійний гідраденіт, грудино-ключичний гіперостоз, гіперостоз хребта, хронічний асептичний лімфаденіт [6].

Клініка

Серед уражень суглобів перше місце посідають колінні (72,4%), за ними – суглоби стоп (59,2%), зап'ястя (48%), скронево-нижньощелепні (28,8%), грудино-ключичні (21,2%) та грудино-реберні (9,2%). Сакроілеїт рентгенологічно виявляють у понад 40-50% випадків ПА [7].

Перші симптоми ПА виникають зазвичай гостро. Характерною ознакою суглобового синдрому є наявність різкого болю, що посилюється при найменшому русі, навіть за відсутності вираженого синовіїту. Якщо уражень шкіри немає, встановити діагноз ПА проблематично [8]. Шкірний висип (у т.ч. і нетиповий – еритема тощо, що у складних випадках підтверджується біопсією) може виявлятися і на волосяному покриві голови та у складках шкіри. Прямого зв'язку між вираженістю та тривалістю шкірних змін не встановлено, за винятком злаякісного перебігу хвороби. Серед інших особливостей ПА – асиметричність, вираженість періартикулярних явищ, зміщення суглобових поверхонь. Окрім наявності синовіїта, значні періартикулярні зміни за віссю пальців перетворюють їх у сосископодібні [9].

Ювенільний ПА зустрічається відносно рідко – у 8-20% хворих, виникає в 9-10-річному віці, у два рази частіше серед дівчат. Проявами хвороби є моно- чи олігоартрит (50%) з деструктивними змінами, який прогресує у підлітковому віці. У 30% дітей спостерігаються тендосиновіїти, у 71% – уражаються нігті, у 28% виявляються сакроілеїти.

Особливою є злаякісна форма ПА, яка частіше зустрічається у чоловіків, при пустульозному та розповсюдженому псоріазі [10].

Діагностика

При проведенні лабораторних досліджень особливу увагу звертають на наявність гіперурикемії, відсутність РФ та підвищення ШЗЕ, що знаходиться у прямій залежності від ступеня активності процесу.

При рентгенологічному дослідженні виявляють крайові ерозії кісток, остеоліз кінцевих фаланг, анкілоз, сакроілеїт із безсимптомним перебігом, асиметричні остеопіти, гіперостоз передніх поверхонь хребців, особливо шийного відділу хребта [11].



Рис. 1. Шкірні прояви ПА



Рис. 2. Ураження шкіри хворої на ПА



Рис. 3. Рентгенологічні ознаки ураження міжфалангових суглобів кисті

Критерії діагностики ПА за Moll та Wright (1973):

1. Артрит трьох чи більше суглобів.
2. Негативний РФ.
3. Наявність під час огляду анамнестично псоріатичних змін шкіри чи нігтів (рис. 1, 2).

Критерії діагностики ПА за Н. Mathies (1974):

1. Ураження дистальних міжфалангових суглобів кистей (рис. 3).
2. Ураження п'ясно-фалангового, проксимального та дистального міжфалангового суглобів другого пальця.
3. Раннє ураження великого пальця стопи.
4. Біль у п'ятах.
5. Псоріатичні бляшки, ураження нігтів.
6. Псоріаз у найближчих родичів.



Рис. 4. Рентгенографія кистей хворої на ПА

7. Негативний РФ.
 8. Рентгенологічні прояви у вигляді остеолітичного процесу з різноосьовими зміщеннями кісток, відсутність навколосуглобового остеопорозу, періостальні нашарування (рис. 4).
 9. Симптоми сакроілеїту.
 10. Ознаки паравертебральної кальцифікації [2].
- Діагноз вважається достовірним за наявності трьох критеріїв (обов'язково 5-го, 6-го чи 8-го). При позитивному РФ враховуються п'ять із вищеперерахованих критеріїв (обов'язково 9-й чи 10-й).

Критерії діагностики ПА (за бальною оцінкою) Е.Р. Агабабова та співавт. (1989):

1. Псоріаз:
 - псоріатичний висип на шкірі + 5;
 - псоріаз нігтьових пластинок + 2;
 - псоріаз шкіри у близьких родичів + 1.
2. Артрит дистальних міжфалангових суглобів пальців п'ясті + 5.
3. Артрит трьох суглобів одного й того ж пальця п'ясті (осьове ураження) + 5.
4. Різноспрямовані підвивихи пальців рук + 4.
5. Асиметричний хронічний артрит + 2.
6. Синюшність та чутливість шкіри над ураженими суглобами + 5.
7. Сосископодібна дефігурація пальців стоп + 3.
8. Паралельний перебіг шкірного та суглобового синдромів + 4.
9. Біль та ранкова скутість протягом 3 міс і більше у будь-якому відділі хребта + 1.
10. Серонегативність за РФ + 2.
11. Сакральний остеоліз + 5.
12. Анкілоз дистальних міжфалангових суглобів п'ясті та/чи плюснофалангових суглобів + 5.
13. Рентгенологічні ознаки сакроілеїту + 2.
14. Синдесмофіти або паравертебральні осифікати + 4.



Критерії виключення ПА:

1. Відсутність псоріазу – 5.
2. Серопозитивність за РФ – 5.
3. Ревматоїдні вузлики – 5.
4. Тофуси – 5.
5. Зв'язок суглобового синдрому із кишковою чи урогенітальною інфекцією – 5.

При сумі балів 16 і більше ПА – класичний; 11-15 – наявний; 8-10 – вірогідний; 7 і менше балів – відсутній [6].

Диференційну діагностику ПА проводять із серонегативними спондилоартритами (хвороби Бехтерева, Рейтера, реактивний артрит), ревматоїдним артритом, подагрою. Для дебюту ПА без шкірних елементів характерний нестерпний «морфінний» біль навіть за відсутності синовіта, що посилюється при найменших рухах. Симптом сосископодібного пальця може мати рецидивуючий характер [12]. При високому ступені активності рано виявляється гіпергаммаглобулінемія (до 35% і більше), підвищується ШЗЕ (до 60 мм/г і більше), розвивається анемія. РФ при ПА виявляють близько у 12% хворих, зазвичай у низьких титрах. Наявність РФ у великих титрах чи ревматоїдних вузликів виключає діагноз ПА, хоча ревматоїдний антиглобуліновий фактор може виникати при цирозах печінки [13]. Деструкція дистальних міжфалангових суглобів, відсутність вираженого болю та скутості у хребті, паравертебральні зміни свідчать про відсутність хвороби Бехтерева [11]. Рівні антистрептолізину-О, антистрептогалауронідази, антистрептокінази в недіагностичних титрах унеможливають ревматизм. Вузлики Гебердена при деформуючому остеоартрозі та ПА відрізняють за рентгенологічною картиною [14]. Синдром Рейтера визначають за наявності уражень слизових оболонок, урогенітальної інфекції [15]. При диференційній діагностиці з подагрою труднощі можуть виникати при порушеннях пуринового обміну (нефропатія при ПА) та із появою гіперурикемії у 30% хворих на ПА. При червоному вовчаку із системними проявами головним відмітним чинником є наявність LE-клітин [16].

Лікування

Враховуючи паралелізм шкірного та суглобового синдромів при ПА, насамперед слід лікувати псоріаз. Виключають засоби, що подразнюють шкіру, призначають вітаміни (А, В₁₂), саліцилову та солідову мазі місцево, глюкокортикостероїди (елокм, дермовіт, адвант) та негормональні засоби (Skincup Turasot тощо) [17]. Здебільшого при ПА застосовують нестероїдні протизапальні засоби: перевагу надають індолиним похідним (індометацин до 150 мг/доб), також можна призначати диклофенак натрію (100-150 мг/доб), піроксикам (20-40 мг/доб), а особам із ризик-факторами відносно шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – целекоксиб (200-400 мг/доб) або мелоксикам

(7,5-15 мг/доб) [19]. Інколи при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів можливе загострення шкірних проявів хвороби, що пов'язане з їхнім впливом на продукцію лейкотрієнів [18].

При поліартикулярному, остеолітичному, спондилоарттикулярному варіантах, тяжкій та злоякісній формах ПА, системних ураженнях проводять базисну терапію. Найчастіше з цією метою використовують цитостатики (метотрексат та циклоспорин А), біологічні агенти (інфліксимат, етанерцепт). Ефективними є такі препарати, як сульфасалазин (40 мг/кг/доб), солі золота, азатиоприн (1-3 мг/кг/доб), циклоспорин А (5 мг/кг/доб), колхіцин, десенсибілізуючі засоби та імунодепресанти при високій активності процесу, метотрексат: від 7,5 до 25 мг/тиж (7,5 мг вводять по 2,5 мг через 12 год тричі; 25 мг вводять по 2,5 мг 2 рази на добу протягом 5 днів, із 5-денною перервою, всього 3-5 курсів) [19].

Через незначну роль гуморального імунітету системне вживання глюкокортикостероїдів не дає достатнього позитивного результату. Прямим показанням до призначення стероїдів є злоякісна форма ПА. Доза преднізолону при цьому повинна бути не менше 30-40 мг/кг/доб. Більш виражений ефект від стероїдів спостерігається при їх місцевому застосуванні у вигляді мазей та при внутрішньосуглобовому введенні.

Безумовно, адекватно підібрана терапія значно покращує якість життя хворого, але до прогнозів при цьому захворюванні слід ставитися з обережністю [20].

Крім того, призначається дієта, направлена на корекцію пуринового обміну і зменшення негативного впливу лікарських засобів на слизову ШКТ. Лікувальну фізкультуру проводять тільки під час зменшення інтенсивності болювого синдрому [21]. У США 7% хворих на ПА використовують хірургічні методи корекції – артроскопічну синовектомію, заміну суглобів та інші реконструктивні операції при необхідності. При санаторно-курортному лікуванні таким пацієнтам рекомендують сірково-водневі та радонові ванни, нафталанотерапію.

Метою лікування є зменшення активності процесу та блокування подальшого прогресування хвороби.

Несприятливі прогностичні чинники [22]:

- тяжкий клінічний перебіг ПА;
- виявлення артриту до початку інших проявів псоріазу;
- молодий вік;
- жіноча стать;
- декілька видів шкірних проявів;
- сімейний анамнез ПА;
- ШЗЕ понад 15 мм/год;
- наявність специфічних HLA-маркерів;
- наявність інших хвороб суглобів.

Список літератури знаходиться в редакції



Принципы рациональной терапии вертеброгенных болевого синдромов

Одной из наиболее частых жалоб пациенток как в неврологической, так и в общемедицинской практике, является боль в спине (дорсалгия, дорсопатия). Считается, что к 50 годам заболевания позвоночника страдает около 60% женщин, а с соответствующими болевыми синдромами на протяжении жизни сталкивается каждый второй человек [1]. В основе данного болевого синдрома лежат различные причины, которые принято разделять на две основные группы – вертеброгенные и невертеброгенные. Вертеброгенные болевые синдромы (ВБС) в отличие от невертеброгенных патогенетически связаны с изменениями в позвоночнике. В настоящее время проблема ВБС остается одной из наиболее актуальных в клинической медицине. В связи с этим 11 января 2000 г. ВОЗ [2] официально провозгласила Всемирную декаду, посвященную изучению костно-мышечной патологии (The Bone and Joint Decade 2000-2010).

До настоящего времени, к сожалению, в отечественной клинической практике сохраняются упрощенно-традиционные взгляды на вертеброгенные заболевания в рамках устаревших концепций «пояснично-крестцового радикулита», «вторичного корешкового синдрома» и т.п., что не соответствует современному уровню развития вертебологии. На сегодня вертеброгенные заболевания нервной системы – это гетерогенная группа самостоятельных синдромов, различающихся по своим патогенетическим механизмам, закономерностям развития и клиническим проявлениям (Л.С. Манвелов, 2004). Источники вертеброгенной боли отнюдь не исчерпываются поражением собственно чувствительных корешков. Существенно изменилась классификация этих заболеваний.

Классификация ВБС по этиологии [1]:

1. Дегенеративно-дистрофические процессы позвоночника:

- остеохондроз;
- спондилез;
- сочетанные изменения других образований, принимающих участие в функционировании позвоночной «оси» (рефлекторное напряжение сегментарных мышц, травматизация желтой связки, сколиоз и т.п.).

2. Аномалии позвоночника (приводящие к появлению вертеброгенной боли в сочетании с возрастными дегенеративными изменениями):

- сужение позвоночного канала и/или межпозвоночных отверстий;
 - люмбализация или сакрализация;
 - spina bifida.
3. Остеопороз костной ткани позвоночника.
4. Объемные и деструктивные процессы, вовлекающие позвоночник:
- переломы позвонков;
 - опухоли и мальформации (метастазы рака в позвонки, эпидуральный липоматоз и др.);
 - воспалительные процессы (туберкулезный спондилит, эпидуральный абсцесс и др.).
5. Некоторые редкие заболевания костной ткани:
- болезнь Педжета (деформирующая остеодистрофия);
 - болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит).

Источники и причины вертеброгенной боли (Л.С. Манвелов, 2004):

- натяжение и сдавление чувствительных корешков (грыжей, утолщенной желтой связкой и т.п.);
- ишемия и отек корешков;
- раздражение болевых рецепторов связочного аппарата, фиброзного кольца дисков, сегментарных мышц и капсул суставов;
- напряжение поверхностных мышц спины;
- отдаленная спондилогенная боль, связанная с нарушением сенсорной афферентации и с гипервозбудимостью спинальных нейронов.

В зависимости от того, какие структуры позвоночного столба вовлекаются в процесс в каждом конкретном случае, в клинической картине ВБС преобладают либо компрессионные, либо рефлекторные синдромы. Компрессионный синдром обусловлен сдавлением и натяжением чувствительного корешка или кровоснабжающего его сосуда, что, помимо прямого воздействия на чувствительные волокна, сопровождается ишемией и отеком корешка. Рефлекторный вертеброгенный синдром – это специфические мышечнотонические феномены, обусловленные раздражением многочисленных рецепторов связочного аппарата и фиброзного кольца межпозвоночного диска, сегментарных мышц и капсул межпозвоночных суставов, что создает мощный поток афферентации, приводящий к возникновению зон гипертонуса и трофических изменений в мышечной ткани (П.Р. Камчатнов, 2005).



Однако следует помнить, что разделение вертеброгенных синдромов на компрессионные и рефлекторные весьма условно, поскольку рефлекторные синдромы могут встречаться в чистом виде или сопровождать компрессионные проявления. По локализации различают вертеброгенные синдромы шейного, грудного и пояснично-крестцового уровней (Л.Г. Турбина, 2004).

Для острого периода ВБС характерна спонтанная боль и/или боль в покое. В подострый период боль в покое исчезает, но провоцируется движением. В период ремиссии болевой синдром отсутствует (А.М. Вейн, А.Б. Данилов, 2000).

В настоящее время для лечения ВБС, как правило, применяют методы консервативной терапии (схема). Основная задача при лечении острого периода ВБС – купирование болевого синдрома. Необходимым условием при этом является создание покоя в течение всего периода лечения. Нейрохирургическое вмешательство показано при вовлечении в патологический процесс спинного мозга или конского хвоста, при радикулопатиях с нарастающим парезом, выраженном стойком болевом синдроме и неэффективности консервативной терапии, проводимой в течение не менее 3-4 мес в условиях стационара [3].

Консервативная фармакотерапия ВБС достаточно разнообразна. В клинической практике с этой целью наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Использование НПВП патогенетически оправданно, поскольку

препараты данной группы обладают анальгетическим действием, а также вследствие влияния на циклооксигеназу 1-го (ЦОГ-1) и 2-го (ЦОГ-2) типов ингибируют синтез простагландинов, чем препятствуют сенситизации периферических ноцицепторов и развитию неврогенного воспаления. Подбор НПВП осуществляется эмпирическим методом последовательного назначения препаратов. Пациентке может быть назначен любой препарат изначально в заведомо небольшой дозе с целью уменьшения выраженности возможных побочных реакций. Кратность приема зависит от особенностей фармакокинетики НПВП. При этом доза выбранного препарата должна на ожидаемый срок действия устранять или значительно уменьшать интенсивность боли. Для сохранения длительного интервала между приемами лекарственного средства, обеспечения ночного покоя при хроническом болевом синдроме рекомендуется применять препараты длительного или ретардного действия. Лечение, как правило, начинают с менее токсичных анальгетиков. Назначение болевой одновременно двух различных препаратов группы НПВП считается нерациональным, поскольку терапевтический эффект в результате усиливается редко, а вот побочные реакции проявляются чаще и более выражены [3].

Среди представителей НПВП в купировании болевого синдрома при вертеброгенной патологии хорошо себя зарекомендовал диклофенак натрия. Данный НПВП обладает хорошим анальгезирующим эффектом,

Схема. Алгоритм лечения ВБС (Е.А. Статинова, С.В. Селезнева, 2006)





выраженным противовоспалительным действием и оптимальным соотношением клинической эффективности, частоты побочных реакций и стоимости [4]. Диклофенак натрия характеризуется оптимальными фармакологическими параметрами, такими как хорошая абсорбция при любом пути введения препарата, высокая способность связывания с белками плазмы крови (до 99,7%), высокая биодоступность и быстрая экскреция (через 2-3 ч) [5]. При этом максимальная пиковая концентрация препарата в плазме крови наблюдается через 1-2 ч после приема внутрь и через 10-30 мин после внутримышечного введения. Диклофенак хорошо проникает в ткани и синовиальную жидкость, где его концентрация повышается медленнее (через 4 ч отмечаются более высокие значения, чем в плазме) (В.В. Никонов, А.Н. Нудьга, В.В. Никонова, 2006).

Отсутствие кумуляции и энтеропеченочной рециркуляции, длительное накопление в области воспаления являются преимуществами фармакокинетики диклофенака натрия, что отвечает современным требованиям к применению лекарственных средств [6].

Особенностью диклофенака натрия является то, что он оказывает равнозначное действие на оба профермента ЦОГ. Также возможно его влияние на липоксигеназный путь, с чем связана высокая анальгетическая и противовоспалительная активность препарата. Диклофенак является быстродействующим и быстро выводимым НПВП, что отвечает одному из современных требований к применению как неселективных, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2 [5].

Следует отметить, что при приеме диклофенака могут развиваться нежелательные реакции. Однако они возникают не у всех пациентов, принимающих данный НПВП, а в первую очередь у лиц с такими факторами риска, как пожилой возраст, женский пол, язвенная болезнь в анамнезе, наличие *H. pylori*, злоупотребление алкоголем, курение, а также при приеме больших доз препарата или при одновременном назначении нескольких препаратов группы НПВП или глюкокортикоидов [9, 12, 13].

Таким образом, диклофенак натрия сочетает в себе высокую (на уровне индометацина) противовоспалительную активность и хорошую переносимость при длительном приеме. В частности по противовоспалительной активности он превосходит целый ряд НПВП – ацетилсалициловую кислоту, бутадиион, ибупрофен и др. [7-9]. Преимущество диклофенака натрия заключается еще и в том, что в отличие от других традиционных НПВП, он не ингибирует биосинтез глюкозамингликанов в хрящевой ткани и не приводит к метаболическим нарушениям в хрящевой ткани, что очень важно при лечении ВБС.

Важное место в лечении болевых синдромов сегодня занимает локальная терапия, в ходе которой используются содержащие НПВП мази, кремы, гели и пластыри. Локальная терапия является обязательным компонентом лечения ВБС. При этом

местные формы НПВП способны при необходимости заменить или снизить дозу лекарственных средств системного действия, и это очень важно для пациентов с наличием противопоказаний к лекарственным препаратам системного действия или их плохой переносимости [4]. А если речь идет о лицах пожилого и старческого возраста с отягощенным язвенным анамнезом, то местные формы НПВП являются препаратами выбора терапии ВБС.

Следует отметить, что оптимальной местной формой НПВП для лечения ВБС является гель. Наличие спиртовых растворителей, используемых при приготовлении гелевой формы НПВП, обеспечивает более быстрое проникновение действующего вещества через кожу. При этом в тканях создается более высокая концентрация действующего вещества. Поэтому применение геля является более гигиеничным и экономичным [11].

Одним из препаратов диклофенака натрия, представленных на отечественном фармрынке, является Диклак Гель – 5% диклофенак натрия в форме геля [5], применение которого позволяет достаточно быстро купировать острый ВБС.

Согласно результатам фармакоэпидемиологических исследований, в Германии более 50% назначений НПВП приходится на лекарственные формы диклофенака для наружного применения (Schmidt, 1994). Среди представленных на отечественном фармрынке препаратов диклофенака натрия для локальной терапии ВБС хорошо себя зарекомендовал Диклак Гель. В настоящее время – это единственный в Украине препарат диклофенака с 5% концентрацией действующего вещества (в 1 г геля содержится 50 мг диклофенака натрия; Fischer, 1992). Высокая концентрация диклофенака натрия в составе геля Диклак обеспечивает высокую клиническую эффективность локальной терапии данным препаратом. Кроме того, гель Диклак обладает высокой безопасностью для пациента за счет отсутствия в его составе диэтиламина. Это вспомогательная субстанция, которая входит в состав ряда лекарственных форм для наружного применения. Диэтиламин может служить потенциальным источником образования нитрозаминов, оказывающих хондротоксическое действие. Таким образом, высокая эффективность геля Диклак сочетается с высоким уровнем безопасности терапии.

Диклак Гель обладает выраженным местным анальгетическим и противовоспалительным действием. Он уменьшает выраженность боли в покое и при движении. Установлено, что при топическом применении диклофенака в форме 5% геля в кровь проникает незначительное количество диклофенака натрия (0,2-1,6% от максимальной концентрации данного вещества в плазме крови при пероральном приеме). Благодаря этому топическое применение Диклак Геля не оказывает системного токсического влияния на организм (American Hospital Formulary Service [AHFS], 1995).

ДИКЛАК 5% ГЕЛЬ

МАКСИМАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОЙ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Ключ
к мелодии
движения!

- ДИКЛОФЕНАК – "ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ" при оценке анальгетического и противовоспалительного эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов ¹.
- ДИКЛАК 5% гель
Первый и единственный НПВП-гель в Украине с максимальной концентрацией активного вещества – 5% диклофенака натрия ² и пролонгированным лечебным эффектом ³.



- УСПЕХ ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ
- БЫСТРОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

 **SANDOZ**

Немецкое качество для Вашего Здоровья





Важным преимуществом Диклак Геля является то, что препарат обладает пролонгированным действием. При нанесении геля Диклак на кожу образуется специальная пленка, благодаря которой диклофенак натрия высвобождается постепенно и с помощью специально подобранных вспомогательных субстанций, глубоко проникает в подлежащие ткани (Rezeptur-Optimierung, 1994).

Высокая концентрация действующего вещества в пораженных тканях, быстрое проникновение Диклак Геля через кожу, способность накопления его в зоне воспаления позволяют уменьшить кратность применения препарата [3, 10]. Помимо анагетического действия, терапевтический эффект геля при ВБС достигается за счет снятия мышечного спазма и повышения эластичности мышц (А.С. Свиницкий, 2006). Для достижения оптимального терапевтического эффекта Диклак Гель в виде аппликаций рекомендуется применять 2-3 раза в сутки (тонким слоем наносить на пораженные участки) в течение 2 нед [3, 10]. При этом следует учитывать состояние кожи на участке нанесения препарата, так как у лиц пожилого возраста его проникновение через кожу может быть затруднено, что диктует необходимость увеличения количества наносимого на кожу препарата или кратности его нанесения (О.Н. Шаповалова, 2004).

Благодаря оригинальной гелевой основе, Диклак Гель также можно использовать при проведении физиотерапевтических процедур, в частности при электрофорезе. Такая форма электротерапии позволяет повысить степень проникновения препарата через кожу, что, несомненно, ускорит желаемый терапевтический эффект диклофенака [3].

Кроме того, применение гелевой формы Диклака существенно снижает риск развития побочных эффектов – в частности эрозивных поражений слизистой желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, локальная терапия – важный компонент лечения ВБС, препаратом выбора для которой является Диклак 5% Гель. С учетом преимуществ, обусловленных оптимальными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками геля Диклак, можно констатировать, что для данного препарата характерно сочетание высокой эффективности с минимальным риском побочных эффектов. Это позволяет рекомендовать Диклак 5% Гель в качестве препарата, входящего в первую линию НПВП-терапии ВБС.

Литература

1. Манвелов Л.С. Вертеброгенные болевые синдромы // Нервные болезни. – 2004. – № 3. – С. 42-44.
2. Віничук С.М., Бедрій І.І., Уніч П.П. та ін. Вертеброгенні больові синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування із застосуванням вітамінів групи В // Український медичний часопис. – 6 (62) – XI-XII. – 2007. – С. 39-44.
3. Статинова Е.А., Селезнева С.В. Вертеброгенные болевые синдромы // Новости медицины и фармации. – № 17. – 2006. – С. 9-10.
4. Никонов В.В., Нудьга А.Н., Никонова В.В. Диклофенак в клинической практике // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 6 (7).
5. Бут Г. Классика противовоспалительной терапии всегда актуальна // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 12 (218).
6. Колосова Т.В. Применение нестероидных противовоспалительных средств в неврологической практике // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 215.
7. Phillips A.C., Polisson R.P., Simon L.S. NSAIDs and the elderly. Toxicity and economic implications // Drugs Aging. – 1997. – Vol. 10. – P. 119-130.
8. Шварц Г.Я. Фармакологические свойства и результаты клинического изучения нестероидного противовоспалительного препарата ортофена // Химико-фармацевтический журнал. – 1997. – № 11. – С. 1395-1398.
9. Шостак Н.А., Денисов Л.Н., Шеметов Д.А. Эффективность и переносимость раптенарапида у больных с синдромом боли в нижней части спины // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 5. – С. 84-86.
10. Свиницкий А.С. Роль локальной терапии НПВП в ревматологии // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 16. – С. 8-10.
11. Силин Л.Л., Бровкин С.В. Применение гелей в комплексном лечении закрытых повреждений мягких тканей // Медицинская помощь. – 2001. – № 2.
12. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7. – № 8. – С. 125-129.
13. Шварц Г.Я. Современные нестероидные противовоспалительные средства. – М.: Реафарм, 2004. – 40 с.

Вадим Донцов



История создания и развития вспомогательных репродуктивных технологий в Украине

В.И. Грищенко, академик НАН Украины, д.м.н., профессор

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

Н.Г. Грищенко, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1

Харьковского национального медицинского университета

Настоящее и будущее акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины связано со вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ), которые прочно вошли в повседневную практику лечения бесплодия. Достижения ВРТ стали возможны благодаря успехам ряда медицинских и медико-биологических наук: эмбриологии, гинекологии, эндокринологии, генетики, репродуктивной медицины, трансплантологии и тесному взаимодействию специалистов в этих областях. Сегодня – это не только способы преодоления различных форм мужского и женского бесплодия, но и возможность профилактики и лечения наследственных заболеваний с помощью предимплантационной диагностики и стремительно развивающихся клеточных технологий.

Предлагаем вашему вниманию статью, приуроченную Всеукраинской научно-практической конференции «Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия» (19-21 июня, Киев). В ней приведены краткие исторические данные о развитии вспомогательных репродуктивных технологий в Украине, сведения о крупнейших центрах и клиниках ВРТ, освещены основные направления Государственной программы поддержки рождаемости в нашей стране.

Украина относится к одной из неблагополучных в демографическом отношении стран мира. Основными причинами депопуляции являются снижение рождаемости и повышение смертности, связанные как с экономическими, так и экологическими факторами. Воздействие на организм человека мутагенных факторов окружающей среды и производства, что особенно выражено после аварии на Чернобыльской АЭС, оказывает мощное влияние на репродуктивную систему человека. Бесплодие в браке стало большой медико-социальной проблемой современности. Согласно медицинской статистике, 20% всех супружеских пар не обладают естественной способностью к рождению ребенка. Это значит, что сегодня каждая пятая семья в Украине бесплодна. В то же время как раз именно проблема бесплодия сейчас в наибольшей степени поддается коррекции, благодаря успехам репродуктивной медицины и развитию ВРТ.

В современной медицинской науке найдется немало примеров столь быстрого внедрения в практику сложного комплекса лабораторных и клинических методов, как в случае лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Дискуссии о возможности применения метода в будущем прекратились после сообщения в 1978 г. английскими учеными Р. Steploe и R. Edwards о рождении Луизы Браун.

В бывшем Советском Союзе первые попытки проведения ЭКО в эксперименте на животных относятся еще к середине 30-х годов прошлого столетия. ЭКО яйцеклеток человека как научную проблему начали разрабатывать в Институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта АМН СССР с начала 70-х годов. В 1974 г. Минздрав СССР дал разрешение на разработку и внедрение методов искусственной инсеминации спермой мужа (ИСМ) и донора (ИСД) в четырех клиниках Москвы, Харькова и Ленинграда. В 1977 г. на базе Харьковского медицинского института впервые начали изучать бесплодие иммунного генеза и внедрять для его коррекции метод внутриматочной инсеминации [13]. Для повышения эффективности лечения этим методом была проведена серия фундаментальных исследований, направленных на повышение фертильности спермы. Изучали влияние и разрабатывали методики применения низкоинтенсивного лазерного излучения, ультразвукового облучения, постоянного магнитного поля и др [2-4]. Была показана эффективность выделения подвижной фракции спермиев с помощью добавления в среду культивирования цитохрома С [1], криоконсервированной фолликулярной жидкости [5], перфторана [11]. Все эти способы позволили повысить эффективность внутриматочной инсеминации. Была проведена огромная работа по созданию законодательной базы, результатом которой явилось официальное признание метода искусственной инсеминации. В настоящее время репродуктологи Украины руководствуются приказом МЗ Украины № 24 от 04.02.1997 г. «Про затвердження умов та порядку застосування штучного запліднення та імплантації ембріона (ембріонів) і методів їх проведення», основы которого были разработаны именно в этот период времени.



В содружестве с Харьковским физико-техническим институтом низких температур в Институте проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (ИПККиК) были проведены фундаментальные исследования по влиянию низкотемпературного хранения на морфофункциональные характеристики спермиев человека, результаты которых стали основой для создания первого в СССР криобанка донорской спермы на базе ИПКиК, что значительно расширило возможности проведения донорских инсеминаций. Таким образом, были разработаны оригинальные высокоэффективные способы криоконсервирования спермы человека [29], которые не имеют аналогов в мировой науке и защищены патентами во многих странах мира. В то же время активно проводились исследования и отработывались методики культивирования на яйцеклетках лабораторных мышей [16, 19, 24], свиных ооцитах [15], эмбрионах [20].

В 80-х годах в лаборатории репродукции Всесоюзного научно-исследовательского центра по охране здоровья матери и ребенка выполнили первую в СССР успешную программу ЭКО, в результате которой 25 апреля 1986 г. родилась девочка.

В 1983 г. на базе ИПКиК была организована первая в Украине лаборатория репродукции человека. Следует отметить, что работа велась в сложнейших условиях: отсутствовало специальное оборудование, существовал огромный дефицит препаратов для индукции суперовуляции, сред для культивирования ооцитов и эмбрионов, а также других расходных материалов, необходимых для проведения ВРТ.

В 1990 г. в Харькове был выполнен первый в Украине успешный цикл ЭКО, в результате которого 19 марта 1991 г. родилась девочка. В это же время после лечения бесплодия методом ЭКО была получена беременность и у другой бесплодной пары, однако исход этой беременности, к сожалению, неизвестен.

Уникальным событием в истории репродуктологии этого периода не только в нашей стране, но и за рубежом является проведение первой в СНГ программы суррогатного материнства. Женщина в возрасте 48 лет выносила беременность и родила ребенка для своей дочери, у которой отсутствовали анатомо-физиологические возможности для вынашивания беременности (не было матки), хотя нормально функционировали яичники. После инсеминации *in vitro* восьми ооцитов дочери спермой мужа было получено два эмбриона, которые трансплантировали в матку суррогатной матери-бабушки. К сожалению, в то время пришлось приложить немало усилий для правильного юридического оформления новорожденного.

С 1985 г. в ИПКиК проводятся исследования по возможности применения сверхнизких температур и гипотермии для хранения спермиев [18], ооцитов [19] и эмбрионов человека [22, 26]. Впервые обнаружено влияние высоких концентраций криопротекторов и некоторых режимов охлаждения на возникновение хромосомных aberrаций, патологий мейоза и митоза, изменения синтетических процессов в системе ДНК-РНК-белок в эмбрионах человека. Установлено,

что зиготы, которые замораживают спустя 18 ч от момента инсеминации ооцитов, наиболее криочувствительны [8, 9]. В августе 2003 г. в центре «Имплант» родился первый в Украине ребенок после трансплантации в матку пациентки собственных эмбрионов, перенесших криоконсервирование [7].

С 1980 г. совместно с кафедрой акушерства и гинекологии Харьковского медицинского института в ИПКиК проводятся разработка методов и исследования особенностей криоконсервирования овариальной [6]), тестикулярной тканей [17], используемых при эндокринопатиях различного генеза. В 1993 г. была проведена аллогенная подсадка ткани яичника в амниотической оболочке по методу И.М. Грязновой для поддержки гормонального статуса пациентки при подготовке к ЭКО, в результате которой наступила беременность [10]. В мире, в том числе и в Украине, в настоящее время ведутся исследования возможности использования криоконсервированной овариальной ткани не только как источника гормонов, но и как депо яйцеклеток для пациенток, подвергающихся радиохимиотерапии при онкологических заболеваниях, а также тканей фетоплацентарного комплекса в различных областях медицины.

В начале 90-х при содействии ИПКиК в Харькове была создана первая негосударственная клиника – Центр репродукции человека «Имплант». На сегодняшний день здесь осуществляются все программы ВРТ, программы донорства спермы и яйцеклеток, суррогатного материнства. С 2001 г. в клинике функционирует отделение гинекологической эндоскопии. Сотрудники клиники принимали активное участие в создании центра ВРТ в Палестине, проводили совместные с Институтом иммунологии и репродукции исследовательские работы в Болгарии.

На сегодняшний день у нас в стране действуют около 25 зарегистрированных в Украинской ассоциации репродуктивной медицины центров ВРТ. В столице успешно функционирует 9 клиник, специализирующихся на лечении бесплодия.

Первый негосударственный центр ВРТ «Лаборатория Дахно Лтд» основан в Киеве в 1992 г. Два года спустя на его базе был создан Институт репродуктивной медицины.

В 1995 г. после проведения программы ЭКО с использованием донорских ооцитов родился первый в Украине ребенок у женщины с удаленными яичниками.

За последние несколько лет в лечении мужского бесплодия наблюдается значительный прогресс, связанный в первую очередь с применением метода интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI). Этот метод позволяет иметь потомство мужчинам с тяжелыми формами олиго-, астено-, тератоспермии, ранее обреченным на абсолютное бесплодие. В 1997 г. в нашей стране родился первый ребенок, зачатие которого было проведено методом ЭКО-ICSI. Здесь же впервые начал применяться метод криоконсервирования единичных сперматозоидов в оболочке ооцита.



Одной из крупнейших клиник ВРТ в Украине является клиника «Исида-IVF». Первые шаги в освоении методов лечения бесплодия сотрудники клиники начали после обучения в Харькове еще в 1992 г. Через три года состоялось официальное открытие центра в Киеве. В 1999 г. родился первый ребенок после переноса донорских криоэмбрионов. В 2004 г. состоялось открытие первой в стране акушерско-гинекологической клиники «Исида», получившей в 2006 г. международное признание (сертификат ISO, Германия). Сегодня здесь обеспечивают комплексное использование всех методов ВРТ, а в случае наступления беременности – наблюдение и ведение родов.

Донецкий региональный центр охраны материнства и детства (ДРЦОМД) был создан в 1982 г., а в 1997 г. – отделение диагностики и лечения бесплодного брака. В данном отделении в период с 1998 по 2003 год проводилась работа согласно требованиям, разработанной международной программой ВОЗ «Репродукция человека». Эта программа включала координированные многоцентровые исследования методов лечения бесплодия с использованием унифицированного подхода к обследованию в диагностике бесплодной пары. ДРЦОМД – это один из двух центров, успешно осуществляющих лечение бесплодия с применением ВРТ за счет государственных средств.

История медицинского центра «Исида-Дон-IVF», открытого в Донецке в мае 1998 г., берет начало с 1992 г., когда на базе городского родильного дома Донецка был организован центр репродукции «Исида-Дон», с которого началась история ВРТ в Донбассе.

В 1998 г. на базе МНПО «Медстрой» АО ХК «Киевгорстрой» была создана Клиника проблем планирования семьи. В настоящее время большое внимание здесь уделяется мужским формам бесплодия. В программах ВРТ используется исключительно ICSI. Через год после проведения ICSI+TESA был рожден ребенок у супругов с мужским фактором бесплодия.

В рамках проекта совместной деятельности Украинского центра медицинской генетики и Чикагского института репродуктивной генетики в 1999 г. в Киеве был создан Институт генетики репродукции, специализирующийся на решении проблем бесплодия и предупреждения генных и хромосомных врожденных заболеваний с использованием новейших программ и методик, разработанных учеными ИРГ.

В 1985 г. в Одессе начала работать одна из первых в Украине консультаций «Брак и семья». Впоследствии персонал консультации перешел на работу в клинику «Ремеди». 24 декабря 1996 г. в этой клинике родился первый ребенок после программы ЭКО, а в 1997 г. – первая двойня. Отдел репродукции человека Одесского государственного медицинского университета был создан в 1998 г. для проведения ряда научных исследований в области реабилитации репродуктивной функции женщин. С самого начала существования в отделе проводились циклы ВРТ с использованием методов ЭКО, ICSI.

В 1991 г. был создан Запорожский областной центр реабилитации репродуктивной функции семьи. В 1992 г. начала работать лаборатория ВРТ, а в 2008 г. была принята «Програма заохочення народжуваності у Запорізькій області на 2008-2015 роки».

Центр репродуктивной медицины «Сана-мед» функционирует в Харькове с 1995 г. Проводится лечение всех видов бесплодия, программы ЭКО-ICSI.

В Донецке при поддержке ведущих французских специалистов в 2001 г. создан Украинско-французский центр репродуктивных функций человека «Семь + Я», где организуются циклы ИСМ, ИСД, классического ЭКО и ЭКО с донацией ооцитов и эмбрионов. С 2004 г. в Центре успешно используется метод ICSI, TESA в сочетании с ICSI. С 2007 г. применяется криоконсервирование гамет и эмбрионов. При наличии показаний для преимплантационной диагностики супружеские пары направляют в Центр репродуктивной медицины в госпиталь Antoine Veslaire, Франция.

В Днепропетровске первый центр ВРТ – гинекологическая клиника «Днипро-IVF» – был открыт в марте 2001 г. Комплекс предоставляемых услуг позволяет в кратчайшие сроки на базе клиники установить точный диагноз, при необходимости провести адекватное эффективное лечение и дальнейшее наблюдение. Система антимикробной защиты позволяет избежать инфекционных осложнений. В работе используются ЭКО – ICSI – TESA, криоконсервирование гамет и эмбрионов.

Львовский центр репродуктологии «Интерсоно» был организован в 2001 г. (клиника репродуктивной медицины). Врачи центра являются членами Европейского общества репродуктологии и эмбриологии человека (ESHRE). Здесь действует сертифицированная система управления качеством в соответствии с требованиями ISO 9001-2000, которая гарантирует использование лишь самых качественных расходных материалов, постоянный анализ производственных процессов и улучшение их результативности, бесперебойное функционирование всего технического оборудования.

В 1998 г. в западном регионе был открыт медицинский центр ООО «Вилена». Это многопрофильная частная поликлиника, которая находится в г. Хмельницком. Клиника тесно сотрудничает с Черновицким центром репродуктивной медицины при Буковинской медицинской академии.

Отделение репродуктивной медицины (ОРМ) клиники «Генезис» начало функционировать в Симферополе с 2004 г. Все сотрудники клиники ранее работали в Межрегиональном центре планирования семьи, где с 1993 по 2003 г. проводились лечебные циклы ЭКО для пациентов с нарушенной репродуктивной функцией. В настоящее время в ОРМ успешно проводятся циклы ИСМ, ИСД, ЭКО-ЭТ, программы оводонации и суррогатного материнства, криоконсервирование спермиев.

Клиника репродуктивной медицины «Надия» была создана в Киеве в 2005 г. Ведущие специалисты клиники работают в области репродуктивной медицины уже



более 10-15 лет и имеют большой опыт в области репродуктивных технологий, пренатальной диагностики, амбулаторной акушерско-гинекологической помощи.

В последние годы отмечается стремительное развитие ВРТ, а с ним – появление новых государственных и негосударственных центров. Так, начали успешно работать Украинский государственный институт репродуктологии, Академическая клиника и др.

Клиника «Виктория» в Киеве существует с сентября 2007 г. и специализируется в области диагностики и лечения бесплодия, используя ЭКО, ЭКО+ICSI; донорские программы; криоконсервирование эмбрионов, ооцитов, спермы; программы суррогатного материнства; хирургические методы получения сперматозоидов при тяжелых экскреторных формах мужского бесплодия.

В Харькове в ноябре минувшего года была открыта АРТ-клиника репродуктивной медицины.

Важную роль в развитии и совершенствовании методик ВРТ играет Ассоциация репродуктивной медицины Украины, в октябре 2005 г. переименованная в Украинскую ассоциацию репродуктивной медицины (УАРМ), целью создания которой является объединение специалистов в области репродуктологии: проведение постоянного мониторинга состояния репродуктивной медицины в стране, повышение эффективности лечения бесплодия, информационная поддержка врачей и пациентов. Члены УАРМ проводят регулярные форумы по проблемам и лечению бесплодного брака, а также активно участвуют в создании и совершенствовании регламентной базы методик ВРТ, включая моральные, этические, юридические, религиозные и социальные аспекты. УАРМ объединяет в своих рядах специалистов, занимающихся проблемами репродукции человека: акушеров-гинекологов, репродуктологов, эмбриологов.

В решении демографических проблем, по данным Европейского регистра, большая роль отводится методикам ВРТ. Предвидится дальнейшее развитие и совершенствование методов, расширение показаний к их применению. В итоге, одна клиника ВРТ должна планироваться на миллион жителей страны. ВРТ развиваются в направлении упрощения протоколов, снижения финансовых затрат, уменьшения риска осложнений и повышения безопасности проведения диагностических и лечебных процедур, повышения результативности вынашивания беременности. Во всех центрах за последние 4-6 лет удалось значительно увеличить частоту наступления беременности за счет усложнения технологий, совершенствования оборудования, использования новых фармакологических препаратов. Техническая оснащенность, квалификация врачей и результаты лечения в клиниках репродуктивной медицины Украины соответствуют самым высоким мировым стандартам.

В настоящее время в стране основной задачей является обеспечение финансовой доступности высокотехнологичных программ ВРТ максимальному числу бесплодных супружеских пар. Из-за невозможности оплатить лечение бесплодия с помощью ВРТ, при минимальной потребности семейных пар в Украине 38-40 тыс. циклов в год, реально проводится всего 1,5-1,7 тыс. циклов. В связи с этим, согласно распоряжению Кабинета Министров Украины от 01.07.2002 г. № 355-р «Про затвердження комплексних заходів щодо заохочення народжуваності на 2002-2007 роки», было принято решение о проведении первого курса лечения бесплодия методами ВРТ по абсолютным показаниям за бюджетные средства. Приказами Министерства здравоохранения Украины от 29.11.2004 г. № 579 «Про затвердження Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти» и от 02.02.2005 г. № 56 «Про розподіл та раціональне використання медикаментів і витратних матеріалів для проведення однієї спроби лікування безплідності жінок методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти» было выбрано два государственных центра ВРТ: ДРЦОМД и Прикарпатский центр репродукции человека.

В 2008 г. в Харькове принята «Програма заохочення народжуваності у Харківській області на 2008-2015 роки». Она предусматривает проведение за бюджетные средства программ ВРТ на базе созданного по инициативе академика В.И. Грищенко, государственного медицинского Научного центра акушерства, гинекологии и репродуктологии МЗ Украины (в настоящее время является университетской клиникой ХНМУ).

С разработкой методов вспомогательной репродукции преодолен барьер абсолютного мужского и женского бесплодия. Следует отметить, что данные технологии предполагают не только глубокие знания в различных областях медицины и биологии, но и требуют от специалистов тактичности, сопереживания, нравственности и терпения.

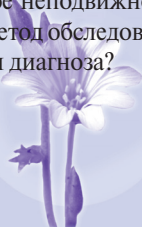
Несмотря на то что применение методов ВРТ не позволяет глобально решить демографические проблемы в стране, их широкое внедрение в практику помогает избавиться от бесплодия тысячам супружеских пар, ранее обреченных на бездетность, дает им шанс иметь собственных детей в самых, казалось бы, безнадежных ситуациях.

Список литературы находится в редакции

Задача № 1

У пациентки О., 40 лет, при профосмотре на шейке матки выявлено образование размером 2х2 см бледно-желтого цвета; контуры неравномерные, границы со здоровой слизистой шейки матки четкие. На его поверхности обнаружены незначительные папилломатозные разрастания. Тело матки — без патологических изменений, параметрий свободный с обеих сторон. Слева, ближе к стенкам таза — плотное неподвижное образование размером 3х4 см. Какой метод обследования наиболее приемлем для уточнения диагноза?

1. Прицельная биопсия.
2. Цитология мазков шейки матки.
3. Расширенная кольпоскопия.
4. Лапароскопия.
5. Мазки на микрофлору.

**Задача № 2**

Каретой скорой помощи в родильный дом доставлена беременная Я., 32 лет, с жалобами на кровянистые выделения из половых путей со сгустками крови, которые появились внезапно ночью во время пробуждения. Физической нагрузки не было. Беременность шестая, срок 34 нед. В анамнезе — одни роды и 4 аборта. Находится на учете в женской консультации с 12 нед беременности. Каков наиболее вероятный диагноз?

1. Рак шейки матки.
2. Начало родовой деятельности.
3. Кровотечение из варикозно расширенных вен влагалища.
4. Предлежание плаценты.
5. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

**Задача № 3**

Пациент Р., 72 лет, во время обеда, выпив 50 г красного вина, внезапно почувствовал резкую слабость. Наблюдаются психомоторное возбуждение, клонические судороги. Через некоторое время потерял сознание. Кожные покровы бледные, влажные, появился профузный пот, тахикардия. Какие медицинские меры следует предпринять в первую очередь?

1. Немедленное внутривенное введение 10 Ед инсулина.
2. Экстренное внутривенное введение 20–80 мл 40-процентного раствора глюкозы.
3. Срочное промывание желудка.
4. Сердечно-сосудистая реанимация.
5. Наблюдение в домашних условиях.

**Задача № 4**

Пациентка К., 67 лет, жалуется на приступы сердцебиения, перебои в работе сердца, боль в области сердца, одышку в покое. Состояние тяжелое. Наблюдается акроцианоз; тоны сердца аритмичны, приглушены. Пульс 120 уд/мин, АД 120/80 мм рт. ст. Печень +2 см, пастозность голеней. На ЭКГ: ритм несинусовый, неправильный, частота сердечных сокращений 160 уд/мин, регистрируются волны f с частотой 450 в минуту. Калий плазмы крови 4,8 ммоль/л. Какой препарат необходимо применить в первую очередь?

1. Верапамил.
2. Новокаиномид.
3. Дигоксин.
4. Амiodарон.
5. Калия хлорид.

**Задача № 5**

У пациентки М., 17 лет, наблюдались спутанное сознание, выраженная одышка, кашель с выделением пенистой серозной и кровянистой мокроты, акроцианоз, холодный пот, тахикардия (120 уд/мин), АД 170/100 мм рт. ст., тоны сердца ослаблены. Над всей поверхностью легких выслушиваются множественные влажные разнокалиберные хрипы. Со слов окружающих, больная употребляет наркотики. Каков вероятный диагноз?

1. Кардиогенный шок.
2. Отек легких.
3. Пневмоторакс.
4. Тромбоэмболия легочной артерии.
5. Приступ эпилепсии.

**Задача № 6**

Ребенок К., 6 лет, заболел гриппом в тяжелой форме. На фоне массивной антибиотикотерапии у него внезапно понизился уровень артериального давления. Пульс нитевидный, наблюдаются озноб, цианоз, геморрагическая сыпь на коже шеи, грудной клетки, живота, слизистой оболочке рта и конъюнктивы. Температура 41° С. Лабораторно: гипогликемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия, лейкоцитоз. Какой препарат необходимо назначить в первую очередь?

1. Кордиамин.
2. ДОКСА.
3. Викасол.
4. Глюкозу.
5. Гидрокортизон.



Ответы см. на стр. 98



С.А. Кубанський,
завідувач відділу з правових питань
Київської міської профспілки працівників охорони здоров'я

Працюючи лікарем-гінекологом у центральній лікарні, маю намір зайнятися приватною медичною практикою. Розтлумачте, будь ласка, вимоги чинного законодавства щодо такої можливості.

Надія Тополь, м. Самбір

Здійснювати приватну практику в Україні можуть юридичні особи різних організаційно-правових форм, а також фізичні особи – підприємці. Створення юридичної особи, яка б надавала медичні послуги як приватна клініка, лікарня, лабораторія чи інша установа з великою кількістю спеціалістів різного фаху, є досить складним юридичним процесом, що передусім потребує суттєвих капіталовкладень. Найбільш поширеним способом здійснення підприємницької діяльності є реєстрація фізичних осіб суб'єктами підприємства, що потребує значно менших витрат.

Для того щоб фізична особа самостійно змогла надавати медичні послуги відповідного до її знань та профілю, вона повинна спершу пройти процедуру державної реєстрації. Порядок її проведення визначається законом України «Про державну реєстрацію юридичних осіб та фізичних осіб – підприємців». Реєстрація проводиться державним реєстратором виключно у виконавчому комітеті міської ради міста обласного значення або у районній, районних у містах Києві та Севастополі державних адміністраціях за місцем проживання фізичної особи, яка виявила намір займатися підприємництвом.

Для проведення державної реєстрації фізична особа, у якої є ідентифікаційний номер і вона має намір стати підприємцем, подає особисто (чи надсилає рекомендованим листом з описом вкладення) або через уповноважену особу державному реєстратору за місцем проживання наступні документи:

- заповнену реєстраційну картку на проведення державної реєстрації фізичної особи – підприємця;
- копію довідки про включення заявника до Державного реєстру фізичних осіб – платників податків та інших обов'язкових платежів;

- документ (квитанцію), що підтверджує внесення реєстраційного збору за проведення державної реєстрації фізичної особи – підприємця. Державному реєстратору забороняється вимагати додаткові документи для проведення державної реєстрації фізичної особи – підприємця.

За відсутності підстав для відмови у проведенні державної реєстрації реєстратор повинен внести до Єдиного державного реєстру запис про її проведення на основі відомостей реєстраційної картки, поданої фізичною особою.

Дата внесення до Єдиного державного реєстру запису про проведення держреєстрації фактично є датою самої державної реєстрації фізичної особи – підприємця. Загалом термін всієї процедури не повинен перевищувати двох робочих днів від дати надходження документів для проведення державної реєстрації. На її підтвердження фізичній особі видається (надсилається рекомендованим листом) Свідоцтво про державну реєстрацію фізичної особи – підприємця у строк, не пізніше наступного робочого дня від дати проведеної держреєстрації.

Зареєстрована фізична особа – підприємець у визначеному законом порядку також повинна стати на облік у державних органах. Зокрема, згідно із Порядком обліку платників податків, зборів (обов'язкових платежів), затвердженим наказом ДПА України від 19.02.1998 р. № 80, взяття на облік фізичної особи – підприємця органами державної податкової служби провадиться не пізніше наступного робочого дня від дня отримання відомостей від державного реєстратора чи заяви від платника податків про його державну реєстрацію. Крім того, суб'єкти підприємництва повинні зареєструватись в органах статистики, Пенсійного фонду України та Державній службі зайнятості. Якщо приватний підприємець має намір використовувати, то він також повинен стати на облік у Фонді загальнообов'язкового державного соціального страхування на випадок безробіття, у Фонді

ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

соціального страхування із тимчасової втрати працездатності, Фонді соціального страхування від нещасних випадків на виробництві та професійних захворювань.

Чинним законодавством України визначено, що будь-яка діяльність юридичних чи фізичних осіб – суб'єктів підприємницької діяльності, пов'язана з виробництвом (виготовленням) продукції, торгівлею, наданням послуг, виконанням робіт, вважається господарською. Тож і надання різного роду медичних послуг є одним із видів господарської діяльності. Згідно із п. 26 ст. 9 Закону України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності», медична практика підлягає обов'язковому ліцензуванню. Зазначеним законом встановлено і порядок отримання ліцензії господарюючими суб'єктами, що здійснюється вже після державної реєстрації. Органом, який проводить ліцензування з провадження медичної практики, є Міністерство охорони здоров'я України.

Перелік документів, необхідних для отримання ліцензії, наведений у п.12 Постанови Кабінету Міністрів України від 4.07.2001 р. № 756 «Про затвердження переліку документів, які додаються до заяви про видачу ліцензії для окремого виду господарської діяльності». Серед них засвідчені у встановленому порядку наступні копії:

- свідоцтва про державну реєстрацію фізичної особи – підприємця;
- висновку державної санітарно-епідеміологічної служби (за місцем провадження діяльності) про відповідність наявних (власних, орендованих тощо) приміщень вимогам санітарних норм і правил щодо здійснення медичної практики;
- довідки МОЗ України або уповноваженої ним установи про стан матеріально-технічної бази суб'єкта господарської діяльності, наявність у нього нормативно-правових документів, у тому числі нормативних документів зі стандартизації, необхідних для провадження відповідного виду медичної практики (гінекологія, стоматологія тощо);
- документів, що підтверджують відповідність кваліфікації персоналу вимогам до здійснення медичної практики (диплом державного зразка про медичну освіту тощо);
- документа, що підтверджує стаж роботи за спеціальністю на момент подання заяви (засвідчена в установленому порядку копія трудової книжки з наявністю даних за останні п'ять років або витяг із неї, інший документ).

Вирішення питання щодо видачі ліцензії державним органом здійснюється на основі відповідності суб'єкта підприємництва Ліцензійним умовам провадження господарської діяльності з медичної практики, затвердженим спільним наказом Держкомпідприємництва та МОЗ

України від 16.02.2001 р. № 38/63. Медичною практикою можуть займатись лише особи, які мають відповідну спеціальну освіту і відповідають кваліфікаційним вимогам.

Відповідність кваліфікаційним вимогам засвідчується:

- дипломом державного зразка про медичну освіту;
- сертифікатом лікаря-спеціаліста, виданим вищим медичним навчальним закладом, закладами післядипломної освіти III-IV рівня акредитації відповідно до Положення про порядок проведення атестації лікарів, затвердженого наказом МОЗ України від 19.12.97 р. № 359;
- посвідченням про присвоєння (підтвердження) відповідної кваліфікаційної категорії за спеціальністю, виданим відповідно до Положення про порядок проведення атестації лікарів, затвердженого наказом МОЗ України від 19.12.97 р. № 359;
- свідоцтвом про проходження підвищення кваліфікації та перепідготовки молодших медичних та фармацевтичних працівників, виданим вищими медичними навчальними закладами (закладами післядипломної освіти) I-III рівня акредитації відповідно до Положення про Свідоцтво про проходження підвищення кваліфікації та перепідготовки молодших медичних та фармацевтичних спеціалістів, затвердженого наказом МОЗ України від 07.09.93 № 198;
- документом, що підтверджує стаж роботи за спеціальністю на момент подання заяви.

Порядок здійснення господарської діяльності шляхом провадження медичної практики має свої особливості порівняно з іншими видами господарювання. Така відмінність полягає у тому, що загалом задля забезпечення здійснення підприємницької діяльності самі підприємці мають право укладати з громадянами трудові договори. Разом з тим ліцензія на провадження господарської діяльності фізичною особою – підприємцем із конкретної лікарської спеціальності, підставою для видачі якої є оцінка відповідності фізичної особи встановленим кваліфікаційним вимогам, являє собою дозвільний документ індивідуального характеру. Приватний підприємець отримує ліцензію на здійснення медичної практики на власне ім'я і має право займатися зазначеною діяльністю лише особисто, а робота за цією ліцензією інших осіб, навіть із зазначеної в ній спеціальності, розглядається як порушення ліцензійних умов і є підставою для її анулювання.

Свої листи із запитаннями надсилайте на адресу редакції або на електронну скриньку: mazz@health-ua.com

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; 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"/> Неонатология | <input type="checkbox"/> Сексология |
| <input type="checkbox"/> Терапия | <input type="checkbox"/> Фармсправочник | <input type="checkbox"/> Неотложные состояния |
| <input type="checkbox"/> Эндокринология | <input type="checkbox"/> Дайджест | <input type="checkbox"/> Дерматовенерология |
| <input type="checkbox"/> Междисциплинарные проблемы | <input type="checkbox"/> Гинекология | <input type="checkbox"/> Маммология |
| <input type="checkbox"/> Антибиотикотерапия | <input type="checkbox"/> Репродуктология | <input type="checkbox"/> Психиатрия |
| <input type="checkbox"/> Стандарты лечения | <input type="checkbox"/> Акушерство | <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.:

Ответы на задачи (см. стр. 95)



Задача № 1 – 1
Задача № 2 – 5
Задача № 3 – 2

Задача № 4 – 3
Задача № 5 – 2
Задача № 6 – 5