

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

Давыдова Юлия Владимировна

д.м.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии
и постнатальной реабилитации
Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Дубоссарская Зинаида Михайловна

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

Ефименко Анатолий Фёдорович

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 Лидия 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

Медведь Владимир Исаакович

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

Поворознюк Владислав Владимирович

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

Смолянка 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

Шуныко 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

Медицинские редакторы

Мария Арефьева
Леся Коломиец

Литературные редакторы

Виктория Лаворик
Алла Яворская

Дизайн/верстка

Елена Ткач

Начальник отдела рекламы

Анастасия Чаплыженко
anastasia@health-ua.com

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-54-76
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 23.03.09
Заказ № 23/03
Печать — ДП «Такі справи».
03067 Киев, ул. Выборгская, 84

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

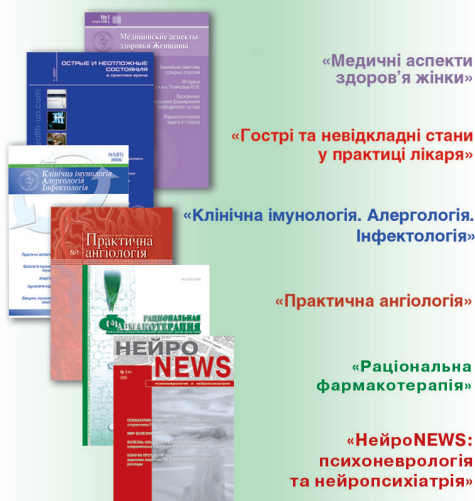
© Иванченко И.Д., 2006.

ОПЕРАТИВНО: ГЛАВНЫЕ СОБЫТИЯ В МЕДИЦИНЕ



Медицинские журналы для врача-практика

ДОКАЗАТЕЛЬНО: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ



Бібліотека «Здоров'я України»

Медицинские справочники

КОМПЕТЕНТНО: КАК ЛЕЧИТЬ И ЧЕМ ЛЕЧИТЬ



Следите за анонсами о выходе изданий
в «Медичній газеті «Здоров'я України»
и на нашем сайте www.health-ua.org

Содержание

Междисциплинарные проблемы

- Проблемы современной диabetологии
А.С. Ефимов, А.С. Ларин, Б.Н. Маньковский,
О.И. Жаринов, А.В. Зилов 5
- Функциональные изменения печени у женщин с гестозом:
клинико-лабораторное обоснование выбора метода коррекции
В.А. Кахраманова, А.М. Торчинов, И.В. Маев. 29

Гинекология

- Кандидозный вульвовагинит: взгляд на проблему 20
- О гормонах без предрассудков. Фармакологическое обоснование
лечения урогенитальных расстройств у женщин старше 50 лет
В.Д. Лукьянчук. 38
- Психологические особенности женщины в основе
конституционального подбора КОК
С.И. Жук, Л.Д. Захурдаева 42
- Ведение пациенток с миомой матки: от гистерэктомии
к сохранению матки 48

Акушерство

- Современные подходы к терапии вагинальных дисбиозов
у беременных групп риска
Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава 24
- Эффективность использования препаратов магния
с целью профилактики гестоза
Е.В. Мозговая, Н.Г. Кошелева 34

Кардиология

- Лікування артеріальної гіпертензії у жінок у перименопаузі
О.М. Барна 10

Онкология

- Новые технологии в комплексной терапии рака вульвы
Л.И. Воробьева. 53

Урология

- Ноктурия — влияние на качество жизни
Эпидемиология, диагностика и лечение
А.Ф. Ефименко 56

Маммология

- Обследуй себя и оставайся здоровой 52

Неотложные состояния

- Неотложная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии
М.В. Майоров 14

Здравоохранение

- Фальсификация — угроза здоровью пациентов 67

Дайджест

- Применение антибиотиков при спонтанном начале
преждевременных родов может иметь неблагоприятные
последствия 23

Спрашивали — отвечаем

- Доктор Хаус советует 41

Юридическая консультация

- С.А. Кубанский 68

Записная книжка

- Записная книжка. 37, 65, 66



Проблемы современной диабетологии

В конце минувшего года в Украине проходила II Национальная эндокринологическая неделя. В рамках недели в Киеве состоялся научно-практический форум с международным участием, посвященный Всемирному дню диабета.

Программа мероприятия предусматривала обсуждение проблем современной эндокринологии и диабетологии, эндокринной хирургии и гинекологии, а также вопросов остеопороза, метаболического синдрома и йодного дефицита. В ходе научно-практического форума состоялся симпозиум, посвященный актуальным проблемам диабетологии, в котором приняли участие ведущие клиницисты Украины и России. Основной акцент докладчиков был сосредоточен на данных доказательной медицины и результатах последних масштабных исследований в области диабетологии, а также на европейском опыте ведения пациентов с сахарным диабетом (СД) и сопутствующей ему патологией.

Со вступительным словом перед аудиторией эндокринологов выступил академик НАН и АМН Украины, д.м.н., профессор А.С. Ефимов (Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины). Что же, по мнению профессора, является главной целью современной диабетологии? Чтобы ответить на этот вопрос, следует сделать небольшой экскурс в историю ее развития. Изобретение инсулина позволило больным СД жить полноценной жизнью. Но, к сожалению, несмотря на компенсацию диабета, у таких пациентов очень рано развиваются сердечно-сосудистые осложнения (ССО), что является главной и ранней причиной их смертности. И это проблема не только эндокринологов, но и кардиологов. Интенсивная, порой агрессивная, инсулинотерапия СД 2-го типа, применяемая в 90-х годах прошлого века, значительно сократила число фатальных осложнений, но не смогла их полностью ликвидировать. Поэтому сегодня, как свидетельствуют многочисленные публикации и специализированные конгрессы, основной проблемой диабетологии является ранняя диагностика и агрессивная терапия хронических осложнений СД, прежде всего ССО. Последние исследования, проведенные отечественной школой диабетологии, позволяют сделать вывод, что своевременное выявление изменений показателей свертывающей системы крови дает возможность очень рано диагностировать предвестники сосудистых поражений. Была выдвинута еще одна теория патогенеза диабетических ангиопатий — теория аутокоагуляционно-го стресса. По мнению А.С. Ефимова и его учеников, острый инфаркт миокарда (ИМ), инсульты, кровоизлияния в глаза — не что иное как реакция организма на гиперкоагуляцию. Поэтому предикторы кардиова-

скулярных осложнений при СД следует искать именно в показателях свертывающей системы крови.

Лекцию, посвященную эффективному управлению диабетом, вниманию слушателей представил директор Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, главный эндокринолог МЗ Украины, к.м.н. А.С. Ларин. Докладчик отметил, что согласно зарубежным данным (Gilmer T.P. et al., 1997), рост медицинских расходов на ведение пациентов с СД коррелирует с ухудшением контроля уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Дополнительными расходами на лечение «управляют» осложнения СД — чем больше осложнений и более выражена их тяжесть, тем значительнее финансовые затраты. Результаты наблюдения за больными СД 2-го типа в исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) показали, что более качественный контроль уровня HbA_{1c} ведет к снижению осложнений. Так, каждый процент снижения HbA_{1c} снижает риск смерти от диабета на 21%, сердечных приступов — на 14%, микрососудистых осложнений — на 37%, периферических сосудистых нарушений — на 43% ($p < 0,0001$). Также было выявлено, что осуществляемый больными СД самоконтроль приводит к значительному снижению затрат на основные лекарства, стоимости консультаций и лечения сопутствующих и диабетических осложнений. Ключевым фактором снижения медицинских затрат также является улучшение медицинской обоснованности проводимой терапии (Сокол М., 2005). Кроме того, по данным американских исследователей, медицинскими расходами управляют хронические болезни пациента.

К сожалению, сегодня отечественная система здравоохранения не отвечает требованиям, предъявляемым диабетом, поскольку она ориентирована преимущественно на острые заболевания. Нет акцента на роль пациента в лечении, отсутствует налаженный мониторинг за состоянием больных после терапии. Проводимое лечение зачастую бывает частичным и неkoordinированным, а терапевтические инструкции для пациента — неадекватными. Поэтому для управления диабетом требуется экономически эффективная система, включающая улучшение профилактики, проводимой медицинскими страховыми компаниями; лечение в соответствии с инструкциями, основанными на данных доказательной медицины; регулярные контрольные измерения; самоконтроль уровня сахара; координированную помощь.

С докладом «Интенсивный контроль гликемии: достижение нормогликемии любой ценой?» выступил заведующий отделом профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных



органов и тканей МЗ Украины, член Президиума Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, д.м.н., профессор Б.Н. Маньковский. 2008 год отмечен публикацией результатов трех крупнейших исследований в области СД 2-го типа: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Large, Long-Term Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) и Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation trial (ADVANCE). По современным представлениям, СД рассматривается как эквивалент перенесенного ИМ и как фактор риска (ФР) развития новых случаев ИМ. Данными крупнейшего 5-летнего датского наблюдения (Tina Ken Schramm, Gentofte Hospital in Hellerup, Denmark), включавшего все население страны (3,3 млн), опубликованными в апреле 2008 г., подтверждено, что риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у мужчин и женщин, перенесших ИМ, а также у больных, страдающих только СД, практически одинаков. Поэтому если у пациента имеется СД, то врачебная тактика должна соответствовать такой, как после перенесенного ИМ. Также были опубликованы данные о том (Schramm T.K. et al., 2008), что у больных СД 1-го и 2-го типов по сравнению с лицами, не страдающими диабетом, с длительностью заболевания резко повышается риск кардиоваскулярных осложнений (ИМ, инсульты, сердечно-сосудистая смертность).

К ФР развития осложнений при СД 2-го типа относятся гипергликемия, гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение, возраст, пол, раса, генетическая предрасположенность. Изучению влияния гипергликемии на риск развития ССО при СД было посвящено ряд исследований: UKPDS, ACCORD, VADT, ADVANCE. Как показало исследование UKPDS, включавшее 5012 пациентов с уровнем гликемии натощак >6 ммоль/л и завершившееся в 1998 г., у лиц с впервые выявленным СД, которым назначали интенсивную или стандартную сахароснижающую терапию, уровень HbA_{1c} у интенсивно леченных составил 7%, а у получавших стандартную терапию — 7,9%. При этом было выявлено, что с приближением уровня HbA_{1c} к показателю 7% снижался риск развития микрососудистых осложнений на 25%, а взаимосвязь интенсивной сахароснижающей терапии со снижением риска развития ИМ и инсультов была недостаточно четкой. Следует отметить, что именно после этого исследования во всех рекомендациях по ведению пациентов с СД появилось целевое значение HbA_{1c} , равное 7%. Итак, исследованием UKPDS установлено следующее:

- существует прямая зависимость между риском развития осложнений и гипергликемией;
- отсутствует пороговое значение уровня гликемии;
- чем ниже уровень HbA_{1c} (до 7%), тем ниже риск осложнений;
- чем раньше начато интенсивное лечение по снижению уровня глюкозы, тем лучше прогноз;
- не доказаны преимущества той или иной схемы медикаментозной терапии СД 2-го типа.

Исследованием ACCORD ученые попытались ответить на вопрос: как влияет интенсивное снижение гликемии (до $HbA_{1c} < 6\%$) на риск развития осложнений СД 2-го типа? Это 4-летнее исследование включало 10 251 пациента группы высокого риска с СД 2-го типа. Из них 5128 больных входили в группу интенсивного контроля ($HbA_{1c} < 6\%$), 5123 — в группу стандартного контроля (HbA_{1c} в пределах 7–7,9%). Исходные характеристики участников таковы: средний HbA_{1c} — 8,3%, средний возраст — 62,2 года, ССО в анамнезе выявлены у 35% больных, средняя продолжительность заболевания СД — 10 лет, средний индекс массы тела — 32,2 кг/м². Интенсивную сахароснижающую терапию проводили в соответствии с консенсусом Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD). Лечение включало метформин (назначали 95% больным), инсулинотерапию (77%), в т.ч. раннюю интенсивную, препараты сульфонилмочевины (ПСМ) — глимеперид (78%), тиазолидиндионы (91,7% больным). В результате в группе интенсивной терапии удалось достичь уровня HbA_{1c} , равного 6,4%, в группе стандартной терапии — 7,5%. При этом в обеих группах в течение первых полугода лечения уровень HbA_{1c} резко снижался. К сожалению, это исследование было закончено на год раньше запланированного срока по той причине, что достижение уровня HbA_{1c} 6,4% привело к повышению смертности на 22%; т.е. интенсивная сахароснижающая терапия при СД 2-го типа оказалась опасной для жизни больных.

Исследование VADT, результаты которого были представлены в июле 2008 г. ADA, проводилось на базе 20 медицинских центров США с целью изучения влияния интенсивного контроля гликемии на риск ССО у пациентов с СД 2-го типа, с участием 1791 больного (средний возраст 60,4 года). Все пациенты были разделены на две группы: интенсивного контроля гликемии (средний уровень HbA_{1c} 6,9%) и стандартного лечения (средний уровень HbA_{1c} 8,4%). В группе интенсивно леченных пациентов активную терапию выполняли с помощью инсулина (85% пациентам) и глимепирида (60%). Наблюдение проводилось в течение 6 лет, первичной конечной точкой исследования являлись ССО. В результате частота развития кардиоваскулярных осложнений у больных в группе интенсивной терапии составила 29,3%, в группе стандартной терапии — 25,9%; т.е. интенсивная терапия опять оказалась несколько хуже стандартной. Однако полученные результаты были статистически недостоверны. При этом предикторами ССО у включенных в исследование участников являлись кардиоваскулярные заболевания в анамнезе и гипогликемия.



На основании таких неоднозначных результатов вышеуказанных исследований у диабетологов возник ряд вопросов: можно ли с помощью интенсивной (но не агрессивной) сахароснижающей терапии снизить уровень HbA_{1c} до значений, ниже рекомендованных (к 6,5%)? нужно ли это делать? окажет ли такой подход влияние на риск микро- и макрососудистых осложнений СД 2-го типа и будет ли это безопасно? На эти вопросы помогло дать ответ крупнейшее в истории мировой диабетологии независимое проспективное рандомизированное исследование сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных СД 2-го типа – ADVANCE. В него вошли 11 140 человек из 20 стран. Критериями включения пациентов в исследование были: СД 2-го типа, возраст ≥ 55 лет, повышенный риск развития ССО (возраст > 65 лет, кардиоваскулярные события в анамнезе, длительность СД более 10 лет, другие ФР). Все больные, участвующие в исследовании, были разделены на четыре группы. Пациентам первой группы назначали стандартную сахароснижающую терапию и плацебо; второй – плацебо и интенсивный (не агрессивный) контроль глюкозы с помощью гликлазида; третьей – стандартный контроль глюкозы и комбинацию антигипертензивных препаратов периндоприл/индапамид; четвертой – гликлазид и периндоприл/индапамид. Таким образом, контроль гликемии осуществляли путем открытого сравнения интенсивного режима на основе гликлазида и обычных схем лечения; контроль артериального давления (АД) – путем двойного слепого сравнения гликлазида в дополнение к принимаемой терапии и плацебо. Первичными конечными точками исследования ADVANCE явились макрососудистые осложнения (нефатальный инсульт или ИМ, кардиоваскулярная смерть), микрососудистые осложнения (вновь выявленные или прогрессирующие нефро- и ретинопатии). Принципиальным отличием от испытаний, указанных выше, было то, что в данном исследовании больные в группе интенсивной терапии начинали лечение с гликлазида, и только после достижения максимальной дозы препарата, если ее оказывалось недостаточно, добавляли метформин, а затем тиазolidинионы и инсулин. Отдельно следует отметить, что результаты исследования ADVANCE вполне можно экстраполировать на Украину, поскольку в это исследование вошли страны Прибалтики и Россия. Полученные результаты позволили положительно ответить на вышеупомянутые вопросы диабетологов – с помощью интенсивной (но не агрессивной) сахароснижающей терапии можно снизить уровень HbA_{1c} до значений ниже рекомендованных (к 6,5%). Такое лечение является безопасным и снижает риск микро- и макрососудистых осложнений СД 2-го типа. При этом снижение АД с помощью комбинации периндоприл/индапамид и интенсивный контроль гликемии с помощью гликлазида независимо друг от друга снижают риск осложнений

диабета. Использование этих двух стратегий обеспечивает снижение риска развития нефропатии и почечных событий на 30%, кардиоваскулярной смертности на 24%, общей смертности на 18%. Таким образом, многофакторный подход, включающий рутинное снижение АД и интенсивный контроль гликемии, показан всем пациентам с СД 2-го типа.

Взгляд кардиолога на лечение артериальной гипертензии (АГ) при СД 2-го типа представил д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика О.И. Жаринов. СД – это ФР, который значительно повышает вероятность развития осложнений и смертности у пациентов с АГ независимо от степени повышения АД. Среди кардиологов существует точка зрения, что СД является эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС) в плане развития новых сосудистых эпизодов, поскольку у пациентов с СД без ИБС частота возникновения ИМ соответствует таковой у больных без СД и с ИБС в анамнезе.

Как известно, степень риска развития ССО у пациентов с АГ зависит от уровня АД и от наличия ФР, поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний. При этом СД – это ФР, определяющий умеренный, высокий и очень высокий риск развития ССО у больных АГ. Поэтому такие пациенты нуждаются в агрессивном лечении, которое должно быть направлено на снижение АД и вазопротекцию.

Задачи лечения больных СД и АГ включают:

- достижение нормогликемии, модификацию образа жизни;
- снижение уровня АД;
- коррекцию микроальбуминурии и альбуминурии;
- профилактику почечной недостаточности;
- замедление развития атеросклероза.

Следует отметить, что у таких пациентов контроль уровня АД имеет большее влияние на риск развития ССО, чем контроль уровня гликемии. И это следует учитывать при определении приоритетов терапии данной категории больных.

Таким образом, перед кардиологом и врачом общей практики возникает ряд вопросов в отношении антигипертензивной терапии при СД. И первый из них – насколько целесообразна антигипертензивная терапия? Как показали результаты многочисленных исследований, снижение уровня систолического и диастолического АД независимо от вида применяемых антигипертензивных препаратов позволяет существенно улучшить выживаемость и предупредить ССО у больных СД и АГ.

К какому же уровню следует снижать АД? В наиболее авторитетном исследовании, посвященном этому вопросу, – Hypertension Optimal Treatment (HOT) – выявлено, что у больных СД в отличие от пациентов без диабета нет нижней границы, ниже которой повышается уровень риска. Таким образом, это исследование дало основание говорить о необходимости очень



агрессивного снижения уровня АД у больных СД. Вместе с тем испытание, проведенное нами (2688 пациентов, в т.ч. 257 с СД), показало, что целевые уровни АД ($<140/90$ мм рт. ст.) у пациентов с СД достигаются значительно реже, чем у больных без диабета. Вероятно, этому есть объективные причины — нарушение функции почек у больных диабетом и т.п. Поэтому антигипертензивная терапия у таких пациентов должна быть более продуманной и осторожной.

Еще один важный вопрос, обсуждаемый в среде кардиологов и терапевтов — возможность развития СД на фоне проводимого лечения АГ. В ряде исследований, в которых сравнивали эффективность различных антигипертензивных средств, было установлено, что препараты первой линии терапии отличаются по своей способности обуславливать развитие СД. Метаанализ 22 исследований, включавших 143 153 пациентов с АГ (2007), показал, что особенно опасным в отношении возможности развития СД является лечение АГ препаратами группы тиазидных диуретиков и β -адреноблокаторами. Поэтому когда возникает вопрос, какими же препаратами лучше лечить АГ у конкретного пациента, необходимо обращать внимание на имеющиеся предикторы СД, которые повышают риск его развития. При их наличии не следует в качестве препаратов первой линии антигипертензивной терапии выбирать те, которые повышают риск возникновения диабета.

Наиболее убедительные доказательства вазо- и нефропротекции имеют препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II). В ежегодных рекомендациях ADA указано, что в лечении АГ и диабетической нефропатии наиболее целесообразна следующая тактика:

- при микроальбуминурии или развернутой нефропатии — назначение ИАПФ или АРА II;
- при СД 1-го типа — ИАПФ;
- при СД 2-го типа — АРА II;
- агрессивное лечение АГ до снижения уровня АД $<130/80$ мм рт. ст.;
- улучшение контроля гликемии.

Исследование ADVANCE показало, что добавление к базовой терапии, в т.ч. к антигипертензивной, комбинации периндоприл/индапамид позволило дополнительно достоверно снизить уровень смертности, количество ССО у пациентов с СД 2-го типа.

В заключение следует сказать о дополнительных способах снижения кардиоваскулярного риска. Прежде всего это применение статинов, назначение которых показано практически всем больным СД и пациентам с маркерами дополнительного сердечно-сосудистого риска. Результаты последнего японского исследования (2008), в котором изучали целесообразность применения ацетилсалициловой кислоты для снижения кардиоваскулярного риска, показали, что препарат может применяться только у пациентов с СД, имеющих ФР развития ССО.

С лекцией, посвященной современным аспектам лечения СД 2-го типа, перед клиницистами выступил российский коллега, гость научно-практического форума, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФН и НПК Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова А.В. Зилов. На современном этапе лечение СД 2-го типа имеет целью ликвидацию проявлений декомпенсации углеводного обмена, а также постепенную нормализацию гликемии, липидного спектра и АД. Исходя из этого, можно выделить следующие этапы и задачи в лечении СД.

Первый этап — обязательный. Устранение симптомов декомпенсации углеводного обмена (гипергликемии) путем достижения уровня $HbA_{1c} <8\%$ (соответствует максимальному повышению глюкозы плазмы до уровня $<10,2$ ммоль/л). При этом степень снижения гликозилированного гемоглобина должна составлять не более 0,3-0,5% в месяц. Такая тактика позволяет отсрочить развитие быстрых микрососудистых осложнений и кратковременно улучшить качество жизни пациентов. Для достижения уровня $HbA_{1c} <8\%$ могут применяться следующие режимы лечения:

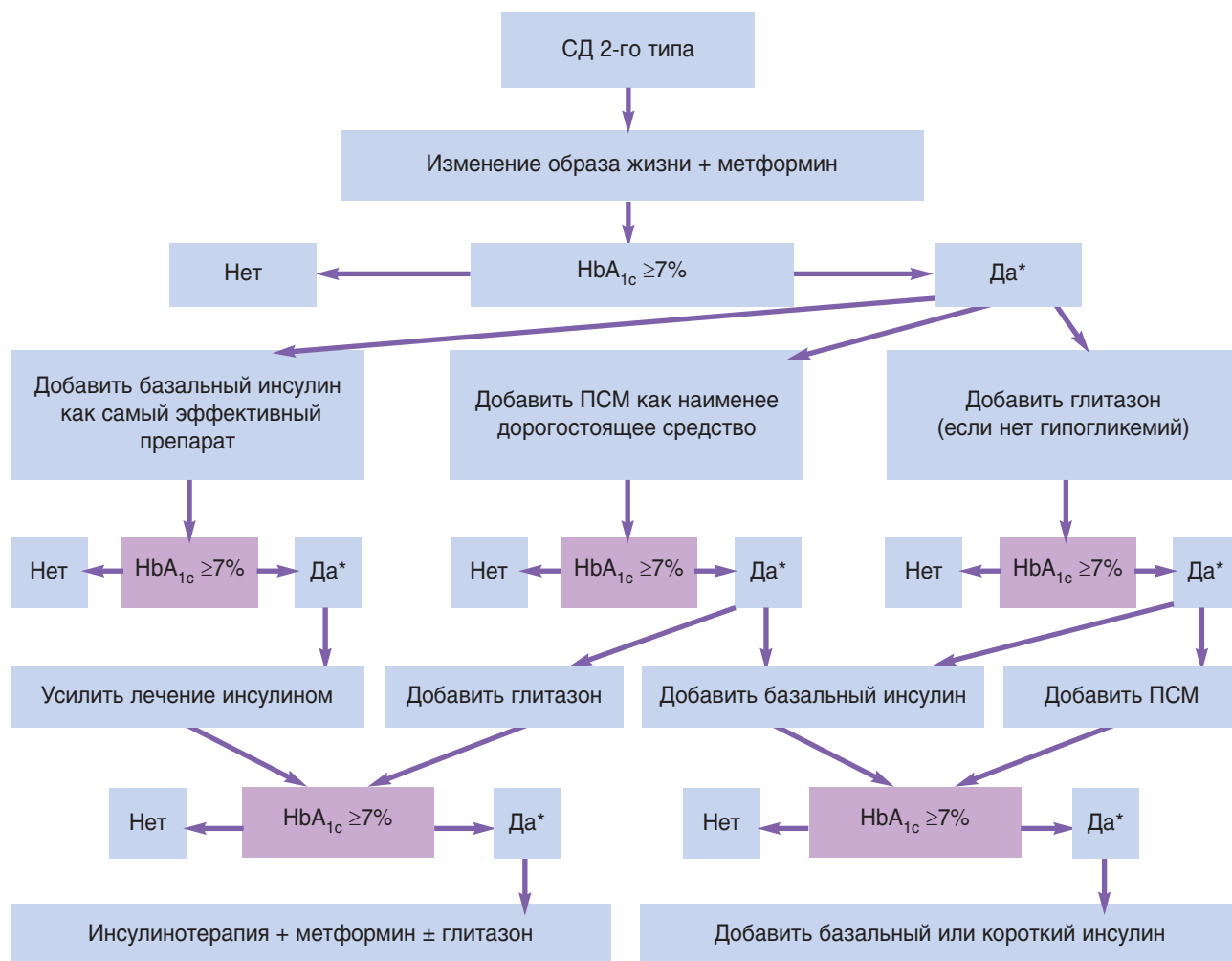
- временная краткосрочная терапия инсулином — дробная терапия или режим многократных инъекций инсулина короткого и длительного (базального) действия;
- долгосрочная терапия инсулином — лечение базальным инсулином с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) или режим многократных инъекций инсулина короткого действия и базального инсулина;
- агрессивная терапия ПССП — комбинация ПСМ + метформин.

Второй этап — желательный. Улучшение параметров углеводного обмена путем достижения уровня $HbA_{1c} \sim 7\%$ (глюкоза плазмы не более 8,6 ммоль/л). Это является профилактикой декомпенсации СД — улучшает качество жизни пациентов и снижает риск быстрого развития микроангиопатий. Однако при этом не происходит достоверное увеличение продолжительности жизни и нет данных о влиянии такой тактики на снижение риска развития макроангиопатий. Лечение на данном этапе может осуществляться путем применения агрессивной терапии ПССП (комбинация ПСМ + метформин); долгосрочной монотерапии (препарат первой линии — метформин, при отсутствии избыточного веса/проблемах с метформином назначают ПСМ); терапии ПССП + инсулин (при проблемах с назначением «ключевых» таблетированных классов сахароснижающих препаратов).

Третий этап — идеальный. Нормализация параметров углеводного обмена к уровню $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (глюкоза плазмы $\sim 6,7$ ммоль/л). Достижение такого уровня гликированного гемоглобина улучшает качество жизни больных и является профилактикой микроангиопатий. Однако отсутствуют результаты длительных исследований того, что такая тактика является профилактикой риска развития макроангиопатий.



Схема. ADA/EASD консенсус по фармакотерапии СД 2-го типа (2006)



* Проверка HbA_{1c} каждые 3 мес, пока его уровень не станет < 7%, а затем каждые 6 мес.

Таблица. Эффективность компенсации СД 1-го и 2-го типов

Этапы компенсации гликемии	СД 1-го типа	СД 2-го типа
I (HbA _{1c} <8%)	Да	Да
II (HbA _{1c} ~7%)	Да/нет	Да
III (HbA _{1c} <6,5%)	Нет	Почти нет

Вместе с тем, согласно статистическим данным России, Украины и других стран, возможность достижения указанных целевых значений HbA_{1c} у больных СД 1-го и 2-го типов на практике различная (таблица).

В настоящее время за рубежом внедрены четкие клинические рекомендации по ведению пациентов с СД, ужесточены нормы гликемии, ведется контроль выполнения стандартного алгоритма терапии. И по сути сегодня основной задачей мировой диабетологии становится оптимизация борьбы с макроангиопатией при СД. В июле 2006 г. экспертами ADA и EASD было принято консенсусное решение по фармакотерапии СД 2-го типа (схема).

Данные рекомендации основаны на результатах многочисленных клинических исследований у больных СД 2-го типа, и их задачей являются достижение и поддержание удовлетворительных параметров гликемии (HbA_{1c} ~7%). Выбор класса препаратов базируется как на их сахароснижающем эффекте, так и на потенциальном влиянии на осложнения СД. Согласно консенсусу, первая ступень терапии СД 2-го типа (инициация лечения) заключается в изменении образа жизни и диеты, нормализации массы тела. При этом в качестве препарата первой линии фармакотерапии для эффективного поддержания нормогликемии с учетом положительного влияния на массу тела рассматривается метформин. На второй ступени (дополнительная терапия) рекомендуется при неэффективности лечения метформином добавить к препарату базальный инсулин, ПСМ или тиазолидиндионы. Если же целевые параметры гликемии путем такого лечения не достигаются, целесообразно усилить фармакотерапию.

Более подробно с полной версией доклада **А.В. Зилова** читатели смогут ознакомиться в одном из ближайших номеров журнала.

Леся Коломиец



Лікування артеріальної гіпертензії у жінок у перименопаузі

О.М. Барна, д.м.н., голова Асоціації антиейджингу, гендерної та превентивної медицини, м. Київ



Останніми роками у світі все більша увага приділяється віковим особливостям жіночого організму, і в цьому аспекті взаємозв'язок функціонування жіночої репродуктивної сфери (гормонального статусу) та внутрішніх органів не викликає сумніву. Дійсно, статеві гормони всебічно впливають на організм жінки.

Сьогодні активно обговорюються статеві особливості, відмінності різних захворювань, що обумовило формування гендерних (статевих) підходів до лікування. Особливого розвитку набула гендерна кардіологія, адже відмінності у факторах ризику (ФР), клінічних проявах, діагностичних і лікувальних підходах у чоловіків і жінок найбільше виражені саме при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ). Увага медичних працівників до цієї проблеми сприяла започаткуванню Європейським кардіологічним товариством (2005) програми «Жінка в серці» (Women at Heart). Слід зазначити, що у 2003 р. подібна програма під назвою «Жінка у червоному» (Women in red) була запропонована Американським товариством кардіологів. Такі ініціативи акцентують увагу лікарів на зростанні частоти ССЗ у жінок, а також включають чималу кількість дійств і заходів, присвячених вказаній проблемі і спрямованих на виявлення та лікування кардіологічних захворювань у жінок. Ініціатори руху «Жінка в серці» вважають, що ця програма значною мірою сприятиме кращому діагностуванню та лікуванню ССЗ у жінок.

Одним із напрямків гендерної кардіології є формування тактики діагностики та лікування жінок, хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), у період перименопаузи.

Гендерні відмінності у рівні артеріального тиску (АТ) виявляються вже у дитячому та підлітковому віці: у дівчат 16–18 років рівень систолічного АТ (САТ) на 10–14 мм рт. ст. нижчий, ніж у юнаків, а ступінь нічного зниження АТ вищий. Фактично у дівчаток-підлітків протягом доби спостерігається вища варіабельність АТ.

У жінок віком до 40 років у період перименопаузи рівень АТ нижчий, ніж у чоловіків, а після 60 років – навпаки. У перименопаузі АГ у жінок зустрічається рідше, ніж у чоловіків того ж віку, має кращі гемодинамічні характеристики – нижчий периферичний опір, меншу тривалість підвищення рівня АТ при навантаженнях і дещо меншу вираженість і частоту уражень органів-мішеней (особливо гіпертрофії лівого шлуночка [ГЛШ]).

Основні чинники, що сприяють захисту жінок у перименопаузі від підвищення рівня АТ:

- ендогенна продукція естрогенів;
- низький рівень андрогенів;
- циклічне зниження об'єму циркулюючої крові, спричинене менструальними кровотечами.

За нашими даними, у жінок, хворих на АГ, швидкість і ступінь розвитку ГЛШ є вищими, ніж у чоловіків при однакових рівнях АТ. Про це свідчать більш високі значення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ) у жіночій популяції. Для пацієнток з АГ більш характерним є розвиток гіпертрофії міокарда за концентричним типом без розвитку розширення камер серця, тоді як у чоловіків частіше визначається ексцентричний тип ГЛШ зі збільшеними розмірами ЛШ. Результатом таких статевих особливостей розвитку ГЛШ є вищий ступінь діастолічної дисфункції ЛШ у жінок, ніж у чоловіків, а також вища частота і вираженість прихованої ішемії міокарда за даними навантажувальних тестів.

Важливі положення щодо підходів до діагностики та лікування АГ у жінок містять рекомендації, розроблені Європейським товариством артеріальної гіпертензії спільно з Європейським товариством кардіологів (2007), які є результатом діяльності об'єднаної робочої групи на чолі з Giuseppe Mancia (University of Milan-Bicocca, Монца, Італія) та Guy De Backer (University of Ghent, Бельгія).

У цих рекомендаціях особлива увага акцентується на положеннях стосовно диференційованого підходу до ведення хворих із різноманітною патологією,



направленого на індивідуалізацію клінічних підходів. Такі підходи стають вкрай необхідними для особливих груп пацієнтів у тих випадках, коли виникає множинна поєднана патологія. Тому не випадково в останніх європейських керівництвах окремими підрозділами виділено і розширено спеціальні лікувальні та діагностичні підходи щодо особливих груп пацієнтів: дітей, підлітків, осіб старшого віку, жінок, пацієнтів із тією чи іншою супутньою патологією (наприклад АГ за наявності цукрового діабету, патології нирок, дисліпідемії тощо).

Дані Європейського керівництва з ведення пацієнтів з АГ (2007) підтверджують основні позиції, про які йшлося вище. Так, у них зазначається, що жінкам у віковій групі від 30 до 44 років властивий більш низький рівень САТ, ніж чоловікам. Проте рівень САТ з віком у жінок підвищується значніше, ніж у чоловіків, і після 60 років у жінок виявляють вищий САТ і вищу частоту гіпертензії. Зв'язок між АТ і ССЗ однаковий у жінок і чоловіків, відмінність полягає лише в абсолютній частоті ішемічної хвороби серця – вона нижча у жінок, які не досягли похилого віку. Метааналіз таких пацієнтів показав, що позитивний результат від антигіпертензивної терапії порівняно з плацебо однаковий для представників обох статей. Однак у більшості досліджень, у яких виявлено однакове зменшення ризику за різних режимів антигіпертензивної терапії, не проводили аналізу отриманих результатів окремо для чоловіків і жінок. Лише дослідженням Australian National Blood Pressure Study (ANBP-2) доведено перевагу препарату еналаприл над гідрохлортиазидом, а в дослідженні Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) на противагу валсартану виявлено ефективніший вплив амлодипіну на зниження рівня АТ і зменшення ризику серцевих подій у жінок, але не у чоловіків.

Найважливіший принцип антигіпертензивного лікування пацієнок у перименопаузі – уникнення прийому потенційно тератогенних лікарських засобів (інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину) пацієнтками фертильного віку. Якщо ці препарати все ж таки призначають особам дітородного віку, то при настанні вагітності їх слід негайно відмінити.

У період постменопаузи у жінок рівень АТ вищий, ніж у чоловіків. Така зміна обумовлена настанням менопаузи та пов'язаними з нею процесами в організмі жінки. Підвищений АТ спостерігається у 50% жінок постменопаузального періоду, проте в осіб, які одержують замісну гормональну терапію (ЗГТ), рівень АТ нижчий. Щодо проведення ЗГТ у хворих на АГ ведеться чимало дискусій. Існують докази того, що позитивним ефектом ЗГТ є лише зменшення частоти переломів кісток та захворювань на рак товстої кишки. Водночас ЗГТ супроводжується підвищенням ризику

коронарних подій, інсульту, тромбоемболічних ускладнень, раку молочної залози, патології жовчного міхура та деменції. Саме тому сьогодні проведення такої терапії з метою кардіопротекції жінкам у період постменопаузи не рекомендується.

Критерії, що не залежать від статі, для вибору терапії у жінок у період постменопаузи:

- рівень АТ, наявність додаткових розладів метаболізму (особливо холестеринового обміну, ожиріння; можливо – інсулінорезистентності);
- гемодинамічна характеристика гіпертензії;
- супутні стани – цукровий діабет, ниркова недостатність, гіпертрофія міокарда та ін.

Критерії вибору терапії, що залежать від статі:

- наявність постменопаузального остеопорозу (у цій ситуації перевага надається тiazидовим діуретикам);
- взаємодія антигіпертензивних засобів із препаратами одночасно призначеної ЗГТ або з іншими препаратами для лікування постменопаузальних порушень.

При проведенні терапії пацієнткам з АГ у період перименопаузи слід дотримуватися стандартних рекомендацій щодо контролю і лікування цього захворювання.

Особливою формою симптоматичних АГ у жінок є така, що пов'язана із прийомом контрацептивів. У цілому у жінок, що застосовують контрацептиви, АГ реєструється у двічі-тричі частіше. Встановлено, що прийом оральних контрацептивів навіть із низьким вмістом естрогенів пов'язаний із підвищеним ризиком гіпертензії, інсульту та інфаркту міокарда. Тому жінкам із високим АТ для контрацепції краще використовувати монофазні препарати, що містять тільки прогестоген. Однак при цьому слід пам'ятати, що їхній вплив на ССЗ досліджено недостатньо. Особливу групу ризику становлять жінки з надмірною вагою, віком старше 35 років, а також ті, що палять. При поєднанні декількох із цих ФР рекомендуються інші методи контрацепції. У разі виявлення АГ на фоні гормональної контрацепції необхідно відмінити естрогени і перейти на інші методи запобігання вагітності. Жінки з добре контрольованою АГ можуть приймати контрацептиви, проте моніторинг АТ слід проводити дуже ретельно. Оскільки в осіб, що приймають контрацептиви, підвищення АТ супроводжується затримкою рідини, антигіпертензивними препаратами вибору є діуретики.

У перименопаузі у жінок порівняно із чоловіками досить часто зустрічається АГ при фібром'язовій дисплазії ниркових артерій (одна з найпоширеніших причин реноваскулярної АГ). За статистикою, вона виявляється у вісім разів частіше у жінок, ніж у чоловіків. Середньостатистичним пацієнтом за такою формою АГ є жінка 20-50 років із помірною гіпертензією, рефрактерною до лікування. Серед



терапевтичних заходів у таких випадках перевага надається антагоністам кальцію. Протипоказані інгібітори ангіотензин-перетворюючого фактора, блокатори рецепторів ангіотензину II. Основний метод лікування даного виду вторинної АГ – хірургічний.

Цікавими є погляди на прогностичне значення та лікування АГ у жінок у перименопаузі, що викладені у спільному документі, прийнятому 2006 р. Європейськими товариствами гінекологів і кардіологів під керівництвом П. Колінза та Дж. Розано. Насамперед у цьому документі акцентовано увагу на особливому значенні у жінок АГ порівняно з іншими модифікованими ФР. Автори дійшли висновку, що жінки у перименопаузі (порівняно з іншими періодами життя) мають підвищену схильність до розвитку АГ, а тому потребують активних заходів щодо зниження рівня АТ, в результаті чого відбувається зменшення частоти уражень органів-мішеней. Враховуючи шкалу оцінки серцево-судинного ризику і часте поєднання різних ФР у жінок у перименопаузі, зазначимо, що навіть незначне підвищення рівня АТ збільшує такий ризик і потребує негайних заходів щодо його зниження.

Деякого зниження рівня АТ можна досягти у пацієнток із високим нормальним АТ шляхом впливу на стиль життя, шкідливі звички. Однак зазвичай цього буває недостатньо для досягнення оптимального або навіть нормального рівня АТ. На основі аналізу результатів останніх клінічних досліджень автори схиляються до думки, що найбільш обґрунтованим способом лікування АГ у даної групи пацієнтів є призначення препаратів, що діють через ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) – інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину. Існують дані про те, що тривала блокада РААС сприяє не лише ефективному зниженню АТ, а й запобігає значній кількості інших шкідливих впливів на серцево-судинну систему, пов'язаних із віком.

У вказаних рекомендаціях також зазначається, що сучасні комбінації прогестину та естрадіолу, що використовуються у складі препаратів для ЗГТ, практично не підвищують АТ у жінок у період менопаузи. Проте сама по собі ЗГТ не сприяє зниженню АТ, тому такі пацієнтки при наявності у них АГ завжди потребують призначення антигіпертензивних препаратів.

Таким чином, терапія АГ у жінок у період менопаузи залишається проблемою, що потребує додаткових досліджень, серед яких найважливішими є порівняльне вивчення ефективності різних класів антигіпертензивних препаратів і можливості використання ЗГТ у жінок з АГ у період перименопаузи.

Література

1. Бобров В.О., Давидова І.В., Венцківський Б.М. Артеріальна гіпертензія у жінок в період менопаузи: особливості діагностики, диференційоване лікування. Методичні рекомендації. – К.: 2000. – 25 с.
2. Барна О.М., Вовк Л.П. Статеві особливості проявів артеріальної гіпертензії як фактора ризику ІХС // Сімейна медицина. – 2004. – № 4. – С. 49-51.
3. Барна О.М. Гендерна медицина: проекція на серцево-судинну фармакотерапію // Ліки України. – 2007. – № 111. – С. 35-43.
4. Давыдова И.В. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в зависимости от гормонального континуума // Мистецтво лікування. – 2008. – № 3 (49). – С. 90-96.
5. Керівництво ЄКТ та ЄТГ (2007) щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Частина I // Мистецтво лікування. – 2008. – № 1 (47). – С. 29-35.
6. Керівництво ЄКТ та ЄТГ (2007) щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Частина II // Мистецтво лікування. – 2008. – № 2 (48). – С. 29-35.
7. Тактика ведения женщин с риском сердечно-сосудистых заболеваний в перименопаузе: согласованный отчет европейских кардиологов и эндокринологов // Ліки України. – 2008. – № 6 (122). – С. 16.
8. Mosca L., Jones W.K., King K.B., Ouyang P., Redberg R.F., Hill M.N. Awareness, perception, and knowledge of heart disease risk and prevention among women in the United States. American Heart Association Women's Heart Disease and Stroke Campaign Task Force. Arch. Fam. Med. 2000; 9.
9. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M., Weber M.A., Michelson E.L., Kaciroti N., Black H.R., Grimm R.H. Jr., Messerli F.H., Oparil S., Schork M.A. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 1685-1697.
10. Reckelhoff J.F., Fortepiani L.A. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Hypertension 2004; 43: 918-923.
11. Stramba-Badiale M., Fox K.M., Priori S.G., Collins P., Daly C., Graham I., Jonsson B., Schenck-Gustafsson K., Tendera M. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2006; 27: 994-1005.
12. White W.B., Pitt B., Preston R.A., Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17-beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. Circulation 2005; 112: 1979-1784.

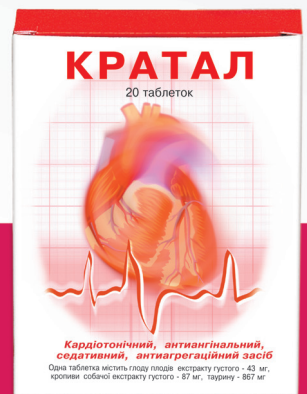
ЧИСТИЙ РИТМ, ГАРНЕ ЗВУЧАННЯ



КРАТАЛ

Комбінований кардіологічний препарат

захистить підтримує заспокоїть
Taurin Crataegus Leonurus



**БОРЩАГІВСЬКИЙ
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД**

Телефон для консультації: (044) 205-41-23
www.bhfz.com.ua



Неотложная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии

М.В. Майоров,

женская консультация городской поликлиники № 5, г. Харьков

В практической деятельности врача акушера-гинеколога острая патология занимает достаточно важное место. Наряду с определенными диагностическими и тактическими сложностями, нередко возникают трудности и в проведении надлежащей медикаментозной терапии, особенно на догоспитальном этапе (женская консультация, амбулатория, бригада скорой помощи на дому у пациентки).

Большое значение имеет соответствующее оснащение амбулаторно-поликлинических учреждений и отделений скорой помощи, включающее необходимые лекарственные препараты, инфузионные среды, наборы для обеспечения венозного доступа и др., а также достаточно прочные теоретические знания и надежные практические навыки у медицинского персонала по диагностике и терапии неотложных состояний.

Одним из наиболее сложных является оказание экстренной помощи **при акушерских и гинекологических кровотечениях**. Причины геморрагий достаточно разнообразны: начавшийся и неполный аборт при беременности различного срока, предлежание и отслойка нормально расположенной плаценты, разрывы матки, послеродовые кровотечения, внутренние кровотечения при нарушенной внематочной беременности, апоплексии яичника и разрывы кист, дисфункциональные и обусловленные наличием миомы маточные кровотечения и т.п. Обильная кровопотеря нередко приводит к развитию геморрагического (гиповолемического) шока, в основе которого ведущими являются следующие синдромы: уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), снижение кислородно-транспортной функции крови, нарушение центральной гемодинамики и микроциркуляции, расстройства метаболизма, угнетение неспецифической (в том числе и иммунной) резистентности.

Основой успеха оказания срочной и эффективной помощи является не распространенная на сегодня тактика некоторых бригад скорой помощи «хватай и вези» (такая тактика оправдана только при продолжающемся кровотечении из крупного сосуда, остановить которое на догоспитальном этапе невозможно, например при ранении сердца и т.д.), а соответствующая правильная интенсивная терапия на месте — до и во время транспортировки.

Главным и часто решающим мероприятием в оказании неотложной помощи при кровотечениях любой этиологии является восполнение ОЦК, т.е.

инфузионная терапия. Равноценную инфузию можно провести только через адекватный венозный доступ, для которого используют периферические катетеры большого диаметра, минимально — 18 G (зеленого цвета), но лучше 16-14 G (серого и оранжевого цветов соответственно). Иногда возникает потребность в нескольких катетерах. Также нередко целесообразна (при наличии соответствующих навыков врача) чрескожная пункционная катетеризация центральной вены (подключичной или внутренней яремной). Несмотря на то что скорость инфузии препарата в центральную вену может быть меньшей, чем в периферическую, введенная жидкость сразу же попадает в сосудистое русло.

При кровопотере, особенно при массивной, существует оптимальная, хотя и несколько вульгарная, практическая рекомендация: «главное лить, а что именно — вторично». Например, пациенткам среднего веса с предполагаемой кровопотерей около 1000-1500 мл вводят 1,5-2 л изотонического раствора хлорида натрия, затем 500-750 мл 10-процентного раствора гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) — препараты типа рефортан плюс, инфукол, гекодез и др. Больным с тяжелой кровопотерей вводят 1,5-2 л изотонического раствора струйно (в две или три вены), затем одновременно с ГЭК (примерно 1 л) еще 1,5-2 л. В идеале (при наличии возможностей) необходимо возместить предполагаемую кровопотерю в соотношении 1:3.

Длительное время в качестве основных кровезаменителей на догоспитальном и даже госпитальном этапах применяли декстраны (полиглюкин, реополиглюкин), получаемые из растительного сырья после бактериальной обработки. В кровеносном русле декстраны претерпевают частичный ферментативный распад; образующиеся молекулы весом до 50 000 Да удаляются почками, а оставшиеся оказывают волемический (гемодинамический) эффект. 6-процентный раствор декстрана с молекулярным весом 60 000-75 000 Да (полиглюкин) вызывает объемный эффект до 130% с продолжительностью волемического действия 4-6 ч, максимальная доза составляет 20 мл/кг/сут. 10-процентный раствор декстрана с молекулярным весом 40 000 Да (реополиглюкин) вызывает объемный эффект до 175% с продолжительностью волемического действия 3-4 ч, максимальная доза составляет 15 мл/кг/сут.

Однако декстраны занимают первое место среди синтетических коллоидов по отрицательному воздействию на систему гемостаза, причем это влияние



прямо пропорционально их дозе и молекулярной массе. Обладая обволакивающим эффектом, декстран блокирует адгезивные свойства тромбоцитов и снижает их функциональную активность; также снижается активность факторов свертывания крови — II, V, VIII. При ограниченном диурезе быстрое выведение фракции декстрана с низкой молекулярной массой вызывает значительное повышение вязкости мочи, в результате чего гломерулярная фильтрация падает до анурических значений. Кроме того, введение на догоспитальном этапе значительного объема декстранов может способствовать неправильному определению группы крови в первые часы после поступления в стационар.

В настоящее время широко и успешно применяются производные ГЭК — полисахариды, получаемые из аминокрахмала и состоящие из остатков глюкозы. Чистый крахмал в течение 10 мин подвергается гидролизу в сосудистом русле, поэтому для повышения его ферментативной устойчивости проводят гидроксиэтилирование. Преимуществами ГЭК является исключительно низкая частота побочных реакций, что связано с его структурным сходством с гликогеном, а риск развития побочных эффектов при использовании значительно ниже, чем при применении декстранов и желатина. ГЭК вызывает аллергические реакции в 3 раза реже, чем желатин; в 2,4 раза реже, чем декстран; и в 1,12 раза реже, чем альбумин. Введение 6-процентного ГЭК вызывает стопроцентное волемическое действие в течение 4 ч, введение 10-процентного ГЭК той же группы — 145% в течение 4 ч.

Кроме того, ГЭК имеет ряд других позитивных свойств: блокирует повышенную проницаемость капилляров (при ожогах, тяжелых травмах, сепсисе); препятствует высвобождению медиаторов воспаления и активации комплемента при тяжелых травмах и сепсисе (высвобождение указанных факторов системного ответа индуцируют декстраны, желатин и альбумин).

Противопоказаниями к применению препаратов ГЭК являются гипергидратация, гиперволемика, декомпенсированная сердечная недостаточность, поражение почек с анурией и олигурией, почечная недостаточность, внутричерепные кровотечения, выраженные нарушения свертывающей системы крови, выраженная тромбоцитопения, повышенная чувствительность к крахмалу. Целесообразно и эффективно также назначение отечественных инфузионных препаратов на основе сорбитола — сорбилакта и реосорбилакта.

Определенное значение при острых акушерско-гинекологических кровотечениях имеет применение ангиопротекторов (капилляропротекторов), например этамзилата (дицинона). Препарат увеличивает образование в стенках капилляров мукополисахаридов большой молекулярной массы, повышает их устойчивость и нормализует проницаемость при патологических процессах, улучшает микроциркуляцию, оказывает гемостатическое действие. Гемостатический эффект этамзилата связан с активирующим действием на формирование тромбопластина, стимуляцией

образования III фактора свертывания крови, нормализацией адгезии тромбоцитов. Препарат не влияет на протромбиновое время, не обладает гиперкоагуляционными свойствами и не способствует образованию тромбов. Гемостатическое действие развивается при его внутривенном введении через 5-15 мин, максимальный эффект наступает через 1-2 ч. При внутримышечном введении препарат действует чуть медленнее, при приеме внутрь максимальный эффект развивается через 3 ч. При острых кровотечениях весьма результативным является внутривенное (реже внутримышечное) введение по 2-4 мл 12,5-процентного раствора этамзилата, который нельзя смешивать в одном шприце с другими препаратами. Явления геморрагического шока обуславливают целесообразность парентерального применения глюкокортикостероидов (внутривенно в соответствующих дозах преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон).

Широко используемые ранее инъекции викасола, глюкозы, аскорбиновой кислоты, кокарбоксилазы, АТФ, хлорида и глюконата кальция в настоящее время в силу низкой эффективности имеют преимущественно исторический интерес. Неоправданным также является назначение на догоспитальном этапе аминокaproновой кислоты и ее аналогов, таких как памба, амбен, а также фибриногена, до исследования показателей коагулограммы, поскольку существует реальная опасность тромбоэмболических осложнений (усугубление нередко наблюдающегося синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания). Введение тономоторных (сокращающих матку) препаратов (окситоцина, метилэргометина, питуитрина, гифотоцина и др.) без детального выяснения причины кровотечения, возможного только в условиях специализированного стационара, также нецелесообразно.

Поздние токсикозы беременных (нефропатия, гестоз), в настоящее время именуемые преэклампсией, развиваются во второй половине беременности и представляют большую опасность для жизни женщины и плода.

Преэклампсия — нейрогуморальная патология, при которой возникают тяжелые нарушения жизненно важных функций организма (таблица). В ее развитии ведущую роль играют сосудистые и волемические расстройства, развитие хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, приводящие к микроциркуляторным нарушениям, обуславливающим клинические проявления и осложнения.

При легкой степени преэклампсии медикаментозное лечение на догоспитальном этапе, как правило, излишне.

При средней тяжести преэклампсии показано введение 4-5 мл 1-процентного дибазола внутримышечно или внутривенно; 10-20 мл сульфата магния внутримышечно или внутривенно; 2 мл 2-процентного папаверина внутримышечно; по показаниям — 2-4 мл 2-процентной но-шпы внутримышечно; 1 мл 0,2-процентного платифиллина подкожно. Назначение диуретиков противопоказано.



Таблица. Диагностические критерии тяжести преэклампсии/эклампсии

Диагноз	Диастолическое артериальное давление (АД), мм рт. ст.	Протеинурия, г/сут	Другие признаки
Гестационная гипертензия или легкая преэклампсия	90-99	<0,3	—
Преэклампсия средней тяжести	100-109	0,3	Отеки лица, рук, иногда головная боль
Тяжелая преэклампсия	≥110	>5	Генерализованные, значительные отеки; головная боль; нарушения зрения; боль в эпигастрии или/и в правом подреберье; гиперрефлексия; олигурия (< 500 мл/сут); тромбоцитопения
Эклампсия	≥90	≤0,3	Судорожный приступ (один или более)

При тяжелой преэклампсии существует опасность ее перехода в эклампсию и развития в любую минуту (!) судорожного приступа. Поэтому действия медицинского персонала должны быть весьма быстрыми и эффективными, согласно предлагаемому алгоритму:

- оценка состояния больной. Обеспечение полной готовности к реанимационным мероприятиям. Контроль АД каждые 5 мин (!);
- венозный доступ (катетеризация периферической вены);
- введение 3-4 мл 0,25-процентного дроперидола внутривенно медленно, в разведении изотоническим раствором хлорида натрия;
- введение диазепама (сибазона, реланиума, седуксена) 2-4 мл внутривенно медленно, в разведении изотоническим раствором хлорида натрия. При невозможности обеспечить неотложное внутривенное введение следует 40 мг (8 мл) диазепама растворить в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия, ввести шприц на полдлины в прямую кишку и впрыснуть его содержимое. После этого необходимо сжать ягодичцы и удерживать их в таком положении 10 мин. Также возможно введение раствора диазепама в прямую кишку через катетер;
- введение 10-15 мл 25-процентного сульфата магния внутривенно, очень медленно (1-2 мл/мин), в разведении изотоническим раствором хлорида натрия под контролем числа дыхательных движений (возможно угнетение дыхания: необходимо иметь наготове антидот — глюконат/хлорид кальция). Одновременно ввести 10 мл сульфата магния внутримышечно;
- при необходимости ввести:
 - а) 0,01-процентный клофелин — 0,5-1,0 мл внутривенно медленно с изотоническим раствором натрия хлорида или внутримышечно; возможно сублингвальное применение клофелина в дозе 0,15 мг;

б) нифедипин (коринфар, адалат, фенигидин, кордафен) в дозе 5-10 мг под язык. При отсутствии эффекта — 5 мг повторно через 10 мин. Следует помнить, что на фоне введения сульфата магния нифедипин иногда может привести к быстрому развитию гипотензии;

- срочная госпитализация (на носилках!) в родильный дом, предпочтительно имеющий отделение интенсивной терапии и реанимации. Весьма желательно заблаговременное предупреждение по телефону персонала стационара о поступлении больной.

Эклампсия чаще возникает на фоне симптомов тяжелой преэклампсии, но может развиваться и при стертой, маловыраженной симптоматике этого осложнения. Приступ эклампсии продолжается 1,5-2 мин и характеризуется последовательной сменой следующих периодов:

- предсудорожный период — фибриллярные подергивания мышц лица, шеи, верхних конечностей. Веки закрываются, глаза закатываются — видны только белки глаз; потеря сознания продолжительностью около 30 с;
- период тонических судорог выражается в общем судорожном статусе, напоминающем состояние опистотонуса: тело вытягивается, напрягается, голова запрокидывается (тоническая судорога), дыхание прекращается, пульс едва ощутим, общий цианоз продолжительность 30-40 с;
- период клонических судорог — сильные судорожные сокращения всех групп мышц туловища, конечностей, которые к концу этого периода (30-40 с) ослабевают и прекращаются. Восстанавливается хриплое судорожное дыхание, тахипноэ, из полости рта выделяется пена, нередко окрашенная кровью из-за прикусывания языка и слизистой оболочки губ во время приступа; период разрешения приступа — полное его прекращение; иногда восстанавливается сознание, но чаще отмечается переход в коматозное состояние или в следующий судорожный приступ.



Наиболее опасными для матери и плода являются второй (особенно) и третий периоды приступа, что связано с апноэ, возможностью развития церебрального геморрагического инсульта, остановки сердца. В ряде случаев коматозное состояние развивается у беременных с преэклампсией без эпизода судорожного приступа, что ошибочно трактуется как бессудорожная эклампсия.

Помощь при развитии приступа эклампсии заключается в следующем. Беременную укладывают на ровную поверхность в положении на левом боку, быстро освобождают дыхательные пути, открывая рот и выдвигая вперед нижнюю челюсть; параллельно необходимо эвакуировать (аспирировать) содержимое полости рта. Если сохранено спонтанное дыхание, вводят воздуховод и осуществляют ингаляцию кислорода. При развитии длительного апноэ немедленно начинают принудительную вентиляцию легких (ИВЛ) носолицевой маской с подачей 100-процентного кислорода в режиме положительного давления в конце выдоха. Если судороги повторяются или больная продолжает оставаться в состоянии комы, на этапе специализированной бригады вводят релаксанты (суксаметония бромид 2 мг/кг), и после интубации трахеи пациентку переводят на ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции.

Параллельно с проводимыми мероприятиями по восстановлению адекватного газообмена производят катетеризацию периферической вены и внутривенно медленно (в течение 5 мин) вводят 15 мл (4 г) 25-процентного сульфата магния. Если судороги не купируются, вводят еще 2 г сульфата магния (8 мл 25-процентного раствора) в течение 3-5 мин. Вместо дополнительной дозы сульфата магния можно использовать диазепам внутривенно (10 мг) или (на этапе специализированной бригады) ввести в течение 3 мин тиопентал натрия (450-500 мг).

Если судорожный приступ длится свыше 30 мин, данное состояние рассматривается как **эклампсический статус**. Если диастолическое АД остается на высоком уровне (>110 мм рт. ст.), проводят соответствующую антигипертензивную терапию (см. выше). Все манипуляции (катетеризация вен, мочевого пузыря, акушерские манипуляции) выполняют под общей анестезией тиопенталом натрия или закисью азота с кислородом. При этом не применяют кетамин! Транспортировку больной в стационар осуществляют только после ликвидации судорог, стабилизации АД и дыхания.

Многие акушерско-гинекологические заболевания, требующие оказания скорой медицинской помощи, сопровождается болевой синдром. В акушерстве — это угрожающий аборт при различных сроках беременности, угроза преждевременных родов, а также такое весьма грозное состояние, как угроза разрыва матки.

При **угрожающем аборте** на догоспитальном и госпитальном этапах показаны спазмолитики: 2-процентная но-шпа 2-4 мл внутримышечно или (реже) внутривенно; 2,5-процентный галидор 2-4 мл внутримышечно; папаверин, метацин, платифиллин —

в обычных дозах; а также комбинированные препараты типа ренальгана (баралгин). При имеющихся кровянистых выделениях из половых путей желателен применение 12,5-процентного этамзилата (дицинон) 2-4 мл внутримышечно или внутривенно. При больших сроках беременности ($>14-15$ нед) целесообразно дополнительное внутримышечное введение 5-10 мл 25-процентного магния сульфата (противопоказан при гипотонии). Угроза преждевременных родов диктует необходимость аналогичной терапии, но с обязательным использованием магния сульфата.

Не рассматривая причин и клинической картины **угрозы разрыва матки**, отметим, что в таких случаях до начала транспортировки в стационар настоятельно требуется срочное устранение сократительной деятельности матки. Наиболее эффективен в этих случаях достаточно глубокий наркоз: ингаляционный — фторотан, закись азота; неингаляционный — кетамин, тиопентал натрия. На этапе линейной бригады скорой помощи при невозможности проведения наркоза осуществляют медленное внутривенное введение магния сульфата, спазмолитиков и наркотических анальгетиков (промедола, морфина, фентанила) в соответствующих дозах, под контролем АД и частоты дыхания.

Оказание неотложной помощи при **свершившемся разрыве матки** нередко является задачей исключительной сложности. Действия медицинского персонала при этой катастрофе должны отличаться не только сверхэкстренностью, но и слаженностью и целеустремленностью. Алгоритм оказания помощи соответствует таковому при тяжелом геморрагическом шоке — катетеризация 2-3 вен, адекватная инфузионная и противошоковая терапия, срочная госпитализация с предупреждением стационара о поступлении тяжелобольной.

Болевой синдром в гинекологии наиболее часто отмечается при альгодисменорее; острых (обострении хронических) воспалительных процессах (сальпингоофориты, метроэндометриты, острые пиосальпинксы и пиовариумы); перекруте ножки и разрыве опухолей придатков матки; экстренных состояниях, обусловленных наличием миомы матки (нарушение кровоснабжения, перекрут ножки и некроз субсерозного миоматозного узла, рождение подслизистого узла). Все эти случаи, за исключением альгодисменореи, требуют срочной госпитализации, а введение анальгетиков на догоспитальном этапе, как правило, противопоказано.

В случае **альгодисменореи** (при полной уверенности в диагнозе и отсутствии осложняющих факторов) возможно применение нестероидных противовоспалительных средств внутрь или в виде ректальных свечей (ибупрофена, парацетамола, ацетилсалициловой кислоты, диклофенака, индометацина, пироксикама и др.), а также парентеральное введение анальгетиков и спазмолитиков в сочетании с антигистаминными и седативными препаратами. При очень интенсивной менструальной боли (менструальной колике)



целесообразно введение 2-4 мл 50-процентного анальгина внутримышечно или внутривенно; 30 мг трометамин кеторолака (кеторола, кетанова) внутримышечно; ренальгана (баралгина) в дозе 2-5 мл медленно внутривенно (внутримышечно) в течение 3-5 мин, иногда в смеси с антигистаминными (1-2 мл 1-процентного димедрола, 1 мл 2-процентного хлоропирамина) и седативными (реланиум, седуксен, 0,5-процентный сибазон в дозе 2 мл) препаратами. Имеется довольно оригинальная и вместе с тем патогенетически обоснованная и достаточно эффективная рекомендация французских и итальянских специалистов — использовать для купирования менструальной боли антагонисты ионов кальция типа нифедипина (кордафен, коринфар, адалат, фенигидин) — сублингвально по 10-20 мг.

Некоторые инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии могут сопровождаться развитием различных форм перитонита и **септического шока** (СШ). Как известно, СШ — клинический синдром, возникающий при условии системного воспалительного ответа на инфекцию и проявляющийся нарушением способности организма поддерживать гемодинамику и гомеостаз в результате неадекватной оксигенации тканей и циркуляторных расстройств.

Сепсис — системный воспалительный ответ на достоверно выявленную инфекцию при отсутствии других возможных причин для подобных изменений, характерных для синдрома системного воспалительного ответа (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS). Клиническая манифестация включает два или более из следующих симптомов: температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$; частота сердечных сокращений (ЧСС) >90 уд/мин; частота дыхания >20 в минуту. Тяжелый сепсис — это состояние, которое сопровождается дисфункцией органов, гипоперфузией или гипотензией.

Септический шок (SIRS-шок) — осложнение тяжелого сепсиса, определяющееся как сепсис-индуцируемая гипотензия, которая не поддается коррекции адекватным пополнением жидкости и характеризуется перфузионными нарушениями, включающими (но не ограничивающимися) ацидоз, олигурию или острое нарушение психического статуса. Возникновению шока способствуют наличие очага инфекции (септический аборт, эндомиометрит, хориоамнионит, лохиометра, остатки в матке плодного яйца, некоторые формы лактационного мастита и др.), снижение общей резистентности организма, возможность проникновения возбудителей или их токсинов в кровеносное русло.

Патогенез СШ можно представить следующим образом. Токсины микроорганизмов, поступающие в кровеносное русло, активизируют такие вазоактивные вещества, как кинины, гистамин, серотонин, катехоламины, ренин. Первичные расстройства при СШ касаются в основном периферического кровообращения. Вазоактивные вещества типа кининов, гистамина и серотонина вызывают вазоплегию в капиллярной системе, что приводит к резкому снижению периферического сопротивления. Наступает снижение

уровня АД и развивается гипердинамическая фаза СШ, при которой, несмотря на достаточно высокий периферический кровоток, капиллярная перфузия снижена. Нарушаются обменные процессы в тканях с образованием недоокисленных продуктов.

Продолжающееся повреждающее действие бактериальных токсинов приводит к усугублению циркуляторных расстройств. Избирательный спазм венул в комбинации с прогрессированием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания способствует секвестрации крови в системе микроциркуляции. Повышение проницаемости стенок сосудов приводит к просачиванию жидкой части крови, а затем и форменных элементов в интерстициальное пространство. Эти патофизиологические изменения способствуют значительному уменьшению ОЦК. Наступает гиповолемия, стойкое снижение уровня АД и развивается гиподинамическая фаза СШ. В эту фазу шока прогрессирующее нарушение тканевой перфузии приводит к дальнейшему усугублению тканевого ацидоза на фоне резкой гипоксии, что в сочетании с токсическим действием инфекционного агента быстро приводит к нарушению функций отдельных участков тканей и органов, а затем и к их гибели. Данный процесс не длительный, некротические изменения могут наступить уже через 6-8 ч от начала функциональных нарушений. Наибольшему повреждающему действию токсинов при СШ подвержены легкие, печень, почки, мозг, желудочно-кишечный тракт, кожа.

В развитии СШ выделяют две стадии: гипердинамическую — снижение периферического сопротивления, рефлекторно возрастает работа сердца, т.е. увеличивается сердечный выброс; гиподинамическую — нарушение перфузии и оксигенации, вторичные по отношению к региональной вазоконстрикции и дисфункции миокарда.

Диагноз СШ правомочен при наличии следующих признаков: артериальная гипотензия (систолическое АД 90 мм рт. ст. или снижено более чем на 40 мм рт. ст. от исходного уровня); тахикардия >100 уд/мин; тахипноэ >25 за минуту; нарушение сознания (менее 13 баллов по шкале Глазго); олигурия (диурез <30 мл/ч); петехиальные высыпания, некроз участков кожи.

Основные принципы интенсивной терапии СШ:

- срочная госпитализация в отделение интенсивной терапии;
- коррекция гемодинамических нарушений путем проведения инотропной и адекватной инфузионной терапии с постоянным мониторингом гемодинамики;
- поддержка адекватной вентиляции и газообмена;
- хирургическая санация очага инфекции;
- нормализация функции кишечника и раннее энтеральное питание;
- своевременная коррекция метаболизма с постоянным лабораторным контролем;
- антибактериальная терапия с постоянным микробиологическим контролем;
- антимедиаторная терапия.



Основной целью инфузионной терапии у септических больных является поддержание адекватного кровоснабжения тканей. Объем инфузионной терапии в случае СШ определяется комплексной оценкой реакции гемодинамики на инфузию (реакция АД, особенно пульсового, центрального венозного давления (ЦВД), ЧСС, скорости диуреза).

Рекомендуется следующая программа инфузионной терапии. Вначале жидкость вводят со скоростью 10 мл/мин в течение 15-20 мин, а затем в обычном темпе, в зависимости от показателей гемодинамики, дыхания, диуреза и др. Для проведения инфузии применяют производные ГЭК (венофундин, рефортан, Хаэс-стерил) и кристаллоиды (0,9-процентный раствор натрия хлорида, раствор Рингера) в соотношении 1:2. В отличие от других коллоидов растворы ГЭК снижают степень повреждения эндотелия капилляров, улучшают функцию легких и уменьшают проявления системной воспалительной реакции.

С целью коррекции гипопроteinемии назначают концентрированные 20-25-процентные растворы альбумина. Применение 5-процентного альбумина при критических состояниях приводит к повышению летальности больных. Включение в состав трансфузионных сред глюкозы не целесообразно, поскольку у пациенток в критическом состоянии она повышает продукцию лактата и CO_2 , а также увеличивает ишемические повреждения головного мозга и других тканей. Инфузия глюкозы оправдана только в случаях гипогликемии и гипернатриемии.

Если после нормализации ЦВД АД остается низким, вводят допамин в дозе 5-10 мкг/кг/мин (максимум до 20 мкг/кг/мин) или добутамин со скоростью 5-20 мкг/кг/мин. Если эта тактика не приводит к стойкому повышению уровня АД, то симпатомиметическую терапию дополняют введением норадреналина гидротартрата со скоростью 0,1-0,5 мкг/кг/мин, одновременно снижая дозу допамина до «почечной» (2-4 мкг/кг/мин). Учитывая роль β -эндорфинов в патогенезе СШ в сочетании с симпатомиметиками, оправданно одновременное применение налоксона до 2 мг, также способствующее повышению уровня АД.

В случае недостаточной эффективности комплексной гемодинамической терапии возможно применение глюкокортикостероидов, эквивалентная доза которых (в пересчете на гидрокортизон) составляет 2000 мг/сут. Введение кортикостероидов с целью профилактики эрозивных повреждений желудка целесообразно комбинировать с H_2 -блокаторами (ранитидином, фамотидином). В случаях тяжелой дыхательной недостаточности на фоне прогрессирующей полиорганной дисфункции необходимо своевременно и безотлагательно решать вопрос о переводе больной на ИВЛ. Респираторная терапия СШ должна включать режим положительного давления в конце выдоха (3-6 см водн. ст.) при условии адекватного восстановления ОЦК.

Рациональная и эффективная фармакотерапия острой акушерско-гинекологической патологии, проведенная правильно и своевременно, особенно на догоспитальном этапе, значительно улучшает прогноз и результаты дальнейшего стационарного лечения.

Литература

1. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. — Ленинград, 1985. — 320 с.
2. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь в экстремальных состояниях в гинекологии. — Н. Новгород, 2000. — 172 с.
3. Апанасенко Б.Г., Чепкий Л.П. Швидка медична допомога. — К.: Вища школа. — 311 с.
4. Вольный И.Ф., Пастернак Г.И. и др. Экстренная медицинская помощь на догоспитальном этапе. — Луганск, 2006. — 224 с.
5. Гринев М.В., Ершова И.Н. Справочник врача скорой и неотложной медицинской помощи. — СПб.: Политехника, 1997. — 431 с.
6. Инькова А.Н. Справочник врача скорой и неотложной медицинской помощи. — Ростов-на-Дону: Феникс, 1999. — 352 с.
7. Кениг К. Неотложная медицина в вопросах и ответах. — СПб.: Питер, 1998. — 512 с.
8. Клінічні протоколи надання медичної допомоги. Акушерство, гінекологія, неонатологія. — К.: Медінформ, 2007. — 456 с.
9. Майоров М.В. Острая гинекологическая патология в практике врача скорой помощи: диагностика, дифференциальный диагноз и тактика на догоспитальном этапе // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2007. — № 6. — С. 36-40.
10. Майоров М.В. Болезненные менструации (альгодисменорея): отчего, почему и что предпринять? // Провизор. — 2007. — № 19. — С. 24-27.
11. Майоров М.В. Альгодисменорея: патогенез, диагностика, лечение // Провизор. — 2000. — № 16. — С. 26-27.
12. Майоров М.В. Альгодисменорея — лечение необходимо // Медицина. — 1998. — № 2. — С. 27-29.
13. Майоров М.В. Диагностика и лечение альгодисменореи // Фельдшер и акушерка. — 1979. — № 2. — С. 31-70.
14. Майоров М.В. Неотложная диагностика острых гинекологических заболеваний // Фельдшер и акушерка. — 1974. — № 9. — С. 29-33.
15. Михайлович В.А. Руководство для врачей скорой помощи. — Ленинград: Медицина, 1989. — 544 с.
16. Никонов В.В. Неотложная медицинская помощь. Руководство для врача. — Харьков: Консум, 1997. — 592 с.
17. Степанковская Г.К., Венцовский Б.М. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии. — К., 2000. — 672 с.
18. Сусли Г.М., Мазур Г.И. и др. Фармакотерапия неотложных состояний. — СПб: М., 1999. — 633 с.
19. Сулопаров Л.А. Гинекология: Новейший справочник. — М.: СПб: ЭКСМО: Сова, 2003. — 688 с.
20. Тараканов А.В. Руководство для врачей скорой помощи, Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. — 480 с.
21. Хименко Л.П. Руководство по скорой медицинской помощи. — К.: Здоров'я, 1991. — 352 с.
22. Чазов Е.И. Неотложные состояния и экстренная медицинская помощь. Справочник. — М.: Медицина, 1988. — 640 с.



Кандидозный вульвовагинит: взгляд на проблему

Во многих странах мира, в том числе и в Украине, отмечается рост частоты вагинальных инфекций, которые прочно занимают ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Кандидозный вульвовагинит (КВВ) — поражение слизистой влагалища, преддверия влагалища и вульвы грибами рода *Candida* — одна из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью.

Этиопатогенез

До настоящего времени причины возникновения кандидоза точно не установлены и остаются предметом широкой дискуссии. Значительный рост иммунодефицитных состояний, развившихся на фоне инфекционного или онкологического процесса, интоксикации; эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипопункция яичников, гипотиреоз); железодефицитная анемия; нерациональное использование и самолечение антибиотиками; беременность; длительное ношение внутриматочной спирали — повышают вероятность возникновения данного заболевания [1-3]. Отдельно следует отметить, что при назначении антибиотиков широкого спектра действия подавляется рост и размножение не только патогенных бактерий, но и находящихся во влагалище лактобацилл, которые являются физиологическими антагонистами дрожжеподобных грибов, так как подавляют прикрепление *Candida* к клеткам эпителия и их размножение. В результате pH влагалищного содержимого повышается, и процесс самоочищения влагалища нарушается. К тому же грибы рода *Candida* обладают способностью использовать антибиотики в качестве источников питания. При этом создаются благоприятные условия для активного размножения *Candida* в половых органах женщины.

Предрасполагающими факторами к развитию КВВ являются также хронические заболевания женских половых органов как воспалительные, так и дисгормональные, ношение тесной одежды, ожирение, несоблюдение гигиенических условий, жаркий климат. Ряд авторов (Leegard M., 1984; Тихомиров А.Л., 2006) придерживаются мнения, что повышение pH влагалищного секрета способствует применению оральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов, которые повышают эффективность связывания дрожжеподобных грибов с эпителиальными клетками влагалища.

Кроме того, немаловажным фактором в развитии КВВ является состояние желудочно-кишечного тракта, обусловленное качеством и регулярностью приема пищи, соблюдением различных диет, которые могут способствовать дисбактериозу кишечника.

А.М. Торчинов и М.В. Мазуркевич (2007) к факторам риска развития КВВ относят также неадекватное спринцевание (с целью контрацепции, при самостоятельном лечении), применение современных интимных средств гигиены, которые являются триггером

развития реакции гиперчувствительности и предрасполагают к колонизации половых путей женщины грибковой инфекцией. Немаловажную роль в развитии КВВ играет сексуальное поведение: орогенитальные контакты, высокая частота половых сношений [4]. Доказано, что риск развития КВВ изменяется в соответствии с фазами менструального цикла, причем пик заболеваемости приходится на вторую фазу цикла. Это связано с повышением содержания гликогена в эпителиоцитах, сдвигом pH и угнетением механизмов иммунной защиты.

Согласно общемировой статистике, 75-80% женщин переносят в течение жизни хотя бы один эпизод КВВ. Чаще всего им страдают пациентки репродуктивного возраста, что представляет собой значительную социальную проблему, существенно снижает качество жизни женщины, может привести к осложнениям беременности. В большинстве случаев КВВ вызывается избыточным ростом дрожжевого гриба *Candida albicans*, который в норме находится в вагинальной флоре. *C. albicans* является единственной причиной КВВ приблизительно у 54-76% пациенток, в других случаях обнаруживают *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* [5, 6].

C. albicans — нормальный компонент флоры влагалища, кожи и кишечника. Более 40% женщин имеют *C. albicans* в составе вагинальной флоры без симптомов болезни. В нормальных условиях *Candida* не вызывает заболевания. Тем не менее все виды *C. albicans* — оппортунистические патогены, и при определенных условиях под действием экзогенных и/или эндогенных факторов происходит трансформация сапрофитной формы грибов в вирулентную, и развивается заболевание.

Существуют три основных фактора защиты макроорганизма, препятствующих развитию КВВ [3, 7]:

1. Нормальный состав микрофлоры влагалища. Среднее количество аэробных и анаэробных микроорганизмов во влагалищном отделяемом в норме составляет 10^5 - 10^8 КОЕ/мл, а их соотношение — 10:1. В микробиоценозе влагалища женщин репродуктивного возраста преобладают пероксипродуцирующие лактобациллы (95-98%), которые участвуют в формировании экологического барьера, их кислотообразующая способность обеспечивает резистентность вагинального биотопа. В норме pH среды влагалища составляет 3,8-4,5. Кроме того, защитные свойства лактобацилл реализуются за счет антагонистической активности, адгезивных свойств, способности продуцировать лизоцим, перекись водорода.

2. Местные противогрибковые и противомикробные факторы, синтезируемые слизистой влагалища: трансферрин, лактоферрин, лизоцим, церулоплазмин, белки острой фазы и др. Недостаток некоторых из них, в частности трансферрина, предрасполагает к развитию кандидоза.



3. Иммунная система — наиболее действенный механизм защиты от любых патогенных агентов, который обеспечивается:

- фагоцитозом, осуществляемым макрофагами и нейтрофилами;
- Т-лимфоцитами разных популяций;
- антителами — иммуноглобулинами всех классов.

При этом основная роль антител в защите от инфекции заключается в блокировании *Candida*-рецепторов и литических ферментов возбудителя.

В то же время грибы рода *Candida* обладают рядом свойств, позволяющих преодолевать существующие механизмы защиты макроорганизма, к которым относятся [3]:

- смена фаз роста;
- возможность существования при различной температуре и pH среды;
- динамическая структура клеточной стенки, которая позволяет избежать многих противогрибковых факторов и противостоять конкуренции бактериальной микрофлоры;
- протеиназы грибов, расщепляющие иммуноглобулины, и факторы комплемента, противостоящие фунгицидным факторам макрофагов;
- каталаза грибов, способная предотвращать действие системы перекиси водорода, являющейся одним из наиболее активных фунгицидных факторов.

Одной из основных особенностей течения генитального кандидоза является не редкое сочетание кандидозной инфекции с бактериальной условно-патогенной флорой, обладающей высокой ферментативной и литической активностью, что создает благоприятные условия для внедрения грибов в ткани.

Клиника

Клинические проявления кандидоза разнообразны и зависят от характера предшествующих заболеваний, стадии патологического процесса, сопутствующей микробной флоры и т.д.

Выделяют три формы КВВ [3].

- Кандиданосительство. Жалобы и выраженная клиническая картина заболевания отсутствуют. При микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища обнаруживают в небольшом количестве почкующиеся формы дрожжеподобных грибов при отсутствии в большинстве случаев псевдомицелия. Кандиданосительство может переходить в клинически выраженную форму.
- Острая форма КВВ. Длительность заболевания не превышает 2 мес. В клинической картине преобладают выраженные признаки местного воспаления вульвы: гиперемия; отек; высыпания в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища; обильные или умеренные творожистые выделения; зуд и жжение, усиливающиеся во второй половине дня, во время сна, после водных процедур, полового акта, длительной ходьбы, во время менструации; неприятный запах, усиливающийся после половых контактов.
- Хроническая форма КВВ. Длительность заболевания составляет более 2 мес, при этом на слизистых

оболочках вульвы и влагалища преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофии тканей.

Системный или висцеральный кандидоз встречается редко, чаще всего у больных с иммунодефицитом, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями.

Диагностика

Микроскопия является одним из наиболее доступных и простых методов выявления гриба, его мицелия и спор. Исследование проводят в нативных и окрашенных по Граму препаратах. Микроскопия мазка позволяет оценить сопутствующую грибам микрофлору (облигатные анаэробы или лактобациллы), от вида которой должен зависеть выбор рациональной этиотропной терапии.

Культуральное исследование дает возможность определить этиологию заболевания, видовую принадлежность, количество возбудителя, а также чувствительность к антифунгальным препаратам.

Кольпоскопический метод диагностики не является специфическим и не позволяет определить этиологию заболевания. При кольпоскопическом исследовании при КВВ выявляются изменения эпителия, характерные для воспалительного процесса: отек шейки матки, рыхлая ткань экзоцервикса с легко кровоточащими сосудами, нередко увеличенными. При пробе Шиллера наблюдаются мелкоточечные вкрапления в виде манной крупы, часто с выраженным сосудистым рисунком, а также «немые» йоднегативные участки. При кольпоскопическом исследовании представляется возможным также диагностировать бессимптомные формы кольпита.

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

Кроме того, необходимо провести дополнительные исследования: клинический анализ крови и мочи; исследование крови на ВИЧ; обследование на сопутствующие инфекции, имеющие сходные клинические проявления (сифилис, генитальный герпес и др.). Для исключения фоновых заболеваний назначают консультации смежных специалистов (эндокринолога, гастроэнтеролога, инфекциониста).

Лечение

Несмотря на то что генитальный кандидоз не относится к инфекциям, передающимся половым путем, являясь заболеванием, часто ассоциированным с ними, при половой жизни в период лечения и диспансерного наблюдения рекомендуется использование презервативов.

Лечение показано при наличии клинической картины заболевания, подтвержденной микроскопически и/или культурально. Вопрос о необходимости фармакотерапии при бессимптомном носительстве сегодня до конца не решен.



В настоящее время принято считать, что бессимптомное кандиданосительство не является показанием к назначению антимикотической терапии. Показаниями к назначению антимикотиков при кандиданосительстве служат планируемые инструментальные и хирургические вмешательства, аборт, беременность, предрасполагающие к переходу кандиданосительства в клинически выраженную форму заболевания и способствующие развитию осложнений, ассоциированных с генитальным кандидозом.

Терапия КВВ должна быть комплексной, поэтапной и включать не только этиотропные средства, но и ликвидацию предрасполагающих факторов и сопутствующих заболеваний. Для лечения используют как специфические, так и неспецифические методы.

Лекарственное средство должно удовлетворять ряд требований:

- обладать высокой эффективностью;
- отвечать требованиям безопасности;
- быть удобным в применении;
- иметь оптимальное соотношение цена/качество.

Основные принципы терапии при неосложненном течении острого КВВ [1, 8]:

- для лечения острых форм заболевания обычно применяется местная терапия в виде вагинальных кремов, таблеток и свечей (клотримазол, эконазол, фентиконазол, изоконазол, миконазол, нистатин). Препараты локального действия чаще всего используют в течение 3-6-14 сут;
- альтернативой местному лечению может служить краткосрочное использование препаратов системного действия — флуконазол (Дифлазон) в дозе 150 мг однократно, итраконазол по 200 мг два раза в течение одного дня.

При наличии определенных преимуществ местных антимикотических лекарственных средств, основным из которых является возможность использования при беременности, они обладают рядом недостатков:

- при проведении местной терапии отмечается неравномерное распределение препарата по поверхности слизистой оболочки, что создает благоприятные условия для сохранения резервуаров инфекции;
- невозможность обеспечения системной элиминации кандидозной инфекции в других резервуарах (кишечнике, ротовой полости), что приводит к ее рецидивированию;
- неудобство применения, что снижает комплаенс и соответственно эффективность лечения.

Кроме того, при использовании эконазола, фентиконазола и миконазола существует вероятность потери контрацептивной эффективности презерватива и шейечной диафрагмы, а влияние клотримазола и изоконазола на данные средства контрацепции не изучено [8].

При лечении хронического рецидивирующего КВВ необходимо соблюдение ряда условий: увеличение продолжительности курса лечения, проведение профилактической терапии после обострения и обязательной коррекции предрасполагающих состояний. В противном случае женщина должна принимать противогрибковые препараты в течение длительного периода времени. При лечении рецидивирующего КВВ эффективно сочетание флуконазола и местных противогрибковых препаратов. В этих случаях рекомендуется выполнить начальный курс

системной терапии, а затем поддерживающий курс для предотвращения рецидива. При лечении хронического рецидивирующего КВВ различные авторы рекомендуют применение флуконазола по следующим схемам [1, 4, 8].

- Проведение основного курса терапии:
 - 150 мг однократно и через 72 ч повторный прием препарата в дозе 150 мг;
 - 50 мг/сут в течение 14 дней;
 - 150 мг 1 раз в 3 дня; всего три приема.
- Поддерживающая терапия:
 - 150 мг с интервалом от 1 нед до 1 мес;
 - 150 мг однократно 1 раз в неделю в течение 6 мес.

После проведенного курса лечения согласно этим схемам у большинства пациенток значительно снижается частота рецидивов.

Механизм действия Дифлазона обусловлен ингибированием синтеза эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов. Флуконазол оказывает высокоспецифичное действие на грибковые ферменты, зависящие от цитохрома P₄₅₀, активен в отношении *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Microsporium*, *Trichophyton*. Преимуществами Дифлазона являются:

- широкий спектр противогрибковой активности;
- высокая эффективность при лечении различных форм КВВ;
- хорошая переносимость пациентами;
- минимальная продолжительность лечения при неосложненных формах КВВ;
- удобство применения;
- доступная цена.

Кроме того, благодаря длительному периоду полувыведения препарата из организма возможны однократное его применение при остром КВВ и излечение заболевания в кратчайшие сроки. Как и все системные антимикотики, препарат противопоказан при беременности. Благодаря особенностям фармакокинетики флуконазол практически лишен недостатков, присущих другим системным противогрибковым препаратам. Для Дифлазона характерны:

- высокая биодоступность (количество препарата, попадающего в системный кровоток) — более 90%;
- связь с белками плазмы не более 12%, что уменьшает количество взаимодействий с другими препаратами на этом уровне;
- гидрофильность, что не требует для всасывания препарата наличия жиров и кислой среды, т.е. флуконазол можно принимать вне зависимости от приема пищи и кислотности желудочного сока;
- период полувыведения — 30 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки;
- отсутствие влияния на метаболизм половых стероидов.

Лечение Дифлазоном можно начинать при первых признаках заболевания до получения результатов бактериологического исследования. Однако схема терапии должна быть установлена индивидуально для каждой конкретной пациентки, тем более что КВВ нередко сочетается с другими инфекционно-воспалительными заболеваниями половой сферы.

Список литературы находится в редакции

Мария Арефьева



Применение антибиотиков при спонтанном начале преждевременных родов может иметь неблагоприятные последствия

В начале текущего десятилетия были опубликованы результаты исследования Overview of the Role of Antibiotics in Curtailing Labour and Early Delivery (ORACLE II), в котором оценивали эффективность применения антибиотиков при спонтанном начале преждевременных родов (ПР) и интактных плодных оболочках. Пациентки получали амоксициллин-клавуланат в дозе 375 мг 4 раза в сутки и/или эритромицин по 250 мг 4 раза в сутки в течение 10 сут или до момента родов. Эффективность антибиотикотерапии оценивали в сравнении с плацебо.

Методы и ход исследования

Исследование заключалось в сборе и анализе информации о детях, достигших семилетнего возраста, на основании заполненных родителями анкет. В качестве первичных исходов оценивали наличие функциональных нарушений любой степени с учетом индивидуальных функций. Вторичные оцениваемые исходы: комбинация трех или более отклонений и степень их выраженности по индивидуальному признаку, смертность до достижения 7 лет, функциональные отклонения, специфические медицинские состояния, заболевания и др.

Результаты

На момент сбора данных в Великобритании проживало 4473 детей, родившихся от пациенток, включенных в исследование ORACLE II. Отдаленные исходы установлены в отношении 3196 (71%) из них. В этот временной период умерло 23 (1%) детей.

У детей, матери которых получали ранее эритромицин как изолированно, так и в комбинации с амоксициллин-клавуланатом, несколько чаще регистрировали любые функциональные нарушения в семилетнем возрасте (отношение рисков [ОР] 1,18). Распространенность умеренных и тяжелых нарушений, а также отклонений по трем и более оцениваемым признакам между исследуемыми группами статистически не различалась. Однако функциональные нарушения легкой степени также преобладали у детей, матери которых получали эритромицин изолированно либо в комбинации с амоксициллин-клавуланатом (ОР 1,2). Аналогичная взаимосвязь с использованием эритромицина обнаружена при оценке комбинированных исходов — смертности или наличия любых функциональных нарушений (ОР 1,16) и смертности или наличия детского церебрального паралича (ДЦП) (ОР 1,4).

Напротив, при анализе отдаленных исходов в группе детей, матери которых получали амоксициллин-клавуланат изолированно либо в комбинации с эритромицином, не обнаружено достоверных различий в частоте развития функциональных нарушений, включая степень их выраженности, и комбинированных исходов — сочетания смертности и функциональных нарушений. В качестве группы сравнения в данном

случае принимались сведения о детях, матерям которых амоксициллин-клавуланат не назначали.

Применение изолированно либо в комбинации как эритромицина, так и амоксициллин-клавуланата, сочеталось с повышением в дальнейшем риска развития ДЦП (ОР 1,93 и 1,69 соответственно). Наряду с этим применение эритромицина сочеталось с повышением в отдаленном периоде риска развития заболеваний ЖКТ (ОР 1,66).

Не получено доказательства какого-либо взаимодействия между двумя антибактериальными препаратами.

Развитие ДЦП чаще регистрировали у детей, матери которых получали оба антибиотика (n=35), в сравнении с изолированным применением эритромицина (n=18), амоксициллина-клавуланата (n=15) либо плацебо (n=12). Таким образом, применение комбинации антибактериальных препаратов в сравнении с плацебо сопровождалось существенным повышением риска развития ДЦП (ОР 2,91). Однако полученные данные не исключают риск развития этого заболевания и при изолированном применении препаратов (ОР 1,42 и 1,22 для эритромицина и амоксициллина-клавуланата соответственно). Вероятность неблагоприятного исхода при изолированном или комбинированном применении любого из антибиотиков составила для эритромицина 1 случай на 64 пациента, для амоксициллина-клавуланата — 1 на 79.

Повышенная частота развития ДЦП при использовании эритромицина не снижалась при оценке комбинированного исхода «смерть или ДЦП». Вместе с тем отсутствуют достоверные доказательства того, что дети с ДЦП, у которых использовали комбинацию антибиотиков, подвергались более выраженному неблагоприятному влиянию в сравнении с теми, кому применяли один из препаратов.

Дети с развившимся впоследствии ДЦП чаще рождались при более раннем гестационном возрасте. Матери этих детей чаще получали антибиотики в послеродовом периоде по поводу инфекционных процессов. После рождения такие новорожденные чаще нуждались в проведении интенсивной терапии.

Выводы

Механизмы развития функциональных нарушений и ДЦП у детей вследствие применения антибиотиков при ПР неизвестны. По мнению авторов, причинами развития этих последствий могут быть длительное инфекционное окружение плода при продлении беременности, прямое отрицательное влияние антибиотиков и прочие патологические состояния, приводящие к ПР.

Kenyon S. et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. Lancet. 2008; 372: 1319-1327

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)



Современные подходы к терапии вагинальных дисбиозов у беременных групп риска*

Ю.Э. Доброхотова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии

Московского факультета ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета Росздрава;

Э.М. Джобава, роддом № 5, Москва

В настоящее время неуклонно растет число беременных, входящих в группы риска по такой патологии, как преждевременные роды, невынашивание беременности, плацентарная недостаточность и др.

Проблема преждевременных родов (ПР) на протяжении многих лет остается одним из актуальных вопросов акушерства. Несмотря на усовершенствование методов диагностики и лечения, частота данной патологии остается на прежнем уровне и составляет 7-10% от всех родов. Причем, по данным американских авторов, 9-10% детей рождаются до 37 нед, 6% — до 36, 2-3% до 33 нед. Причинами перинатальной смертности в 50-70% случаев являются осложнения, обусловленные ПР. В последние годы в связи с развитием неонатальной медицины отмечается улучшение прогноза для новорожденных.

Среди причин преждевременного прерывания беременности одно из лидирующих мест занимают инфекционные заболевания. Невынашивание беременности может быть следствием воспалительных заболеваний органов дыхания, пищеварения, мочевыделительной системы, а также непосредственно инфекций генитального тракта.

Беременность является периодом физиологического иммунодефицита. Если же при этом пациентка страдает хроническими заболеваниями (сахарный диабет [-СД], пиелонефрит, тонзиллит и др.), риск возникновения состояния иммунодефицита несоизмеримо повышается. Гормональные сдвиги во время беременности, изменения иммунологической реактивности могут активировать инфекцию и оказывать неблагоприятное влияние на течение и исход беременности, на сам плод и последующую адаптацию новорожденного.

Весьма частыми осложнениями при этом являются различные виды нарушений микроэкологии влагалища (НМЭВ). НМЭВ при беременности играют роль и причины, и следствия наиболее частых акушерских осложнений как самих по себе, так и попытки не всегда эффективного их лечения на протяжении всей беременности. К ним можно отнести и кандидозный вульвовагинит, и неспецифический вагинит, и бактериальный вагиноз (БВ) [2].

Учение о нормальной микрофлоре организма человека в настоящее время находится в центре внимания клинических микробиологов. Это связано с тем, что на фоне урбанизации человеческого общества и нарастания экологических проблем, в эру антибиотиков и других факторов, влияющих на иммунный статус макроорганизма, происходят значительные изменения в сложившихся биоценозах организма.

Нормальная микрофлора влагалища обеспечивает колонизационную резистентность (КР) [1]. Под КР подразумевается совокупность механизмов, обеспечивающих постоянство количественного и видового состава нормальной микрофлоры, что предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормального микроценоза.

Результаты современных исследований позволяют характеризовать вагинальную экосистему как весьма динамичную и многокомпонентную по видовому составу. Строгая эстроген-зависимость является ее отличительной особенностью и объясняет изменчивость в разные периоды жизни женщины, а также на протяжении менструального цикла в репродуктивном возрасте [3].

У здоровых женщин репродуктивного возраста общее количество микроорганизмов в вагинальном отделяемом составляет 6-8,5 lg КОЕ/мл и состоит из разнообразных видов, число которых может достигать 40 и более. Доминирующими бактериями влагалищной среды являются *Lactobacillus spp.* (45-98%), в основном микроаэрофилы. Значительно меньшую часть составляют облигатно-анаэробные виды лактобацилл.

Во время беременности под влиянием гормонов желтого тела эпителий влагалища утолщается, эластичность клеток промежуточного слоя увеличивается. Создаются неблагоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл. В связи с постоянно низкими показателями pH (3,8-4,2) создаются благоприятные условия для количественного увеличения некоторых микроорганизмов транзитной группы, таких как микоплазмы и грибы [5].

* Российский вестник акушера-гинеколога, 2008, № 1.



Дисбиоз влагалища обнаруживается у 70% родильниц, дети которых рождаются с признаками внутриутробной инфекции.

Многими исследователями отмечена связь между дисбиозом влагалища и неблагоприятным исходом беременности. Риск преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод у женщин с БВ повышается в 2,6-3,5 раза. Послеродовые гнойно-воспалительные осложнения у родильниц с БВ возникают в 3,5-5,8 раза чаще.

На фоне БВ резко повышается риск заражения заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП), а также происходит манифестация латентной вирусной инфекции. Это объясняется низким редокс-потенциалом и гипоксией тканей при БВ, а также высокими показателями pH влагалищного содержимого [6].

Смешанные инфекции или заболевания, связанные с выраженным дисбалансом в микроценозе влагалища, имеют место в 25-30% случаев клинически выраженных проявлений. Около 50% нарушений состава микроценоза влагалища протекают без клинических проявлений, хотя бессимптомные формы заболевания влияют на репродуктивное здоровье женщин едва ли не более значимо, чем симптоматические, поскольку остаются невыявленными и, следовательно, нелечеными.

Именно поэтому диагностика инфекционной патологии влагалища, наряду с выявлением абсолютных патогенов (возбудителей ЗППП), должна включать характеристику состава вагинального микроценоза. При обнаружении патологии результаты комплексного микробиологического обследования должны быть обоснованием для проведения целенаправленного этиотропного лечения, конечной целью которого является восстановление нормоценоза влагалища.

При беременности БВ встречается в 39,7% случаев, а урогенитальный кандидоз – в 32,2% случаев. Эти патологические состояния влагалища могут стать причиной осложнения беременности сами по себе, а также благоприятным фоном для развития ЗППП.

Особенно актуальной данная проблема становится при сочетании НМЭВ с угрозой преждевременных родов, истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) и патологией прикрепления плаценты (низкая плацентация, предлежание плаценты), когда необходимо минимизировать вагинальные манипуляции, а различные свечи и вагинальные таблетки противопоказаны.

Необходимо отметить, что существующие современные препараты как перорального, так и вагинального способов применения, для лечения НМЭВ во время беременности достаточно эффективны. Однако нельзя забывать о таком важном компоненте терапии НМЭВ, как пробиотики. Среди множества пробиотических препаратов существует ряд избирательно ориентированных на вагинальный способ введения и соответственно на коррекцию вагинальной флоры. Имеются пероральные пробиотики, основное действие которых

направлено на коррекцию дисбактериоза кишечника, а на вагинальную флору они влияют опосредованно. Однако существует лишь один пробиотик перорального приема, нормализующий вагинальную микрофлору, – Лактогин* (Вагисан) производства фармацевтической компании «Ядран», Хорватия.

В настоящее время проведено несколько весьма доказательных и показательных исследований по штаммам *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* (ранее *L. fermentum*) RC-14, содержащихся в Лактогине (Вагисане). Было доказано, что данные штаммы лактобацилл, введенные перорально, способны успешно колонизировать влагалище и вытеснить патогенную флору, при этом необходимая доза пробиотика составляет 10^9 КОЕ [7, 8].

Также были выполнены испытания по применению Лактогина (Вагисана) у беременных, где показана его безопасность для матери и новорожденного. Весьма интересным явилось исследование, направленное на изучение пробиотических эффектов Лактогина (Вагисана) в отношении вагинальной микрофлоры, его влияния на снижение частоты ПР в группе исследования [5].

В проведенном рандомизированном двойном слепо-м плацебо-контролируемом исследовании была установлена высокая эффективность Лактогина (Вагисана) в комплексном лечении БВ (с метронидазолом) у небеременных. Также была изучена и установлена высокая эффективность препарата у лиц, получавших антибактериальную терапию. При этом Лактогин (Вагисан) назначали как одновременно, так и после курса приема антибиотиков [3, 5].

На основании вышеизложенного нами было проведено исследование, целью которого являлось изучение эффективности, области применения, переносимости и определение спектра показаний к препарату Лактогин (Вагисан) в акушерской практике.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 беременных, которых рандомизировали на три группы. Первая группа состояла из 30 пациенток с явлениями дисбиоза влагалища, получавших Лактогин (Вагисан) по схеме: 1 капсула 1 раз в день в течение 15 дней после еды.

Женщины этой группы, в свою очередь, были разделены на две подгруппы по 15 человек в каждой: 1а – с угрозой ПР, ИЦН, тенденцией к ИЦН по данным УЗИ, КТГ и объективного статуса, кому противопоказана вагинальная санация; 1б – с эндокринной патологией (СД и др.), хронической инфекцией.

Вторую группу составляли 15 беременных с эндокринной патологией и очагами хронической инфекции, которые применяли лактобактериновые свечи.

В третью группу входили 15 пациенток с аналогичной клиникой, а именно: с угрозой ПР, ИЦН, тенденцией к ИЦН по данным УЗИ, КТГ и объективного статуса, кому противопоказана вагинальная санация, но не получавшие Лактогин (Вагисан).

* В Украине торговое название лекарственного препарата – Вагисан.



Критериями включения в исследование служили:

- дисбиоз влагалища;
- СД и другая эндокринная патология;
- угроза ПР;
- ИЦН и тенденция к ней;
- различная акушерская патология, в том числе экстрагенитальные заболевания, очаги хронической инфекции (пиелонефрит, тонзиллит и др.).

Наличие кандидоза и вагиноза не являлось критерием исключения, но перед началом проведения терапии пациенткам проводили санацию по общим принципам без различий по группам.

Критерии исключения фактически отсутствовали.

Было проведено соответствующее обследование:

- общеклиническое + УЗИ;
- микроскопия мазка;
- исследование мазка на инфекции методом ПЦР;
- бактериальный посев из цервикального канала до, в процессе и после терапии.

Анализ мазков выполняли при включении в исследование, сразу после начала и через месяц после окончания терапии. Также проводили периодический опрос пациенток по специально разработанным опросникам с оценкой по 10-балльной шкале количества и характера выделений, дискомфорта, переносимости, зуда, жжения.

В комплексах терапии использовали следующие препараты по стандартным схемам: Лактогин (Вагисан) (капсулы), лактобактерин (свечи), при наличии кандидоза — пимафуцин (свечи или таблетки), вагиноза — далацин, трихопол.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было выявлено, что применение Лактогина (Вагисана) у пациенток в группе 1а по сравнению с третьей группой, безусловно, дало положительный результат: во-первых, происходило восстановление микрофлоры влагалища; во-вторых, препарат принимали перорально. Так, у беременных 1а группы в 100% случаев (15 женщин) беременность закончилась своевременными родами, тогда как в третьей группе этот показатель составил 66,7% (10 пациенток). Вероятно, это было связано в том числе и с сохранявшимися явлениями НМЭВ, несмотря на проводимую терапию. У пяти беременных произошли ПР на сроках 34–37 нед.

Необходимо отметить, что между пациентками третьей и 1а групп до лечения не было принципиальных и статистически значимых отличий по возрасту, анамнезу и репродуктивной функции, а также по течению данной беременности. Так, примерно треть женщин обеих групп страдали явлениями угрозы ПР, еще треть — имели клинику ИЦН, у остальных — угроза ПР сочеталась с ИЦН или/и имела место патология прикрепления плаценты (предлежание плаценты, низкая плацентация).

Необходимо отметить, что ни у одной пациентки в обеих группах не было обнаружено ЗППП. В ходе обследования при микроскопии мазков было выявлено, что

у 6 (40%) и 5 (33,3%) беременных 1а и третьей групп соответственно имел место изолированный БВ, у 4 (26,7%) и 3 (20%) — вульвовагинальный кандидоз, у 2 (13,3%) и 3 (20%) — БВ в сочетании с кандидозом, у остальных пациенток в группах был выявлен неспецифический вульвовагинит. При этом в обеих группах не было обнаружено ни одной беременной с нормальным типом мазка.

При анализе жалоб, данных опросников и результатов объективного осмотра отмечено, что большинство пациенток (86,7 и 93,3% в 1а и третьей группах соответственно) предъявляли те или иные жалобы на зуд, жжение, ощущение дискомфорта, обильные выделения и др., что совпадало с результатами объективного осмотра. При этом большинство беременных оценивали эти ощущения по 10-балльной шкале на 8–10 баллов.

При бактериологическом исследовании микрофлоры из цервикального канала было выявлено, что условно-патогенная флора в патологическом титре определялась у 7 (46,7%) и 8 (53,3%) беременных 1а и третьей групп соответственно. Это потребовало антибактериальной терапии, с учетом беременности и проведенного анализа на чувствительность.

При анализе мазков методом ПЦР не отмечено патологических изменений. Ни у одной беременной обеих групп не обнаружен мико- или/и уреоплазмоз и другие инфекции, выявляемые методом ПЦР.

Через месяц после проведенного лечения по результатам микроскопии мазка было выявлено, что у подавляющего большинства (14 беременных) 1а группы явления дисбиоза влагалища полностью купировались, и лишь у 1 пациентки отмечалось повышенное количество лейкоцитов в цервикальном канале (7–8). При этом у беременных третьей группы, не получавших оральный пробиотик, явления дисбиоза сохранялись у 6 (40%) пациенток (рис. 1).

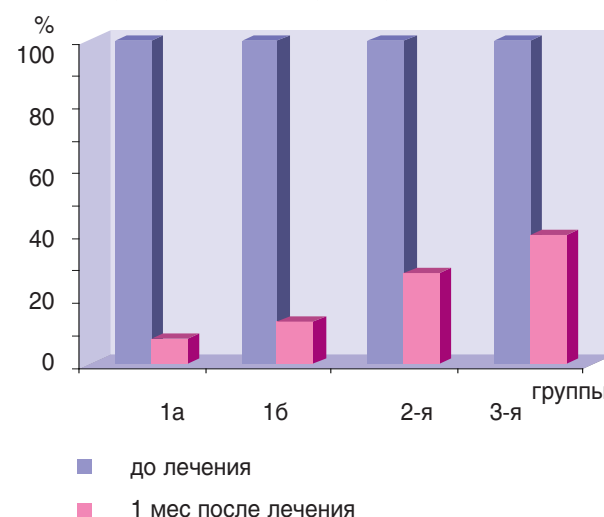


Рис. 1. Патологический тип мазка

При оценке результатов бактериологического посева обнаружена аналогичная динамика, но при этом мы учитывали эффект назначаемых антибактериальных препаратов (рис. 2).

Вагисан

Первый в мире оральный пробиотик для нормализации вагинальной микрофлоры

- изготовлен на основе уникальных штаммов лактобактерий, выделенных из урогенитального тракта здоровых женщин
- доказанная клиническая эффективность в лечении вагинальных дисбиозов
- уникальная доза – каждая капсула содержит не менее 10^9 живых лактобактерий, способных к размножению
- отсутствие побочных эффектов
- низкая частота рецидивов урогенитальных инфекций
- удобство в применении – per os (1 капсула в день)

UA/8231/01/02 от 04.09.2008



JADRAN

«Ядран», Хорватия. Представительство в Украине: Киев, ул. Чигорина, 18, оф. 314. Тел. (044) 494-02-23, www.jadran.ru.

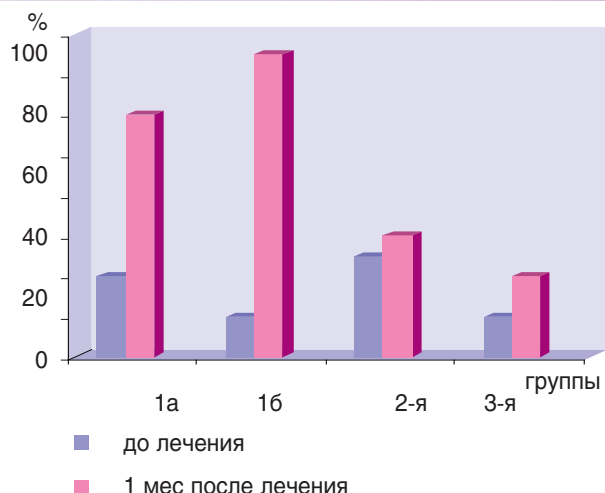


Рис. 2. Бактериологическое исследование (количество лактобацилл >10⁸ КОЕ)

Анализируя жалобы беременных по опросникам и 10-балльной системе, мы выявили, что происходило практически полное купирование симптоматики вульвовагинита от 0-2 баллов, при этом пациентки отмечали хорошую переносимость препарата и удобство его приема — на 8-10 баллов (рис. 3 и 4).

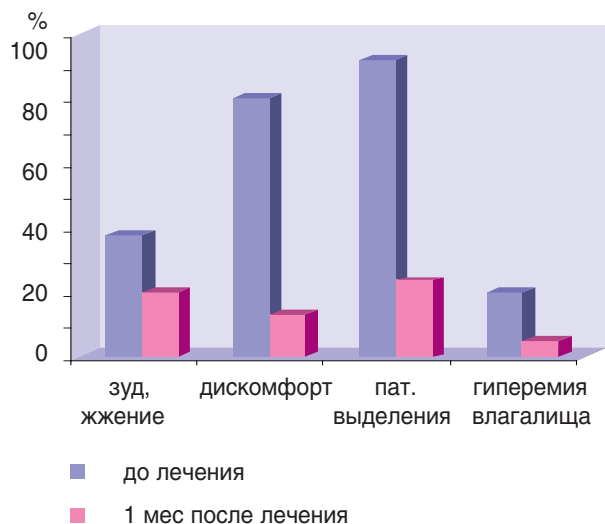


Рис. 3. Динамика жалоб пациенток группы 1а

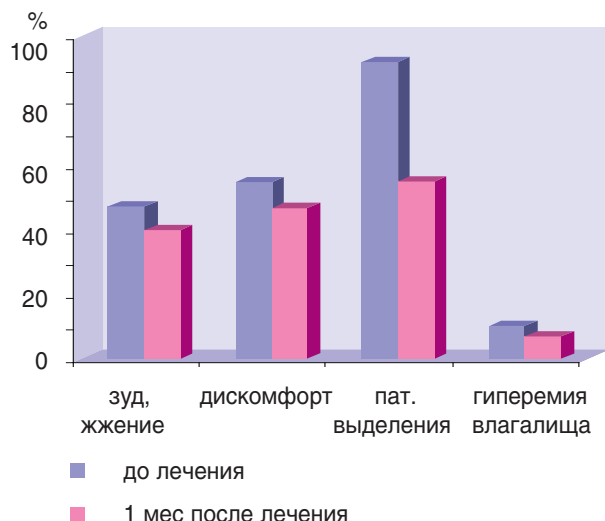


Рис. 4. Динамика жалоб пациенток третьей группы

При анализе беременных из 1б и второй групп была выявлена аналогичная динамика. Так, до лечения различные формы дисбиоза влагалища распределились примерно в равных долях. Особое внимание мы уделяли женщинам с избыточной массой тела, с различными формами СД и экстрагенитальной патологией, ассоциированной с хроническими очагами инфекции (пиелонефрит, тонзиллит и др.). Необходимо отметить, что у пациенток в группе 1б, получавших Лактогин (Вагисан), по сравнению со второй группой, применявшей лактобактерин (свечи), наблюдалась намного более значимая положительная динамика по всем показателям: микроскопия мазков (рис. 1), бактериологический посев (рис. 2), данные объективного осмотра и жалобы беременных по опросникам.

Выводы

На основании полученных данных можно сделать вывод о положительном эффекте перорального пробиотика для коррекции вагинальной флоры — Лактогина (Вагисана) при НЭМВ. При этом отмечена хорошая переносимость и комплаентность препарата. К тому же особенно важно то, что Лактогин (Вагисан) может применяться для коррекции НЭМВ у пациенток, которым противопоказана вагинальная санация: ИЦН, угроза ПР, патология прикрепления плаценты (предлежание). Также Лактогин (Вагисан) оказывает положительный эффект и у пациенток групп высокого риска с экстрагенитальной патологией, в частности с СД, у беременных групп риска по инфекционной патологии и др.

Таким образом, Лактогин (Вагисан) может быть рекомендован для применения у беременных групп риска в качестве перорального пробиотика для коррекции вагинальной флоры.

Литература

1. Burton J.P., Cadieux P., Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003; 69: 97-101.
2. Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 139-147.
3. Morelli L., Zonenenschain D., Del Piano M. et al. Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38 (Suppl. 6): 107-110.
4. Nishijima K., Shukunami K.-I., Kotsuji F. Probiotics affects vaginal flora in pregnant women, suggesting the possibility of preventing preterm labor. *J. Clin. Gastroenterol.* (in press).
5. Reid G., Devillard E. Probiotics for mother and child. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38 (Suppl.): 94-101.
6. Reid G., Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 1202-1208.
7. Reid G., Anand S., Bingham M.O. et al. Probiotics for the developing world. *J. Clin. Gastroenterol.* (in press).
8. Reid G. Colonization of the vagina and urethral mucosa. In: Nataro J.P., Cohen P.S., Mobley H.L.T., Weiser J.H., eds. *Colonization of Mucosal Surfaces*. Washington, DC: ASM Press, in press.



Функциональные изменения печени у женщин с гестозом:

клинико-лабораторное обоснование выбора метода коррекции*

В.А. Кахраманова, А.М. Торчинов, И.В. Маев

Московский государственный медико-стоматологический университет

Гестозы представляют собой осложнение беременности, характеризующееся глубоким расстройством функций наиболее важных органов и систем [4, 6, 7]. Частота гестоза составляет 8-16% среди всех беременных; в стационарах высокого риска она равна 30% и более [9]. По данным О.В. Зайратьянца, в Москве материнская смертность от различных форм гестозов и их осложнений занимает первое место, составляя от 17 до 28% всех причин материнской смертности [3]. В 70% случаев гестоз развивается у беременных с экстрагенитальной патологией [4, 10].

Во время беременности наблюдается существенная перестройка функций ряда органов и в том числе печени. При физиологическом течении беременности динамическое развитие гестационного процесса, приводя к увеличению нагрузки на орган, подвергает печень функциональному влиянию, но при этом ни к каким особым изменениям в ней не приводит [1, 7].

Вместе с тем необходимо иметь в виду, что печень, истощая свои резервные возможности по мере прогрессирования беременности, становится более уязвимой [7, 11, 12]. Следовательно, особое внимание на функции печени целесообразно обращать при развитии гестоза. Печень является органом-мишенью при тяжелых формах гестоза. Печень как орган с развитой капиллярной системой в той или иной степени всегда оказывается вовлеченной в условия глубокого нарушения микроциркуляции и хронической тканевой гипоксии [1, 2, 5, 8, 12].

Цель настоящего исследования — определение клинико-лабораторных изменений печени у женщин, перенесших гестоз во время беременности, и возможностей выбора вариантов безопасной и эффективной терапии.

Пациенты и методы исследования

Проведено обследование 69 пациенток в послеродовом периоде. Из них основную группу составили 54 женщины, перенесшие гестоз различной степени тяжести: подгруппу 1 — 22 пациентки, перенесшие нефро-

патию тяжелой степени, подгруппу 2 — 17 пациенток, перенесших нефропатию средней степени тяжести, подгруппу 3 — 15 пациенток с легкой формой гестоза. Контрольную группу составили 15 женщин, беременность, роды и послеродовой период которых не осложнились развитием гестоза. Все обследуемые женщины были первородящими. В анамнезе вирусные и аутоиммунные заболевания печени были исключены. Исследования проводились на 12-18-е сутки послеродового периода: биохимические, ультразвуковые исследования органов гепатобилиарной системы.

Результаты и их обсуждение

В исследуемых группах пациентки по возрасту не различались (от 18 до 35 лет). Сравниваемые группы составили женщины, аналогичные по возрасту, детородной функции и анамнестическим данным.

При изучении анамнеза отмечено, что 42 пациентки основной группы имели экстрагенитальную патологию. Чаще выявлялись такие заболевания: сердечно-сосудистой системы — 36,4% в 1-й подгруппе и 29,4% во 2-й; метаболический синдром имелся у 68,2% женщин 1-й подгруппы, 70,6% — 2-й и 53,3% — 3-й. Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта отмечены: хронический гастрит (31,8% в 1-й подгруппе, 29,4% во 2-й и 6,7% в 3-й), дискинезия желчевыводящих путей (13,6% в 1-й подгруппе и 5,9% во 2-й).

Практически у всех беременных были сопутствующие нарушения жизненно важных органов и систем, осложняющие течение беременности.

Анализ течения беременности показал появление клиники гестоза с 28 нед во 2-й и 3-й подгруппах (16,7 и 13% соответственно), в 1-й подгруппе с 22-24 нед (27,3%).

У 43 (79,6%) пациенток основной группы, перенесших гестоз, первым признаком заболевания была избыточная прибавка массы тела. Из них у 34 (62,9%) через 2-3 нед уже определялись отеки, выраженные в различной степени. У 9 (16,7%) пациенток 1-й и 2-й подгрупп

* Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2007, Т. 6, № 4, С. 43-47.



на начальных стадиях заболевания выявлена моносимптомная клиника по типу гипертонии беременных. У 4 (7,4%) женщин 1-й подгруппы единственным признаком болезни была незначительная протеинурия.

Гестоз с наличием классической триады симптомов (отеки, протеинурия, гипертензия) был обнаружен у 28% женщин, в основном при тяжелой и среднетяжелой степени заболевания; гестоз с двумя сочетающимися симптомами: гипертензия и отеки у 35,7%; гипертензия и протеинурия у 13,3%; отеки и протеинурия у 13,5% женщин.

В послеродовом периоде симптомы нефропатии сохранялись до 2-3 сут в основном у пациенток 1-й и 2-й подгрупп. Со стороны органов гепатобилиарной системы женщины жалоб не предъявляли, клинических проявлений заболеваний печени не выявлено.

При биохимическом исследовании обнаружен синдром печеночно-клеточной недостаточности, отражающий изменения основных функциональных проб печени, снижение поглотительно-экскреторной, метаболизующей и синтетической функций: гипопротениемия, особенно выраженная в 1-й и 2-й подгруппах ($61,8 \pm 4,1$ и $59,4 \pm 3,8$ г/л) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); гипоальбуминемия: в 1-й ($31,1 \pm 4,0$ г/л) и 2-й подгруппах ($31,9 \pm 4,4$ г/л), на нижней границе нормы в 3-й подгруппе ($34,5 \pm 2,8$ г/л) ($p < 0,05$).

Полученные результаты маркеров цитолиза: уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 3-й подгруппе составил $26,4 \pm 14,7$ ЕД/л, что было близко к значениям в контрольной группе ($23,9 \pm 5,4$ ЕД/л); в 1-й подгруппе — $323,6 \pm 12,2$ ЕД/л; во 2-й подгруппе $168,1 \pm 16,9$ ЕД/л ($p < 0,05$). Значения аспартатаминотрансферазы (АСТ) у пациенток 3-й подгруппы ($34,7 \pm 13,6$ ЕД/л) незначительно отличались от показателей в контрольной группе ($30,1 \pm 9,5$ ЕД/л; $p < 0,05$); в 1-й подгруппе $209,83 \pm 15,73$ ЕД/л и во 2-й — $127,73 \pm 9,14$ ЕД/л, что значительно выше показателей контрольной группы ($p < 0,05$). В такой же последовательности распределились уровни лактатдегидрогеназы (ЛДГ): в 3-й подгруппе — $486,93 \pm 12,82$ ЕД/л, в 1-й подгруппе — $623,75 \pm 16,82$ ЕД/л, во 2-й подгруппе $461,16 \pm 18,77$ ЕД/л по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), т.е. в условиях низкого уровня оксигенации степень анаэробных процессов преобладает над аэробными. Повышение содержания лактата при анемии, гестозе особенно наблюдалось у женщин 1-й и 2-й подгрупп.

Таким образом, синдром цитолиза более выражен в 1-й и 2-й подгруппах, он обусловлен нарушением проницаемости мембран гепатоцитов и их органелл, что привело к выделению составных частей клеток в межклеточное пространство и кровь. Отмечено повышение

аминотрансминазной активности, свидетельствующее о печеночном генезе гиперферментемии, уровень которой повышался соответственно тяжести гестоза.

Результаты тестирования гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) показали высокие значения от 3-й к 1-й подгруппе по сравнению с контрольной группой ($21,27 \pm 7,54$ ЕД/л; $p < 0,05$). Также распределились данные щелочной фосфатазы от 3-й к 1-й подгруппе: $373,37 \pm 14,32$ ЕД/л, $364,58 \pm 15,91$ ЕД/л и $262,8 \pm 3,39$ ЕД/л по сравнению с контрольной группой ($220,66 \pm 4,53$ ЕД/л; $p < 0,05$). Повышение активности мембраносвязанного гликопротеина ГГТ предполагает поражение паренхимы печени, наличие холестаза, течение репаративных процессов в печени, которые следует расценивать как общий ответ организма на развившееся патологическое состояние после перенесенного гестоза.

Результаты липидного обмена в целом соответствовали изменениям показателей печеночных маркеров. Анализ липидного спектра плазмы крови (уровень общего холестерина) показал умеренные нарушения у пациенток 3-й подгруппы ($6,16 \pm 1,12$ ммоль/л), значительные нарушения практически у всех женщин 1-й и 2-й подгрупп ($6,25 \pm 0,67$ ммоль/л и $6,06 \pm 0,9$ ммоль/л) по сравнению с контрольной группой ($5,66 \pm 0,8$ ммоль/л; $p < 0,05$).

Уровень липопротеидов низкой плотности был высок в 1-й подгруппе по сравнению с другими группами ($5,09 \pm 3,07$ ммоль/л; $p < 0,05$). Эти изменения происходили на фоне достоверного снижения уровня липопротеидов высокой плотности в исследуемых подгруппах ($p < 0,05$).

Концентрация мочевины во 2-й ($6,8 \pm 1,3$ ммоль/л) и 1-й ($7,1 \pm 0,9$ ммоль/л) подгруппах находилась на верхней границе ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), т.е. дезинтоксикационная функция печени была нарушена.

Выявлен синдром холестаза, характеризующийся повышением уровня ГГТ, щелочной фосфатазы, гиперхолестеринемией, обусловленный нарушением желчевыделительной функции печеночных клеток с нарушением образования желчной мицеллы и поражением мельчайших желчных ходов. Также обнаружены нарушения липидного метаболизма, характеризующиеся повышением концентрации общего холестерина и триглицеридов.

Анализ зависимости изучаемых показателей от вида экстрагенитальной патологии показал, что с развитием гестоза на фоне гипертонической болезни, вегетососудистой дистонии отмечено повышение уровня ЛДГ. Вместе с тем увеличение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, ГГТ обнаружено и у пациенток с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (дискинезией желчевыводящих путей). В контрольной группе сдвигов лабораторных показателей не наблюдалось.



Таким образом, у женщин, перенесших гестоз различной степени тяжести, отмечается нарушение функциональной активности печени, проявляющееся цитолизом, холестазом, печеночно-клеточной недостаточностью, нарушением липидного, белкового метаболизма. Степень выраженности этих нарушений соответствует тяжести заболевания, и сохранялись они даже через 12 сут после родоразрешения. Изменению показателей способствуют раннее начало заболевания, длительность течения, сопутствующая экстрагепатальная патология. Изменения параметров, характеризующих функцию органа, дают возможность диагностировать нарушения на ранних стадиях заболевания, в послеродовом периоде не приводят к клиническим симптомам заболевания (боли в правом подреберье, изменению цвета кожных покровов, зуду и др.). Степень выраженности изменений печени прямо пропорциональна степени тяжести гестоза.

При ультразвуковом исследовании печени у 37% пациенток выявлена гепатомегалия за счет правой доли печени, причем 23% женщин составили 1-ю и 2-ю подгруппу по сравнению с контрольной группой. Размеры левой доли печени были в пределах нормальных значений и не отличались от данных контрольной группы.

При оценке паренхимы печени выявлены ее диффузные изменения и отсутствие изменений контуров печени и сосудистого рисунка у 5,2% пациенток 2-й подгруппы и у 31,8% пациенток 1-й подгруппы. Полученные данные индекса затухания ультразвука превышали значения контрольной группы: в 1-й подгруппе — $64,24 \pm 1,01\%$, во 2-й — $58,83 \pm 0,15\%$, в 3-й — $56,18 \pm 0,08\%$ ($p < 0,05$).

Диаметры общей печеночной артерии, собственной печеночной артерии, воротной вены, печеночных вен, общего желчного протока находились в пределах нормальных значений.

В группе обследованных пациенток, перенесших гестоз различной степени тяжести, установлено достоверное повышение плотности стенки желчного пузыря на фоне снижения его сократимости и увеличения объема (в 1-й подгруппе $19,3 \pm 3,7 \text{ см}^3$, во 2-й $17,9 \pm 3,9 \text{ см}^3$ и $16,4 \pm 4,1 \text{ см}^3$ в 3-й подгруппе) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Сократимость желчного пузыря в подгруппах от 3-й к 1-й была снижена ($32,4 \pm 7,8\%$, $37,8 \pm 8,8\%$, $37,5 \pm 8,4\%$) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Это может быть объяснено структурными изменениями органов гепатобилиарной системы на фоне нарушений липидного обмена при гестозе беременных.

Коэффициент гомогенности желчного пузыря был снижен во всех трех группах; наиболее низкий был выявлен в 1-й подгруппе — $2,21 \pm 0,31$ по сравнению с

контрольной группой ($p < 0,05$). Соответственно были распределены значения коэффициента гомогенности желчи: в 1-й подгруппе он равен $21,7 \pm 6,72$, во 2-й — $24,4 \pm 6,09$, а в 3-й — $24,6 \pm 7,02$ ($p < 0,05$).

Уменьшение однородности стенки желчного пузыря связано с включением в его структуру эфиров холестерина, а снижение однородности желчи — с появлением в составе желчи эфиров холестерина. Эти процессы наиболее характерны для холестероза желчного пузыря, а нарушение моторно-эвакуаторной функции является дополнительным тому доказательством. Патологические изменения желчного пузыря у женщин, перенесших гестоз различной степени тяжести, сопровождаются жировой инфильтрацией печени.

Установленные структурные нарушения органов гепатобилиарной зоны позволяют нам относить их к проявлениям дисметаболических процессов, дистрофическим изменениям печени. У 37% пациенток обнаружены ультразвуковые признаки жирового гепатоза. В данном случае можно утверждать, что жировой гепатоз — не болезнь, а синдром, отражающий существенные метаболические расстройства печени.

При анализе полученных данных о функциональном состоянии печени у женщин, перенесших гестоз различной степени тяжести, выявлены синдромы цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, ультразвуковые признаки жирового гепатоза, нарушения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря.

Клиническое выздоровление при гестозах наступает раньше восстановления функций печени. Поэтому больным, перенесшим гестоз, рекомендовано наблюдение терапевта, проведение терапии, направленной на восстановление функции печени, в зависимости от выявленных нарушений, профилактика, контроль.

Ко всем лекарственным препаратам для лечения нарушений печени в послеродовом периоде у женщин, перенесших гестоз различной степени тяжести, выдвигаются наиболее серьезные требования по безопасности применения, возможности их использования во время лактации. В то же время особенности патогенеза и клинико-лабораторных проявлений функционального нарушения печени требуют восстановления метаболической, дезинтоксикационной функции печени, целостности мембран.

На сегодняшний день препаратом выбора, обладающим вышеперечисленными свойствами, является средство растительного происхождения Эссенциале® (Sanofi-Aventis Nattermann & Cie, Германия). Препарат обеспечивает печень, метаболическая активность которой нарушена, высокой дозой готовых к усвоению, высокоэнергетичных «эссенциальных фосфолипидов», сочетающихся с природными эндогенными фосфолипидами по химической структуре. Раствор для



внутривенного введения; 5 мл включает эссенциальные фосфолипиды (EPL®) – фосфатидилхолин из соевых бобов высушенной субстанции, содержащий 93% (3-sn-фосфатидил) холина.

Эссенциале форте Н в капсулах: в 1 капсуле содержатся эссенциальные фосфолипиды – фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-sn-фосфатидил) холина – 300 мг.

Эссенциальные фосфолипиды в основном проникают в клетки печени, внедряются в мембраны гепатоцитов, нормализуют функции печени, метаболизм липидов и белков, способствуют активации и защите фосфолипидзависимых ферментных систем, улучшают детоксикационную функцию печени, восстанавливают ее клеточную структуру, улучшают регенерацию и тормозят формирование в ней соединительной ткани. Механизм действия Эссенциале на мембраны гепатоцитов:

- восстановление целостности мембран, заполнение щелей в мембранах, нормализация метаболического потенциала;
- активация мембранных ферментов (фосфатидилметилтрансферазы, цитохромоксидазы, аденилатциклазы), повышение детоксикационного и экскреторного потенциала;
- повышение активности и текучести мембран за счет ненасыщенных жирных кислот.

Препарат снижает уровень энергозатрат в печени, преобразует нейтральные жиры и холестерин в легко метаболизирующиеся формы, стабилизирует физико-химические свойства желчи.

Эссенциале форте Н назначают по 1-2 капсулы 3 раза в день перед едой или во время еды. Пациенткам, перенесшим гестоз средней и тяжелой степени тяжести, в комплексной терапии функциональных нарушений печени пероральный прием Эссенциале проводят в сочетании с внутривенным введением 2-4 ампул указанного препарата по 5 мл (1 ампула содержит 250 мг эссенциальных фосфолипидов). Курс лечения – 20-40 дней.

Контроль такого лечения проводят через 2-4-6 нед с переходом на профилактический режим приема Эссенциале в течение 4-6-8 мес.

Преимуществами использования Эссенциале в акушерстве является отсутствие противопоказаний для применения во время беременности, в послеродовом периоде, что оказывает высокое гепатопротективное действие.

Таким образом, применение Эссенциале для коррекции функционального состояния печени у женщин, перенесших гестоз, обеспечивает безопасное и комплексное лечение в послеродовом периоде.

Литература

1. Белякова Г.И. Функциональное состояние печени у беременных с гестозом. Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1998.
2. Добряков А.В. Патологоанатомическая диагностика различных видов гестоза при современном их лечении. Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2005.
3. Зайратьянц О.В. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991-2000). – М.: Медицина, 2002. – 64 с.
4. Кулаков В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – М.: Гэотар-Медиа, 2005. – 497 с.
5. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 2005. – 767 с.
6. Савельева Г.М. Проблема гестоза в современном акушерстве / Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по патофизиологии беременности организации гестоза. – 2004. – С. 194-5.
7. Сидорова И.С. Гестоз. Монография. – М.: Медицина, 2003. – 415 с.
8. Хазанов А.И. Функциональная диагностика заболеваний печени. – М.: Медицина, 1998. – 304 с.
9. Чернуха Е.А. Родовой блок. – М.: Триада-Х, 2003. – 709 с.
10. Arngrimsson R., Geirsson R. Genetic aspects of Hypertension in Pregnancy. Acta Obst. Gynec. Scand. 1997; 167: 18.
11. Friedman S.A. Preeclampsia, eclampsia and HELLP-syndrome. Br. J. Obstet. Gynecol., 1998; 71; 1244-7.
12. Girling J. Liver function tests in preeclampsia. Contemp. Rev. Obstet. Gynaecol. 1997; 9 (3); 207-13.

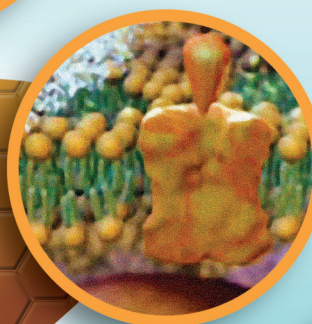


Ессенціалє® форте Н

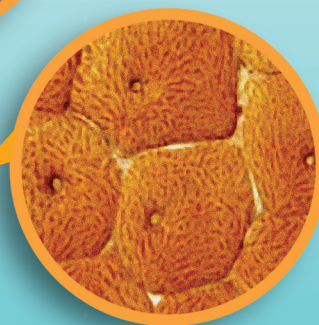
ВІДНОВЛЮЄ ПЕЧІНКУ КЛІТИНА ДО КЛІТИНКИ



пошкодження
печінки внаслідок дії
негативних факторів



мембранна терапія
пошкоджених
клітин печінки



відновлені
клітини печінки
після курсу
терапії Ессенціалє®

- ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ В ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ
- ЗАХИЩАЄ МЕМБРАНИ ГЕПАТОЦИТІВ ТА ВІДНОВЛЮЄ ЇХНЮ ЦІЛІСНІСТЬ
- ВІДНОВЛЮЄ ФУНКЦІЮ КЛІТИН ПЕЧІНКИ
- НОРМАЛІЗУЄ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ

«Клінічна ефективність Ессенціалє®
доведена у 217 мультицентрових
дослідженнях за участі
13 435 пацієнтів»

Дозування: 2 капсули 3 рази на добу.
Курс лікування: 8–12 тижнів.



Р.П. МОЗ України № UA/8682/01/01 від 15.08.08
Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем
та уважно ознайомтеся з інструкцією.
Зберігати в недоступному для дітей місці.
Реклама лікарського засобу. Виробник: «Санофі-Авентіс».

UA:EPL.08.08.02



Эффективность использования препаратов магния с целью профилактики гестоза*

Е.В. Мозговая, д.м.н., Н.Г. Кошелева д.м.н., профессор

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. А.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

Известно, что общая профилактика патологического процесса может иметь три фазы: первичную, вторичную и третичную. Первичная профилактика означает возможность избежать возникновения болезни; вторичная — подразумевает прерывание процесса болезни перед появлением клинических симптомов; третичная — включает профилактику осложнений, вызванных процессом, и, таким образом, является патогенетическим лечением заболевания.

Первичная профилактика достижима, если ясна причина возникновения патологии и есть возможность избежать ее развития или управлять причинами возникновения. Поскольку до сих пор этиология гестоза окончательно не известна, и существуют различные, подчас противоречивые, теории его развития, по сути, на сегодняшний день единственным эффективным способом первичной профилактики гестоза является контрацепция [15].

Вторичная профилактика эффективна при возможности осуществления трех условий: знания патофизиологических механизмов развития болезни; наличия методов раннего (преклинического) обнаружения патологических изменений; наличия доступных средств вмешательства и исправления патофизиологических изменений. С учетом современных знаний такая профилактика гестоза сегодня становится возможной.

Достоверно известно, что иммунная дезадаптация, неполное вторжение трофобласта в спиральные артерии, синдром системной воспалительной реакции, оксидативный стресс, накопление свободных жирных кислот ведут к развитию эндотелиальной дисфункции — ключевому механизму патогенеза гестоза [3, 7, 20]. Объем профилактических мер зависит от степени риска развития гестоза. Первым этапом профилактики является выявление групп риска развития гестоза.

При клинко-лабораторном обследовании особенно важна роль показателей системы гемостаза, поскольку доказана высокая прямая корреляционная связь между ними и маркерами эндотелиальной дисфункции. Определение многих маркеров эндотелиальной дисфункции является трудоемким и дорогостоящим процессом, однако некоторые из них, в первую очередь количество десквамированных эндотелиоцитов и фактор Виллебранда, вполне доступны для осуществления в большинстве стационаров.

К группе высокого риска развития гестоза, требующей проведения полного комплекса профилактических мероприятий, относятся пациентки с наличием:

- гестоза тяжелой степени в анамнезе;
- соматической патологии, подразумевающей наличие эндотелиальной дисфункции;
- двух и более генов предрасположенности к гестозу с неблагоприятным полиморфным вариантом;
- патологических изменений при клинко-лабораторном исследовании;
- клиники прегестоза.

Дополнительные факторы риска могут быть выявлены при исследовании генов предрасположенности к гестозу (а именно к иммунной дезадаптации, нарушению цитокинового профиля, наследственной тромбофилии, эндотелиальной дисфункции) [2, 8].

Профилактика гестоза должна начинаться в первую очередь с коррекции имеющихся у пациентки вредных привычек и соматических заболеваний. Исходя из сегодняшних знаний о патогенезе гестоза, полный комплекс профилактических мер по предупреждению эндотелиальной дисфункции включает [3, 6, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 21, 22]:

- профилактику/коррекцию микронутриентного дефицита;
- профилактику/коррекцию гипергомоцистеинемии;
- коррекцию простагландин-тромбоксанового соотношения;
- гормональную поддержку процесса плацентации;
- формирование нормального антиоксидантного резерва организма;
- иммуномодулирующую терапию;
- антиагрегантную терапию;
- антикоагулянтную терапию.

Профилактика должна начинаться с прегравидарной подготовки и продолжаться в виде курсов указанных медикаментозных воздействий на все звенья патогенеза гестоза в течение всей беременности. Однако во избежание полипрагмазии следует применять препараты, способные осуществлять эндотелиопротекторное действие сразу по нескольким направлениям. К таким лекарственным средствам, безусловно, относятся препараты магния.

* Российский вестник акушера-гинеколога, 2007, № 5, С. 73-75.



Магний является весьма важным компонентом в сбалансированной нутритивной поддержке при риске развития гестоза. В настоящее время общеизвестно, что недостаток эндогенного магния проявляется комплексом симптомов, характеризующих спазмофилию и включающих нервно-мышечные симптомы. Показатель содержания магния в плазме между 12 и 17 мг/л (1-1,4 мэкв/л или 0,5-0,7 ммоль/л) указывает на умеренный дефицит магния; содержание магния в плазме <12 мг/л (1 мэкв/л или 0,5 ммоль/л) свидетельствует о его резко выраженном дефиците. Дефицит может быть первичным — из-за врожденного нарушения метаболизма магния или вторичным — из-за недостатка поступления с пищей (тяжелое недоедание, алкоголизм, исключительно парентеральное питание), из-за плохой гастроинтестинальной абсорбции (диарея, гастроинтестинальные фистулы, гипопаратиреозидизм), чрезмерного почечного выделения (тубулопатия, полиурия, злоупотребление диуретиками, пиелонефрит, первичный гиперальдостеронизм, лечение цисплатином) [4, 12, 19].

Магний — необходимый элемент для нашего организма со средним содержанием 17 ммоль/кг. Приблизительно 99% общего количества магния находится в клетках. Его абсорбция происходит избирательно, на уровне слизистой оболочки тонкой кишки, и составляет 40-50% от поступившего в организм минерала. Около 2/3 внутриклеточного магния распределяется в костной ткани, и остальная треть — в гладкой или поперечнополосатой мускулатуре, а также в эритроцитах [23].

Какие процессы протекают с участием магния в организме? Их очень много, так как этот минерал является необходимым субстратом только для 300 ферментативных реакций, но с учетом обсуждаемой темы остановимся на некоторых из них.

Магний положительно влияет на стабилизацию клеточных мембран, обеспечивая потенциал покоя клетки следующим образом:

- осуществляет блокаду медленных кальциевых каналов;
- нормализует работу натриево-калиевого канала;
- поддерживает необходимую концентрацию калия в клетке.

Нормальная работа перечисленных механизмов препятствует ишемизации сосудов, что особенно важно для извитых сосудов, где нет мышечного слоя.

Обязательным условием для нормальной функции маточно-плацентарного кровотока является адекватная работа аденилатциклазной системы (циклические аденозинмонофосфат — цАМФ и гуанозинмонофосфат — цГМФ), которая функционирует в присутствии ионов магния Mg^{2+} . Аденилатциклазная система (цАМФ и цГМФ) участвует в передаче гормональных сигналов с клеточной мембраны внутрь клетки с помощью Mg^{2+} и АТФ, а также Ca^{2+} и АТФ [8].

Эндотелиопротекторное действие магния проявляется в активации выработки простаглицина и NO и подавлении тромбоксана A_2 . К тому же магний опосредованно влияет на уменьшение внутрисосудистой

агрегации тромбоцитов, участвует в функционировании опорно-сократительной системы тромбоцита за счет активации фермента актомиозина, в ретракции тромбоцитарно-фибринового сгустка — финальном этапе гемостаза [5].

Кроме того, велика роль магния и в поддержке процесса плацентации. Было отмечено, что у 46% пациенток с угрозой прерывания беременности в I триместре впоследствии развился гестоз различной степени тяжести. Развитие беременности у этих пациенток происходит изначально на неблагоприятном фоне и часто сопровождается нарушением формирования плаценты и возникновением плацентарной недостаточности [9, 10]. Успех беременности во многом зависит от адекватной имплантации, трансформации спиральных артерий (в результате инвазии трофобласта) и плацентации с установлением полноценного кровотока в системе мать-плацента-плод. В первую очередь, конечно, обеспечивает подготовку к беременности и имплантацию оплодотворенной яйцеклетки прогестерон. Он поддерживает нормальное течение гестационного периода за счет снижения тонуса и возбудимости матки, иммуносупрессии, подавления цитотоксических реакций. Этот гормон называют еще «протектором беременности», так как его воздействие на организм женщины направлено прежде всего на обеспечение благоприятных условий для оплодотворения, имплантации и развития плодного яйца. Однако и роль магния в поддержке процесса плацентации весьма важна. Магний проходит через плаценту путем активного транспорта и депонируется в плаценте. Он улучшает маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток и способствует росту внутриутробного плода. Отмечена высокая корреляция между уровнем магния и прогестерона в сыворотке крови у здоровых женщин с нормальной массой тела во II фазу менструального цикла [9].

Препараты магния оказывают мягкое гипотензивное действие. Хотя, по данным литературы, применение гипотензивных средств не снижает частоту развития гестоза у беременных с хронической артериальной гипертензией, однако при ее недостаточной коррекции симптомы гестоза быстро прогрессируют. Магний играет важную роль в гемодинамике: снижает тонус сосудистой стенки, увеличивает ударный и минутный объем крови, снижает общее периферическое сопротивление сосудов.

В НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта накоплен большой клинический опыт по применению препаратов магния во время беременности. На основе данного опыта считаем, что наиболее эффективным препаратом для коррекции дефицита магния, необходимого компонента профилактики гестоза, является Магне-В₆. 1 таблетка препарата содержит 470 мг лактата магния (48 мг Mg^{2+}) и 5 мг витамина В₆ — пиридоксина хлорида. Магне-В₆ содержит терапевтические дозы магния в составе наиболее легко усваиваемых солей лактата. В сочетании с витамином В₆ магний лучше усваивается в кишечном тракте, проникает и удерживается внутри клетки. При этом он способствует активации



витамина В₆ в печени, поскольку недостаток магния в свою очередь ведет к недостатку витамина В₆.

Известно, что биохимические превращения метионина и гомоцистеина происходят в присутствии витаминов группы В и фолиевой кислоты. Магне-В₆ способствует естественному (безопасному) метаболизму гомоцистеина посредством его обратного превращения в метионин или включения гомоцистеина в каскад дальнейших превращений с образованием цистатиона. В результате происходит нейтрализация повреждающего действия гомоцистеина [2, 16, 17].

Магне-В₆ обладает также антиоксидантным действием. Доказано, что оксидативный стресс способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Свободные перекисные радикалы повреждают капиллярную проницаемость для белков, инактивируют NO-синтазу, способствуют повышенному тромбообразованию [1]. Компенсация этих процессов лежит в основе положительного влияния антиоксидантов на тонус-регулирующую функцию эндотелия. Антиоксиданты защищают липопротеины низкой плотности от перекисного окисления, а следовательно, и от интенсивного их захвата макрофагами, уменьшая таким образом повреждение эндотелия. Антиоксидантная система рассматривается и как система детоксикации. В клинической практике препараты магния используются также и для дезинтоксикации и снижения зависимости от алкоголя, никотина и наркотиков.

Таким образом, Магне-В₆ способствует достижению по меньшей мере пяти из восьми задач, обозначенных в комплексе мер по профилактике гестоза. Эффективность использования этого препарата для профилактики гестоза была показана в клиническом исследовании, проведенном у беременных с невынашиванием в анамнезе в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта. Отмечено, что частота гестоза коррелирует с длительностью приема Магне-В₆. Так, у беременных с невынашиванием в анамнезе, получавших терапию Магне-В₆ в виде однократного курса в течение двух недель, число случаев гестоза было достоверно ниже ($7,1 \pm 6,8\%$) по сравнению с таковым ($11,4 \pm 3,3\%$) в группе, где не проводили никакой профилактики гестоза. При профилактическом применении двух-, трехнедельных курсов Магне-В₆ число случаев гестоза уменьшалось в четыре раза по сравнению с контрольной группой и в 2,5 раза по сравнению с группой, прошедшей один курс профилактики гестоза ($2,9 \pm 3,3\%$) [5].

Для профилактики гестоза рекомендуется прием Магне-В₆: 1 табл. 3 раза в день или 2 табл. 2 раза в день в течение 2 нед; два-три курса терапии во время беременности. Возможна другая схема профилактики гестоза этим препаратом: с ранних сроков беременности прием Магне-В₆ по 1 табл. в день в свободном режиме в течение всей беременности (по показаниям).

Литература

1. Айламазян Э.К., Костюшов Е.В., Джанашия М.М., Омелянюк Е.В. Антиоксиданты в физиологических и патологических процессах жизнедеятельности организма. СПб.: Петрополис, 2001. — 63 с.

2. Валленберг Х.С.С. Профилактика преэклампсии: возможно ли это? // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 5. — С. 52-54.
3. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Введение. Актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения гестоза: Материалы международного симпозиума. — М., 1998. — С. 5-7.
4. Кошелева Н.Г. Применение препаратов магния в акушерстве и гинекологии // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 2. — С. 62-64.
5. Кошелева Н.Г., Никологорская Е.В. Профилактика гипертензивных форм гестоза с помощью Магне-В₆ при невынашивании беременности в анамнезе // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — № 1. — С. 40-42.
6. Макаров О.В., Озолина Л.А., Пархоменко Т.В. и др. Профилактика тромбоэмболических осложнений в акушерской практике // РМЖ. — 1998. — № 1. — С. 28-32.
7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М.: РУССО, 2001. — 704 с.
8. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Ивашенко Т.Э., Баранов В.С. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия и его связь с развитием гестоза // Медицинская генетика. — 2003. — Т. 2. — № 7. — С. 324-330.
9. Никологорская Е.В., Кошелева Н.Г. Показатели центральной гемодинамики, уровень половых гормонов и магния в сыворотке у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе с учетом массы тела. Критические состояния в акушерстве и неонатологии. Матер. Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции, посвященной 30-летию Республиканского перинатального центра МЗ РК. — Петрозаводск: ИнтелТек 2003. — С. 187-190.
10. Пустотина О.А. Обоснование к применению утрожестана во второй половине беременности // Трудный пациент. — 2005. — Т. 3. — № 9. — С. 12-15.
11. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. Методические рекомендации № 99/80. — М., 1999. — 23 с.
12. Серов В.Н. Гестоз: современная лечебная тактика // Фарматека. — 2004. — № 1. — С. 67-71.
13. Системная энзимотерапия в гинекологии. Сборник. Под ред. М.А. Репиной, Г.Ю. Кнорринга. — СПб.: Человек, 2002. — 112 с.
14. Bulstra-Ramakers M.T.E.W., Huisjes H.J., Visser G.H.A. The effects of 3 g eicosapentaenoic acid daily on recurrence of intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension. Br. J. Obstet. Gynaec. 1994; 102: 123-126.
15. Dekker G., Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. Lancet. 2001; 357: 9251: 209-215.
16. Dekker G.A., Sibai B.M. Early detection of preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynec. 1991; 165: 160-172.
17. Durand P., Prost M., Blache D. Pro-thrombotic effects of a folic acid deficient diet in rat platelets and macrophages related to elevated homocysteine and decreased №-3 polyunsaturated fatty acids. Atherosclerosis. 1996; 121: 2: 231-243.
18. Morris C.D., Jacobson S-L., Ewell M.G. et al. Nutrient intake and hypertensive disorders of pregnancy: Evidence from a large prospective cohort. Am. J. Obstet. Gynec. 2001; 184: 643-651.
19. Mushambi M.C., Halligan A.W., Williamson K. Recent achievements in pathogenesis of preeclampsia. Br. J. Anaesth. 1996; 76: 133-148.
20. Ness R.B., Roberts J.M. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications. Am. J. Obstet. Gynec. 1996; 175: 1365-1370.
21. Onwude J.L., Lilford R.J., Hjartardottir H. et al. A randomised double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. Br. J. Obstet. Gynaec. 1995; 109: 95-100.
22. Salvig J.D., Olsen S.F., Secher N.J. Effects of fish oil supplementation in late pregnancy on blood pressure: a randomised controlled trial. Br. J. Obstet. Gynaec. 1996; 103: 529-533.
23. Sibai B.M. Prevention of preeclampsia: A big disappointment. Am. J. Obstet. Gynec. 1998; 179: 5: 1275-1278.



Международные конгрессы и симпозиумы

5 - 8 марта 2009 г.

13th World Congress on Human Reproduction

13-й Всемирный конгресс по репродукции человека

Венеция, Италия

Website: www.humanrep2009.com

17 - 20 марта 2009 г.

International Forum on Quality and Safety in Healthcare

Международный форум по качеству и безопасности здравоохранения

Берлин, Германия

Website: www.internationalforum.bmj.com

19 - 21 марта 2009 г.

World Symposium of Gynecological Endocrinology & Brazilian Congress of Gynecological Endocrinology

Всемирный симпозиум по гинекологической эндокринологии и Бразильский конгресс по гинекологической эндокринологии

Сальвадор, Бразилия

Website: www.sobrage.org.br

25 - 27 марта 2009 г.

XVIII Annual Congress of the International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE)

XVIII Ежегодный конгресс Международного общества гинекологов-эндоскопистов

Чонбури, Таиланд

Website: www.isge2009.org

26 - 28 марта 2009 г.

5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy

5-й Международный симпозиум по диабету и беременности

Женева, Швейцария

Website: www.kenes.com/dip

27 - 30 марта 2009 г.

XXI st Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology (RANZCOG)

XXI Конгресс акушеров и гинекологов Азии и Океании

Оукланд, Новая Зеландия

Website: www.ranzog.edu.au/asiapacific/pdfs

16 - 18 апреля 2009 г.

Ist World Congress – Twin Pregnancy a Global Perspective

I Международный конгресс – Многоплодная беременность – глобальная перспектива

Милан, Италия

Website: www.twin2009.org

19 - 22 апреля 2009 г.

XV th World Congress of IVF

15-й Международный конгресс по IVF

Женева, Швейцария

Website: www.fertility2009.org

24 - 27 апреля 2009 г.

XIV International Congress of Association for Prenatal and Perinatal Psychology and Health (APPAN) – The Miracle of Birth (Uniting Ancient Wisdom and Modern)

XIV Международный конгресс Общества по антенатальной перинатальной психологии и здоровью – Чудо родов (древняя мудрость и современность)

Пасифик Гров. Калифорния США

Website: www.birthpsychology.com

14 - 15 мая 2009 г.

Berzelius Symposium 80, Assisting fertility – challenges and strategies

Симпозиум по вспомогательной репродукции

Стокгольм, Швеция

Website: www.sls.se/berzelius/5680.cs

14 - 16 мая 2009 г.

3rd IVI Congress

3-й Конгресс Валенсианского института бесплодия

Мадрид, Испания

Website: www.comtecmed.com/ivi/2009/

16 - 20 мая 2009 г.

5th European Congress on Menopause (EMAS)

5-й Европейский конгресс по менопаузе

Лондон, Великобритания

Website: www.kenes.com/emas2009

28 - 30 мая 2009 г.

4th International Congress on Endometriosis

4-й Международный конгресс по эндометриозу

Рим, Италия

Website: www.endometriosis.ca/meetings.html

21 - 25 июня 2009 г.

XIX World Congress on Sexual Health

XIX Международный конгресс по сексуальному здоровью

Гётеборг, Швеция

Website: www.sexo-goteborg-2009.com

28 июня - 1 июля 2009 г.

25th Annual Meeting of European Society of Human Reproduction & Embryology (ESHRE)

25-ое ежегодное совещание Европейского общества по репродукции и эмбриологии

Амстердам, Нидерланды

Website: www.eshre.com



О гормонах без предрассудков

Фармакологическое обоснование лечения урогенитальных расстройств у женщин старше 50 лет

В.Д. Лукьянчук, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии Луганского государственного медицинского университета

В настоящее время уже является аксиомой, что старение женского организма начинается с репродуктивной системы и связано со значительным снижением или прекращением функции яичников. Это приводит к формированию так называемого климактерического синдрома, признаки которого патогенетически совпадают с такими объективными проявлениями синдрома эстрогенной недостаточности, как нарушения менструального цикла, вегето- и сердечно-сосудистые нарушения, остеопороз, психоневрологические нарушения. Однако особое место занимают урогенитальные расстройства (УГР), которые значительно снижают качество жизни женщины и приводят к ее преждевременному старению [1-3].

В настоящее время основным методом профилактики и фармакокоррекции климактерического синдрома, в т.ч. УГР, является заместительная гормональная терапия (ЗГТ) аналогами естественных половых гормонов. Варианты используемой ЗГТ зависят от социально-экономических факторов, профессионализма медиков и культуры населения страны в целом. Так, средства ЗГТ в Германии и Скандинавских странах используют порядка 40% женщин, в США – 15-25%, в Англии – 10%, в России – 1-2% [4].

Говоря об УГР, следует подчеркнуть, что это симптомокомплекс вторичных осложнений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в тканях и структурах, содержащих эстрогеновые рецепторы: во влагалище, мочевом пузыре, уретре и нижней трети мочеоточника. Частота УГР в возрасте 55-60 лет составляет 50%, а к 75 годам сложно встретить женщину, у которой не наблюдались бы отдельные признаки УГР, поскольку с возрастом явления дистрофии в тканях урогенитального тракта прогрессируют в связи с возрастающими эстрогендефицитными метаболическими изменениями [5, 6].

В основу выбора и последующей оптимизации фармакотерапии УГР должен быть положен научно обоснованный дифференцированный подход с учетом понимания значимости выраженности проявлений урогенитальных нарушений от степени эстрогенового дефицита у женщин в период климактерия. При этом необходимо сделать акцент на целесообразности первоочередной компенсации местного (урогенитального) дефицита женских половых гормонов, поскольку

именно при местном применении эстрогены способны диффундировать из влагалища в структуры нижней трети мочевыделительного тракта, достигая там изоэффективных концентраций, и взаимодействовать со своими рецепторами, вызывая соответствующий гормональный ответ. Приведенное обоснование целесообразности топического применения эстрогенов в условиях УГР совпадает с мнением других авторов [7-9].

Эффективность и безопасность средств эстрогенной фармакотерапии зависит от:

- дозы препарата и пути его поступления в организм;
- характера гормонального ответа (влияние на эндометрий);
- активности монооксигеназных ферментов (цитохрома P₄₅₀);
- количества эстрогеновых рецепторов в структурах/тканях-мишенях;
- степени сродства эстрогенов к одноименным рецепторам.

Только комплексный учет перечисленных факторов может обеспечить оптимальный клинический успех с благоприятным профилем безопасности ЗГТ. Кроме того, знание фармакодинамики и фармакокинетики половых стероидов позволит клиницистам в сравнительном аспекте сделать правильный выбор препарата и режим его дозирования в конкретной клинической ситуации с учетом выраженности климактерических расстройств и возможных факторов риска [10, 11].

В этом плане особой информативностью отличаются данные о степени и времени сродства эстрогенов к рецепторам, представленные в таблице 1. Из нее следует, что примерно при одинаковом аффинитете молекулы гормона к рецептору время существования гормон-рецепторного комплекса у сравниваемых препаратов отличается в несколько раз. При этом наименьшая экспозиция характерна для эстриола (до 4 ч).

Поскольку эстриол в сравнении с другими эстрогенами обладает минимальным периодом стабильности в гормон-рецепторном комплексе и не может превращаться в эстрадиол, то это и определяет отсутствие стимуляции пролиферации клеток эндометрия при применении эстриола и не требует дополнительного



Таблица 1. Степень сродства и время взаимодействия эстрогенов с рецепторами

Гормон	$K_{\text{асс}}$ * гормон-рецепторного комплекса, моль ⁻¹	Время стабильности гормон-рецепторного комплекса, ч
Эстрадиол	1010	6-8
Эстрон	109	6-8
Эстриол	109	1-4
Этинилэстрадиол	2-59	24

* $K_{\text{асс}}$ – константа ассоциации.

назначения прогестагенов с целью предупреждения новообразований в матке, на необходимость чего указывают многие авторы [12-15]. Вместе с тем эстриол обладает селективной гормональной активностью в отношении тканей и структур урогенитального тракта, эффективно стимулируя при этом пролиферативные процессы в атрофически измененном эпителии влагалища и уретры в условиях менопаузального синдрома.

Проводя сравнительный фармакометрический анализ наиболее широко применяемых препаратов ЗГТ в климактерии, изоэффективные дозы которых представлены в таблице 2, становится очевидным, что при фармакотерапии системных климактерических нарушений в дозозависимом отношении эстриол более предпочтителен для местного применения. При этом важно подчеркнуть, что выбор средств местной или системной ЗГТ нужно проводить с учетом степени тяжести УГР, наличия симптомов климактерического синдрома, возраста пациентки и длительности у нее менопаузы. При наличии же только симптомов атрофического вагинита и цистоуретрита проводится местная ЗГТ эстриолсодержащими препаратами с селективной тропностью к мочеполовой системе.

Таблица 2. Сравнительная оценка изоэффективных доз эстрогенов

Препарат	Доза, мг/сут
Эстриол	0,5 (вагинально)
17-β-эстрадиол	1-2
Эстрадиола валерат	1-2
Эстрона сульфат	1,25

Применение топических средств ЗГТ позволяет избежать эффекта первичного прохождения эстрогенов через печень, снизить дозу и поддерживать стабильную концентрацию в месте реализации их гормональной активности [4, 16, 17].

К сожалению, до настоящего времени не все спорные вопросы оптимизации ЗГТ решены, особенно касающиеся выбора того или иного препарата, их рациональной комбинации, вида проводимой терапии и режима дозирования, что, в конечном итоге, отражается на достоверности оценки клиницистом соотношения эффективность/безопасность. Одной из ключевых причин этого являются недостаточные представления о тонких механизмах реализации эффектов гормональных препаратов, особенно при их длительном применении, как это имеет место в условиях ЗГТ нарушений урогенитального тракта.

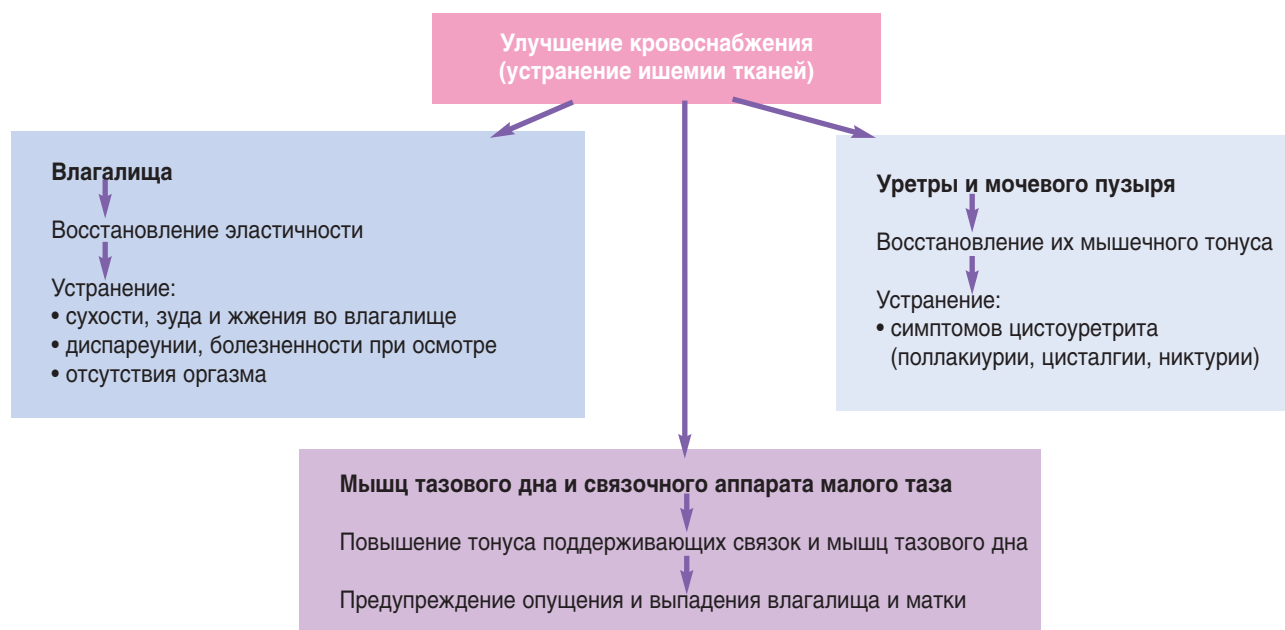
Итак, местный эффект стероидных гормонов реализуется путем пассивной диффузии из места их аппликации в клетки чувствительных тканей и структур с образованием комплекса с цитоплазматическими рецепторами и последующей транслокацией в ядро, где гормоны активируют ДНК, а также информационную РНК. Это в дальнейшем приводит к индукции микросомального синтеза белка, что и определяет специфичность гормонального эффекта, свойственного данной ткани. Таким образом, реализуется геномный механизм действия средств ЗГТ.

Схема 1. Фармакодинамика эстрогенов при их местном (интравагинальном) применении





Схема 2. Фармакодинамика эстрогенов при их местном (интравагинальном) применении



Однако в последние годы особое внимание специалистов уделяется так называемым внегеномным механизмам действия стероидов различного строения. Не являются исключением в данном случае и эстрогены, которые обладают характерной внегеномной активностью [12]. Последняя при аппликации эстрогенов проявляется в их антиоксидантном действии, включая антирадикальные свойства, а также в способности блокировать медленные кальциевые каналы, что, несомненно, играет принципиальную роль в защите данными половыми стероидами нейронов головного мозга, кардиомиоцитов и других клеток тканей в условиях эстрогенного дефицита. Иными словами, внегеномные эффекты средств ЗГТ обеспечивают снижение риска возникновения и развития комплекса осложнений при климактерии [18–21].

Фармакодинамика топических стероидов может быть представлена в схематическом виде взаимосвязанных эффектов (схема 1), ключевым среди которых, безусловно, является коррекция атрофического вагинита за счет активации пролиферативных процессов во влагалище, а также повышения тонуса и сократительной активности его стенок. Это способствует повышению в промежуточных клетках слизистых оболочек влагалища уровня гликогена, при деструкции которого увеличивается содержание молочной кислоты, определяющей кислую среду (рН 3,8–4,5) содержимого влагалища и восстанавливающей его микрофлору, основным компонентом которой являются лактобациллы. Последние, наряду со стимуляцией продукции иммуноглобулинов, принимают непосредственное участие в формировании и поддержании местного иммунитета, что способствует снижению риска возникновения вагинальной и восходящей урогенитальной инфекции.

К сожалению, на практике при урогенитальной инфекции на фоне эстрогенового дефицита в менопаузальном периоде пациенткам нередко назначают большие дозы антибиотиков и других химиотерапевтических средств, которые, как известно, отличаются иммунодепрессивной активностью. Таким образом, возникает порочный круг, разорвать который представляется возможным только путем проведения своевременной рациональной ЗГТ.

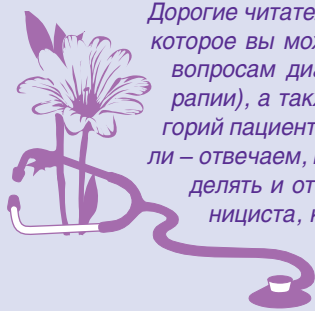
Не менее важной в патогенетическом отношении видится такая сторона фармакодинамики топических эстрогенов, как проявление противоишемической активности тканей влагалища, уретры, мочевого пузыря и мышц тазового дна (схема 2). Это, вероятнее всего, происходит за счет способности эстриола оказывать Ca^{2+} -блокирующую активность, в т.ч. в миоцитах сосудов, что реализуется вазодилатацией и улучшением трофики всех компонентов урогенитального тракта. В итоге это уменьшает интенсивность и устраняет как отдельные симптомы, так и синдромы, составляющие патогенетическую основу урогенитальной патологии эстроген-дефицитного генеза.

Таким образом, с учетом вышеизложенного можно прийти к следующему заключению:

1. Ключевым фактором всего многообразия патологических процессов в урогенитальном тракте пожилых пациенток является снижение выработки эстрогенов.

2. Эстриол — единственный из всех эстрогенов, который обладает селективным действием на урогенитальный тракт женщин в период менопаузы, стимулируя пролиферативные процессы в атрофически измененных клетках эпителия влагалища и уретры, и не влияет на пролиферацию клеток эндометрия матки.

Список литературы находится в редакции



Дорогие читатели! Учитывая постоянную занятость и ограниченное количество времени, которое вы можете выделить для поиска интересующей вас информации по спорным вопросам диагностики, лечения (в т.ч. комбинированной и сочетанной фармакотерапии), а также особенностей применения лекарственных препаратов у разных категорий пациентов, мы открываем новую рубрику, которая будет называться «Спрашивали – отвечаем, или Доктор Хаус советует». В ней мы планируем с вашей помощью определять и отвечать на наиболее актуальные вопросы, возникающие в практике клинициста, которому сегодня приходится сталкиваться не только с хрестоматийным клиническим случаем и периодически пользоваться фармакологическим справочником, а зачастую обращаться за консультацией к коллегам других специальностей. Вам представится возможность узнать и оценить мнение ведущих экспертов по вопросам, волнующим отечественных и зарубежных ученых и врачей-практиков, выраженное в краткой, но содержательной форме. Вопросы направлять по адресу: mazz@health-ua.com.

Консультируют специалисты отделения клинической эффективности факультета репродуктивного здоровья и планирования семьи Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) Великобритании

? Нужна ли женщине, принимающей комбинированные оральные контрацептивы (КОК), дополнительная контрацепция в течение 8-10 нед, когда она проходит курс лечения грибковой инфекции ногтей тербинафином?

“ В одном из руководств факультета репродуктивного здоровья и планирования семьи (FFPRHC) RCOG по использованию гормональной контрацепции обсуждалась возможность лекарственных взаимодействий между противогрибковыми препаратами и гормональными контрацептивами (ГК), однако это не касалось тербинафина.

В последнем издании Британского национального фармакологического справочника (BNF) имеется информация о единичных случаях кровотечений «прорыва» при приеме тербинафина одновременно с препаратами эстрогенов и прогестерона.

В краткой характеристике препарата (КХП) тербинафин указано, что в ряде случаев отмечено появление расстройств менструального цикла (кровотечений «прорыва», нарушений менструального цикла), которые наблюдались у пациенток, одновременно принимающих тербинафин и оральные контрацептивы (ОК). В то же время в КХП ничего не сказано о необходимости дополнительной контрацепции в период приема препарата.

Специалисты отделения клинической эффективности FFPRHC не нашли каких-либо доказательств, свидетельствующих о снижении контрацептивной эффективности КОК при одновременном приеме их с тербинафином. Ученые пришли к выводу, что тербинафин не обладает свойствами влиять на печеночные ферменты, хотя возникновение кровотечений «прорыва» может являться побочным эффектом взаимодействия препарата с ОК. При этом эксперты не обнаружили в литературе ни одного доказанного случая беременности. В то же время, учитывая наличие риска нежелательной беременности, в целях предосторожности ученые рекомендуют женщинам рассмотреть возможность использования дополнительной контрацепции в период совместного приема ОК и тербинафина.

В подготовленном FFPRHC руководстве по лекарственному взаимодействию ГК и противогрибковых препаратов представлена следующая информация. Гризеофульвин, обладая свойствами индуцировать печеночные ферменты, может снижать концентрацию в плазме и эффективность медикаментов, метаболизм которых проходит с участием фермента CYP3A4. Таким образом, во время приема гризеофульвина женщинам, использующим ГК, нужна дополнительная контрацепция. В распоряжении экспертов имеются данные о случаях развития беременности у пациенток, одновременно принимавших КОК и гризеофульвин. Авторы последнего издания BNF высказывают предположение, что гризеофульвин, наряду с другими антимикотиками (флуконазолом, итраконазолом, кетоконазолом), снижает эффективность ГК. Прием других антифунгальных препаратов не сопровождается индукцией печеночных ферментов.

В одном из небольших рандомизированных испытаний продемонстрированы обнадеживающие результаты в отношении флуконазола. Так, пероральный прием этого препарата в дозе 150 мг в течение двух или трех последовательных менструальных циклов не привел к снижению сывороточной концентрации прогестогена и этинилэстрадиола. При этом уровень последнего все же был ниже у женщин, одновременно лечившихся флуконазолом, по сравнению с теми, кто принимал только КОК. При одновременном использовании КОК и флуконазола не отмечено появление овуляторных кровотечений и кровотечений «прорыва».

Описаны случаи возникновения кровотечений «прорыва» у пациенток, принимавших кетоконазол или итраконазол на фоне КОК, при этом факты нежелательной беременности не отмечены. В КХП итраконазола утверждается, что препарат не ускоряет метаболизм прогестогена и этинилэстрадиола. Данных о сывороточной концентрации прогестогена на фоне приема этих антимикотиков нет.



Психологические особенности женщины в основе конституционального подбора КОК

С.И. Жук, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика
Л.Д. Захурдаева, городской роддом № 2, г. Киев

В настоящее время оральная контрацепция является одним из наиболее распространенных методов предохранения от беременности. Современные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) весьма популярны, поскольку показали высокую эффективность и безопасность. Вместе с тем важным аспектом выбора препаратов остается их переносимость.

Не секрет, что КОК вызывают ряд побочных эффектов, которые порой становятся причиной отказа от данного вида контрацепции. Среди наиболее частых причин прекращения приема оральных контрацептивов женщины называют нарушение менструального цикла (нерегулярные менструации), изменения настроения, тошноту, увеличение массы тела, нагрубание и болезненность молочных желез, головную боль, повышение артериального давления и задержку жидкости в организме (отечность).

Между тем, по данным авторов, более 75% женщин, отказавшихся принимать КОК, по-прежнему нуждались в предохранении от беременности, и большинство из них (более 85%) перешли на использование другого метода контрацепции или полностью от нее отказались [15, 16].

Основными факторами, определяющими приверженность к тому или иному методу контрацепции, является его приемлемость для конкретной женщины, удобство использования, высокая эффективность и минимум негативных влияний.

Подбор контрацептива на основе конституциональных особенностей организма является довольно новым направлением в контрацепции. Традиционно КОК подбирают с учетом фенотипа женщины. Однако такого подхода к назначению КОК не всегда бывает достаточно, так как фенотип — это только внешние проявления гормональной составляющей конституции человека. Конституция же представляет собой более широкое понятие и включает генетически обусловленные особенности организма: биохимические, иммунологические, физиологические (гормональные), психологические и др. [3, 8].

При подборе КОК на основе конституциональных особенностей организма учитывается комплекс генетически детерминированных его

качеств, в том числе и таких адаптационных возможностей, как реакции данного организма на факторы внешней и внутренней среды [5, 6, 13].

Таким образом, определяющим моментом, будет ли женщина длительно использовать в качестве контрацепции КОК, являются особенности течения периода адаптации к данному методу контрацепции. Подбор КОК для конкретной пациентки на основе комплекса ее конституциональных генетически детерминированных особенностей — это подбор препарата в первую очередь с учетом адаптационных возможностей ее организма. Это еще одно из преимуществ подбора КОК на основе конституции (учитываются адаптационные возможности) в сравнении с назначением препарата на основе фенотипа (учитываются только внешние признаки).

Это положение особенно важно, так как определенные нежелательные эффекты возникают в период адаптации (первые 3 мес) приема КОК. В этот период организм перестраивается на более «низкие уровни гормонов». Нежелательные эффекты могут быть связаны как с 7-дневным перерывом, так и с изменением уровней эстрогенов и прогестерона в организме женщины во время приема КОК.

Общеизвестно, что менструальный цикл имеет продолжительность в среднем 28 календарных дней, режим приема КОК 21+7 дней также имеет цикличность, которая приближается к физиологической, генетически запрограммированной, «лунной». Поэтому применение КОК в режиме 21+7 дней позволяет смоделировать 13 гормональных циклов в год.

Необходимость этого режима связана со многими факторами. Во-первых, при незначительном повышении уровня фолликулостимулирующего гормона в 7-дневный перерыв сохраняется чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к уровню периферических гормонов (эстрогенов и прогестерона). Во-вторых, такой режим имеет психологическое значение для женщин — ассоциируется с менструальным кровотечением физиологического цикла. Таким образом, сохраняется самый главный постулат контрацепции — КОК не должны нарушать гормональное соотношение в организме, гармонию женщины и природы. Это особенно важно учитывать при выборе метода гормональной контрацепции, который будет применяться длительно.



К сожалению, очень часто определенные нежелательные эффекты неправильно трактуются акушерами-гинекологами, что впоследствии иногда приводит к отказу женщины от метода гормональной контрацепции [12].

Это касается в первую очередь вопроса возможного возникновения депрессий на фоне приема любого КОК. Так, согласно литературным данным, в результате применения КОК у некоторых женщин развиваются депрессивные состояния [2, 14]. С чем это может быть связано? Во-первых, с использованием препаратов КОК, содержащих прогестины 1-го поколения. Прогестины 3-го (последнего) поколения (например гестоден, дезогестрел), в отличие от прогестинов 1-го поколения, более селективны. Поэтому гестоден и дезогестрел лишены многих нежелательных эффектов, так как не взаимодействуют с большим количеством различных рецепторов. Во-вторых, многие побочные действия КОК связаны с соотношением (абсолютным или относительным) эстрогенов и прогестерона. В-третьих, на появление определенных нежелательных эффектов иногда влияет процесс снижения уровня гормонов.

Рассмотрим пример воздействия КОК на психоэмоциональную сферу. Известно, что прогестерон и эстрогены влияют на ЦНС посредством различных механизмов. Эстрогены стимулируют ЦНС, прогестерон подавляет. Эстрогены усиливают возбудимость головного мозга за счет нескольких механизмов. Эстрадиол влияет на процесс генерации электрического импульса в нейронах определенных участков мозга, эстрогены оказывают множественное влияние на взаимодействие нейротрансмиттера с рецептором, на образование новых нейротрансмиттер-синтезирующих ферментов [1, 4, 11].

За последние 30 лет было доказано, что депрессия развивается в сочетании с функциональным центральным дефицитом серотонина, норадреналина и дофамина в специфических синаптических участках, особенно в лимбической системе (миндалевидное ядро, гиппокамп, гипоталамус) головного мозга [11].

Эстрадиол может предотвращать стрессиндуцированное снижение уровня серотонина в данных участках головного мозга. Эта информация вместе с предшествующими наблюдениями, выявившими способность эстрогенов повышать активность норадреналина, может быть важным обстоятельством, указывающим на связь между дефицитом эстрогенов и снижением настроения и интеллектуальной активности [7].

В противоположность эстрогеновому эффекту прогестерон давно известен как ингибитор мозговой активности. В исследовании Merguman et al. (1954) было отмечено, что высокие дозы прогестерона (200-500 мг) вызывают глубокий сон, при котором человека нельзя разбудить звуковыми стимулами, а только резким тактильным раздражением. Исследование, проведенное в 1976 г., показало, что прогестерон можно использовать для анестезии у крыс и что он блокирует ретикулярную формацию и нервные связи между гипоталамусом и лимбической системой головного мозга.

Одним из механизмов, которым можно объяснить прогестероновый антагонизм эффекта эстрогенов, является прогестеронзависимое снижение количества рецепторов к эстрадиолу. Было установлено, что прогестерон снижает уровень рецепторов к эстрадиолу в эндометрии, не меняя их аффинности и физических свойств. На основании этих находок можно предположить, что при относительном повышении уровня прогестерона, наблюдающемся в лютеиновую фазу или при приеме прогестеронового компонента в ходе заместительной гормональной терапии, уменьшается число эстрогеновых рецепторов и в ЦНС, что приводит к относительному дефициту эстрогенов в головном мозге [11].

Merguman et al. предположили, что изменение гормонального уровня (возможно, снижение) является более важным фактором, чем просто низкая концентрация гормонов. В поддержку этой теории авторы указывают на низкую частоту встречаемости депрессии во время стабильных гормональных состояний как с высоким уровнем гормонов (беременность), так и с низким (постменопауза) [11].

Исходя из этой теории, можно объяснить появление нежелательных симптомов в период адаптации к приему препаратов КОК (в первые три месяца приема, когда снижается уровень гормонов) и самостоятельное исчезновение этих симптомов через три месяца, когда постоянно поддерживается константный сниженный уровень эстрогенов и прогестерона в организме женщины. Вот почему зачастую в первые три месяца приема препарата КОК не требуется медикаментозная коррекция, поскольку причина появления жалоб связана с процессом снижения уровня гормонов, по завершении которого и при стабилизации уровней стероидов на определенной величине нежелательные симптомы исчезнут самостоятельно.

Именно поэтому индивидуальный подбор препарата с учетом конституциональных особенностей женщины обеспечит сбалансированное взаимодействие этинилэстрадиола и прогестинов, входящих в состав КОК, с рецепторами и сохранит у нее соотношение эстрогены/прогестерон, близким к естественному. Это в свою очередь предотвратит появление неблагоприятных эффектов, в том числе и психологических, связанных с нарушением соотношения этинилэстрадиол/прогестерон.

Таким образом, при анализе данных литературы нас заинтересовал возможный факт появления депрессии на фоне приема КОК. Однако мы столкнулись с проблемой оценки психического статуса женщин, и эту часть работы проводили совместно с психиатром. Это связано прежде всего с тем, что постановка диагноза депрессии — нелегкая задача для практикующего врача, так как помимо депрессии выделяют еще психопатологические проявления (тревожно-депрессивный, ипохондрический, астеноневротический синдромы и т.д.). Иными словами, необходимо четко различать депрессию как таковую (нозологическую единицу) и тревожные состояния [4, 9-11].



Чаще всего термины «тревога», «тревожное состояние» используются для описания неприятного по своей окраске эмоционального состояния или внутреннего условия, которое характеризуется субъективными ощущениями беспокойства, мрачных предчувствий, а с позиций физиологии — активацией вегетативной нервной системы. Переживание тревоги свойственно любому человеку в адекватных жизненных ситуациях. Причины, вызывающие тревогу, многообразны и могут лежать во всех сферах жизнедеятельности человека. Люди с высоким уровнем тревожности склонны воспринимать окружающий мир как угрожающий и опасный в значительно большей степени, чем личность с низким уровнем тревожности. На протяжении жизни практически каждый человек неоднократно переживал тревожные, иногда неприятные, состояния. Как правило, это бывает связано с какой-нибудь трудной жизненной ситуацией, когда не хватает времени и информации для принятия правильного, обдуманного решения либо отсутствуют знания о способах преодоления конфликта. У здорового человека чувство тревоги является временным ощущением [7, 11].

Не всегда со стопроцентной уверенностью можно сразу сказать, что возникло именно то или иное состояние (тревожность, психопатологический синдром, депрессия и т.д.). Для установления диагноза требуется определенное время. Также порой трудно разграничить связь возникших психических изменений с приемом какого-либо препарата (в данном случае КОК) в связи с тем, что на протяжении всего XX века практически во всех развитых странах мира был зарегистрирован экстенсивный рост депрессивных расстройств, которые в современном мире считаются «болезнями цивилизации».

Именно тревожные проявления распространены чаще, чем собственно депрессивные расстройства. Необходимо при этом подчеркнуть, что клиническая картина депрессивных расстройств не исчерпывается лишь симптомами пониженного настроения. Нераспознанная депрессия часто приводит к неадекватной симптоматической терапии, которая, как правило, является неэффективной (Степанов И.Л., 2002). Наблюдающийся же в ряде случаев положительный эффект такого лечения обычно обусловлен верой больного в правильность терапевтической тактики врача (т.е. влиянием опосредованной психотерапии) и носит временный характер. Воздействие на него любых дополнительных негативных факторов (психотравм, физического перенапряжения, соматического заболевания, злоупотребления алкоголем и т.д.) быстро развивает рецидив заболевания [11].

Также в литературе указывается на то, что трудности в трактовке и корректности некоторых исследований депрессии связаны с тем, что женщины до назначения КОК могут находиться в состоянии «депрессии без депрессии» (Schenider K.), т.е. симптомы могут быть незначительными и не фиксируются женщинами до применения препарата. В результате приема КОК, особенно когда в инструкции к ним указано, что воз-

можными побочными эффектами могут быть депрессия и нарушение настроения, у женщин происходит усугубление течения основного заболевания. Стало быть, КОК являются психологическим фактором, который провоцирует проявление симптомов депрессии, не связанных с гормональными изменениями.

Весьма очевидно, что депрессивные расстройства чаще всего возникают у пациенток с предшествующими эпизодами психологических расстройств, низким социальным статусом, заниженной самооценкой, значительными стрессовыми влияниями.

Приблизительно один из четырех человек, которым поставлен диагноз «депрессия», на самом деле испытывает абсолютно нормальные душевные переживания на фоне того, что у него в недавнем прошлом произошел какой-то волнительный, трудный эпизод, накладывающий отпечаток на его психическое состояние в данный момент [1, 4].

Критерии депрессии, принятые Ассоциацией психиатрии, не исключают пациентов, которые испытывают абсолютно нормальные, но чересчур глубокие эмоции. Дифференциальный диагноз между депрессией и тревогой в ряде случаев осуществить довольно сложно в силу того, что психические симптомы тревоги и депрессии во многом сходны и перекрывают друг друга. Поэтому многие специалисты «вырывают» эмоции пациента из контекста, что приводит к гипердиагностике [11].

Как правило, у женщин, страдающих тревогой, внутренняя картина болезни (представление о своем состоянии) чрезвычайно преувеличена и зачастую отличается фантастичностью. При тревожных состояниях пациентка очень обеспокоена собственным состоянием, замечает минимальные изменения в своей жизни, а при депрессии, как правило, безразлична к себе.

Поэтому, заполняя шкалу оценки своего состояния, например шкалу самооценки депрессии Цунга, женщина не может точно различить, является ли переживание нормальным в контексте происходящих в ее жизни событий или это действительно симптомы депрессии. Косвенно судить о том, что депрессия отсутствует, можно по наличию и длительности критичного отношения пациентки к своему состоянию. Если на протяжении длительного времени (3 мес и более) она способна отвечать на вопросы, касающиеся ее состояния (шкала самооценки), у нее наблюдается выраженная обеспокоенность за свое здоровье, то имеется большая вероятность того, что у данной пациентки все же тревожное состояние. Учитывая субъективность этого метода, постановка диагноза депрессии только на основании оценки шкал не представляется возможной.

Таким образом, для того чтобы иметь правильные и объективные суждения о частоте возникновения депрессии на фоне приема КОК, необходимо строго соблюдать методологические требования; иначе говоря, исключить пациенток группы риска по развитию депрессивных состояний, лиц со скрытыми и атипичными их формами. Также женщины не должны знать, какие они принимают препараты, поскольку иногда трудно провести грань между эффектами от приема препарата и от плацебо.



Такая нечеткость в суждении о возникновении депрессии, в том числе и при назначении препаратов КОК, снижает достоверность полученных результатов и вносит систематическую ошибку при оценке эффективности и комфортности, т.е. приемлемости использования метода контрацепции с помощью КОК. Именно поэтому следует разграничивать появление тревожных состояний и депрессии. Появление депрессии в течение короткого промежутка времени (например на протяжении одного месяца) у женщин, не составляющих группу риска по данному заболеванию, является сомнительным, так как этого времени недостаточно для нарушения серотонинового обмена в тканях головного мозга. Депрессия развивается при постоянном длительном существовании у пациенток тревожных расстройств [11].

С учетом этих факторов в наше исследование мы включили 100 пациенток репродуктивного возраста, у которых исходно не наблюдались признаки тревоги, снижения настроения и т.п. Для обследования участниц использовали опрос, анкетирование по разработанной нами анкете, общий и гинекологический осмотр, УЗИ, соматометрию. Соматометрическое исследование проводили с использованием медицинских весов, ростомера, сантиметровой ленты, штангенциркуля. Клинико-лабораторные исследования выполняли согласно общепринятым методикам. Уровни гормонов определяли иммуноферментным методом. Оценку психического статуса проводили совместно с психиатром. Для скрининга женщин на предмет выявления у них депрессивной и тревожной симптоматики использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS). Эта шкала была субъективной, так как заполнялась непосредственно женщинами. Изначально из исследования были исключены пациентки, страдающие тревогой, депрессией и скрытыми состояниями тревоги и депрессии. Также проводили оценку состояния женщин по объективным шкалам Монтгомери-Асберга (MARDS), которые учитывают основные симптомы депрессии.

После обобщения данных общеклинического, гинекологического, психического обследований, анализа анамнестических данных и соматометрических измерений нами были выделены конституциональные типы исследуемых женщин. Гормональный фон подтверждался определением уровня половых стероидов.

Пациенток, вошедших в исследование, обследовали до начала применения КОК и через 3-6 мес регулярно во время их использования.

Женщинам с эндоморфным конституциональным типом (с преобладанием жирового компонента) мы рекомендуем применять препарат Линдинет 20, в состав которого входит 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена. Гестоден является прогестином 3-го поколения, который проявляет первичную активность в плазме крови, не претерпевает метаболитического преобразования, т.е. имеет стопроцентную биологическую доступность, что способствует быстрому снижению уровня эстрадиола. Также гестодену свойствен антиминералокортикоидный эффект, что обуславливает снижение уровня циркулирующего ренина и купирование таких симптомов гиперэстрогении, как напряжение молочных желез, изменение артериального давления и массы тела. Приведенные фармакологические свойства гестодена и минимальное содержание этинилэстрадиола обосновывают применение препарата Линдинет 20 у лиц с гиперэстрогенией.

Женщинам в возрасте 20-35 лет мезоморфного конституционального типа (с преобладанием мышечного компонента) предпочтительней использовать препарат Регулон (30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела). Выбор препарата основан на фармакологических свойствах гестагенного компонента — дезогестрела, который обладает выраженной прогестероновой активностью и имеет практически самый высокий индекс селективности (максимальное связывание с прогестероновыми рецепторами и минимальное — с андрогеновыми), в результате чего не оказывает андрогенного эффекта.

Таблица. Побочные эффекты КОК у женщин разных конституциональных типов

Побочные эффекты	n=50						Общее количество пациенток	Общий %
	Эндоморфный тип		Эктоморфный тип		Мезоморфный тип			
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%		
Длительные мажу- щие кровянистые выделения	2	4	—	—	2	4	4	8
Отсутствие мен- струальноподобной реакции	—	—	1	2	1	2	2	4
Нагрубание молоч- ных желез	2	4	—	—	—	—	2	4
Увеличение массы тела до 1 кг	1	2	1	2	1	2	3	6
Уменьшение массы тела до 2 кг	3	6	—	—	1	2	4	8

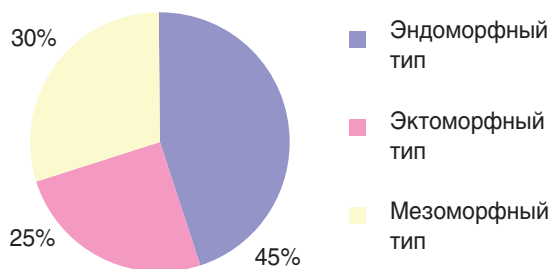


Рис. 1. Распределение обследованных женщин по конституциональным типам

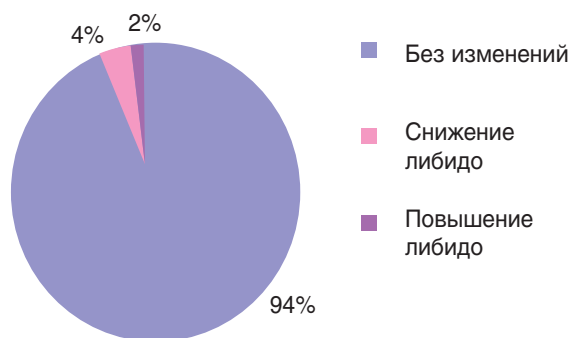


Рис. 3. Изменения либидо при использовании КОК на протяжении 3-6 мес

Помимо дезогестрела, антиандрогенное действие оказывает этинилэстрадиол, 30 мкг которого в составе Регулона приводит к троекратному повышению уровня глобулина, связывающего половые гормоны. Это в свою очередь приводит к снижению свободных андрогенов в плазме. Женщинам мезоморфного конституционального типа в возрасте до 20 и после 35 лет мы рекомендуем применять препарат Новинет (20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела), так как он содержит минимальную дозу этинилэстрадиола.

Биодоступность дезогестрела составляет 80% за счет медленного метаболизма в печени с последующим превращением в активный метаболит 3-кето-дезогестрел, в результате чего происходит постепенное снижение уровня эстрогенов в крови [8]. Дезогестрел в составе препарата Новинет обладает небольшим антиэстрогенным эффектом, что позволяет назначать его женщинам в возрасте до 20 и после 35 лет с эктоморфным конституциональным типом (с преобладанием костного компонента). У женщин с эктоморфным конституциональным типом в возрасте 20-35 лет максимальный эффект будет достигнут при применении препарата Регулон.

Пациентки, вошедшие в исследование, распределились по конституциональному типу следующим образом: 45% из них эндоморфного типа, 25% — эктоморфного и 30% — мезоморфного (рис. 1).

50 участниц были обследованы повторно (табл., рис. 2). За время наблюдения беременность не наступила ни у одной из женщин. Вместе с тем наблюдались следующие побочные эффекты: длительные мажущие кровянистые выделения у 4 пациенток, отсутствие

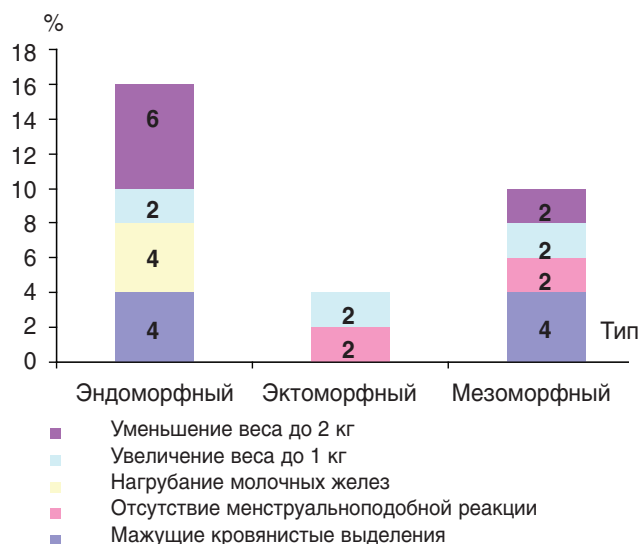


Рис. 2. Побочные эффекты КОК у женщин разных конституциональных типов

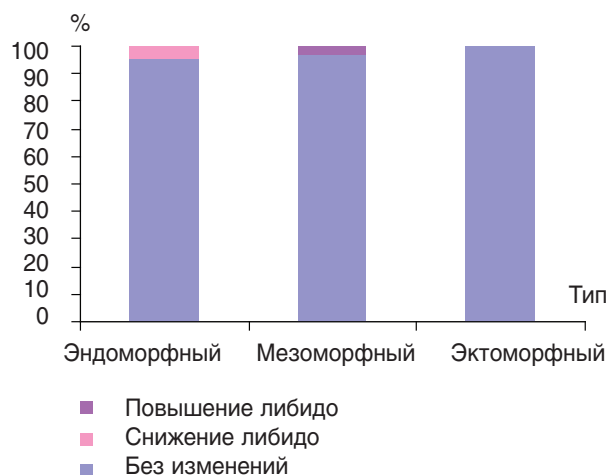


Рис. 4. Изменения либидо при использовании КОК на протяжении 3-6 мес женщинами разных конституциональных типов

менструальноподобной реакции у 2, нагрубание молочных желез у 2, увеличение массы тела до 1 кг у 3, снижение массы тела до 2 кг у 4 женщин.

В целом пациентки хорошо переносили КОК. Двое из них покинули исследование по неизвестным для нас причинам.

Все участницы: и принимавшие КОК, и не использующие их вовсе, на 1, 3, 6-м месяце исследования имели общий показатель по шкале HADS в диапазоне 0-7 баллов, что соответствовало норме, т.е. у них не развивались тревожные и депрессивные состояния. При оценке по объективной шкале MARDs у пациенток не было выявлено депрессивных эпизодов.

С учетом влияния препаратов КОК на эмоциональную сферу женщины, в нашем исследовании также проводили опрос пациенток об изменении либидо после 3-6 мес регулярного приема КОК. 47 (94%) из 50 опрошенных нами повторно, не смогли определить какие-либо значимые для них изменения либидо; 2 пациентки (4%) отметили незначительное снижение полового влечения, 1 (2%) — повышение либидо (рис. 3).



Пациентки, у которых отмечено ослабление полового влечения, отнесены к эндоморфному конституциональному типу, а с повышенным либидо — к мезоморфному (рис. 4).

Таким образом, анализируя полученные нами результаты, можно сделать вывод, что конституциональный подход к контрацепции с помощью КОК позволяет с наибольшей точностью подобрать пациенткам препарат с учетом всего спектра их генетически определенных особенностей. Такой индивидуализированный выбор КОК для каждой конкретной женщины дает возможность значительно уменьшить количество негативных эффектов препарата, в том числе и нежелательных изменений ее психического статуса.

Литература

1. Аведисова А.С. Контролирование симптомом тревоги и лечение тревожно-фобических расстройств — альтернатива или нет? // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2007. — Т. 8. — № 5. — С. 26-30.
2. Борис О.М., Коноплянко В.В., Воробей Л.И. Гомеостаз магію та корекція психоемоційних порушень у жінок в адаптаційний період прийому комбінованих оральних контрацептивів // Репродуктивное здоровье женщины. — 2008. — № 3. — С. 23-26.
3. Гуминський Ю.Й. Закономірності соматичних та соматовісцеральних пропорцій організму людини в нормі (антропометричне, ультразвукове та томографічне прижиттєве дослідження) // Автореф. дис... д.м.н. — К., 2002.
4. Ениколопов С.Н. Тревожные состояния у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология — 2006. — № 2. — С. 20-24.
5. Жук С.І., Захурдаєва Л.Д. Індивідуалізований підбір комбінованих оральних контрацептивів пацієнткам з урахуванням їх конституціональних особливостей // Репродуктивное здоровье женщины. — № 5. — 2008. — С. 64-67.
6. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Дифференцированное применение комбинированных пероральных контрацептивов // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 6. — С. 51-53.
7. Колюцкая Е.В. Тревожные расстройства. (Диагностика и терапия) // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13. — № 15. — С. 1009-1011.
8. Меживитинова Е.А. Клинические и фармакологические особенности дезогестрела // Гинекология. — 2000. — Т. 2. — № 4.
9. МКБ-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств / Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. — ВОЗ. — СПб.: АДИС, 1994. — 303 с.
10. МКБ-10. Глава V. Версия для врачей первичной медицинской помощи. Психические расстройства в общей медицинской практике: диагностика и лечебно-профилактические мероприятия. — М.: Феникс, 1997. — 54 с.
11. Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю. Депрессии. Современная терапия. — Харьков, 2003. — 349 с.
12. Прилепская В.Н., Острейкова Л.И. Эволюция прогестагенов и прогресс современной контрацепции // Гинекология. — 2004. — Т. 6. — № 3. — С. 24-30.
13. Хрисанфова Е.Н. Конституция и биохимическая индивидуальность человека. — М.: МГУ, 1990. — 160 с.
14. King J.C. Nutrition during oral contraceptive treatment // J. Nurse Midwifery. — 1977. — Vol. 22 (1). — P. 31-32.
15. Rosenberg M.G., Waugh M.S. Am. J. Obstet. Gynec. 1998; 179: 577-582.15.
16. Wiklund I., Dimenas E., Wahl M. Control. Clin. Trials 1990; 11: 169-179.

В єдиній гармонії



НОВІНЕТ®

20 мкг етинілестрадіолу, 150 мкг дезогестрелу

Новий світ відчуттів!



Регулон

0,15 мг Дезогестрелу 0,03 мг Етинілестрадіолу

Гормональна рівновага



Лінгінет 20

75 мкг гестодену 20 мкг етинілестрадіолу

Легкість метелика!



ПІХТЕР ГЕДЕОН



Ведение пациенток с миомой матки: от гистерэктомии к сохранению матки

Название конференции само по себе говорит о главной цели, стоящей перед гинекологами сегодня: подобрать пациенткам, страдающим миомой матки, оптимальные алгоритмы лечения. При этом во главу угла ставится органосохраняющий принцип. Данная конференция, состоявшаяся 19-20 декабря 2008 г., была организована и проведена клиникой «Медиком» (Киев) при участии Института Генетики Репродукции (Киев).



Доктор А. ди Спьецио Сардо презентовал на конференции DVD-диск See & Treat, посвященный офисной гистероскопии

Конференция проходила в помещении 8-й городской клинической больницы Киева. В то же время интерес к ее проведению заставил организаторов мероприятия обеспечить прямой телемост с г. Новороссийск (Россия), где в это же время проходила другая конференция — «Репродуктивный прогноз при миоме матки и эндометриозе». Как видно из ее названия, тематика новороссийской конференции перекликалась с киевской.

Так как между гинекологами клиники «Медиком» и Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (МОНИИАГ) давно налажено активное сотрудничество, а именно руководитель отделения эндоскопии проф. А.А. Попов проводил конференцию в Новороссийске, то этот телемост был включен в программу обеих конференций.

При этом участникам обеих конференций было интересно увидеть и услышать о некоторых ключевых моментах научно-практической составляющей этих медицинских форумов, о которых мы скажем позже.

Для представления докладов и обеспечения «живой» хирургии были приглашены известные европейские специалисты: проф. Ф. Декам (Анжэ, Франция), проф. В.Ф. Беженарь (Санкт-Петербург, Россия), доктор С. Анджиони (Кальяри, Италия), проф. С.В. Штыров (Москва, Россия), доктор В. Чела (Пиза, Италия), проф. Ю.Б. Курашвили (Москва, Россия), доктор А. ди Спьецио Сардо (Неаполь, Италия), проф. Олав Истре (Осло, Норвегия).

Кроме того, в программу были включены доклады киевских исследователей-клиницистов: проф. Т.Ф. Татарчук, О.А. Берестового, А.Ф. Ефименко, а также А.А. Процепко из Винницы и М.В. Медведева из Днепропетровска.

Следует отметить, что с самого начала погодные условия сыграли свою отрицательную роль в реализации программы конференции, из-за чего не смог прибыть из Норвегии Олав Истре. Тем не менее его презентация «Лапароскопическая окклюзия маточных артерий для лечения миом матки: возможно ли ее применение в качестве первого шага?» в оригинальном виде была доложена автором этих строк.

Будучи убежденным в том, что объективную оценку данной конференции должны дать сами ее участники, все же позволим себе выделить ключевые моменты этих двух декабрьских дней.

После официального открытия форума с докладом о современных представлениях о патобиологии миомы матки выступил А.Ф. Ефименко (Киев). Затем трибуну конференции занял проф. С.В. Штыров (Москва). Участники конференции с большим вниманием встретили его доклад, посвященный показателям и оптимизации гистерэктомий у пациенток с миомой матки.

Искренний и глубокий интерес слушателей вызвал доклад проф. В.Ф. Беженаря из НИИ акушерства и гинекологии им. Отта РАМН «Миома матки. Споры и сомнения при выборе метода лечения». В этом докладе было отражено множество терапевтических и хирургических подходов, которые направлены на восстановление репродуктивной функции и здоровья женщины при миомах матки. В конце утренней сессии проф. В.Ф. Беженарь продемонстрировал всем блестящую хирургическую технику при проведении сложнейшей органосохраняющей операции на матке. Финальным аккордом этой операции была картина на дисплеях в конференц-зале, на которой присутствующие видели завершающий этап операции — наложение противоспаечной



пленки Interceed™ (Ethicon) на поверхность реконструированной матки. В операционной пациентке устанавливают дренаж, а в зале звучат аплодисменты.

В унисон консервативной миомэктомии, выполненной проф. В.Ф. Беженарем, прозвучал и доклад **С. Анджиони** (Кальяри, Италия). Он был посвящен лапароскопическим миомэктомиям и их влиянию на репродуктивную функцию оперированных женщин. Докладчик анализировал все преимущества данного метода перед традиционными вмешательствами. Следует отметить, что С. Анджиони давно входит в руководящую структуру ESGE (Европейского общества гинекологической эндоскопии), курирующую образовательные программы для молодых специалистов, поэтому его исчерпывающие ответы на все вопросы из зала были особенно понятны аудитории.

Как уже говорилось выше, **Олав Истре** не смог прибыть на конференцию из-за сложных погодных условий. Тем не менее его презентация относительно лапароскопической окклюзии маточных артерий при миомах матки, представленная А.Ф. Ефименко, вызвала живой интерес у присутствующих. Данная процедура неоднозначно воспринимается многими клиницистами и в последнее время активно вытесняется другой технологией – временной окклюзией маточных артерий под доплер-контролем, об особенностях которой позднее доложил проф. **Ф. Декам** (Анжэ, Франция).

Перед его докладом аудитория была свидетелем телемоста Киев-Новороссийск, во время которого проф. **А.А. Попов** выполнял консервативную миомэктомию с применением противоспаечного геля Intercoat™ (Ethicon). В масштабе реального времени профессору были заданы вопросы, его ответы на вопросы киевской аудитории в дальнейшем были дополнены докладом **Т.Н. Мананниковой**, сотрудником эндоскопического отделения МОНИИАГ. Благодаря телемосту новороссийские участники смогли стать свидетелями презентации проф. **Ф. Декам**, который представил собственные результаты применения доплер-контролируемой временной окклюзии маточных артерий при миомах матки. Как бы там ни было, обе аудитории стали участниками настоящего сеанса телемедицины, занимающей сегодня важнейшее место в клинической практике и постдипломном образовании.

Следующий доклад мог бы украсить гинекологический форум любого уровня. Речь шла об использовании роботизированных систем для оперативного лечения миом матки. Данная презентация базировалась на собственном опыте доктора **В. Чела** (Пиза, Италия), который продемонстрировал возможности эндоскопической роботизированной системы, носящей имя средневекового гения Леонардо да Винчи. При помощи этой системы оператор получает возможность безупречно выполнять самый сложный этап эндоскопических операций – наложение швов после удаления

миом. Именно это качество позволяет врачам, владеющим подобной техникой, рекомендовать расширение географии и показаний к применению роботизированных систем в хирургической практике.

Конференция продолжается. На трибуне **М. Медвед** из Днепропетровска. Два года назад на аналогичном мероприятии, проведенном клиникой «Медиком», этот молодой врач впервые познакомился с техникой выполнения вагинальных миомэктомий. И вот спустя два года он доложил уже о собственном опыте проведения таких органосохраняющих операций.

Столь же молодой, как и предыдущий докладчик, **А. ди Спьецио Сардо** (Неаполь, Италия) продемонстрировал аудитории технику так называемой OPPiUM-процедуры, т.е. офисной подготовки частично интрамуральной



В ходе конференции участники с вниманием наблюдали «живую» хирургию

миомы матки. Данное вмешательство позволяет без анестезии провести подготовку к удалению интрамуральных миом, которые ранее не были доступны гистероскопическим резекциям. Доктор ди Спьецио Сардо также продемонстрировал участникам конференции DVD-диск See & Treat, на котором детальнейшим образом представлены дидактические материалы относительно офисной гистероскопии и философии, автором которой явился один из его наставников проф. С. Беттоки.

В продолжение темы гистероскопических вмешательств при субмукозных миомах матки были представлены две презентации доктора **О.А. Берестового**: об оптимизации ведения пациенток с субмукозными миомами, а также о профилактике развития пострезекционного синдрома у пациенток, перенесших трансцервикальную резекцию миом. Доклад сопровождался обширным видеорядом, на основе которого автор обрисовал основные принципы обеспечения безопасности гистероскопических резекций с точки зрения развития и проявлений синдрома экстравазации.



Несмотря на позднее время завершения программы первого дня конференции, последний доклад был заслушан присутствующими с особым вниманием. Проф. **Ю.Б. Курашвили** (Москва) представила материалы возглавляемого ею гинекологического отделения Лечебно-реабилитационного центра Росздрава, в котором детально освещались методика и результаты использования фокусированного ультразвукового миолиза под контролем МРТ при миомах матки. Во всем мире этой новейшей технологией на данный момент охвачено всего лишь несколько сот пациенток, и четверть из них были пациентками именно проф. Ю.Б. Курашвили и ее коллег. Естественно, докладчику было поставлено множество вопросов, на которые она дала исчерпывающие ответы.

По завершении программы первого дня слушатели совместно с докладчиками провели обсуждение всего увиденного и услышанного в рамках круглого стола. Представители всех регионов Украины задавали прагматичные вопросы относительно стандартов клинического ведения пациенток с миомами матки. Удовлетворенность ответами и работой первого дня конференции закрепилась во время дружеского ужина, на котором участники смогли поближе познакомиться как друг с другом, так и с нашими зарубежными гостями.

Второй день мероприятия начался с доклада проф. **Т.Ф. Татарчук** (Киев) об эмболизации маточных артерий при миомах матки, которая располагает более чем 10-летним опытом использования этой малоинвазивной технологии. Представленные результаты позволили докладчику оценить данный метод как отличную альтернативу многим хирургическим вмешательствам при миомах матки определенной локализации.

А.А. Процепко из Винницы сообщил о результатах лечения пациенток с миомами матки с применением различных агонистов гонадотропных релизинг-гормонов. Несмотря на широкий и продолжительный опыт использования этих препаратов, многие положения доклада А.А. Процепко вызвали живой интерес и обсуждение аудитории.

И снова сеанс «живой» хирургии. На этот раз в операционной **А. ди Специо Сардо**, который при помощи микрогистероскопа, без расширения цервикального канала, проводит удаление сложной субмукозно-интрамуральной миомы у молодой пациентки. Операция проходила нелегко и продолжительно (более часа). Однако благодаря прекрасной хирургической технике оператора и использованию биполярного источника Versapoint™ (Ethicon) ее результаты с точки зрения анатомичности заставили восхититься аудиторию, которая приветствовала А. ди Специо Сардо аплодисментами.

Затем **А.Ф. Ефименко** представил собственные наблюдения по применению ингибиторов синтеза ароматазы при ведении пациенток с миомами матки. Эту группу препаратов много лет использовали для лечения эстрогенчувствительных злокачественных опухолей молочной железы. В последние годы появилась серия публикаций относительно положительного влияния ингибиторов ароматазы при эндометриозе, миоме, а также других заболеваниях матки. Аудитория проявила пристальное внимание к материалам доклада, что сопровождалось множеством вопросов. К дискуссии на эту тему подключилась и проф. **Т.Ф. Татарчук**. Таким образом, участники конференции смогли ознакомиться еще с одним перспективным направлением консервативного лечения миомы матки.

Последним сообщением второго дня конференции был доклад **А.Ф. Ефименко** о новых медикаментозных перспективах при ведении пациенток с миомами матки — о фитопрепаратах. Некоторые из этих препаратов (**Мастодион®**, **Бионорика**, Германия) хорошо знакомы всем участникам конференции, хотя их потенциал в повседневной практике не используется полностью. Разрабатываемые в последние годы фитопрепараты оказывают активное влияние на такие ключевые процессы патогенеза миомы матки, как ангиогенез, апоптоз, экспрессию ароматазы, биосинтез и метаболизм цитокинов, различных ростовых факторов и др. Главное преимущество этих препаратов для врачей и пациентов очевидно — их природное происхождение.

Как известно, у 70-80% пациенток с миомой матки существуют проблемы молочных желез. Высокая сочетаемость этих заболеваний объясняется единой причиной их происхождения — нейроэндокринными нарушениями. В частности, объединяющим фактором патогенеза мастопатии и миомы матки является гиперэстрогения. Кроме того, самостоятельной причиной развития гормонально-зависимых заболеваний молочных желез (особенно в сочетании с гиперэстрогенией) является гиперпролактинемия. При этом последняя часто наблюдается также и у женщин с миомой матки.

Используя полный потенциал препарата **Мастодион**, можно эффективно лечить дисгормональные заболевания молочных желез и миому матки. Отличительная особенность этого препарата — уникальный стандартизованный состав, доказанное допаминергическое действие, гарантирующее прогнозируемый терапевтический эффект. За счет допаминергического действия одного из основных активных веществ **Мастодиона** — экстракта **Agnus Castus** — препарат снижает продукцию пролактина, устраняя таким образом гиперпролактинемия — одну из основных причин дисгормональных заболеваний молочных желез и частое следствие миомы матки. В результате восстанавливается естественный гормональный баланс и исчезает боль.



Таким образом, комплексный подход к лечению миом матки с использованием растительных препаратов, в частности Мастодинона, является эффективным, безопасным, перспективным направлением, оказывающим неоценимую пользу для многих женщин.

Итак, программа конференции исчерпана. Все ее участники становятся действующими лицами круглого стола. По убеждению принявших участие в обсуждении врачей, основная цель конференции достигнута: у клиницистов появилась дополнительная мотивация в выборе наиболее щадящих методов лечения пациенток с миомой матки. Без излишней скромности можно сказать, что на конференции были представлены абсолютно все новейшие методы терапии миомы матки. И если сегодня не все лечебные учреждения Украины могут позволить себе приобретение дорогостоящего оборудования (систем «Да Винчи», Ex-Ablate для МРТ УЗФ миолиза), которое было представлено нашими коллегами из-за рубежа, то по крайней мере им стали понятны пути своего дальнейшего технологического развития.

Несколько слов о статистике участников конференции. В ней приняли участие около 150 представителей всех регионов Украины, а также наши соседи из Молдовы и России. Как отмечалось выше, сложные погодные условия не позволили прибыть на конференцию еще около 40 предварительно зарегистрированным участникам.

Итоги конференции подвели проф. Т.Ф. Татарчук и А.Ф. Ефименко, поблагодарив гостей Киева, а также всех присутствующих в зале за активное участие, высказав уверенность в том, что подобные форумы в дальнейшем следует проводить на регулярной основе. Присутствующим была оглашена очередная Международная конференция, которая состоится в Киеве 11 мая 2009 г. под названием «Новое «лицо» гинекологической хирургии».

А.Ф. Ефименко,
председатель оргкомитета конференции,
заведующий отделением оперативной гинекологии
клиники «Медиком»



Мастодинон®

**Лікує мастодинію,
мастопатію та ПМС**

**Біль в молочній залозі,
дратівливість, зміни
настрою**



Відновлює
гормональний баланс



Усуває біль та
напруження у
молочних залозах



Не містить гормонів

Входить до стандартів
лікування мастопатії

Наказ МОЗ України №676
від 31.12.2004

**Ніжна турбота
про Ваші груди**



BIONORICA
The phytonceering company

Краплі для перорального застосування: реєстраційне посвідчення МОЗ № UA/6239/01/01 від 16.04.2007 року. Таблетки: реєстраційне посвідчення МОЗ № UA/6239/02/01 від 15.08.08 року. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Виробник: Бйонорика АГ (Німеччина). Реклама лікарського засобу.

Представництво компанії "БІОНОРИКА АГ" (Німеччина) в Україні: м. Київ, вул. Мініна, 9. Офісний поверх, тел.: (044) 296-22-03 (04.05); факс: (044) 451-83-09 e-mail: office@bionorica.com.ua



Обследуй себя и оставайся здоровой

17 марта с.г. в Киеве состоялся круглый стол с участием ведущего немецкого производителя растительных лекарственных препаратов — компании «Бионорика АГ», а также региональных медицинских и фармацевтических средств массовой информации. Мероприятие было посвящено благотворительной общенациональной программе «Обследуй себя и оставайся здоровой» по профилактике и ранней диагностике заболеваний молочной железы (МЖ), направленной на поддержку здоровья женщин Украины. Значимость и актуальность проблемы заболеваний МЖ в ходе круглого стола обсудили известные немецкие и украинские специалисты. В частности, председатель правления фирмы «Бионорика АГ» профессор Михаэль Попп (Германия) пристальное внимание уделил вопросу рака МЖ (РМЖ).

По данным Государственного комитета статистики Украины, 30-40% женщин в стране страдают мастодинией (в Чернобыльском регионе — 50%). Такие пациентки подвержены риску развития РМЖ в 3-5 раз больше, а при особых локальных формах мастопатии этот риск может повышаться в 5-30 раз. При этом сегодня доброкачественными заболеваниями МЖ все чаще страдает женское население младше 30 лет. Объяснение этому — множественные нагрузки: семья, работа, ведение домашнего хозяйства. А мастодиния, как известно, зачастую является переходным этапом к изменению ткани МЖ, что влечет за собой повышенный риск возникновения РМЖ.

Причинами повышающейся частоты РМЖ являются стресс, нарушение функциональных биологических ритмов (например работа в ночную смену), снижение числа беременностей, сокращение длительности грудного вскармливания, Чернобыльская катастрофа. Согласно ВОЗ, численность молодых женщин, страдающих РМЖ, растет огромными темпами, а 30% пациенток, умирающих от РМЖ, — моложе 45 лет. По последним статистическим данным Национального института рака Украины, в стране смертность от РМЖ у женщин в возрасте от 30 до 54 лет занимает первое место среди пяти других наиболее распространенных видов рака и составляет 26,8%.

При этом заболеваемость и смертность от РМЖ продолжают расти. Так, в 2007 г. в Украине было зарегистрировано 16 348 случаев РМЖ по сравнению с 15 164 случаями в 2006 г.; смертность возросла соответственно до 7891 случая против 7607, т.е. прирост заболеваемости и летальности за год составил +7,81 и +3,73% соответственно. Иными словами, в нашей стране ежечасно умирает от РМЖ одна женщина.



«Чем раньше удастся распознать заболевание, тем больше шансов на излечение. Это касается и РМЖ. Поэтому мы хотим убедить всех женщин пройти профилактическое обследование», — отметил Михаэль Попп. В связи с этим под эгидой фармкомпаний «Бионорика АГ», при поддержке Национального института рака, в сентябре 2008 г. в Украине стартовала программа «Обследуй себя и оставайся здоровой». В рамках этой кампании в 33 городах ведущие региональные гинекологи и маммологи проводили обучение женщин методам самостоятельной диагностики заболева-

ний МЖ. Всего в 150 семинарах, проводимых на бесплатной основе, приняли участие 20 542 женщины. Подобные мероприятия проводились на предприятиях со значительной долей женщин в трудовом коллективе.

Результаты этой программы, завершившейся в декабре 2008 г., были тщательно проанализированы и оценены: 2539 участниц (10%) обратились с просьбой об обследовании МЖ методом пальпации, по результатам которого 862 (33,91%) женщины получили врачебную рекомендацию немедленно пройти повторное обследование. При этом оказалось, что большинство из них, особенно в возрастной категории старше 45 лет, еще никогда не были на приеме у маммолога; некоторые, несмотря на специфические симптомы, не обращались к врачу из-за страха перед диагнозом; многие участницы не были осведомлены, какие методы используются для диагностики РМЖ, а также не знали о том, что предменструальный синдром можно избежать путем применения фармакотерапии. Указанные результаты являются однозначным свидетельством того, что в Украине необходимо проводить активные медицинские действия, направленные на поддержку здоровья женщин в целом и на борьбу с РМЖ в частности.

Несомненно, текущий финансовый кризис оказывает огромное влияние на ситуацию в украинской медицине. «Финансовый кризис, — заявил профессор Михаэль Попп, — усилит тенденцию к отказу от профилактики среди женщин, поскольку финансовые ресурсы стали еще более скудными. Поэтому мы считаем себя обязанными продолжать нашу программу помощи».

Таким образом, компания «Бионорика АГ» продлевает благотворительную программу по профилактике РМЖ для украинских женщин. Эта кампания начнется во второй половине текущего года.

Итак, для тысяч женщин Украины общенациональная кампания, проводимая фармацевтической фирмой «Бионорика АГ» (производитель препарата Мастодинон), станет первым шагом к тому, чтобы в будущем больше внимания уделять собственному здоровью.



Новые технологии в комплексной терапии рака вульвы

Л.И. Воробьева, д.м.н., профессор,
заведующая научно-исследовательским отделением онкогинекологии
Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
НАН Украины им. Р.Е. Кавецкого



В последние годы одной из проблем онкологии является существенное повышение частоты новообразований органов половой сферы. Опухоли этой локализации составляют почти 20% всех злокачественных образований. Согласно данным Международного агентства по изучению рака, онкогинекологическая патология занимает первое место среди причин смертности у женщин репродуктивного возраста. В связи с этим основными задачами современной онкогинекологии являются ранняя диагностика, поиск и разработка новых эффективных методик лечения злокачественных новообразований женских половых органов.

В данной статье кратко изложены усовершенствованные технологии комплексной терапии рака вульвы (РВ).

Ранняя диагностика и лечение злокачественных опухолей вульвы являются одной из актуальных и трудных проблем клинической онкологии. За последние десятилетия в лечении РВ, как ни в одной локализации онкогинекологического рака, произошли значительные изменения в лечебной тактике: от больших хирургических вмешательств единым блоком до органосохраняющего лечения.

Внедрение в клиническую практику операции расширенной вульвэктомии и совершенствование ее методик привело к значительному улучшению общих результатов выживания пациенток, которые, по данным ведущих клиник, достигли 80%. Эти показатели являются практически предельными для такой демографически нестабильной группы, которой является популяция женщин с этой патологией (средний возраст — около 70 лет) [1].

Таким образом, на современном этапе вектор исследований в области терапии РВ сместился в сторону разработки методик и технологий, направленных на снижение лечебного воздействия, уменьшение количества осложнений и повышение качества жизни наряду с сохранением высоких показателей выживаемости.

Многообразие методологических подходов, которые использовались в разработке совершенно разных технологий лечения локализованных и распространенных форм РВ, определяют сложность изложения результатов исследования.

Лечение локализованных форм РВ

В настоящее время общим принципом лечения больных локализованными формами РВ без клинических проявлений регионарного распространения является выполнение щадящих сберегательных хирургических вмешательств. Объем операции в подобных случаях может варьировать от широкого локального иссечения опухоли до вульвэктомии. Промежуточное положение занимает одностороннее удаление большой и малой половых губ (гемивульвэктомия) [2]. При решении вопроса о сберегательной операции доминирующее значение имеют глубина инвазии опухоли, ее локализация, гистологическое строение и степень дифференцировки. При сочетании неблагоприятных факторов прогноза выполняется профилактическая пахово-бедренная лимфаденэктомия, которая может быть ипсилатеральной. Результаты выживаемости больных при локализованных формах заболевания колеблются от 90 до 100% [3].

Однако использование хирургического метода, особенно у пациенток пожилого возраста и при наличии множественной соматической патологии, сопряжено с определенными трудностями и недостатками. Поэтому наряду с органосохраняющим щадящим хирургическим лечением (простая, поверхностная вульвэктомия или широкое иссечение опухоли) в лечении больных начальными формами рака применяют криодеструкцию. Преимуществом данного метода, в отличие от хирургического, является простота выполнения, бескровность, отсутствие осложнений после его применения и, что также немаловажно, — косметический эффект [4].

Вышеуказанный метод использован нами в 27 случаях лечения микроинвазивного рака. Критериями отбора больных для предложенного метода лечения были:

- размер опухоли 1–2 см в диаметре;
- глубина инвазии 3 мм;
- латеральное расположение;
- экзофитный характер роста.



Обоснованием явились данные морфологического исследования подвергнутой криодеструкции опухоли после радикальной вульвэктомии у 20 больных с микроинвазивной формой вульварной карциномы — ни в одном случае опухолевых клеток не было найдено.

Криодеструкцию проводили под местной анестезией путем 3-5 последовательных циклов замораживания-оттаивания до образования ледяного шара, вдвое превышающего видимые размеры опухоли. С целью профилактики регионарных метастазов в некоторых случаях выполняли регионарную полихимиотерапию (ПХТ). Эпителизация раны при надлежащем уходе завершалась к концу 3-4-й недели формированием косметического рубца. 5-летняя выживаемость больных этой группы составила 85%, после хирургического удаления — 81%.

Метод криодеструкции оказался эффективным и в лечении 47 больных с местными рецидивами заболевания, когда возможности других методов были исчерпаны; 5-летняя выживаемость составила 42% (методика запатентована).

Лечение распространенных форм РВ

Общепризнано, что основным методом лечения больных распространенными стадиями заболевания (T2-3N1-M0) является комбинированный (с использованием лучевой терапии, ПХТ и т.д.), а стандартным объемом хирургического вмешательства — радикальная вульвэктомия с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией. Но если раньше эту операцию проводили единым блоком (удаление вульвы, кожи лобка, паховых и бедренных лимфатических узлов с окружающими тканями), то в настоящее время она выполняется из трех разрезов [5]. Это позволяет снизить процент таких осложнений, как вторичное заживление раны, недержание мочи и кала, выпадение влагалища, неблагоприятные изменения в психосексуальном статусе при той же 5-летней выживаемости.

Одной из главных причин неудач при лечении распространенного РВ является развитие ранних, в основном местных, рецидивов заболевания (до 40%), обусловленных нерадикальностью проводимых оперативных вмешательств. Соответственно одним из возможных путей улучшения результатов лечения является повышение резектабельности опухоли и радикальности оперативного вмешательства. Применение предоперационного облучения, направленного на повышение резектабельности опухоли и абластики оперативного вмешательства, не решило в полной мере этой проблемы. Возникающие постлучевые изменения в тканях отодвигают сроки проведения оперативного вмешательства, а также приводят к резкому увеличению послеоперационных осложнений. Кроме того, в значительном числе наблюдений клинический эффект не достигается из-за радиорезистентности опухоли [6].

Для решения возникших в процессе исследований задач нами применены технологические разработки по трем направлениям:

- усовершенствование хирургических подходов и оптимизация объемов оперативного вмешательства;
- применение регионарной неоадьювантной химиотерапии;
- рациональное использование лучевой терапии.

Расширенная вульвэктомия — стандартное радикальное вмешательство, проводимое при локальных формах заболевания, когда размеры опухоли превышают 2 см в диаметре. Расширенная вульвэктомия в нашей клинике выполняется с соблюдением следующих технических особенностей (рис. 1-3):

- удаление минимального, хирургически необходимого в каждом конкретном случае, объема тканей;
- удаление поверхностной группы паховых лимфатических узлов (в случае отсутствия клинических признаков их поражения);
- максимально бережное отношение к окружающим тканям и сосудам в зоне хирургического вмешательства — гемостаз, коагуляция лимфатических сосудов с целью уменьшения лимфореи; сохранение широкой фасции бедра, по возможности, и *v. saphena magna*;
- раздельное вакуумное дренирование ран;
- применение комбинированных операций (с иссечением 1,5-2 см дистального участка уретры; с иссечением нижней 1/3 влагалища; с частичным иссечением сфинктера прямой кишки и перианальной области; с использованием послабляющих разрезов и пересадкой кожных лоскутов) в случае распространения опухолевого процесса на центральные структуры в области вульвы.

В результате применения указанных техник отмечено снижение частоты послеоперационных осложнений (нагноения и расхождения швов на 25%; образование лимфокист удалось полностью исключить).

Вопрос о необходимости тазовой лимфодиссекции остается дискуссионным. Мы являемся противниками выполнения профилактической лимфаденэктомии подвздошных и obturatorных лимфатических узлов, т.к. повышение уровня выживаемости, по нашим данным, после ее выполнения не повышается, а риск развития осложнений повышается. Однако при метастатическом поражении этих групп лимфатических узлов, частота которых повышается при распространении опухоли на клитор, анальное кольцо, ректо-вагинальную перегородку, проксимальную часть уретры, выполнение тазовой лимфодиссекции считают оправданным. Вопросы односторонней пахово-бедренной лимфаденэктомии у больных с местно распространенными формами РВ остаются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения [7]. Мы отдаем предпочтение ранней паховой лимфаденэктомии.

Другим важным компонентом в повышении эффективности лечения больных РВ стала разработка и клиническое применение предоперационной регионарной ПХТ. Показаниями для проведения неоадьювантной ПХТ, которую проводили в течение двух недель, были



Рис. 1. РВ до операции

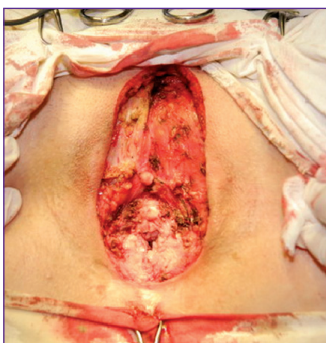


Рис. 2. Объем иссечения при расширенной вульвэктомии

больные с T2-3N0-1M0 РВ и последующим оперативным вмешательством или (при нерезектабельной опухоли) в виде паллиативного лечения в сочетании с лучевой терапией [8].

Совершенствуя комплексный метод лечения с применением регионарной ПХТ, мы использовали дополнительный фактор противоопухолевого воздействия — интраоперационную криодеструкцию, целью которой было достижение дополнительной девитализации опухоли перед оперативным вмешательством при повышении абластики его выполнения.

Применение изложенных принципов терапии распространенного РВ позволило снизить использование лучевого компонента до минимума. Не умаляя значения этого метода, считаем, что его применение должно быть строго обоснованным.

Предоперационная лучевая терапия показана в следующих случаях:

- при распространении локального опухолевого процесса на центральные структуры вульвы (периаанальная область, вагина, уретра);
- при фиксировании и/или изъязвлении метастатических паховых лимфатических узлов.

Послеоперационная лучевая терапия рекомендуется:

- при отсутствии уверенности в радикальности проведенного оперативного вмешательства;
- при прогностически неблагоприятном клиническом течении заболевания (тотальное поражение вульвы, глубокая опухолевая инфильтрация окружающих тканей);



Рис. 3. Пластика после вульвэктомии

- при профилактическом облучении даже клинически не пораженных паховых лимфатических узлов, если они по какой-либо причине не удалены;
- при морфологической верификации метастатического поражения лимфатических узлов, с учетом этапности регионарного метастазирования;
- при отсутствии четких клинических данных о поражении тазовой группы лимфатических узлов профилактическому облучению этой области следует отдавать предпочтение перед подвздошной лимфаденэктомией, учитывая тяжесть этого вмешательства для больной и значительно повышающийся риск операционных осложнений.

Разработанные технологии лечения больных распространенным РВ апробированы на сравнительно большом для такой редкой локализации клиническом материале — 148 случаев. На фоне значительно-го снижения осложнений и терапевтической нагрузки удалось достичь 5-летней выживаемости больных (в группе без поражения регионарных лимфатических узлов в 82%, в группе с наличием регионарных метастазов в 52%).

Литература

1. Rhodes C.A., Cummins C. The management of vulvar cancer: a population based of 411 cases // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2000. — V. 105. — P. 200-205.
2. Hacker N.F., Berek J.S. Therapy for locally advanced vulvar cancer // Cancer. — 2001. — V. 54. — P. 2056-2060.
3. Rosen C., Malmstrom H. Invasive cancer of the vulva // Gynecol. Oncol. 1997. — V. 65. — № 2. — P. 213-217.
4. Криовоздействие в комплексном лечении генитального рака / Воробьева Л.И., Цип Н.П., Турчак А.В., Козаренко Т.М., Троицкая И.Н. // Пробл. старения и долголетия. — 1996. — Т. 6. — № 3-4. — С. 190-193.
5. Predictors of Complications after Inguinal Lymphadenectomy / Gould N., Kamelle S., Tillmanns T. et al. // Eur. J. Gynecol. Oncol. — 2001. — V. 82. — № 13. — P. 329-332.
6. Balat O., Edwards C., Delclos L. Complications following combined; surgery (radical vulvectomy versus wide local excision) and radiotherapy for treatment of carcinoma of the vulva: report of 73 patients // Eur. J. Gynecol. Oncol. — 2000. — V. 21. — № 5. — P. 501-503.
7. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / Под ред. А.М. Гранова, В.Л. Винокурова. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2002. — С. 142-159.
8. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3: nodes: a gynecologic oncology group study / Montana G., Thomas G., Moor D. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2000. — V. 46. — № 4. — P. 1007-1013.



Ноктурия — влияние на качество жизни

Эпидемиология, диагностика и лечение

А.Ф. Ефименко, к.м.н., заведующий отделением оперативной гинекологии клиники «Медиком», г. Киев

Сегодня трудно найти медицинскую дисциплину, которая бы обошла своим вниманием оценку качества жизни пациентов, в том числе и женщин старшей возрастной группы. В настоящее время к качеству жизни относят способность индивидуума жить и работать в обществе соответственно своему положению и получать удовлетворение от жизни [1]. На фоне постоянного увеличения средней продолжительности жизни особое медико-социальное значение приобретают разнообразные заболевания, влияющие на качество жизни женщин старшей возрастной группы. К их числу в первую очередь относятся те патологические состояния, где существенным фактором патогенеза выступает дефицит эстрогенов. Гипоэстрогенные состояния климактерического и менопаузального возраста часто проявляются в различных урогенитальных расстройствах [2]. Если задаться целью перечисления урогенитальных расстройств, попавших в поле зрения урологов и гинекологов, то этот ряд выглядит следующим образом: гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), симптомы нижних мочевых путей, синдром хронической тазовой боли и синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит.

Однако достаточно часто пациенты предъявляют несколько жалоб, относящихся к различным заболеваниям, что может затруднить диагностику и натолкнуть врача на неправильный диагноз. В одном американском популяционном исследовании [3], охватившем анкетированием с вопросами об урологических жалобах 5000 мужчин и 5000 женщин, оказалось, что наиболее распространенным симптомом являлась ноктурия. На нее предъявляли жалобы около 90% (!) из числа опрошенных.

Опорожнение мочевого пузыря ночью или ноктурия выступает наиболее частой причиной прерванного сна у взрослых людей. Эти отклонения касаются как мужчин, так и женщин, причем частота их проявления резко повышается с возрастом. Без всякого сомнения, ноктурия оказывает негативное воздействие на качество жизни пациентов, затрагивая при этом как общую заболеваемость, так и смертность. Вместе с тем освещение этой темы в средствах массовой информации и даже во врачебных кругах не выдерживает никакой критики. Можно привести целый ряд причин объективного и субъективного

порядка, обуславливающих подобную ситуацию. Как ни странно может показаться на первый взгляд, но одной из основных причин этого следует считать неудовлетворительную информированность как населения, так и врачей, относительно проблем ноктурии и возможностей ее устранения.

Определение ноктурии

Как уже отмечалось выше, ноктурия, или мочеиспускание, в ночное время является весьма распространенным, но одновременно и недостаточно изученным урологическим проявлением у взрослых. Сегодня Международное общество по удержанию мочи (International Continence Society, ICS) определяет ноктурию («пробуждение ночью для опорожнения мочевого пузыря») как два или более мочеиспускания за ночь [4, 5]. Это понятие касается любого числа микций, при которых именно с этой целью (для опорожнения мочевого пузыря) человек пробуждался ночью.

Ночной энурез, в отличие от ноктурии, является состоянием, касающимся непроизвольного, без пробуждения, ночного мочеиспускания. В своих самых простых проявлениях ноктурия характеризуется ночными а) пробуждениями и б) микциями, что практически всегда влечет за собой определенную степень ухудшения самочувствия.

Влияние ноктурии на качество жизни

Качество жизни у большинства женщин с ноктурией (ноктурический индекс ≥ 1 мочеиспускания в ночь) подвергается бесспорному ухудшению. В первую очередь это связано с нарушением здорового сна. Как отмечалось выше, несмотря на то что состояние ноктурии не всегда было четко стандартизовано (вариации от >1 и до >2 микций за ночь), все же множество исследований демонстрировали, что высокий удельный вес жалоб на ноктурию (63-75%) является основанием для ее рассмотрения в качестве отдельной патологии [6-8]. Нефраgmentированный сон (т.е. не менее 7-8 ч непрерывного сна для большинства взрослых) необходим для обеспечения полноценного физического, умственного и эмоционального восстановления [9]. Нарушенный формат сна, наблюдаемый у пациенток с ноктурией, может привести к бессоннице, которая является причиной серьезных рисков для здоровья в целом [10].



Таблица 1. Патофизиологические причины ноктурии и сопутствующих ей состояний*

Смешанная ноктурия (комбинация ночной полиурии со сниженной ночной вместимостью мочевого пузыря)		Дневная полиурия
Ночная полиурия	Сниженная ночная вместимость мочевого пузыря	
• Ночной объем мочи >20-30% от общего объема диуреза (возрастная зависимость) • Нарушения секреции аргинина-вазопрессина • Хроническая сердечная недостаточность • Почечная недостаточность • Излишнее употребление жидкости по вечерам (особенно алкоголя и кофе) • Применение длительно действующих диуретиков • Апноэ во время сна • Венозная недостаточность • Отеки • Гипоальбуминемия	• Физическое или сенсорное снижение емкости мочевого пузыря, приводящее к состоянию, когда ночная продукция мочи превышает емкость пузыря, хотя общая секреция мочи находится в пределах нормы • Раздражение в связи с инфекциями, интерстициальным циститом, камнями или гиперчувствительностью мочевого пузыря • ГАМП • Рак мочевого пузыря, простаты или уретры	• Суточный объем диуреза >40 мл/кг веса • Сахарный диабет • Несахарный диабет (нейрогенный или нефрогенный) • Первичная полидипсия • Гиперкальциемия

* R.A. Appell and Peter K. Sand. Nocturia: Etiology, Diagnosis and Treatment. *Neurourol. Urodynam.*, 27: 34-39, 2008.

Так как ноктурия затрагивает преимущественно пожилых людей, приводя к повышенному риску их падений и переломов трубчатых костей, она представляет специфический интерес для травматологов. Исследованием 1500 пожилых подвижных пациентов (средний возраст ≥ 80 лет) установлено, что те из них, у кого за ночь было ≥ 2 микций, со значительно большей вероятностью при перемещении в туалет падали, чем те, кто не мочился ночью вообще (индекс соотношения 1,84; $p > 0,03$). А повышенная вероятность падения среди пациентов, которые мочились ≥ 3 раз за ночь, проявлялась индексом соотношения 2,15 при $p > 0,04$ [11]. Поскольку переломы среди пожилых людей оказывают существенное влияние на смертность, из этого следует вывод о том, что эффективное лечение ноктурии может значительно снизить заболеваемость и смертность у таких пациентов.

Этиология

Ноктурия часто сочетается со многими патологическими состояниями и заболеваниями (табл. 1), включая старение, ГАМП, доброкачественные гиперплазии простаты и синдром нижних мочевыводящих путей (benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms, BPH/LUTS) у мужчин. Применение ряда медикаментов (включая мочегонные средства и анальгетики), сахарный и несахарный диабет, анорексия и нарушения сна также могут вызывать ноктурию. Этиологические факторы ноктурии подразделяются на три составляющие: дневная полиурия, ночная

полиурия и сниженная ночная емкость мочевого пузыря (табл. 1). В то же время ночная полиурия и низкая емкость мочевого пузыря, как правило, не выступают взаимоисключающими состояниями, и у некоторых пациентов оба компонента могут способствовать развернутой симптоматологии ноктурии. Такое состояние обычно описывается, как смешанная ноктурия [11, 59].

Дневная полиурия

Дневную полиурию констатируют в тех случаях, когда человек выделяет более чем 40 мл мочи на килограмм массы тела за сутки [4]. У таких пациентов отмечается повышенный и дневной, и ночной объем диуреза. Этиология полиурии включает в себя такие причины продукции осмотически свободной жидкости, как сахарный и несахарный диабет центрального либо нефрогенного происхождения [15]. Центральный несахарный диабет возникает из-за дисфункции в продукции антидиуретического гормона вазопрессина, в то время как нефрогенный несахарный диабет развивается тогда, когда почки не в состоянии ответить на антидиуретический гормон. Как показали отдельные исследования, терапия препаратами лития также способна вызывать вторичный нефрогенный несахарный диабет [15]. Такие электролитные нарушения, как гиперкальциемия и гипокалиемия, также могут вызвать нефрогенный тип несахарного диабета [16]. Кроме того, и первичная полидипсия (патологическая жажда) тоже способствует увеличению объема диуреза [15].



Ночная полиурия

Ночная полиурия касается состояний, при которых увеличение отделения мочи чрезмерно проявляется только ночью; в то же время суточный диурез остается в пределах нормы. Хотя его точное определение остается чересчур гибким и приблизительным, ICS характеризует ночную полиурию как «состояние, когда ночной объем мочи (NUV) составляет не менее одной трети от суточного диуреза» [4]. Аномалии в секреции вазопрессина, так же как и при дневной полиурии, могут играть определенную роль в этиологии ночной полиурии [11, 16]. Образ жизни и такие диетические факторы, как повышенное потребление жидкости вечером, кофе и алкоголь, также приводят к увеличенному ночному диурезу и могут спровоцировать ночную полиурию [16]. Терапия мочегонными средствами, β -адреноблокаторами и ксантинами может вызвать у некоторых людей потребность в частых ночных микциях. Хроническая сердечная недостаточность, низкий уровень альбумина крови, застой в венозной системе и избыточное потребление соли способны привести к увеличению объема циркулирующей крови на одну треть. Скопление жидкости в нижних конечностях при ее задержке в организме способствует ночной полиурии и в результате почечной недостаточности [11, 17]. Отдельные дыхательные нарушения, такие как одышка во сне, также могут быть причинами ночной полиурии. При этом гипоксия в легких может индуцировать легочную вазоконстрикцию и повышение концентраций пептидов, ответственных за избыточное выведение натрия с мочой. В результате этого во время сна в организме происходит повышенная продукция мочи [15].

Снижение ночной вместимости мочевого пузыря

Неадекватное наполнение мочевого пузыря ночью, когда продукция мочи превышает его функциональную емкость, приводит к ноктурии. Подобное явление может быть вызвано ограничением функциональной способности пузыря, например в результате рака пузыря, простаты или уретры [11]. Проблемы наполнения могут также возникнуть из-за раздражения мочевого пузыря в результате инфекции, интерстициального цистита, камней и гиперчувствительности пузыря [11]. Синдром ГАМП, определенный как «безотлагательность, нередко с учащением микций и ноктурией, с или без императивного недержания» также вносит существенный вклад в снижение ночной вместимости мочевого пузыря. Точная этиология ГАМП неизвестна, но провоцирующими ее факторами выступают изменения в гладкой мускулатуре пузыря, повреждения центральных ингибирующих путей передач импульсов, а также повышенная чувствительность периферийных центростремительных окончаний.

Эпидемиология

При том что ноктурия отнюдь не является новой проблемой, до сих пор трудно дать точную оценку ее распространенности, так как выполненные эпидемиологические исследования были неоднородны как по определению самого состояния, так и ввиду своей немногочисленности. В исследовании, охватившем телефонным опросом 5204 взрослых мужчин и женщин в США (средний возраст 45,8 года), 31% опрошенных сообщили по крайней мере об одном мочеиспускании за ночь, а 14,2% — о не менее двух [5]. Аналогичные исследования, выполненные в Японии и Австрии, в которых ноктурия была определена как ≥ 2 мочеиспусканий за ночь, выявленная частота составила 28,5 и 11,3% соответственно [12, 13]. По результатам популяционного датского исследования, не отмечали у себя ночного диуреза лишь 23% женщин, один раз за ночь мочились 40%, два раза — 24%; у 9% — наблюдалось три микции за ночь, у 3% женщин — четыре и более микций (возраст 60–80 лет). Таким образом, в Дании среди женского населения этой возрастной категории ноктурия отмечена у 77% опрошенных [14].

Во всех выполненных исследованиях распространенность ноктурии существенно и прогрессивно увеличивалась с возрастом [5, 12–14]. Несмотря на широко распространенное убеждение о том, что ноктурией чаще страдают мужчины, уровень заболевания фактически одинаков как для мужчин, так и для женщин [12–14].

Диагностика

Диагностика ноктурии часто затруднительна, поскольку пациенты нередко предъявляют жалобы, вторичные относительно их ноктурии. Одни из них могут жаловаться на дневную усталость, нарушение сна и бессонницу, в то время как другие обращают внимание на переломы костей в результате ночного падения при посещении туалета. Многие пациенты убеждены, что наличие у них ноктурии является неизбежной составляющей старения, «а лекарств для его лечения еще не придумали».

Дифференциальный диагноз

Чтобы должным образом диагностировать ноктурию, изначально следует установить, проснулся ли человек ночью для мочеиспускания либо мочеиспускание состоялось так как он в этот момент бодрствовал. Естественно, что прервать сон пожилого человека могут самые разнообразные причины, например боль или тревожность. Детальный обзор этиологии прерывания сна должен включать анализ таких связанных со сном нарушений, как препятствующее сну апноэ, происходящее приблизительно у 4% мужчин и 2% женщин [19]. После опроса пациента о том, что заставило его проснуться, врачу важно четко помнить, что может иметь место несоответствие между фактическими и



заявленными причинами. В исследованиях характера сна M.R. Pressman et al. отметили, что приведенные пациентами объяснения относительно причины их пробуждений редко соответствовали объективным результатам полисомнограмм [20].

Анамнез и клиническое обследование

Детальный анамнез и клиническое обследование являются центральными звеньями в диагностике ноктурии. Выявление и последующее лечение патологических состояний и заболеваний — сахарного и несахарного диабета, апноэ во сне, ГАМП, доброкачественной гиперплазии простаты — залог эффективного устранения ноктурии. Такие способствующие ноктурии факторы, как дисфункция детрузора или сенсорная императивность, должны быть достоверно оценены. Также следует обязательно уточнить предшествующую историю мочевых жалоб, связанную с ними терапию и характер потребления жидкости. В диагностическом процессе выявления ноктурии основополагающее место должен занимать дневник мочеиспускания. Чтобы обеспечить точный «портрет» типичного мочеиспускания, пациенты должны получить от врача ясные указания о том, как заполнять дневник. В нем следует отразить все основные характеристики мочевыделительной функции: любые эпизоды недержания, дневной и ночной диурез, число мочеиспусканий, средний эффективный объем мочевого пузыря и др. В целях максимальной объективизации ноктурии первое утреннее мочеиспускание следует отнести к ночному диурезу, но при этом оно не должно расцениваться эпизодом ноктурии. На основании данных дневника мочеиспускания вычисляются индексы ноктурии (Ni), ночной полиурии (NPi), ночной емкости мочевого пузыря (NBCi), оценка которых способствует объективизации ноктурии [21, 22].

Ноктурический индекс (Ni) является производным от деления ночного объема мочи на максимальный объем мочеиспускания. При $Ni > 1$ ночная секреция мочи является большей, чем функциональная емкость мочевого пузыря. В исследовании, выполненном A. Rembratt et al. [22], было установлено, что $Ni = 2,1$ отмечался у пациентов с ноктурией, в то время как при $Ni = 1$ ноктурия не наблюдалась. Эти результаты позволили авторам прийти к выводу о том, что несоответствие между ночным объемом выделенной мочи и способностью пузыря удерживать эту мочу во время сна — основная причина ноктурии. NPi является производным от деления ночного объема мочи на суточный диурез. $NPi > 33\%$ свидетельствует о преобладании ночной полиурии над дневной. Детальное описание физических критериев, дающих оценку мочеиспускательной функции, опубликовано J.P. Weiss et al. [23]. Для объективизации урологических отклонений у женщин некоторые исследователи применяют балльную оценку выделительной функции на основе специальной шкалы [24], модификация которой использована нами и при выполнении собственных наблюдений (табл. 2) [25].

Терапия

Выделение основных причин ноктурии у конкретных пациентов является первым и абсолютно необходимым шагом в обосновании ее адекватной терапии. Строгий контроль содержания сахара в крови может улучшить симптоматику у пациенток с диабетом, а коррекция несахарного диабета требует предварительного установления его типа и генеза. Такие изменения электролитного баланса, как гиперкальциемия и гипокалиемия, формируются под влиянием множества этиологических факторов, при этом каждый из них должен быть рассмотрен по отдельности. Психиатрическое и психоневрологическое обследования целесообразны для пациентов с первичной полидипсией. Также необходимо провести санацию любых очагов инфекции, а текущую лекарственную терапию следует корректировать с учетом ее последствий. У пациентов с ночной полиурией важнейшим мероприятием в лечении должны стать изменение образа жизни и устранение вредных привычек. Потребление жидкости вечером должно быть по возможности ограничено, а употребление алкоголя и кофеина необходимо минимизировать, вплоть до полного их исключения. Назначение диуретических препаратов следует ограничивать короткими периодами [26]. Кроме того, ношение облегающих чулок и возвышенное положение ног в течение дня могут уменьшить задержку жидкости, сократив тем самым ночной диурез. Применение носовой дыхательной гимнастики может рекомендоваться в целях препятствования апноэ во сне и, как следствие, уменьшения ноктурии, обусловленной этим дыхательным нарушением. Любые бытовые факторы, способные разбудить пациента, должны быть приняты во внимание и устранены.

Подобные меры сами по себе малоэффективны, и многим пациентам в дальнейшем требуется проведение медикаментозной терапии. В настоящее время спектр фармакотерапевтических препаратов для лечения ноктурии представлен преимущественно десмопрессина ацетатом и некоторыми антимускариновыми агентами. Выбор терапии всегда должен зависеть от типа установленных нарушений. Все доступные методы лечения, отличающиеся как по степени своей эффективности, так и по уровню безопасности, должны подбираться на основании их отдельных преимуществ (табл. 3). Назначая терапию пожилым пациентам с сочетанной патологией, важно предусмотреть потенциальные неблагоприятные взаимодействия между препаратами для лечения ноктурии и другими лекарствами, получаемыми данными пациентами.

Минирин

Препарат Минирин (TM Ferring Pharmaceuticals) содержит ацетат десмопрессина — синтетический аналог вазопрессина-аргинина, который в течение нескольких десятилетий использовался для терапии несахарного диабета и ночного энуреза. Препарат



Таблица 2. Оценка недержания мочи и ноктурии у женщин

Симптомы	Состояние	Баллы
1. Императивный позыв на мочеиспускание	Нет	0
	Не каждый день	4
	1-2 раза в день	6
	Каждый день несколько раз	8
2. Императивное недержание мочи	Нет	0
	Не каждый день	4
	Каждый день 1 раз	6
	Каждый день несколько раз	8
3. Недержание мочи при напряжении	Нет	0
	1 раз в неделю	4
	2 раза в неделю	6
	Более 2 раз в неделю	8
4. Ноктурия	Нет	0
	1 раз	2
	2 раза	4
	3 раза	6
	4 раза и более	8
5. Ночная полиурия	До 150 мл	2
	150-500 мл	4
	500-1000 мл	6
	Свыше 1000 мл	8
5. Число мочеиспусканий в сутки	Соответствует норме	0
	Меньше нормы	2
	Больше нормы на 40%	4
	Больше нормы на 80%	6
	Больше нормы на 100%	8
6. Средний эффективный объем мочевого пузыря	Соответствует норме	0
	Больше нормы	2
	Меньше нормы	4
7. Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	Нет	0
	Меньше чем в половине случаев	2
	Больше чем в половине случаев	4
8. Боль при мочеиспускании или наполнении	Нет	0
	Меньше чем в половине случаев	2
	Больше чем в половине случаев	4
Суммарный балл		



Таблица 3. Фармакотерапия при ноктурии

Действующее вещество	Фармакологическая группа препарата и особенности химической структуры	Возможные негативные эффекты	Примечание
Десмопрессина ацетат	Синтетический аналог вазопрессина-аргинина	Риск развития гипонатриемии, особенно у пожилых людей	Избегать назначения при хронической почечной и сердечной недостаточности, циррозах, первичной полидипсии
Оксибутина хлорид	Антимускариновый агент, третичный амин	Проникает через гематоэнцефалический барьер. Способен влиять на функции ЦНС	
Толтеродин тартрат	Антимускариновый агент, третичный амин	Проникает через гематоэнцефалический барьер. Способен влиять на функции ЦНС	
Троспиума хлорид	Антимускариновый агент – дериват атропина, четвертичный амин	Маловероятность влияния на функции ЦНС. Не проникает через гематоэнцефалический барьер	Метаболические взаимодействия препарат-препарат не изучены
Солифенацина ацетат	Антимускариновый агент, третичный амин	Проникает через гематоэнцефалический барьер	Побочное влияние на функции ЦНС не изучено
Дарифенацина гидробромид	Антимускариновый агент, третичный амин	Проникает через гематоэнцефалический барьер. Незначительное влияние на когнитивные функции	Применение при ноктурии недостаточно обоснованно
Ботулотоксин	Нейромышечный блокирующий агент	Применение ограничивается высокой стоимостью, лимитированной продолжительностью эффекта и необходимостью повторять инъекции	Мало изучено влияние препарата при ноктурии

выпускается в виде носовых спреев, в пероральных и парентеральных формах. В Украине Минирин доступен в виде таблеток в дозировке 0,1 и 0,2 мг для перорального применения.

Вазопрессин играет важную роль в гомеостатическом регулировании объема и осмолярности жидкостей в организмах всех млекопитающих, в том числе и человека. Он секретируется гипофизом в ответ на изменения в плазменном осмотическом давлении и увеличивает реабсорбцию воды почками. Будучи аналогом вазопрессина, десмопрессин, увеличивая мочевую осмолярность, уменьшает общий объем диуреза [27]. Эффективность Минирина (десмопрессина) при терапии ноктурии была исследована при различных состояниях как в краткосрочных, так и в долгосрочных исследованиях [27-31]. Описывая клинические

эффекты Минирина, следует отметить, что он увеличивает отрезок времени до первой ночной микции, сокращая при этом общее число ночных микций и объем ночной полиурии [27-31]. К побочным эффектам препарата следует отнести головную боль, тошноту, головокружения и гипонатриемию.

Риск развития гипонатриемии при использовании десмопрессина повышается с возрастом и на фоне снижающейся базальной концентрации натрия в плазме крови [32]. Систематическое наблюдение за пожилыми людьми, подвергавшимися терапии оральными или назальными формами десмопрессина, свидетельствует о развитии гипонатриемии у 7,6% пациентов [32]. Исходя из этих результатов, лечение десмопрессином пожилых пациентов рекомендуется лишь при тщательном контроле концентраций



натрия в крови [28, 30, 32]. Назначение Минирина следует избегать у больных, страдающих первичной полидипсией и связанной с ней полиурией, при циррозе печени, при почечной и сердечной недостаточности [33].

С целью установления характера влияния Минирин нами выполнено клиническое исследование женщин с изолированной формой ноктурии [25]. Под нашим наблюдением находились 11 пациенток в возрасте от 45 до 67 лет ($55,4 \pm 7,1$ года). У всех женщин была диагностирована изолированная форма ноктурии, т.е. без признаков императивного недержания. Исходя из основных дневниковых параметров обследованных (ноктурический индекс, число мочеиспусканий в сутки, средний эффективный объем мочевого пузыря, объем ночной полиурии), суммарная балльная оценка клинических проявлений ноктурии до лечения составила $24,3 \pm 2,5$ балла (от 14 до 28 баллов). Поскольку преобладающей клинической составляющей ноктурии является nocturический индекс, т.е. число пробуждений с целью мочеиспускания, особое внимание нами было обращено на этот индекс до начала и после окончания лечения. Помимо nocturического индекса, до начала и после завершения курса терапии оценивали объем ночной полиурии. С целью коррекции нарушений мочеиспускания всем пациенткам назначали Минирин по 0,2 мг на ночь в течение 2 нед.

Средний показатель nocturического индекса до начала лечения составил $4,2 \pm 1,2$, тогда как после проведенной терапии — $1,84 \pm 1,33$ ($p < 0,0001$); объем ночной полиурии до и после лечения Минирином соответственно — 865 ± 203 и 372 ± 158 мл ($p < 0,0001$); общая балльная оценка клинических проявлений ноктурии после лечения — $16,3 \pm 3,4$ балла (от 14 до 20 баллов).

Таким образом, на фоне терапии Минирином происходило достоверное улучшение клинической симптоматики ноктурии у большинства (90,5%) пациенток. При оценке симптоматики ноктурии спустя 2 нед после отмены Минирин сохранялось существенное улучшение у 63,6% женщин, а у 36,4% — отмечен возврат к исходному состоянию. Частота и выраженность побочных эффектов при приеме Минирин (незначительная головная боль, иногда тошнота) были минимальными, поэтому ни в одном случае не было отмечено отказов от приема препарата. Полученные результаты позволяют считать Минирин эффективным лекарственным средством при лечении выраженных форм ноктурии без ее сочетания с императивным недержанием мочи.

Антимускариновые вещества

Антимускариновые препараты, включая тропиума хлорид, оксибутинина хлорид, толтеродин тартрат, дарифенацин гидробромид и солифенацин сукцинат, до недавнего времени являлись медикаментоз-

ным лечением первой линии при ГАМП и других связанных с мочевым пузырем состояний. Эти агенты проявляют свои эффекты, подавляя мускариновые рецепторы непосредственно в пределах мышцы детрузора. Физиологически при воздействии ацетилхолина, высвобожденного под влиянием холинергической стимуляции, происходит сокращение гладкомышечных структур мочевого пузыря и мочеиспускание [34]. В недавно проведенных обзорах было предположено, что в дополнение к этому механизму антимускариновые препараты также работают через центrostремительные пути, смягчая ощущения императивности [35, 36]. Широкое присутствие мускариновых рецепторов в различных тканях организма означает, что эффекты антимускариновых препаратов не могут быть ограничены одним лишь мочевым пузырем. Неблагоприятные эффекты, возникающие после приема антимускариновых препаратов, включают сухость во рту, запоры, головную боль и головокружение [37]. Несмотря на эти отрицательные воздействия, антимускариновая терапия дает и положительные результаты для многих пациентов с ГАМП [38]. Хотя антимускариновые препараты отдельно не выделены для терапии ноктурии на фоне ГАМП, тем не менее они часто используются для коррекции этого состояния. Клинические испытания некоторых из этих медикаментов свидетельствуют об улучшении симптоматики ноктурии, связанной с ГАМП, что говорит в пользу их применения [38-40]. Так, например, в одном двойном слепом исследовании при сравнении солифенацина с толтеродином у пациентов с ГАМП в обеих группах была отмечена их эффективность с точки зрения сокращения эпизодов ноктурии — сокращение на $\geq 0,71$ и на $\geq 0,63$ эпизода соответственно [40]. Кроме того, два фундаментальных плацебо-контролируемых исследования тропия хлорида, проведенные в США, показали значительные сокращения числа ночных микций на фоне приема препарата у пациентов с ГАМП по сравнению с теми, кто получал плацебо ($p < 0,05$ на протяжении 4 нед терапии) [38, 41].

Эффекты дарифенацина на ноктурию менее ясны: от улучшения при эпизодах ноктурии в 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании [42] до отсутствия каких-либо улучшений в других наблюдениях аналогичной продолжительности [43].

Эффективности оксибутинина в терапии ноктурии посвящено крайне мало материалов. В одном плацебо-контролируемом исследовании у пожилых женщин с императивным недержанием мочи оценивали влияние перемен образа жизни и медикаментозного лечения оксибутинином на ноктурию. При этом препарат уменьшал эпизоды ноктурии существеннее, чем плацебо, однако эти благоприятные эффекты были менее выражены, чем влияние изменения образа жизни и устранение вредных привычек [44].



Благоприятные воздействия антимускариновых препаратов при лечении ноктурии не ограничиваются формами ноктурии, обусловленной ГАМП. Принимая во внимание центральный механизм действия антимускариновых агентов, следует помнить, что они обладают различными физико-химическими и фармакокинетическими свойствами, влияющими на их безопасность и переносимость у определенных групп пациентов. Так, оксибутинин, солифенацин, толтеродин, дарифенацин являются третичными аминами, что способствует преодолению гематоэнцефалического барьера этими препаратами [45]. У центральных мускариновых рецепторов имеется потенциал провоцирования неблагоприятных эффектов в ЦНС, включая беспокойство и галлюцинации, которые отмечались при назначении оксибутинина [46-48]. Результаты исследования толтеродина и дарифенацина позволили предположить, что несмотря на их способность проникать через гематоэнцефалический барьер, сами по себе эти препараты не вызывают неблагоприятных когнитивных последствий. Подобные эффекты, скорее всего, могут происходить из-за их малого сродства к M_1 -мускариновым рецепторам [49]. На текущий момент не опубликовано никаких данных относительно патологических процессов в ЦНС, связанных с приемом солифенацина.

Будучи четвертичным амином, тропиум проявляет себя гидрофильной и липофобной субстанцией с низкой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать неблагоприятные центральные эффекты [50, 51, 53]. Кроме того, тропиум является единственным агентом, метаболизируемым посредством печеночного цитохрома P_{450} , что уменьшает вероятность его взаимодействия с другими препаратами, усваиваемыми этим путем [52].

Применение антихолинергических препаратов, учитывая их неблагоприятные эффекты в ЦНС, а также метаболические взаимодействия препарат-препарат, может быть ограничено у пожилых пациентов, поскольку они могут быть более чувствительными к антихолинергическим эффектам антимускариновой терапии из-за возрастного снижения процессов метаболизма и выведения, а также повсеместной склонности пожилых людей к полипрагмазии [54].

Новое направление терапии ноктурии — ботулотоксин

Ботулотоксин — пресинаптический нейромусcularный блокирующий агент — подавляет продукцию ацетилхолина везикулами и вызывает селективную и обратимую мышечную релаксацию. Подобное его свойство интенсивно изучалось при пузырных дисфункциях (при нейрогенной и идиопатической детрузорной гиперактивности), хотя большинство исследований выполнено в малых группах пациентов.

Ботулотоксин типа А уменьшал ноктурию у пациентов с ГАМП без детрузорной гиперактивности [55]. В настоящее время терапия ботулотоксином ограничивается его дороговизной и краткосрочностью эффектов, что обуславливает необходимость повторных поддерживающих инъекций [55-58]. Несмотря на то что показания для применения ботулотоксина в терапии заболеваний, связанных с мочевым пузырем, не указаны, тем не менее он может оказаться полезным у пациентов, невосприимчивых к антимускариновым препаратам. Подобные его положительные качества также продемонстрированы у лиц с идиопатической и нейрогенной формами гиперактивности детрузора [57].

Выводы

Ноктурия представляет нарушение, затрагивающее все в большей степени стареющее население. Детальная оценка ее объективных и субъективных проявлений помогает выявлению этиологических факторов этого патологического состояния, что может обеспечить назначение его адекватной коррекции. В тех ситуациях, когда первопричина не может быть идентифицирована, изменения образа жизни и привычек пациентов могут привести к некоторому облегчению. Однако при этом часто требуется и медикаментозная терапия. Современный арсенал вариантов лечения ноктурии включает производные десмопрессина (Минирин), антимускариновые препараты, диуретики, применение компрессионных средств (сдавливающие чулки) и в отдельных случаях — дыхательные носовые упражнения. Минирин в качестве синтетического аналога вазопрессина-аргинина дает положительные клинические результаты даже при его краткосрочном применении. Стремясь к максимальному устранению симптомов ноктурии, всегда следует помнить о возможных рисках неблагоприятных эффектов медикаментозных препаратов, особенно у пожилых пациентов, что требует их осторожного выбора для оптимизации терапии.

Литература

1. Малыгина Е.Н. Менопаузальные системные нарушения, их коррекция и качество жизни женщин с хирургической менопаузой. — Автореферат дис... канд. мед. наук. — Ижевск, 2004.
2. Сметник В.П. Урогенитальные расстройства при климаксе // Врач. — 2002. — № 8. — С. 19-21.
3. Berkeley CA (UroToday.com) — Chicago and Portland Clemens J.Q., Markossian T.W., Meenan R.T., O'Keeffe Rosetti M.C., Calhoun E.A. — J. Urol. 178 (4): 1354-1358, October 2007.
4. Van Kerrebroeck P., Abrams P., Chaikin D. et al. The standardization of terminology in nocturia: Report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. BJU. Int 2002; 90: 11-5.



5. Coyne K.S., Zhou Z., Bhattacharyya S.K. et al. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. *BJU. Int.* 2003; 92: 948-54.
6. Jolleys J.V., Donovan J.L., Nanchahal K. et al. Urinary symptoms in the community: How bothersome are they? *Br. J. Urol.* 1994; 74: 551-55.
7. Swithinbank L., Donovan J., James M. et al. Female urinary symptoms: Age prevalence in a community dwelling population using a validated questionnaire. *Neurourol. Urodyn.* 1997; 16: 432-4.
8. Scarpa R.M. Lower urinary tract symptoms: What are the implications for the patients? *Eur. Urol.* 2001; 40: 12-20.
9. Marschall-Kehrel D. Update on nocturia: The best of rest is sleep. *Urology* 2004; 64: 21-4.
10. Stewart R.B., Moore M.T., May F.E. et al. Nocturia: A risk factor for falls in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1992; 40: 1217-20.
11. Weiss J.P., Blaivas J.G. Nocturnal polyuria versus overactive bladder in nocturia. *Urology* 2002; 60: 28-32, discussion 32.
12. Schatzl G., Temml C., Schmidbauer J. et al. Cross-sectional study of nocturia in both sexes: Analysis of a voluntary health screening project. *Urology* 2000; 56: 71-5.
13. Yoshimura K., Terada N., Matsui Y. et al. Prevalence of and risk factors for nocturia: Analysis of a health screening program. *Int. J. Urol.* 2004; 11: 282-7.
14. Bing M.H., Moller L.A., Jennum P., Mortensen S., Skovgaard L. and Lose G. Prevalence and bother of nocturia, and causes of sleep interruption in a Danish population of men and women aged 60-80 years. *BJUI*, 2006; 98: 599-604.
15. Sands J.M., Bichet D.G. for the American College of Physicians and American Physiological Society. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 186-94.
16. Matthiesen T.B., Rittig S., Norgaard J.P. et al. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. *J. Urol.* 1996; 156: 1292-9.
17. Weiss J.P., Blaivas J.G. Nocturia. *J. Urol.* 2000; 163: 5-12.
18. Krieger J.N., Petiau C., Sforza E. et al. Nocturnal pollakiuria is a symptom of obstructive sleep apnea. *Urol. Int.* 1993; 50: 93-7.
19. Partinen M. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1995; 1: 482-7.
20. Pressman M.R., Figueroa W.G., Kendrick-Mohamed J. et al. Nocturia A rarely recognized symptom of sleep apnea and other occult sleep disorders. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 545-50.
21. Weiss J.P., Blaivas J.G., Stember D.S. et al. Evaluation of the etiology of nocturia in men: The nocturia and nocturnal bladder capacity indices. *Neurourol. Urodyn.* 1999; 18: 559-65.
22. Rembratt A., Weiss J., Robertson G. Pathogenesis of nocturia in the elderly: Relationship of functional bladder capacity to nocturnal urine output. *J. Urol.* 2001; 165: 250.
23. Weiss J.P., Blaivas J.G., Stember D.S. et al. Evaluation of the etiology of nocturia in men: The nocturia and nocturnal bladder capacity indices. *Neurourol. Urodyn.* 1999; 18: 559-65.
24. Вишневский Е.Л., Данилов В.В. Комбинированная фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря у женщин // *Врачебное сословие* – 2005. – № 6. – С. 9-15.
25. Efimenko A. Efficacy of Minirin in treatment of nocturia in female patients without imperative urine incontinence. 11th World Congress on COGI, Paris 2008, Book of Abstract, 121-122.
26. Pedersen P.A., Johansen P.B. Prophylactic treatment of adult nocturia with bumetanide. *Br. J. Urol.* 1988; 62: 145-7.
27. Lose G., Lalos O., Freeman R.M. et al. Efficacy of desmopressin (Minirin) in the treatment of nocturia: A double-blind placebo-controlled study in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 1106-13.
28. Cannon A., Carter P.G., McConnell A.A. et al. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. *BJU. Int.* 1999; 84: 20-4.
29. A. Abrams P., Van Kerrebroeck P. et al. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: A double-blind placebo-controlled study in men. *BJU. Int.* 2002; 89: 855-62.
30. Rembratt A., Norgaard J.P., Andersson K.E. Desmopressin in elderly patients with nocturia: Short-term safety and effects on urine output, sleep and voiding patterns. *BJU. Int.* 2003; 91: 642-6.
31. Lose G., Mattiasson A., Walter S. et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J. Urol.* 2004; 172: 1021-5.
32. Rembratt A., Riis A., Norgaard J.P. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol. Urodyn.* 2006; 25: 105-9.
33. Abrams P., Mattiasson A., Lose G.R. et al. The role of desmopressin in the treatment of adult nocturia. *BJU. Int.* 2002; 90: 32-6.
34. Andersson K.E., Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor – which is the main mechanism of action? *Eur. Urol.* 2003; 43: 1-5.
35. Andersson K.E. Bladder activation: Afferent mechanisms. *Urology* 2002; 59: 43-50.
36. Hegde S.S. Muscarinic receptors in the bladder: From basic research to therapeutics. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147: 80-7.
37. Staskin D.R., MacDiarmid S.A. Using anticholinergics to treat overactive bladder: The issue of treatment tolerability. *Am. J. Med.* 2006; 119: 9-15.
38. Zinner N., Gittelman M., Harris R. et al. Trosipium chloride improves overactive bladder symptoms: A multicenter phase III trial. *J. Urol.* 2004; 171: 2311-5.
39. Abrams P., Swift S. Solifenacin is effective for the treatment of OAB dry patients: A pooled analysis. *Eur. Urol.* 2005; 48: 483-7.
40. Chapple C.R., Martinez-Garcia R., Selvaggi L. et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: Results of the STAR trial. *Eur. Urol.* 2005; 48: 464-70.
41. Rudy D., Cline K., Harris R. et al. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *Urology*. 2006; 67: 275-80.
42. Hill S., Khullar V., Wyndaele J.J. et al. Dose response with darifenacin, a novel once-daily M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder: Results of a fixed dose study. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2006; 17: 239-47.
43. Haab F., Stewart L., Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur. Urol.* 2004; 45: 420-9.
44. Johnson T.M. II, Burgio K.L., Redden D.T. et al. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53: 846-50.



45. Pak R.W., Petrou S.P., Staskin D.R. Trosipium chloride: A quaternary amine with unique pharmacologic properties. *Curr. Urol. Rep.* 2003; 4: 436-40.
46. Katz I.R., Sands L.P., Bilker W. et al. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: The case of oxybutynin chloride. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998; 46: 8-13.
47. Tsao J.W., Heilman K.M. Transient memory impairment and hallucinations associated with tolterodine use. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2274-5.
48. Williams S.G., Staudenmeier J. Hallucinations with tolterodine. *Psychiatr. Serv.* 2004; 55: 1318-9.
49. Lipton R.B., Kolodner K., Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: Effects of darifenacin. *J. Urol.* 2005; 173: 493-8.
50. Pak R.W., Petrou S.P., Staskin D.R. Trosipium chloride: A quaternary amine with unique pharmacologic properties. *Curr. Urol. Rep.* 2003; 4: 436-40.
51. Doroshenko O., Jetter A., Odenthal K.P. et al. Clinical pharmacokinetics of trosipium chloride. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44: 701-20.
52. Diefenbach K., Arold G., Wollny A. et al. Effects on sleep of anticholinergics used for overactive bladder treatment in healthy volunteers aged ≥ 50 years. *BJU. Int.* 2005; 95: 346-9.
53. Staskin D.R. Overactive bladder in the elderly: A guide to pharmacological management. *Drugs Aging.* 2005; 22: 1013-28.
54. Beckmann-Knopp S., Rietbrock S., Weyhenmeyer R. et al. Inhibitory effects of trosipium chloride on cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol. Toxicol.* 1999; 85: 299-304.
55. Schulte-Baukloh H., Weiss C., Stolze T. et al. Botulinum-A toxin for treatment of overactive bladder without detrusor overactivity: Urodynamic outcome and patient satisfaction. *Urology* 2005; 66: 82-7.
56. Grosse J., Kramer G., Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur. Urol.* 2005; 47: 653-9.
57. Kessler T.M., Danuser H., Schumacher M. et al. Botulinum A toxin injections into the detrusor: An effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? *Neurourol. Urodyn.* 2005; 24: 231-6.
58. Rajkumar G.N., Small D.R., Mustafa A.W. et al. A prospective study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and durability of response of intravesical injection of botulinum toxin type A into detrusor muscle in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU. Int.* 2005; 96: 848-52.
59. Appell R. and Sand P.K. Nocturia: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Neurourol. Urodyn.* 2008. 27: 34-39.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



**Министерство здравоохранения Украины
Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького
Донбасская ассоциация «Здоровье семьи»
Всеукраинская организация врачей-специалистов эфферентной терапии
Донецкий региональный центр охраны материнства и детства
Акушерский центр гемокоррекции**

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие во 2-ой Международной научно-практической конференции «Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии», посвященной 45-летию кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО ДонНМУ (22-23 апреля 2009 г., г. Донецк).

В конференции планируется участие врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, неонатологов, трансфузиологов. Докладчиками приглашены ведущие специалисты научно-исследовательских учреждений Украины, стран ближнего зарубежья.

Научная программа конференции включает следующие направления:

- Актуальные проблемы акушерства и гинекологии
- Возможности экстракорпоральной гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии.
- Патогенетические аспекты экстракорпоральной гемокоррекции

- Взгляд на проблему токсикоза
- Избирательное применение новых технологий при различных клинических ситуациях
- Оценка эффективности применения эфферентной терапии
- Вопросы трансфузиологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии
- Современная аппаратура и расходный материал для служб крови

Рабочие языки конференции: украинский, русский.
Во время работы конференции состоится выставка-продажа медицинской техники и литературы.

Место проведения конференции – Донецкий региональный центр охраны материнства и детства (г. Донецк, просп. Панфилова, 3).

Более детальную информацию вы можете получить на сайте: <http://mama.dn.ua> (в разделе «Новости»)



**Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Міністерство освіти і науки України
Ужгородський національний університет
Українське товариство перинатальної медицини**

Шановні колеги! Від імені Українського товариства перинатальної медицини запрошуємо вас взяти участь у роботі II Симпозіуму Української міжнародної школи «Перинатальна медицина та безпечне материнство».

Симпозіум буде проведено **5-7 травня 2009 р.** в м. Ужгород.

Наукова тема симпозіуму **«Проблема плацентарної дисфункції в сучасній перинатології. Перинатальний ультразвук».**

Будуть представлені доповіді провідних вітчизняних та зарубіжних фахівців різних спеціальностей за актуальними темами, присвяченими різним питанням плацентарної дисфункції. Ви також зможете взяти участь у доповідях, якщо надішлете нам **попередньо** свої матеріали.

До участі запрошуємо акушерів-гінекологів, фахівців ультразвукової діагностики, реаніматологів, неонатологів, анестезіологів, педіатрів, молодих учених, акушерок, студентів.

Додаткову інформацію щодо умов участі в симпозіумі можна отримати на сайті www.conf.pnz.org.ua

**Министерство здравоохранения Украины
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины»
Киевский национальный медицинский университет МЗ Украины им. А.А. Богомольца
Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского**

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас принять участие в работе конференции с международным участием **«Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии»**, которая будет проводиться **20-22 мая 2009 г.** в одном из живописнейших уголков Крыма — в г. Судак.

Конференция внесена в «Реестр съездов, симпозиумов, научно-практических конференций и семинаров на 2009 г.», утвержденный МЗ Украины и АМН Украины.

Тематика основных научно-практических направлений конференции

- Антенатальная охрана плода
- Современные подходы к диагностике и лечению осложнений беременности
- Проблемы бесплодия и применение современных вспомогательных репродуктивных технологий
- Диагностика и коррекция гормонально-зависимых заболеваний репродуктивной системы
- Вопросы детской гинекологии
- Современные проблемы неонатологии.

*Для участия в работе конференции необходимо заполнить регистрационную карточку (заявку на участие) и выслать в адрес Оргкомитета до **10 апреля 2009 г.**:*

95033, Украина, АР Крым, г. Симферополь, ул. Луговая, 73, ТМО Симферопольского района

Кафедра акушерства и гинекологии № 2.

Контактные телефоны: 8 (0652) 690-474 (до 14.00); 8 (050) 979-65-41 (Марина Владимировна).

E-mail: prochan@mail.ru

Просим заполнить карточку печатными буквами.

Регистрационная карточка

ФИО

Ученое звание, степень

Название учреждения

.....

Занимаемая должность

Индекс, служебный адрес

.....

Индекс, домашний адрес

.....

Телефон (с кодом города); e-mail

Форма участия (подчеркнуть): участие без публикации и доклада; участие + доклад; участие + публикация статьи (тезисов); только публикация статьи (тезисов); публикация статьи (тезисов) + устный доклад.

Название доклада

.....



Фальсификация — угроза здоровью пациентов

Рост научно-технического прогресса непременно сопровождается улучшением качества жизни человека и созданием все более комфортных условий существования. Тем не менее на фоне увеличения продолжительности жизни (в экономически развитых странах) заболеваемость и количество нозологий в целом не снижаются. Чтобы противостоять этому явлению, человечество вынуждено создавать все новые и новые лекарственные препараты. Еще 20-30 лет тому назад 60-80% применяющихся в настоящее время лекарственных средств не были известны или не использовались вовсе. Количество же препаратов, имеющих в распоряжении врачей в настоящее время, измеряется десятками и даже сотнями тысяч наименований и увеличивается с каждым годом. Поскольку фармацевтика — одна из наиболее прибыльных сфер бизнеса в мире, не удивительно, что современный фармацевтический рынок насыщен подделками.

Если проанализировать соотношение различных фальсификатов, то можно отметить, что подделывают чаще всего те медикаменты, объем продаж которых достиг миллиона гривен и более. Согласно данным Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины (ГИКК МЗ), показатель подделок лекарственных препаратов сегодня в нашей стране достиг 20%! В прошлом году этот показатель составлял всего 7%.

Главный специалист по акушерству и гинекологии МЗ Украины и ГУЗО г. Киева, д.м.н., профессор В.В. Каминский отмечает: «Поддельные лекарственные препараты являются частью более широкой группы — «некачественные лекарственные средства», — к которой относятся медикаменты, не соответствующие стандартам безопасности, качества и эффективности. На такие препараты преднамеренно, обманным путем наносится неправильная маркировка, которая вводит и врачей, и пациентов в заблуждение относительно подлинности и/или источника происхождения лекарств.

К поддельным относятся лекарственные средства:

- с активными фармацевтическими ингредиентами, соответствующими подлинным, но с поддельной упаковкой;
- с фальсифицированными активными фармацевтическими ингредиентами;
- с недостаточным содержанием активных фармацевтических ингредиентов;
- без активных фармацевтических ингредиентов.

Таким образом, применение фальсифицированных лекарственных препаратов может причинять значительный ущерб здоровью населения. С этой точки зрения немаловажным для практикующего акушера-гинеколога является то, что применение даже так называемых пустышек, у которых отсутствуют активные составляющие, или подделок с нейтральным действием приводит к неадекватному и неэффективному лечению серьезных заболеваний и может иметь фатальные последствия для матери и ребенка.

Подделывают самые разнообразные лекарственные средства: импортные и отечественные, общепотребительные и узкоспециальные, дорогостоящие и дешевые. Как показывает опыт, фальсифицируют препараты практически всех лекарственных групп, но наибольшее число подделок приходится на препараты, пользующиеся значительным спросом: антибиотики, гормональные, антигипертензивные средства.

В условиях экономического спада пациенты вынуждены приобретать лекарства, значительно выросшие в цене, при этом зачастую нет гарантии, что они не поддельные. Применение некачественных медикаментов может стать причиной серьезных негативных последствий для здоровья людей. Это неминуемо затрагивает репутацию врача и усложняет его работу.

Производители/поставщики лекарств редко спешат публично признавать факт подделки, стремясь сохранить лицо и объемы продаж. Но из каждого правила есть исключения. Одним из последних случаев в моей практике стала фальсификация немецких антигеморроидальных препаратов Heel. Выявить подделки было непросто, поскольку внешне они были практически идентичными оригинальным, давно известным и популярным лекарственным средствам. Однако производитель (представитель в Украине ООО «Каскад-Медикал» — ред.) подлинных препаратов Heel оперативно отреагировал на тревожные сигналы и добился выведения фальсификата из украинских аптек. Кроме этого, по предложению представительства фирмы Heel Государственным фармакологическим центром МЗ Украины, Государственной инспекцией по контролю качества лекарственных средств было утверждено введение защитных элементов — голографических меток. На сегодня подлинные антигеморроидальные препараты Heel можно приобрести лишь в тех аптечных учреждениях, которые подписали договор о прямых поставках с компанией-представителем Heel в Украине (их список постоянно пополняется на сайте www.heel.com.ua — ред.). В сложившейся ситуации крайне настораживает факт: если раньше ГИКК МЗ Украины ссылалась на то, что подделки к нам везут из России, Турции, Китая, Польши, то фальсификаты Heel были сделаны в Украине и, судя по всему, в заводских условиях!»

В свете нынешнего обоснованного тревожного предупреждения по поводу фальсификаций фармпродукции врачам отведена особая роль информаторов, поскольку потребители могут потерять доверие не только к конкретным медикаментам, но и ко всем лекарственным средствам. А отказ от лечения предписываемыми препаратами либо терапия только народными средствами не смогут эффективно решать проблемы со здоровьем.

Врачи должны быть заинтересованы в наличии на рынке подлинных лекарств, ведь от этого зависит не только эффективность назначаемого лечения, но и здоровье нации в целом.



С.А. Кубанський,
завідувач відділу з правових питань
Київської міської профспілки працівників охорони здоров'я

Мене наполегливо змушують піти у відпустку за власний рахунок. Чи можу я не погодитись і чи має право головний лікар через це мене звільнити?

Н. Притула, Черкаська обл.

Дійсно, сьогодні за умов економічної нестабільності часто можна почути у засобах масової інформації про те, що працівники змушені йти у відпустку без збереження заробітної плати через брак коштів на підприємствах. Це запитання є актуальним не лише тому, що зачіпає ваше соціально-економічне становище, а ще й тому, що при проведенні зазначених заходів можуть бути порушені ваші конституційні права на працю й знехтувані норми трудового законодавства України.

Відпустка без збереження заробітної плати — це встановлена законом, колективним або трудовим договором кількість робочих днів безперервного відпочинку в календарному році, наданого працівникові власником або уповноваженим ним органом зі збереженням місця роботи, але без збереження середнього заробітку. У ст. 25, 26 Закону України «Про відпустки» та іншим законодавством чітко визначено можливі випадки надання працівникам відпусток без збереження заробітної плати, а також їхня тривалість. Для отримання такої відпустки працівник обов'язково повинен написати заяву про її надання.

Окрім того, відпустка є правом на відпочинок працівника, закріпленим у Конституції, а право не є обов'язком. Для реалізації такого права працівник керується лише своєю волею, що виключає будь-який примус з боку керівництва! Отже, якщо немає обов'язку, то і працівника не можна змусити до вчинення будь-яких дій. Іншими словами, роботодавець в особі головного лікаря не може змусити вас користуватися своїм правом на отримання відпустки без збереження заробітної плати та за рахунок економії коштів від заробітної плати вирішувати свої виробничі негаразди.

У нашій клініці намічається реорганізація та скорочення штату. Розтлумачте, будь ласка, яким чином це повинно проводитись і які права мають працівники.

М. Чернівецька, м. Вінниця

Питання щодо звільнення працівників, що може проводитись за бажанням власника підприємства або уповноваженого ним органу у разі змін в організації виробництва та праці, ліквідації, реорганізації, банкрутства або перепрофілювання підприємства чи скорочення чисельності або штату працівників, передбачене п. 1 ст. 40 КЗпП України.

Працівника, який підлягає звільненню, керівник повинен попередити за два місяці наказом з ознайомленням «під розпис». У випадках, коли підприємство ліквідується не повністю, а проводиться його перепрофілювання, реорганізація чи зміна чисельності штату, працівникові, окрім попередження про можливе звільнення, власник або уповноважений ним орган повинен запропонувати іншу вакантну посаду (за її наявності), що відповідатиме спеціальності та кваліфікації працівника.

Крім того, ст. 42 КЗпП України визначає категорії працівників, які мають переважне право на збереження робочого місця у зв'язку зі змінами в організації виробництва і праці. До них належать:

- сімейні працівники, які мають двох і більше утриманців;
- особи, в родині яких немає інших працівників із самостійним заробітком;
- працівники з тривалим безперервним стажем роботи на даному підприємстві;
- працівники, які навчаються у вищих і середніх спеціальних навчальних закладах без відриву від виробництва;
- учасники бойових дій, інваліди війни та особи, на яких поширюється чинність Закону України «Про статус ветеранів війни, гарантії їх соціального захисту»;

- автори винаходів, корисних моделей, промислових зразків і раціоналізаторських пропозицій;
- працівники, які отримали на цьому підприємстві трудове каліцтво або професійне захворювання;
- особи з числа депортованих з України протягом п'яти років із часу повернення на постійне місце проживання до України;
- працівники з числа колишніх військово-службовців строкової служби та особи, які проходили альтернативну службу, — протягом двох років із дня їхнього звільнення зі служби.

У разі ж таки звільнення працівника за п. 1 ст. 40 КЗпП України він отримує гарантії та компенсації, визначені чинним законодавством. При звільненні роботодавець повинен сплатити працівникові вихідну допомогу у розмірі не менше середнього місячного заробітку згідно зі ст. 44 КЗпП України.

Також звільнений працівник у порядку, визначеному ст. 26 Закону України «Про зайнятість населення», має право стати на облік до державної служби зайнятості протягом семи календарних днів від дати звільнення й офіційно отримати статус безробітного, якщо протягом цього терміну йому не буде запропоновано іншої прийнятної роботи. За такою особою залишається право на отримання допомоги в розмірі 100% середньої зарплати за останнім місцем роботи протягом 60 днів, 75% — протягом 90 днів та 50% — протягом 210 днів. Сума доплати не може бути більшою за середню заробітну плату у відповідній області та меншою за мінімальну, визначену законодавством. Отже, такій людині фактично надається один рік фінансової допомоги від держави та час для пошуку роботи. Необхідно зазначити, що за допомогою державної служби зайнятості людина може пройти перекваліфікацію чи отримати нову професію.

Якщо ж працівник без поважних причин своєчасно не зареєструвався у державній службі зайнятості як такий, що шукає роботу, він втрачає передбачені законодавством пільги.

Працюю у приватній клініці лікарем. В умовах кризи, щоб не проводити скорочення працівників, керівництво вимагає звільнення за згодою сторін. Які соціальні гарантії передбачаються у разі такого звільнення? Чи має право адміністрація вимагати цього?

Д. Буханцова, м. Біла Церква

Звільнення працівника «за згодою сторін» відповідно до п. 1 ст. 36 КЗпП України класично застосовується лише в тих випадках, коли працівник працює за строковим трудовим

договором або контрактом. Однак сьогодні застосування цієї підстави у процесі звільнення в багатьох випадках стосується тих працівників та роботодавців, яких не влаштовують інші передбачені законодавством України про працю процедури та підстави звільнення; наприклад, якщо працівник має намір звільнитися через п'ять днів, але в нього немає поважної причини, або коли роботодавець має намір звільнити працівника раніше терміну, обумовленого строковим трудовим договором чи контрактом.

При такому звільненні юридичну силу має не лише заява працівника або наказ (розпорядження) роботодавця, а й угода, що підписується сторонами, в якій і зазначається порядок звільнення. Таке ж положення міститься і в постанові Пленуму Верховного Суду України від 06.11.1992 р. № 9 «Про практику розгляду судами трудових спорів».

При домовленості між працівником і власником підприємства про припинення дії трудового договору за згодою сторін договір розривається у строк, визначений сторонами. Анулювання такої домовленості може мати місце лише за взаємною згодою власника або уповноваженого ним органу і працівника.

Сама по собі згода роботодавця задовольнити прохання працівника про звільнення до закінчення строку попередження не означає, що трудовий договір розірвано за п. 1 ст. 36 КЗпП, якщо не було домовленості (угоди) сторін про цю підставу припинення дії трудового договору. В останньому випадку звільнення вважатиметься проведеним з ініціативи працівника за власним бажанням.

Позитивним при звільненні за угодою сторін є те, що трудовий договір із працівником може бути розірваний у будь-який погоджений день до закінчення двотижневого терміну попередження і відпрацювання. Негативом такого звільнення можна вважати те, що працівник не має права відкликати свою заяву до погодженої дати розірвання трудових відносин (як в інших випадках), а також поновитися на роботі навіть за судовим рішенням за цією статтею практично неможливо.

Внаслідок прийняття в грудні 2008 р. Закону України «Про внесення змін до деяких законів України щодо зменшення впливу світової фінансової кризи на сферу зайнятості населення», з 13 січня 2009 р. було встановлено, що допомога по безробіттю особам, які звільнилися з останнього місця роботи за власним бажанням без поважних причин або за угодою сторін, призначається й виплачується лише з 91-го календарного дня перебування у статусі безробітного.

Отже, керівник не має права вимагати від вас звільнення з підстав, передбачених п. 1 ст. 36 КЗпП України, оскільки дана стаття передбачає виключно угоду (досягнення згоди) сторін.

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, оф. 13, 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?

☐ Кардиология

☐ Стандарты лечения

☐ Сексология

☐ Терапия

☐ Неонатология

☐ Дерматовенерология

☐ Эндокринология

☐ Гинекология

☐ Маммология

☐ Междисциплинарные проблемы

☐ Репродуктология

☐ Психиатрия

☐ Антибиотикотерапия

☐ Акушерство

☐ 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.: