

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

Шунько Елизавета Евгеньевна

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

Учредитель

ООО «Видавничий дім
«Здоров'я України»

Генеральный директор

Игорь Иванченко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Издатель

ООО «Здоровье Украины
XXI столетие»

Директор

Татьяна Артюнина
t.artunina@health-ua.com

Главный редактор

Анна Ракоед
rakoed@health-ua.com

Ответственный секретарь

Алла Яворская

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 10.07.09

Заказ № 10/07

Печать — ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,
не разделяя точки зрения авторов.

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

Рукописи не возвращаются и не рецензи-
руются.

Адрес редакции:

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

© Иванченко И.Д., 2006.



«Медична газета
«Здоров'я України»

ОПЕРАТИВНО:

ГОЛОВНІ ПОДІЇ

У МЕДИЦИНИ



Медичні журнали
для лікарів-практиків

ДОКАЗОВО:
КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД



Бібліотека
«Здоров'я України»

Медичні довідники

ПРОФЕСІЙНО:

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ



Слідкуйте за анонсами про вихід видань
у «Медичній газеті «Здоров'я України»
і на нашому сайті www.health-ua.org



Содержание

Междисциплинарные проблемы

Беременность и гельминтозы

Ю.В. Давыдова 24

Акушерство

Роль антифосфолипидных антител
у патогенеза звичинних викиднів

А.М. Гаврилюк 5

Репродуктология

Чинники фертильності:

значення глюкозаміну у репродуктивних процесах

А.В. Зайченко, Є.М. Коренєва 13

Перинатальная диагностика.

Метод дородового просеивающего обследования КОДА

В.Д. Зукин, А.И. Соловьев, В.В. Веселовский 21

Эндокринология

Современные аспекты лечения сахарного диабета 2-го типа

А.В. Зиллов 47

Антибиотикотерапия

Диагностика и лечение инфекции *Chlamydia trachomatis*

Karl E. Miller 30

Маммология

Витамин D, кальций и рак молочной железы

А.И. Бабик, Е.А. Каледина 40

Сексология

Нарушения сексуальной функции у женщин
с урологическими заболеваниями

А.С. Переверзев 36

Геронтология

Эволюция здоровья: от рождения до старости 54

Дайджест

Необъяснимое бесплодие: лечить или выжидать? 20

Тяжелая врожденная блокада сердца сопровождается

снижением темпов роста плода и новорожденного 52

Записная книжка

Анонс мероприятий 46

Юридическая консультация

С.А. Кубанский 60



Роль антифосфоліпідних антитіл у патогенезі звичних викиднів

А.М. Гаврилук, доцент кафедри клінічної імунології та алергології
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Значний розвиток клінічної імунології, що спостерігається як в усьому світі, так і в Україні за останні два десятиріччя, свідчить про нові можливості для діагностики та лікування імунозалежних хвороб, у тому числі і в репродуктивній сфері. На жаль, на фоні різноманітних екзогенних та ендогенних впливів в акушерсько-гінекологічній практиці також значно зросла кількість імунопатологій. Вашій увазі пропонується огляд літератури, присвячений аналізу впливу антифосфоліпідних антитіл (aPL) на виношування вагітності та можливостям імунокоригуючої терапії в курації таких хворих.

Основні причини викиднів

Викидень — найпоширеніше ускладнення вагітності. Викидні трапляються переважно в I триместрі вагітності у 15% жінок. Більшість із них є спорадичними і згодом не повторюються, однак близько 2-5% пацієнток мають рецидивуючі викидні. Незалежними чинниками викидня є вік матері та успіх попередніх вагітностей [18].

Основні причини викиднів:

- хромосомна патологія в обох партнерів (зміни у 13, 16, 18, 21, 22-й, X та Y хромосомах — 45-71%; балансуєчі робертсонівські транслокації — 3-5%);
- антифосфоліпідний синдром (набутий тромбофілія) та наявність aPL (у жінок із цими антитілами вірогідність загибелі плода сягає 85-90%);
- уроджена тромбофілія (знайдено позитивну кореляцію між фактором V Leiden і звичними викиднями), посилений гемостаз, протромботичний статус. Викидень може статися внаслідок тромбозу матково-плацентарних судин та зумовленої цим загибелі плода;
- ендокринні та метаболічні порушення (звичні викидні пов'язані з наявністю синдрому полікістозних яєчників та його поєднання з іншими ендокринними синдромами — гіперандрогенемією, резистентністю до інсуліну, антитиреоїдним імунітетом);
- інфекційні чинники (бактеріальний вагіноз). Сучасна література свідчить, що токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірус, герпес (тобто TORCH-комплекс) та лістеріоз не є безпосередніми причинами викиднів;

- патологія матки (септальна матка; перегородки пов'язані зі збільшенням ризику викидня, оскільки порушують імплантацію);
- ендометріальні причини (запізнілий розвиток ендометрія в преімплантаційному періоді, дефекти лютеїнової фази або зниження ступеня експресії ендометріального білка MUC-1);
- імунні чинники (аутоантитіла, переважно антифосфоліпідні та антинуклеарні, а також антитиреоїдні; зміни клітинного імунітету — підвищення пропорції активованих кілерних клітин; зміна співвідношення лімфоцитів Th1/Th2 і синтезованих ними цитокінів; зниження рівнів інгібуючого чинника лейкоїї та інтерлейкіну [IL] 6-го типу, що сприяють імплантації);
- цервікальна недостатність;
- особливості способу життя (куріння та вживання алкоголю);
- невідомі чинники.

Даний перелік далеко не повний, проте відображає найсучасніші знання причин звичних викиднів [1, 7, 18, 48].

Аутоантитіла в патогенезі звичних викиднів

Аутоімунізація — це спричинений вродженими або набутими дефектами імунної відповіді стан перманентного виникнення циркулюючих аутоантитіл та аутореактивних лімфоцитів, дія яких спрямована проти власних антигенів господаря. Атакуючи плаценту, епітелій кровоносних судин чи тромбоцити, що забезпечують кровопостачання плода, аутоімунні механізми можуть призводити до втрати вагітності. У цих механізмах можуть бути задіяні різні антигенні детермінанти.

Антифосфоліпідні антитіла взаємодіють із клітинами трофобласту, в результаті чого утворюються апоптичні мікрочасточки. Руйнування клітинної мембрани апоптозом обумовлює виокремлення та презентації такого фосфоліпиду, як фосфатидилсерин. До нього також синтезуються антитіла. Однак вони не є патогенними, якщо зв'язують фосфоліпиди прямо. Щоб спричинити патологічні ефекти, вони повинні зв'язати β_2 -глікопротеїн-1 (β_2 -GP-1). Фіксація aPL- β_2 -GP-1 на клітинних мембранах тромбоцитів і васкулярному ендотелії трофобласту призводить до



їхнього пошкодження та/або активації. Активация може бути цитокін-опосередкованою, наприклад IL-3. При цьому відомо, що рівень цитокінів, задіяних в імплантації, при антифосфоліпідному синдромі (АФС) знижений [49].

Антифосфоліпідні антитіла мають такі властивості.

- Сприяють руйнуванню захисту анексином V (потенційний антикоагулянт, що зв'язує фосфоліпіди) оточуючих клітин та трофобласту; цей процес вимагає наявності β_2 -GP-1. Реагуючи з анексином V, антифосфоліпідні антитіла індукують апоптоз в ендотеліальних клітинах.
- Зменшують активацію протеїну C за допомогою тромбомодуліну, інгібують активацію активатора протеїну C та зв'язуються з факторами Va та VIIIa, запобігаючи їхньому лізису за допомогою активованого протеїну C. Антипротромбін та антитіла до антипротеїну Z знаходять у великих кількостях при АФС, однак доказів щодо їхнього впливу на втрату вагітності немає.
- Інгібують вивільнення арахідонової кислоти, яка впливає на продукцію простагліну. Останній інгібує агрегацію тромбоцитів, є вазодилатором і підвищує концентрацію тромбосану, що змінює баланс тромбосан/простагліну.
- Реагують на адгезивні молекули (внутрішньоклітинну адгезивну молекулу-1, судинну клітинну адгезивну молекулу-1 та Р-селектин) між елементами синцитіотрофобласту, які також експресують на своїй поверхні фосфоліпіди і таким чином можуть пошкоджувати трофобласт [9, 44].

Антитиреоїдні антитіла також можуть індукувати втрату вагітності. Викидень може бути спричинений різними механізмами, у тому числі дисфункцією щитоподібної залози, зокрема при тиреоїдиті Хашімото. Значна кількість антитиреоїдних антитіл у жінок з викиднями може впливати на predisпозицію до аутоімунних хвороб швидше, ніж порушення, пов'язані з тиреоїдними гормонами [9].

Даних щодо **генетичних механізмів**, які беруть участь у формуванні АФС чи антитиреоїдних антитіл, не досить. Так, у популяціях чеських та датських жінок (123) зі звичними викиднями виявлено, що HLA-DR3-фенотип асоціювався з формуванням антикардіоліпінових антитіл (aCL). Однак у популяції aCL-позитивних італійських жінок, на відміну від aCL-негативних, було виявлено HLA-DR7 антиген [13]. Антиген HLA-DR локусу DQ асоційований із генетичною схильністю до появи вовчакового антикоагулянту (LAC). HLA-DQB1*0302 (DQ8) алелі, типові для HLA-DR4 гаплотипу, асоційовані з антитілами до β_2 -GP-1, але вони розрізняються в різних етнічних групах. Наприклад, HLA-DPB1-локус може також відповідати за генетичну predisпозицію до виявлення антитіл до β_2 -GP-1 та клінічної маніфестації АФС у пацієнтів із системним

червоним вовчаком (СЧВ), але цей зв'язок недостатньо доведений [32, 40]. У пацієнтів з aCL часто повторюються HLA-DR7 та HLA-DR5. У популяції британців виявили HLA-DQB1*0604/5/6/7/9-DQA1*0102-DRB1*1302 та DQB1*0303-DQA1*0201-DRB1*0701 гаплотипи та їхні компоненти, і була встановлена кореляція із синтезом антитіл до β_2 -GP-1, молекулярні епітопи якого можуть індукувати або реагувати з аутоімунними aPL [21].

Антипротромбінні антитіла (aPT) вперше були ідентифіковані Loeliger 1959 р. у плазмі хворих з активністю LAC. Протромбін у плазмі цих пацієнтів виявився низьким. Протягом наступних 15 років були опубліковані дані про значну кількість пацієнтів із СЧВ, у яких мали місце кровотечі, асоційовані з LAC та набуту гіпопротромбінемією. Гіпопротромбінемію вважали результатом швидкого кліренсу комплексів протромбін-aPT з циркуляції. Але aPT-антитіла виявляли і у пацієнтів з LAC без гіпопротромбінемії. У 90-х роках було доведено, що дія aPT спрямована все ж таки на такі білки плазми, як фосфоліпіди (схема 1).

Схема 1. Антигени-мішені для антифосфоліпідних антитіл [16, 35, 52, 56]

- кардіоліпін;
- β_2 -GP-1;
- протромбін;
- протеїн C;
- протеїн S;
- окислені ліпопротеїни;
- анексин V;
- тромбомодулін;
- кініногени високої та низької молекулярної маси (HMWK);
- фактор XII;
- компоненти комплементу P і C4B;
- тканинносPECIFIC активатор плазміногену;
- фактор VII/VIIa;
- ендотеліальний протеїн C-рецептора;
- мітохондріальний антиген M5.

Роль aPT у патогенезі тромбозів та звичних викиднів надалі невідома. Вони збільшують утворення тромбіну як на поверхні ендотеліальних клітин, так і в рідинних системах. Можливо, що ці антитіла знижують функціональну активність протеїнів (антигенів-мішеней для aPL), тобто впливають на про- та антикоагуляційний баланс, і в такий спосіб визначають ризик тромбозів у aPT-позитивних пацієнтів. Однак ризик тромбозів у пацієнтів із LAC може бути обумовлений іншими чинниками (фактор V Leiden, мутація протромбінового гена,



гіпергомоцистеїнемія, підвищений рівень протромбіну у плазмі, фактор VIII, фактор Вілленбранда, знижена плазматична активність протеїнів C і S) [16].

Вовчаковий антикоагулянт (LAC) як термін був введений Feinstein та Rapaport 1972 р. і визначений як інгібітор коагуляції, котрий послаблює активацію протромбіну протромбіназою. Вперше його було виявлено у плазмі хворих із СЧВ. Пізніше LAC також встановили у багатьох пацієнтів без СЧВ та у здорових осіб. LAC — це аутоантитіла, що *in vitro* інгібують залежні від фосфоліпідів реакції коагуляції за відсутності специфічної інгібіції фактора коагуляції. У LAC-феномені задіяні два білки — β_2 -GP-1 та протромбін [54]. Цей феномен залежить від присутності аутоантитіл імуноглобуліну (Ig) типу G, Ig A-фенотипів, спрямованих або проти β_2 -GP-1, або проти протромбіну, або проти них обох. Їхню тромбоемболічну дію до кінця не вивчено; можливо, ці антитіла впливають на фосфоліпід-залежний антикоагуляційний шлях. Навпаки, β_2 -GP-1 (або анексин V, інший гіпотетичний аутоантиген для LAC) може посилювати антикоагуляційний ефект *in vivo*, тоді як антитіла до β_2 -GP-1 (чи анексину V) можуть його послаблювати [42].

Фосфоліпіди та β_2 -глікопротеїн-1

Фосфоліпіди — це клас полярних ліпідних компонентів клітинної мембрани. Фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, фосфорна кислота та кардіоліпін негативно заряджені, між тим як фосфатидилхолін є нейтральним, а фосфатидилетаноламін — диполярним іоном. Кардіоліпін — аніонний фосфоліпід, історично відомий як антиген для виявлення сифілісу. Він був актуальним як частина антигенної композиції разом із лецитином та холестеролом, що використовувалася Референс-лабораторією венеричних хвороб (Venereal Disease Research Laboratory, VDRL).

Фосфоліпіди відповідають тільки за збереження структури мембрани, але можуть також модифікувати функції білків, що знаходяться на клітинній поверхні. Це відіграє важливу роль у каскаді згортання крові. Їхня присутність має вирішальне значення у внутрішніх, зовнішніх та загальних шляхах коагуляції. Фосфоліпіди необхідні для активації факторів IX та X (зовнішній шлях), фактора X (внутрішній шлях) та для перетворення протромбіну у тромбін (загальний шлях). Однак прямих доказів щодо патофізіологічної ролі aPL недостатньо, гіпотетично вважається, що аутоантитіла до фосфоліпідів зв'язуючих протеїнів прямо призводять до тромботичного діатезу через вплив на реакції гемостазу, які відбуваються на аніонній фосфоліпідній мембрані *in vivo* (схема 2) [21, 23].

Схема 2. Специфічність антифосфоліпідних антитіл

- Реагін.
- Антитіла до аніонних фосфоліпідів:
 - кардіоліпін;
 - фосфатидилсерин;
 - фосфорна кислота;
 - фосфатидилінозитол.
- Антитіла до нейтральних фосфоліпідів:
 - фосфатидилхолін.
- Антитіла до біполярних фосфоліпідів:
 - фосфатидилетаноламін.
- Антитіла до фосфоліпідів зв'язуючих білків:
 - β_2 -GP-1;
 - протромбін;
 - анексин V;
 - протеїн C;
 - протеїн S;
 - низько- і високомолекулярний кініноген;
 - інші.

Білок β_2 -глікопротеїн-1 має молекулярну масу 50 кДа, є одноланцюговим поліпептидом і циркулює у плазмі крові в концентрації близько 200 мкг/мл. Набір послідовностей амінокислот в людському β_2 -GP-1 було виявлено за допомогою ДНК-клонування з використанням клітинної лінії гепатоми людини — лінії Нер G2. Білок складається з 326 амінокислот та 5 гомологічних доменів. Перші 4 домени мають у своєму складі 60 амінокислот із високостабільними проліном, цистином та триптофаном. П'ятий домен відрізняється карбоксильним кінцем — має 82 амінокислоти та 3 дисульфідні мостики. Фізіологічні функції β_2 -GP-1 стають дедалі яснішими. *In vitro* він зв'язує негативно заряджені молекули, такі як фосфоліпіди (кардіоліпін, фосфатидилсерин), гепарин та деякі ліпопротеїни, а також прикріплюється до клітинних мембран активованих тромбоцитів та ендотеліальних клітин. Більш імовірно, що β_2 -GP-1 залучений до процесу елімінації апоптичних клітин фосфатидилсерин зв'язуючим механізмом і впливає на протеїн C- та протеїн S-антикоагуляційні шляхи. β_2 -GP-1 також впливає на метаболізм ліпопротеїнів за допомогою промоції виведення окислених продуктів, таких як окислені ліпопротеїни низької щільності (oxLDL) [22].

Вільний, або мономерний β_2 -GP-1 має відносно низький афінитет до негативно заряджених фосфоліпідів. Анти- β_2 -GP-1 антитіла можуть перехресно збільшувати утворення комплексів β_2 -GP-1/фосфоліпід, підвищуючи афінитет у 100 разів.

А чи може мати місце перехресна активація протромботичних механізмів?



Пропонується наступна модель високої активації тромбоцитів анти- β_2 -GP-1-антитілами. Анти- β_2 -GP-1-антитіла зв'язують дві молекули β_2 -GP-1, що викликає конформаційні зміни. Ця інтеракція підвищує афінитет димерного β_2 -GP-1 до поверхневих фосфоліпідів клітини і білок-зв'язуючих ділянок. β_2 -GP-1 може взаємодіяти з клітинним поверхневим рецептором до LDL, аполіпопротеїн Е-рецептором 2 (apoER2). Це зумовлює фосфорилювання apoER2, що супроводжується фосфорилюванням p38 MAP-кінази та синтезом тромбосану A_2 , що може зрушити гемостатичний баланс у протромботичний бік, збільшуючи ризик виникнення тромбозів та атеросклерозу у пацієнтів із циркулюючими анти- β_2 -GP-1-антитілами [14, 29, 30].

β_2 -GP-1 може взаємодіяти з іншими ліпідними молекулами з формуванням потенційного патогенного комплексу. Окислена модифікація LDL відіграє центральну роль в атерогенезі. Доведено, що β_2 -GP-1 зв'язує oxLDL, а не нативні LDL, ініціюючи формування дисоціабельного електростатичного комплексу, внаслідок чого утворюється більш стабільний комплекс із ковалентними зв'язками [31]. Як доповнення до цього, перекисне окислення ліпідів (окисативний стрес) є спільним і для СЧВ, і для АФС; і в таких пацієнтів виявлено «стабільні» циркулюючі комплекси β_2 -GP-1/oxLDL. Оскільки oxLDL є високо прозапальними, нестабільними і коротко живучими у циркуляції, ми висуваємо гіпотезу, що β_2 -GP-1, зв'язуючи їх, нейтралізує і сприяє їхньому виведенню. Хронічний «окисативний стрес» може перемогти цей фізіологічний механізм і стати проатерогенним. Ми показали, що oxLDL та β_2 -GP-1/oxLDL-комплекси є високоімуногенними, вони виявлені у хворих на СЧВ, системну склеродермію та АФС. Переважання рівня Ig G анти- β_2 -GP-1/oxLDL-антитіл було у 92% пацієнтів із тотальним (артеріальним + венозним) тромбозом при АФС; у 89% — при артеріальному тромбозі і у 77% — при венозному тромбозі [27]. Доведено, що oxLDL, антитіла проти oxLDL та антианексинові антитіла A5 асоційовані з клінічними проявами раннього АФС. Антианексинові антитіла A5 ізотипу Ig G асоційовані зі звичними викиднями, а анти-oxLDL-антитіла — з артеріальними тромбозами, такими як міокардіальні інфаркти при ранньому АФС [2, 39].

Антифосфоліпідний синдром

Що таке АФС? Вважається, що ця хвороба має мультифакторну етіологію, тобто її розвиток залежить від генетичних чинників та чинників навколишнього середовища. До них належать також Т-клітиннозалежне запалення у тканинах і аутоантитіла [60].

АФС також характеризується широким спектром тромботичних подій і продукцією надзвичайно різноманітної групи антитіл. Ці аутоантитіла зв'язують

фосфоліпідів за наявності або відсутності кофакторів, особливо β_2 -GP-1, до якого також утворюються аутоантитіла [4, 24].

aPL належать до сімейства Ig G, Ig M, Ig A або комбінують ці ізотипи. У клінічній практиці обидва Ig G і M-aCL та LAC становлять стабільний та стандартизований тест для діагностики АФС [17, 21].

Доведено, що звичні викидні трапляються у жінок із наявними «загальними» aPL-aCL, антитілами проти фосфатидилсерину (aPS) та у присутності або відсутності LAC [51].

Взагалі вважається, що клінічно важливі aPL мають афінитет до фосфоліпідів, а особливо — до β_2 -GP-1. Серед aPL найбільше досліджено aCL та LAC. Доведено, що на втрату вагітності дуже впливають aCL за відсутності LAC [34]. Якщо у пацієток виявляються інші аутоантитіла — наприклад антиядерні (ANA) та антитіла до двоспінальної ДНК (dsDNA), — вони є негативними предикторами збереження вагітності. Це відображено в гіпотезі Gleicher and el-Roeiy (1988) — у пацієток із підвищеною схильністю до викиднів виявлено ряд аутоантитіл, що свідчить про широко розповсюджену імунну відповідь у таких осіб. Можливо, наявність aCL за відсутності LAC, але у присутності інших аутоантитіл може бути маркером тенденції до аутореактивності даного організму, а це є поганим прогнозом для вагітності. Щодо класу прогностично небезпечних aCL, думки дослідників розходяться. Одні вважають негативною для вагітності наявність aCL класу Ig M [34], а інші — Ig G [28]. Існують дані, що викидні можуть відбуватися у жінок з негативним рівнем aCL, але з позитивним показником aPS [58].

Синтез патогенних aPL може бути зумовлений екзогенними антигенами. Інфекції можуть бути одним із механізмів, що посилює ризик розвитку АФС. У деяких моделях на мишах імунізація *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* або правцевим токсином обумовлювала синтез антитіл проти β_2 -GP-1. Введення цих антитіл вагітній миші спричиняло АФС, включаючи тромбоцитопенію, подовження тромбoplastичного часу та підвищення ризику втрати плода. Інфікування ВІЛ, вірусними гепатитами типів А, В, С, вірусом Епштейна-Барр та парвовірусом В-19 також асоційоване з утворенням aCL-антитіл, більшість з яких є кофактор-незалежними, тобто β_2 -GP-1-незалежними. Спосіб, за допомогою якого інфекції впливають на β_2 -GP-1-антитіла, може ґрунтуватися на молекулярній мімікрії [9, 25]. В-лімфоцити пам'яті «зіштовхуються» не тільки з вірусом Епштейна-Барр, але і з іншими мікроорганізмами. Їхні антигенні епітопи можуть «мімікувати» β_2 -GP-1. Це, у свою чергу, стимулює аутоімунний процес, тобто інфекції можуть викликати синтез aPL [6]. Надзвичайно відповідальною є диференційна діагностика між пацієнтами з АФС та особами, які мають aPL при захворюваннях інфекційної етіології. Також aPL з'являються при малярії, краснусі,



інфекційному паротиті, ВІЛ, бактеріальному сепсисі, туберкульозі, тифі, інфекціях, зумовлених *Mycoplasma pneumoniae*, *Varicella zoster*, та бореліозі. Неспецифічно ці антитіла можуть виявлятися у хворих, які лікувалися ферітоїном, гідралазином, прокаїнамідом, гуїнідином чи стрептоміцином, а також деякими контрацептивними гормональними препаратами [61].

АФС діагностується, якщо виявляються LAC та/або позитивні β_2 -GP-1-залежні aCL. aCL або aPL можуть порушувати процеси імплантації, плацентації та ранній розвиток ембріона. Згідно із критеріями Sapporo, позитивні результати на aPL необхідно отримати як мінімум двічі. Таким пацієнткам пропонується лікування низькими дозами аспірину та гепаринова терапія. За такою вагітністю потрібно наглядати. Ультрасонографію слід проводити два рази на тиждень протягом вагітності. Якщо діагностовано викидень, необхідно провести розширений кюретаж та каріотипування абортного матеріалу [5, 10, 19, 45, 52].

Патогенетичні механізми опосередкованої антифосфоліпідними антитілами втрати вагітності

Тромбози

Прокоагулятивний стан aPL індукують завдяки наступним процесам:

- Ig G-фракція у позитивних на LAC пацієнтів суттєво підвищує синтез тромбоксану в порівнянні з нормальним Ig G;
- aPL здатні заміщувати анексин V (антикоагулятивний білок) на клітинах трофобласту та ендотелію і тим самим активувати каскад коагуляції. Окрім того, змінюючи експресію аніонних ліпідів на мембранах, вони індукують апоптоз ендотеліальних клітин пупкових вен.

Подібний до АФС механізм описаний при спадковій тромбофілії, пов'язаній із фактором V Leiden та різних типах гіпергомоцистемії.

Дефекти плацентації

aPL можуть пошкоджувати трофобласт механізмами, незалежними від тромбозів, впливаючи на його диференціювання та дозрівання. Зв'язуючись із клітинами трофобласту, вони викликають пряме пошкодження клітин, апоптоз, інгібіцію проліферації та формування синцитію, зменшують синтез хоріонічного гонадотропіну, спричиняють дефектну плацентацію. Анти- β_2 -GP-1-антитіла суттєво інгібують синтез клітинами трофобласту хоріонічного гонадотропіну, індукованого гонадотропними релізінг-гормонами, та призводять до пертурбації в мембранах, передаючи сигнали в середину клітини (через РНК). Це також є причиною дефективної плацентації.

Місцеве запалення

Оскільки нормальна вагітність забезпечується рівновагою між про- та антизапальними медіаторами, гостре запалення є вкрай небезпечним. Антифосфоліпідні

антитіла зумовлюють його, проникаючи в децидуальну оболонку матки і спричиняючи міграцію нейтрофілів, швидке підвищення синтезу туморнекротизуючого фактора α (TNF- α) та утворення C5a компонента комплементу [3, 33, 62].

В-клітинно-індукована аутоімунізація

Останніми роками обговорюється роль В-лімфоцитів у розвитку АФС [5, 26, 55]. Існує думка, що активізаційний процес опосередковується імуноглобуліновими рецепторами на поверхнях В-клітин. Ранні концепції активації були сфокусовані на здатності В-лімфоцитів продукувати аутоантитіла, але сьогодні доведено, що В-лімфоцити мають ще й інші функції (координація міграції Т-лімфоцитів [диференціація Т-хелперів 2-го порядку], продукція специфічних цитокінів [IL-4, γ -інтерферон] та вплив на дендритні клітини [регуляція продукції ними IL-10]), частина з яких також призводить до аутоімунізації. Завдяки цьому АФС також можна вважати моделлю В-клітинно-індукованої аутоімунізації [60].

В-лімфоцити, що експресують CD5, задіяні в розвитку АФС. Трансмембранний глікопротеїн CD5, експресований на нечисленній популяції циркулюючих В-лімфоцитів, які отримали назву В1, у порівнянні з типовими В2-клітинами. Рівень месенджерної РНК цієї молекули був нижчим у В-лімфоцитах у порівнянні з Т-лімфоцитами. У межах В1-популяції розрізняють В1а та В1b клітини. В1b мають на своїй поверхні CD5, але нічим іншим не відрізняються від В1а. Велика кількість клітин В1а виявлена у пацієнтів з ревматоїдним артритом, СЧВ та первинним синдромом Шегрена; також спостерігалася їхня кореляція з рівнями Ig М антифосфоліпідних антитіл [38, 57].

Лабораторна діагностика антифосфоліпідного синдрому

Діагностику АФС проводять пацієнтам із тромбозами або жінкам зі звичними викиднями. Першопричиною пошуку aCL має слугувати результат коагуляційного тесту.

Лабораторні критерії АФС:

- LAC;
- aCL;
- антитіла проти β_2 -GP-1 (анти- β_2 -GP-1) ізотипів Ig G та/або Ig M.

До того ж наявність LAC не є обов'язковою, для підтвердження діагнозу необхідне підвищення рівня aCL та антитіл проти β_2 -GP-1.

Важливим є поділ пацієнтів з АФС на такі категорії:

- I — наявність більше одного лабораторного критерію;
- IIa — наявні тільки LAC;
- IIb — визначаються лише aCL;
- IIc — виявляються тільки анти- β_2 -GP-1.

Інтерпретація профілю aPL:

1. Позитивний LAC, негативні aCL, негативні анти- β_2 -GP-1 — низький ризик тромбозів.



2. Негативний LAC, позитивні aCL, негативні анти- β_2 -GP-1 — можливість розвитку СЧВ або іншої аутоімунної хвороби як чинників ризику венозних чи артеріальних тромбозів. aCL як такі не є чинником утворення тромбозів.

3. Негативний LAC, негативні aCL, позитивні анти- β_2 -GP-1 — асоціація з тромбозами тільки у деяких пацієнтів.

4. Негативний LAC, позитивні aCL, позитивні анти- β_2 -GP-1 (особливо наявність ізотипів Ig G даних анти-тіл) можуть свідчити про наявність інфекційних антигенів чи аутоімунної хвороби. Загалом із тромбозами пов'язані aCL профілю Ig G, особливо у випадку замерлої вагітності.

5. Позитивний LAC, позитивні aCL, позитивні анти- β_2 -GP-1 — підвищений ризик тромбозів і пов'язаних з ними ускладнень.

До опосередкованих лабораторних критеріїв АФС при спонтанних викиднях відносяться:

- скорочення активного тромбопластинового часу;
- скорочення активності фактора XII;
- підвищення активності NK-клітин;
- активація системи комплементу та підвищення рівнів C3 та C4;
- переважання активності Th1 над Th2;
- результати бактеріологічного посіву, що свідчить про бактеріальний вагіноз.

Зазначений комплекс лабораторних досліджень можна рекомендувати як найоптимальніший [4, 41, 47, 53].

Лабораторне визначення антитромбінових антитіл при АФС має клінічне значення. Антитіла проти фосфатидилсерин-протромбінового комплексу (aPS/PT) є у більшій мірі асоційованими з клінічними проявами АФС та наявністю LAC, ніж загальні антитромбінові антитіла. Антитіла до інших фосфоліпідів, таких як фосфатидилсерин, фосфатидилетаноламін, фосфатидилхолін, фосфатидилгліцерол, фосфатидилінозитол, можуть також бути причетними до непліддя [10, 52].

Лікування антифосфоліпідного синдрому у вагітних

На основі механізмів дії aPL сформовано такі два напрямки лікування.

Гальмування синтезу антитіл за допомогою глюкокортикостероїдів та довенно введених імуноглобулінів

Застосовують два протоколи лікування — ацетилсаліцилову кислоту (АСК) + глюкокортикостероїди та АСК + гепарин. Ефективність лікування становить 75%. У разі застосування глюкокортикостероїдів відмічається більше ускладнень (діабет, гіпертензія, передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи).

У жінок із кількома викиднями в анамнезі, а також у вагітних із тромбоцитопенією, окрім АСК та гепарину, застосовують довенні імуноглобуліни — зазвичай вводять 0,4 г/кг протягом 5 днів на місяць.

Оскільки викидень часто трапляється в результаті патологічної імунної або запальної відповіді, застосування внутрішньовенних імуноглобулінів (IVIg) впливає на:

- цитокіни (IVIg інгібують синтез прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-3, IL-6, TNF- α та перешкоджають їхньому проникненню до плода через плаценту);
- NK-клітини (IVIg пригнічують їхню кілерну активність);
- розвиток прееклампсії (IVIg діють як антикоагулянти);
- антитіла (IVIg нейтралізують патогенні аутоантитіла, блокують зв'язування антитіл із рецепторами на макрофагах, інгібують синтез антитіл);
- Т- та В-лімфоцити (IVIg модулюють їхні ефекторні функції, підвищують кількість супресорних Т-лімфоцитів);
- віруси та бактерії, що провокують розвиток АФС (IVIg властива протівірусна та антибактеріальна активність);
- комплемент (IVIg інгібують систему комплементу).

Разом із тим можливі ускладнення лікування імуноглобулінами — алергічні та судинні реакції. Також слід зазначити, що лікування IVIg досить дорого коштує. У клінічних дослідженнях, де використовували АСК, IVIg та плацебо, позитивного результату досягнуто у 86% жінок із загрозою викидня у порівнянні з нелікованими. Ураховуючи всі позитивні ефекти IVIg, його можна рекомендувати жінкам зі звичними викиднями імунної етіології [8, 43, 50].

Застосування антикоагуляційних ліків (АСК, гепарину) для попередження тромбозів у судинах плаценти

Потенційний ризик лікування вагітних АСК — вроджені вади та кровотечі у новонароджених і вагітних. Малі дози АСК (< 150 мг/доб) у порівнянні з високими (> 1500 мг/доб) є безпечнішими. Низькофракціонований гепарин рекомендують: для лікування у дозі 0,5-1 Од/мл, для профілактики — 0,2-0,4 Од/мл.

У терапії вагітних з АФС і тромбозами глибоких вен чи аорти застосовують такі препарати: еноксіпарин 1 мг/кг або 30-80 мг двічі на день; надпропарин 0,4 мл двічі на день; дельтапарин 5000 Од двічі на день. Лікування слід розпочати з моменту діагностики вагітності і не пізніше ніж на 7-му тижні вагітності [11, 15, 20, 43].

Висновки

1. Аутоімунні хвороби можуть впливати на репродуктивну функцію жінок, вагітність також може спровокувати маніфестацію аутоімунної хвороби. При цьому стверджувати однозначно, що є первинним, а що вторинним, складно.

2. Наявність антикардіоліпінних антитіл не обов'язково корелює з жіночим непліддям чи з викиднями, і лікування в цьому випадку не показове. Спонтанні викидні не завжди є результатом аутоімунного ефекту,



однак в їхньому патогенезі може бути задіяна патологія термінальних спіральних артерій як основного ускладнення наявності антикардіоліпінових антитіл.

3. Для прогнозування репродуктивних перспектив у жінок з аутоімунними хворобами потрібна інтеграція лабораторних та клінічних даних, тобто створення мультидисциплінарного комплексу — алгоритму необхідних обстежень [12, 36, 37, 46].

Література

1. Balasch J. Antiphospholipid antibodies: a major advance in the management of recurrent abortion. *Autoimmunity Reviews* 2004; 3: 228-233.
2. Becarevic M., Singh S., Majkic-Singh N. Oxidized LDL, anti-oxidized LDL and anti-annexin A5 in primary antiphospholipid syndrome. *Clin. Lab.* 2008; 54: 97-101.
3. Bellver J., Soares S.R., Alvares C. et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Human Reproduction* 2008; 23: 278-284.
4. Bertolaccini M.L., Khamashta M.A. Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006; 15: 172-178.
5. Bick R.L. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2008; 22: 107-20.
6. Blank M., Asheron R.A., Cervera R. Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome infectious origin. *Journal Clin. Immunol.* 2004; 24: 12-23.
7. Carbonne B., Lejeune V. Treatment of recurrent spontaneous abortion associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Gynecologie Obstetrique and Fertilité* 2003; 31: 789-793.
8. Carp H.J.A., Sapir T., Shoenfeld Y. Intravenous Immunoglobulin and Recurrent Pregnancy Loss. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2005; 29: 327-332.
9. Carp H.J.A. Autoantibodies and pregnancy loss / Autoantibodies. Y. Shoenfeld, E. Gershwin, P.L. Meloni (eds). — Elsevier. 2007. — P. 809-814.
10. Carp H.J., Shoenfeld Y. Anti-phospholipid antibodies and infertility. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007; 32: 159-161.
11. Cervera R., Balasch J. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome / *Lupus* 2004; 13: 683-687.
12. Cervera B., Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Hum. Reprod. Update* 2008; 14: 359-366.
13. Christiansen O.B., Ulcova-Gallowa Z., Mohapeloa H., Krauz V. Studies on association between human leukocyte antigen (HLA) class II alleles and antiphospholipid antibodies in Danish and Czech women with recurrent miscarriages // *Hum. Reprod.* 1998. — Vol. 13. — № 6. — P. 3326-3331.
14. De Groot P.G., Dersken R.H.W.M. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 3. — № 7. — P. 1854-1860.
15. Gall M., Barbui T. Antiphospholipid syndrome: definition and treatment. *Seman. Thromb. Hemost.* 2003; 29: 195-204.
16. Galli M. Phospholipid autoantibodies (non-anticardiolipin) — anti-prothrombin antibodies // Autoantibodies. Y. Shoenfeld, E. Gershwin, P.L. Meloni (eds). — Elsevier. 2007. — P. 747-753.
17. Harris E.N., Gharavi A.E., Boey M.L. Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus // *Lancet*. 1983. — № 4. — P. 1211-1214.
18. Horne A.W., Alexander C.I. Recurrent miscarriage. *Journal Fam. Plann. Reprod. Health Care* 2005; 31: 103-107.
19. James A.H., Brancazio L.R., Price T. Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2008; 63: 49-57.
20. Jerzak M., Rechberger T., Baranowski W., Semczuk M. Immunotherapy as an effective treatment of recurrent spontaneous abortion—own experience. *Ginecol. Pol.* 2003; 74: 1107-1111.
21. Khamashta M.A., Bertolaccini M.L. Anticardiolipin antibodies / Autoantibodies. Y. Shoenfeld, E. Gershwin, P.L. Meloni (eds). — Elsevier. 2007. — P. 741-745.
22. Kobayashi K., Kishi M., Atsumi T. et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with β_2 -glycoprotein 1: implication as an atherogenic autoantigen // *J. Lipid Res.* 2003. — Vol. 44. — № 6. — P. 716-726.
23. Levine S.R., Brey R.L., Tilley B.C. et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events inpatients with ischemic stroke // *JAMA*. 2004. — Vol. 291. — № 5. — P. 576-584.
24. Li Z., Krilis S.A. Anti-beta (2)-glycoprotein I antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2003; 2: 229-234.
25. Lieby P., Soley A., Knapp A.M. et al. Memory B cells producing somatically mutated antiphospholipid antibodies are present in healthy individuals. *Blood*. 2003; 102: 2459-2465.
26. Lipsky P.E. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat. Immunol.* 2001; 2: 764-766.
27. Lopez L.R., Simpson D.F., Hurley B.L., Matsuura E. OxLDL / β_2 GPI complexes and autoantibodies in systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and antiphospholipid syndrome. Pathogenic implications for vascular involvement // *Ann. NY. Acad. Sci.* 2005. — Vol. 1051. — P. 313-322.
28. Lynch A., Marlar R., Murphy J. et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1994; 120: 470-475.
29. Matsuura E., Dier K.J., Lopez L.R. β_2 -glycoprotein I autoantibodies / Autoantibodies. Y. Shoenfeld, E. Gershwin, P.L. Meloni (eds). — Elsevier. 2007. — P. 687-693.
30. Matsuura E., Igarashi Y., Yasuda T., Triplett D.A., Koike T. Anticardiolipin antibodies recognize β_2 -glycoprotein-1 structure altered by interacting with an oxygen-modified solid-phase surface // *J. Exp. Med.* 1994. — Vol. 179. — № 6. — P. 457-462.
31. Matsuura E., Lopez L.R. Are oxidized LDL / β_2 -glycoprotein-1 complexes pathogenic antigens in autoimmune-mediated atherosclerosis? // *Clin. Dev. Immunol.* 2004. — Vol. 11. — № 1. — P. 103-111.
32. McInyre J.A., Wagenknecht D.R., Faulk W.P. Antiphospholipid antibodies: Discovery, definitions, detection and disease // *Progr. Lip. Res.* 2003. — Vol. 42. — № 1. — P. 176-237.



33. Meroni P.L., Gerosa M., Raschi E. et al. Updating on the Pathogenic Mechanisms 5 of the Antiphospholipid Antibodies-Associated Pregnancy Loss. *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.* 2008; 34: 332-337.
34. Nielsen H.S., Christiansen O.B. Prognostic impact of anti-cardiolipin antibodies in women with recurrent miscarriage negative for the lupus anticoagulant. *Human Reproduction.* 2005; 20: 1720-1728.
35. Oliver-Minarro D., Sanches-Ramon S., Rodrigues-Mahou M. et al. Isolated type 5 antimitochondrial autoantibodies are associated with a history of thrombocytopenia and fetal loss. *Fertility and Sterility.* 2007; 87: 17-18.
36. Opatrný I., David M., Kahn S.R. et al. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 2214-2221.
37. Ornov A., Chen L., Silver R.M., Miller R.K. Maternal autoimmune diseases and immunologically induced embryonic and fetoplacental damage. *Birth Defects Res. Clin. Mol. Teratol.* 2004; 70: 371-381.
38. Paglieroni T.G., Waed J., Holland P.V. Changes in blood CD5 (B1a) B-cell populations and autoantibodies following blood transfusion. *Transfusion.* 1995; 35: 189-198.
39. Peluso G., Morrone G. Antiphospholipid antibodies and recurrent abortions: possible pathogenetic role of annexin A5 investigated by confocal microscopy. *Minerva Ginecol.* 2007; 59: 223-229.
40. Pengo V., Ruffati A. Lupus anticoagulant testing / Autoantibodies. Y. Shoenfeld, E. Gershwin, P.L. Meloni (eds). — Elsevier. 2007. — P. 733-739.
41. Pengo V., Ruffati A. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Reumatismo.* 2007; 59: 187-191.
42. Pengo V., Ruffati A. Lupus anticoagulant testing. Autoantibodies. Y. Shoenfeld, E. Gershwin, P.L. Meloni (eds). — 2007: 733-739.
43. Perrocone R., De Carolis C., Kroegler B. et al. Intravenous immunoglobulins therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology (oxford)* 2008; 47: 646-651.
44. Pierangeli S.S., Espinola R.G., Liu X., Harris E.N. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular celladhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin // *Circ. Res.* 2001. — Vol. 88. — № 5. — P. 245-250.
45. Pierangeli S.S., Harris E.N. A quarter of a century in cardiolipin antibody testing and attempted standardization has led to here, which is. *Semin. Thromb. Hemost.* 2008; 34: 313-328.
46. Rote N.S., Stetzer B.P. Autoimmune disease as a cause of reproductive failure. *Clin. Lab. Med.* 2-3; 23: 265-293.
47. Sasaki S., Murase T., Yamamoto T. Changes of complement in recurrent abortion and pregnancy loss with antuphospholipid antibody positive. *Nihon Rinsho Meneki Gakai Kaishi* 2006; 29: 372-377.
48. Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD000112.
49. Shoenfeld Y., Sherer Y., Fishman P. Interleukin-3 and pregnancy loss in antiphospholipid syndrome // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1998. — Vol. 107. — № 4. — P. 19-22.
50. Skrzypczak J. Leczenie zespołu antyfosfolipidowego w ciąży. *Polskie archiwum medycyny wewnetrznej.* 2007; 117: 50-54.
51. Sugi T., McIntyre J.A. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population (letters to the Editor). *Human Reproduction.* 2003; 18: 1553-1558.
52. Sugiura-Ogasawara M. Phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies are not useful markers for high-risk women with recurrent miscarriages. *Fertility and Sterility.* 2004; 82: 1440-1442.
53. Sugiura-Ogasawara M., Nozawa K., Hattori T. et al. Complement as a predictor of further miscarriage in couples with recurrent miscarriages. *Human Reproduction.* 2006; 21: 2711-2714.
54. Thiagarajan P., Shapiro S.S. Lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies // *Hematology / Oncology Clinics of North America.* 1998. — Vol. 12. — № 6. — P. 1167-1192.
55. Tuscano J.M., Harris G.S., Tedder T.F. B lymphocytes contribute to autoimmune disease pathogenesis: current trends and clinical implications. *Autoimmun. Rev.* 2003; 2: 101-108.
56. Ulcova-Gallova Z., Turek J., Bibkova K. et al. Serum antibodies against annexin V and other phospholipids in women with fertility failure. *Ceska Gynekol.* 2006; 71: 200-203.
57. Velasquillo M.C., Alocer-Varela J., Alarcon-Segovia D. et al. Some patients with primary antiphospholipid syndrome have increased circulating CD5+ B cells that correlate with levels of Ig M antiphospholipid antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1991; 9: 501-505.
58. Velayuthaprabhu S., Archunan G. Evaluation of anticardiolipin antibodies in women with recurrent abortion. *Indian journal med. Sci.* 2005; 59: 347-352.
59. Youinou P., Lydyard P.M., Mageed R.A. B cells underpin lupus immunopathology. *Lupus.* 2002; 11: 1-3.
60. Youinou P., Renaudineau Y. The antiphospholipid syndrome as a model for B cell-induced autoimmune diseases. *Thrombosis Research.* 2004; 114: 363-369.
61. Zabek J. Przeciwciała antyfosfolipidowe I antykofaktorowe — immunochemia, patomechanizmy, metody oznaczania. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2005; 151: 60-65.
62. Zammiti W., Mtiraoui N., Kallel Ch. et al. A case-control study on the association of idiopathic recurrent pregnancy loss with autoantibodies against β_2 -glycoprotein I and annexin V. *Reproduction.* 2006; 131: 817-822.



Чинники фертильності: значення глюкозаміну у репродуктивних процесах

А.В. Зайченко, к.м.н., доцент кафедри фармакології

Національного фармацевтичного університету України

Є.М. Коренєва, к.б.н., старший науковий співробітник лабораторії репродуктивної ендокринології

Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України

Демографічні показники в Україні, незважаючи на досягнення вітчизняної медицини, фармакології та репродуктології, залишаються невтішними. Характерним є зниження темпів приросту народонаселення, необхідного для його відтворення [1]. Отже, пошук чинників, що можуть позитивно впливати на фертильність людини, є вельми важливим.

Відчутний негативний вплив на проблему репродуктивних втрат має безпліддя. Існуючі лікарські засоби терапії неплідності (андрогени, естрогени, естроген-гестагени, гестагени, антиестрогени чи антиандрогени, гонадотропіни, рилізінг-гормони, агоністи і антагоністи рилізінг-гормонів) здебільшого мають гормональну природу. При цьому гормональні препарати не завжди ефективні, а їхнє застосування може супроводжуватись ускладненнями [2-6].

Перелік засобів для корекції інфертильних станів негормонального походження вкрай обмежений. Наприклад, як допоміжні засоби лікування неплідності застосовують вітаміни, амінокислоти, простагландини, деякі фіто- та органопрепарати. Останнім часом з метою регуляції репродуктивних функцій здійснюють трансплантацію кріоконсервованих тканин плаценти як джерела біологічно активних речовин, проте при цьому виникають труднощі дозування, алергічні ускладнення тощо [7-10].

У нашій країні сьогодні практично відсутні лікарські засоби нестероїдної природи для лікування патоспермій. Не набагато більшим є арсенал негормональних засобів і для лікування жіночої гіпофертильності.

Разом із тим останніми роками в науковій літературі чимало уваги приділяється значенню вуглеводів у процесах життєдіяльності організму. Деякі автори навіть виділяють глікобіологію як окрему галузь знань. Предметом дослідження глікобіології є залежні від вуглеводів процеси, що відбуваються у клітині. Точне визначення ролі та будови вуглеводних ланцюгів у глікопротеїдах для медицини має істотне значення, оскільки є основою для розробки принципово нових лікарських препаратів: тканинних активаторів, імуномодуляторів, антивірусних лікарських засобів, препаратів для терапії аутоімунних та онкологічних захворювань. При деяких дисфункціях можливою мішенню можуть стати відповідні рецептори

моносахаридів (фукози, манози або N-ацетилглюкозаміну) [11, 12]. Серед природних гексозамінів перспективною сполукою є аміноцукор D-глюкозамін.

У сучасній медичній практиці глюкозамін використовується виключно як хондропротектор, у вигляді двох солей – гідрохлориду та сульфату – в пероральних лікарських формах. Серед усіх відомих похідних глюкозаміну для субстанції глюкозаміну гідрохлориду (рисунок) характерні найбільша чистота солі (> 99%), висока стабільність та найвища біодоступність (83%) [13].

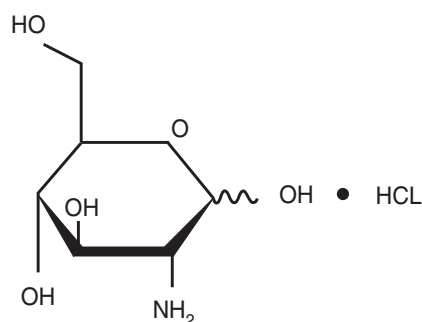


Рисунок. Структурна формула глюкозаміну гідрохлориду

На теперішній час в Україні зареєстровано два монопрепарати та понад десять комбінованих лікарських засобів, що містять глюкозамін.

Глюкозаміну гідрохлорид одержують при переробці панцирів морських організмів (креветок, крилю, крабів) із вторинної сировини – хітину та хітозану. Різнобічна фізіологічна активність глюкозаміну, що поєднується з низькою токсичністю, сприяє інтенсивності пошуку нових лікарських препаратів на його основі та поглибленому вивченню їхніх фармакологічних властивостей [14-18].

Завдяки розмаїттю фармакодинамічних властивостей екзогенного глюкозаміну та його можливості впливати на активність цілої низки ферментів, таких як гормонозалежні гідролази (катепсин, лужна фосфатаза) [19, 20], спроможності активізувати анаболічні і пригнічувати катаболічні процеси та з урахуванням факту зниження синтезу аміноцукру з віком [21, 22] виникло припущення, що аміноцукор глюкозамін може впливати на рівень статевих гормонів і функціонування репродуктивної системи.



Значення глюкозаміну у функціонуванні жіночої репродуктивної системи

У результаті обмінних порушень, надмірних функціональних навантажень і особливо внаслідок вікового зниження метаболічних процесів кількість глюкозаміну, що синтезується в організмі, зменшується [23].

Дослідження взаємодії в жіночому організмі рівня статевих гормонів та інтенсивності синтезу протеогліканів, у тому числі й глюкозаміну, проводилися багатьма вченими [24].

Так, при вивченні механізму дії естрадіолу на процеси глікозилювання лютеїнізуючого гормону (ЛГ) з'ясувалося, що під впливом естрогену відбувається посилення його синтезу. Ці висновки підтверджені результатами дослідів з міченим глюкозаміном [25].

Існують також повідомлення щодо впливу прогестерону на синтез глікозаміногліканів (ГАГ), який визначали за включенням міченого глюкозаміну. Підвищення рівня прогестерону до такого, що спостерігається у третьому триместрі вагітності, призводило до зниження синтезу ГАГ [26].

К. Tanaka та співавт. (1997) повідомляють про регулювання метаболізму гіалуронану, попередником якого є глюкозамін, прогестероном у культивованих фібробластах шийки матки. Зазначений процес визначали за зміною вмісту використаного у середовищі глюкозаміну та одержаної гіалуронової кислоти. Прогестерон пригнічував синтез гіалуронану на 2%, у той же час дегідроепіандростерону сульфат та естрадіол підвищували його рівень відповідно на 22 та 12% [27]. Дія гіалуронан-деполімеризуючого ферменту енд- β -N-ацетилглюкозамінідази активувалася прогестероном [28].

Інші автори також повідомляють про зв'язок прогестерону із синтезом глюкозаміну клітинами строми матки [29]. Під впливом гонадотропного рилізінг-гормона у самок щурів підвищується інкорпорація глюкозаміну до ЛГ як у інтактних, так і оварієктомованих тварин [30].

Існують дані, підтверджені гістохімічними дослідженнями, щодо коливання рівня глікопротеїдів у матковій трубці упродовж менструального циклу. При цьому найбільша кількість тканиннотспецифічних глікопротеїдів спостерігається у фолікулярній фазі. Дослідники пов'язують цей факт зі зміною рівнів прогестерону та естрадіолу [31]. У самок щурів із гіперовуляцією у порівнянні зі здоровими тваринами спостерігається зниження вмісту глюкозаміну в глікокаліксі поверхневих епітеліоцитів оболонки матки. Це спричинює погіршення імплантації [32]. Повідомляється про синтез і секрецію естрогензалежного глікопротеїду в матковій трубці протягом ранньої вагітності в овець, що було підтверджено інкорпорацією міченого глюкозаміну. При цьому глюкозамін під впливом естрадіолу включався до синтезу глікопротеїдів слизової оболонки маткової труби в оварієктомованих тварин або в живильне середовище при проведенні досліджень *in vitro* [33, 34]. Виявлено,

що у фаллопієвих трубах секретуються специфічні ГАГ, до складу яких входить глюкозамін. Вони забезпечують різні фізіологічні (у тому числі реологічні) властивості екстрацелюлярного матриксу репродуктивного тракту. Створюючи шар навколо багатьох клітин репродуктивного тракту, ГАГ (гіалуронан, що наполовину складається з глюкозаміну) здебільшого впливають на їхню здатність до міграції та адгезії. Це відіграє важливу роль у процесах ендометріальної децидуалізації та ембріональної імплантації.

ГАГ (гіалуронан, дерматансульфат, хондроїтинсульфат) входять до складу фолікулярної рідини, створюючи певний осмотичний тиск у фолікулі, забезпечують оптимальне середовище для гамет і зигот, а також їхнє живлення в ранньому ембріогенезі у фаллопієвих трубах [35].

Варіація фізичних властивостей ГАГ забезпечує фіксацію бластули та її «ковзання» по поверхні епітелію фаллопієвих труб до порожнини матки [8]. Гістохімічним методом було виявлено експресію олігосахаридів, зокрема глюкозаміну, на апікальній плазматичній мембрані епітеліоцитів матки. При цьому синтез глюкозаміну залежав від естрадіолу, прогестерону та змінювався при застосуванні кломіфену цитрату. Дослідники вважають гормонозалежну експресію олігосахаридів важливою складовою успішної вагітності [36, 37].

Таким чином, глюкозамін посідає чинне місце у функціонуванні репродуктивної системи жіночого організму. Кількість глюкозаміну змінюється упродовж менструального циклу та перебігу вагітності. Цей аміноцукор бере участь в естроген- та прогестеронзалежних процесах синтезу гонадотропних гормонів, що сприяє регулюванню гормонального гомеостазу жіночого організму.

Застосування глюкозаміну в гінекології та при гіпофертильних станах

Відомо, що гормональна система функціонує за принципом зворотного зв'язку. Оскільки глюкозамін впливає на функціонування жіночої статевої сфери, то припустимо, що його можна застосовувати як засіб корекції деяких дисфункцій.

При проведенні патентного пошуку нам вдалося знайти посилання на досвід використання D-глюкозаміну як засобу для пригнічення атрофії слизової оболонки піхви, що часто спостерігається при дефіциті естрогенів [38]. Препарати гіалуронової кислоти, у синтезі якої бере участь глюкозамін, використовуються для лікування раку і профілактики метастазування пухлин молочної залози [39].

У дослідях на тваринах доведено, що додавання до раціону овець глюкозаміну посилювало фолікулогенез. При серійних розрізах яєчників у фолікулах гістохімічно верифіковано збільшення ароматазної активності [40]. За допомогою глюкозаміну гідрохлориду у статевозрілих самок щурів можна досягти підвищення рівня естрадіолу [41].



В экспериментах на культурі цервікальних фібробластів людини виявлено вплив прогестерону на простагландин E_2 -залежний синтез ГАГ, який аналізували за включенням у тканини радіоактивного глюкозаміну. Як відомо, простагландини зумовлюють цервікальне дозрівання, і цей ефект може також проявлятися у разі підвищення концентрації ГАГ. І незважаючи на те що високі концентрації прогестерону посилюють загальний синтез ГАГ, прогестерон може відігравати профілактичну роль при зумовлених простагландином E_2 коливаннях синтезу ГАГ під час вагітності [42]. Доведено, що глікозилювання може регулювати білок-білкову взаємодію, необхідну для дозрівання ооцитів [43, 44].

Підсумовуючи наведені вище дані літератури, слід зазначити, що в жіночому організмі експресія олігосахаридів (зокрема глюкозаміну) на апікальній плазматичній мембрані епітеліоцитів матки є гормонозалежним процесом. Існують дані про коливання рівня глікопротеїдів упродовж менструального циклу, при цьому найбільша кількість тканинноспецифічних глікопротеїдів спостерігається у фолікуліновій фазі, що пов'язано зі зміною рівня прогестерону та естрадіолу. Не виключено, що при введенні екзогенного аміноцукру глюкозаміну за принципом зворотного зв'язку може змінюватися синтез статевих гормонів. Гормонозалежна експресія олігосахаридів є важливою складовою успішної вагітності.

Участь глюкозаміну у процесах, пов'язаних із чоловічою фертильністю

Безпліддя чоловіків може зумовлюватися різноманітними причинами, у тому числі і змінами, пов'язаними із порушенням обміну гексозамінів в організмі. Так, гормональний дисбаланс, що часто супроводжує гіпофертильність, призводить до модифікації вуглеводних детермінант сперматогенного епітелію та неадекватного вмісту гліканів у складі секрету протоки придатку, що у свою чергу може спричиняти незавершеність процесів кінцевого глікозилювання глікополімерів та виступати дестабілізуючим чинником життєздатності сперматозоїдів [45].

Відомо, що поверхня сперматозоїдів вкрита глікокаліксом, до складу якого входять оліго- та дисахариди, що зазнають модифікації під час запліднення. Перерозподіл глікокон'югатів на поверхні сперматозоїдів здійснюється в період сперматогенезу у звивистих сім'яних каналцях при проходженні сім'явивідними шляхами, а також після еякуляції безпосередньо у статевих шляхах жінки. Сперматозоїди з порушеною структурою поверхневих глікокон'югатів розпізнаються імунокомпетентними клітинами жіночих статевих шляхів, знищуються та елімінуються [45].

Експериментально доведено, що вуглеводні детермінанти відіграють важливу роль на різних етапах запліднення. Зокрема, зміни у плазматичній мембрані, які відбуваються *in vitro* під час капацитації та акросомальної реакції, супроводжуються видаленням або появою специфічних глікопротеїдів. Доведено, що

глюкозамін входить до складу білків сімейства глікоделінів та впливає на їхні функції. Так, глікоделін-S забезпечує передчасну капацитацію сперматозоїдів під час проходження сперми через шийку матки. Глікоделін-F забезпечує зв'язок «сперма-ооцит» у процесі переміщення у фаллопієвих трубах та індуковану прогестероном передчасну акросомальну реакцію сперматозоїдів. Взаємодія сперматозоїда і яйцеклітини реалізується за умов стереохімічної відповідності вуглеводних детермінант поверхні яйцеклітини та активних центрів ендогенних лектинів сперматозоїдів [45]. Глікоделін-C, що знаходиться на поверхні голівки сперматозоїда, посилює його зв'язування з яйцеклітиною [46].

Як у статевонезрілих, так і в дорослих шурів виявлено важливу роль протеогліканів у синтезі тестостерону очищеними клітинами Лейдіга, що відображається у зміні концентрації холестерину, його внутрішньоклітинному перерозподілі, етерифікації. Це в свою чергу впливає на сигнальну трансдукцію і зміну рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) — одного з важливих месенджерів гормональної дії [47]. Також показано можливість регулювання синтезу протеогліканів і гіалуронану шляхом підвищення рівня внутрішньоклітинного цАМФ в перитубулярних клітинах яєчка статевонезрілих шурів [48].

N.T. Phamantu et al. (1999) припускають можливу причетність протеогліканів до регулювання активності фосфодіестерази та реактивності фолікулоstimуючого гормона (ФСГ) протягом тестикулярного розвитку [49].

Клітини Лейдіга синтезують протеоглікани при інкубації культури тканини сім'яників шурів із міченим H^3 -глюкозаміном та S^{35} -сульфатом. У статевонезрілих тварин кількість синтезованих протеогліканів на 20% більша, ніж у дорослих. Додавання до середовища хоріонічного гонадотропіну покращує їхню продукцію. Клітини Лейдіга синтезують протеоглікани, що ймовірно причетні до регуляції функціонування сім'яників [50].

У дослідженні італійських авторів наявні дані про те, що дефіцит аміноцукру може спричиняти аномальний розвиток статевих залоз. Так, у 8-річного хлопчика з крипторхізмом вивчали вміст сахаридних глікокон'югатів в обох яєчках. Відтак виявлено розходження в розподілі сахаридних залишків між крипторхоїдним яєчком та яєчком, яке не опустилося. Цікавим є те, що клітини Лейдіга яєчка, яке не опустилося, містили ацетил-D-глюкозамін, а у клітинах крипторхоїдного яєчка він був відсутній [51].

При вивченні включення H^3 -глюкозаміну до молекули протеогліканів мембран клітин Сертолі шурів *in vitro* виявлено зв'язок цих процесів із залежним від ФСГ стероїдогенезом [52]. Причетність протеогліканів до регуляції функціонування клітин Сертолі описана й в інших працях [53-55]. Доведена можливість інкорпорації H^3 -глюкозаміну до поліпептиду ЛГ при його синтезі та можливість глікозилювання у культурі клітин передньої долі гіпофіза самців [56].



Чинник росту фібробластів регулює різні біологічні функції клітин Сертолі. Дослідженнями S. Brucato та співавт. (2002) доведено, що протеоглікани потрібні як кофактори для передачі сигналів цього чинника. Спеціалісти дійшли висновку, що протеоглікани є партнерами та мішенню для чинника росту фібробластів у клітинах Сертолі шурів [57]. У сім'яних каналцях клітини Сертолі забезпечують структурну та живильну підтримку розвитку гермінативного епітелію.

Міжклітинна передача сигналів і клітинна адгезія потребують присутності протеогліканів у мембранах. Зовнішні (поверхневі) протеоглікани клітини здебільшого представлені у вигляді гепаран-сірчаноокислих протеогліканів, таких як гліпкан-1, сіндекан-1 і сіндекан-4. Їхнє диференційоване регулювання відбувається у клітинах Сертолі статевонезрілих шурів. ФСГ — головний регулятор функції цих клітин. Під впливом ФСГ підвищується внутрішньоклітинний синтез цАМФ та активується транспорт кальцію. Доведено, що у 20-денних шурів у клітинах Сертолі при дії ФСГ через його вторинні посередники (збільшення внутрішньоклітинних цАМФ та внутрішньоклітинного кальцію) здійснювалася регуляція експресії матричної РНК протеогліканів. Дослідники вважають, що у клітинах Сертолі регулювання синтезу матричної РНК протеогліканів залежить як від них самих, так і від стадії розвитку клітин Сертолі [58].

Із гістохімічних досліджень, пов'язаних із вивченням глікозилювання, виконаних на колючих скатах *Raja erlantheria*, зроблено висновок, що зміна експресії ГАГ ймовірно пов'язана з дозріванням сперматозоїдів під час їхнього пересування по чоловічому статевому тракту та зміною складу субстрату при цьому [59].

В еякуляті 96 чоловіків визначали глюкозамін та галактозамін. Основним гексозаміном сперматозоїдів виявився галактозамін. Разом із тим головним аміноцукром сім'яної плазми визначено глюкозамін [60].

Експериментально встановлено, що екзогенно додані до капацитованих сперматозоїдів моносахариди маноза та N-ацетилглюкозамін викликають часткову акросомальну реакцію, морфологічні модифікації та здатність запліднити ооцит [61].

У сперматозоїдах людини показана спроможність глікопротеїдів активувати кальцієві канали. Зумовлене манозою збільшення кальцію може моделювати перебіг акросомальної реакції [62].

P.J. Letts та співавт. (1974) виявили зміну рівня глікопротеїн-глікозилтрансферази у різні періоди циклу сперматогенезу у мишей [63]. Американськими дослідниками сперматогенні клітини миші були поділені на чотири сукупності: пахетинні сперматоцити, круглі сперматиди, подовжені сперматиди та резидуальні тільця. Кожну із сукупностей позначили H^3 -галактозою, H^3 -глюкозаміном або H^3 -фукозою. Затим глікопротеїди було проаналізовано за допомогою фракціонування афінною хроматографією та гел'фільтрацією. Заслуговує на увагу те, що лише круглі сперматиди мали відносно велику кількість (15%)

H^3 -маркованих глюкозаміном олігосахаридів у вигляді N-ацетилглюкозаміну. Наразі виявлено, що кожна сукупність сперматогенних клітин має унікальний олігосахаридний склад, що відіграє важливу сигнальну роль при диференціюванні цих клітин та взаємодії з клітинами Сертолі [64].

Існують дані щодо важливості ГАГ в органах статеві системи та акцесорних статевих залозах [65, 66]. Епітеліальні клітини передміхурової залози і сім'яних пухирців шурів включали мічений ацетил-D-глюкозамін [67]. Можливо, це пов'язано з тим, що глюкозамін може виступати як субстрат для деяких андроген-залежних ферментів.

Акцесорні статеві залози самців шурів характеризуються високою активністю глюкозамін-6-фосфатсинтети. Гонадектомія призводила до значного зниження (на 75%) активності цього ензиму у вентральній частині передміхурової залози. Під впливом пропіонату тестостерону дія ферменту відновлювалась, у той же час застосування кортизолу та естрадіолу не дало жодного ефекту. Циклогексимід блокував його підвищення, зумовлене тестостероном [68].

Таким чином, ГАГ та олігосахариди, в тому числі й глюкозамін, відіграють важливу роль у функціонуванні органів чоловічої статеві системи. При цьому у сім'яниках кожна сукупність сперматогенних клітин має унікальний олігосахаридний склад, якому належить важлива роль сигналу диференціювання при взаємодії цих клітин та/або з клітинами Сертолі. Міжклітинна передача сигналів і клітинна адгезія потребують присутності протеогліканів у мембранах. Глюкозамін може виступати як субстрат для біохімічних реакцій у акцесорних статевих залозах.

Гормональний дисбаланс, що супроводжує чоловічу гіпофертильність, зумовлює модифікацію вуглеводних детермінант сперматогенного епітелію. При цьому неадекватний вміст гліканів може призвести до незавершеності процесів кінцевого глікозилювання глікополімерів і служити дестабілізуючим чинником у життєдіяльності сперматозоїдів.

Застосування глюкозаміну як коректора репродуктивної та сексуальної функцій у чоловіків

Зважаючи на виявлені наукові дані щодо впливу аміноцукру на чоловічі статеві залози, останнім часом з'явилися спроби лікування сексуальних дисфункцій за допомогою N-ацетил-D-глюкозаміну та розробки нових лікарських засобів для андрологічних хворих. Так, китайські вчені Qiwang Xu, Junkang Liu, Letao Yuan (2006) розробили ліки, основу яких становили вироблені з хітозану або одержані іншим шляхом різноманітні солі N-ацетил-D-глюкозаміну. Сполуки виявилися нетоксичними і не мали канцерогенного ефекту. У патенті авторами заявлено, що 32 пацієнти, у яких неодноразово безрезультатно лікували сексуальну дисфункцію, були класифіковані на групи за ступенем клінічного прояву захворювання (тяжкий, середньої тяжкості або легкий). Протягом двох тижнів вони отримували N-ацетил-D-глюкозамін



перорально у вигляді капсул (500 мг/доб) і спиртового розчину в концентрації 50 мг/1000 мл (10 мл/доб). У хворих були досліджені рівні ЛГ, ФСГ, пролактину, тестостерону, естрадіолу у периферичній крові. Результати свідчать, що після лікування стан 23 пацієнтів нормалізувався, у 7 чоловіків він змінився від важкого і середньотяжкого ступенів до легкого, стан двох хворих не покращав (один з них був віком старше 70 років, інший отримав лікування з приводу пухлини простати). Позитивний вплив лікування був стійким і тривалим [69].

Виявлені наукові дані щодо впливу аміноцукру на чоловічі статеві залози зумовили можливість розробки лікарських препаратів для лікування сексуальних дисфункцій в андрологічних хворих за допомогою N-ацетил-D-глюкозаміну. Останнім часом з'являються праці, де описується доцільність використання лікарських засобів, що містять ГАГ, для терапії урологічних захворювань. Серед них препарат пентосан полісульфат SP 54 — напівсинтетичний гепариноід, до складу якого входить глюкозамін. За даними рандомізованих клінічних досліджень, застосування пентосану сприяє ефективності лікування простатиту [70].

Експериментальними дослідженнями на щурах доведено, що глюкозамін гідрохлорид позитивно впливає на сперматогенез щурів при його порушенні в результаті дії серотоніну. При цьому в дослідженнях гормонального фону інтактних самців не виявлено достовірних змін у рівні тестостерону та естрадіолу, що свідчить про відсутність гонадотоксичної дії глюкозаміну гідрохлориду та негативного впливу на синтез статевих гормонів [71].

Існують повідомлення про можливість ефективного застосування глюкозаміну для лікування раку простати, оскільки він інгібує проліферацію простатичного епітелію [72].

Отже, вивчення літературних даних про значення та вплив аміноцукру на чоловічу статеву систему свідчить про те, що аміноцукор D-глюкозамін може розглядатись як потенційний коректор репродуктивних та сексуальних функцій чоловічого організму.

Застосування глюкозаміну при IVF маніпуляціях

Ще одним із аспектів застосування знань щодо впливу ГАГ на клітини репродуктивної системи є вдалі спроби використання аміноцукру, у тому числі глюкозаміну, при кріоконсервуванні сперматозоїдів [73], їх підготовці до штучного запліднення [74], при культивуванні яйцеклітин та дозріванні ооцитів при IVF (In Vitro Fertilization) маніпуляціях. Додавання глюкозаміну до живильного середовища сприяє підвищенню ефективності екстракорпорального запліднення [75-77].

Таким чином, наведені вище літературні дані свідчать про перспективність досліджень ГАГ та одного з їхніх компонентів — аміноцукру глюкозаміну — з метою пошуку та розробки на його основі нових лікарських засобів для корекції репродуктивних функцій.

Література

1. Гайдаєв Ю.О., Мойсеєнко Р.О., Жданова М.П. та ін. Стан ендокринологічної служби України в 2006 р. та підходи до розв'язання проблемних питань // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2007. — Т. 8, № 2. — С. 11-17.
2. Васильченко Г.С. Сексопатология: справочник. — М.: Медицина, 1990. — 576 с.
3. Бондаренко В.А. Мужской гипогонадизм: современные подходы к диагностике и терапии // Эндокринология в Украине: организация та надання медичної допомоги: зб. лекцій 50-ї щорічної науково-практичної конференції з міжнародною участю. — Харків, 2006. — С. 92-101.
4. Гладкова А.И., Бондаренко В.А., Сидорова И.В. Роль гиперэстрогемии в формировании мужской гипогонадности // Сучасні напрямки розвитку ендокринології (Другі Данилевські читання): тези доповідей науково-практичної конференції. — Харків, 2003. — С. 44-45.
5. Заместительная гормональная терапия. Вопросы и ответы // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — Т. 10, № 4. — С. 59-65.
6. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России // Гинекология. — 2007. — № 1. — Режим доступа: media/gynecology/07_01/7.shtml: Wednesday, 30-May-2007 09:28:11 MSD.
7. Гладкова А.И., Сидорова И.В., Золотухина В.М. Розробка нового фармакологічного засобу для лікування чоловічого безпліддя // Эндокринология. — 1999. — Т. 4, № 12. — С. 216.
8. Бондаренко В.А. Опыт совместного применения андриола и витамина Е при лечении некоторых гипогонадных состояний семенников у мальчиков и мужчин // Актуальні проблеми ендокринології: тези лекцій 45-ї щорічної науково-практичної конференції. — Харків, 2001. — С. 18-28.
9. Караченцев Ю.И., Демченко О.М., Бондаренко В.О. та ін. Андрологічний статус та функціональний стан системи гіпофіз—статеві залози у чоловіків з варикоцеле та оперованих з приводу варикоцеле // Шпитальна хірургія. — 2002. — № 3. — С. 35-37.
10. Коренева Є.М., Сиротенко Л.А., Колесник М.А. Вивчення андрогенної активності пептидного біорегулятора простатилена // Эндокринология. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 283.
11. Лукьянов П.А., Журавлева Н.В. Современная гликобиология и медицина // Вестник Дальневосточного отделения РАН. — 2004. — Вып. 3. — С. 24-34.
12. Бразак А.З., Шевцова А.И., Письменецкая И.Ю. и др. Гликодиагностика: достижения и перспективы // Біохімічні процеси за патологічних станів та їх корекція: матеріали IX з'їзду Українського біохімічного товариства. — Харків, 2006. — С. 3-4.
13. Черных В., Зупанец И., Шебеко С., Безуглая Н. Клинико-фармацевтические основы фармакодинамики глюкозамина // Вісник фармакології та фармації. — 2008. — № 4. — С. 40-46.
14. Зупанец И.А., Бездетко Н.В., Дедух Н.В., Отришко И.А. Экспериментальное изучение влияния глюкозамина гидрохлорида на метаболические и репаративные процессы в соединительно-тканых структурах // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2002. — № 6. — С. 25-30.
15. Ивашев М.Н., Сергиенко А.В., Гази А.М.А. и др. Фармакологическое изучение композиции глюкозамина и нестероидного противовоспалительного препарата на воспаление в эксперименте // Человек и лекарство: тезисы докладов Российского национального конгресса. — М.: ГЭОТАР, 2003. — С. 610.



16. Компанцев В.А., Алябьев А.А., Маринина Т.Ф. и др. Композиция — лекарственная форма противоартрозного средства глюкозамина гидрохлорида для ректального применения; заявитель Пятигорская гос. фармацевтическая академия (RU). — № 2004111912/15; заявл. 19.04.04; опубл. 20.08.06. — Режим доступа: www.fips.ru.
17. Сергиенко А.В. Суппозитории индометацина с глюкозамином — новое противовоспалительное средство // Фармация. — 2005. — № 6. — С. 31-32.
18. Towheed T.E., Maxwell T.P. Anastassiades et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — CD 002946.
19. Поворознюк В.В. Остеопороз позвоночника: механизмы развития, факторы риска, клиника, диагностика, профилактика и лечение // Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение) / под ред. Н.Е. Полищука, Н.А. Коржа, В.Я. Фищенко. — К.: Книга плюс, 2001. — С. 272-304.
20. Anderson J.W., Nicolosi R.J., Borzelleca J.F. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy // Food. Chem. Toxicol. — 2005. — Vol. 43, № 2. — P. 187-201.
21. Яковлева Л.В., Зупанец И.А., Дрововоз С.М. и др. Взаимосвязь антиальтеративного и антипролиферативного эффектов индометацина, вольтарена, пироксикама и D-глюкозамина // Фармакология и токсикология. — 1988. — Т. 51, № 3. — С. 70-72.
22. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2001. — Vol. 86. — P. 724-731.
23. Светлова М.С., Игнатъев В.К. Применение глюкозамина гидрохлорида при лечении больных остеоартрозом // Терапевтический архив. — 2005. — № 12.
24. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза та остеопороз. — К.: Укр. асоціація остеопорозу, 2002. — 156 с.
25. Liu T.C., Jackson G.L. 17-beta-estradiol potentiates luteinizing hormone glycosylation and release induced by veratridine, diacylglycerol, and phospholipase C in rat anterior pituitary cells // Neuroendocrinology. — 1990. — Vol. 51, № 6. — P. 642-648.
26. Willershausen B., Lemmen C., Hamm G., Willershausen B. Modulation of glycosaminoglycan- and collagen synthesis of human gingival fibroblasts by progesterone // Dtsch. Zahnarztl. Z. — 1991. — Vol. 46, № 10. — P. 668-671.
27. Tanaka K., Nakamura T., Takagaki K. et al. Regulation of hyaluronate metabolism by progesterone in cultured fibroblasts from the human uterine cervix // FEBS Lett. — 1997. — Vol. 402, № 2-3. — P. 223-226.
28. Tanaka K., Nakamura T., Ikeya H. et al. Hyaluronate depolymerization activity induced by progesterone in cultured fibroblasts derived from human uterine cervix // FEBS. Lett. — 1994. — Vol. 347, № 1. — P. 95-98.
29. Polyzos P.T., Arvanitis L.D., Charchanti A. et al. Decidualized and pre-decidualized normal endometrial stromal cells produce more O-linked N-acetylglucosamine containing epitope H than non-decidualized normal endometrial stromal cells // Histol. Histopathol. — 2006. — Vol. 21, № 11. — P. 1193-1198.
30. Liu T.C., Jackson G.L., Gorski. Effects of synthetic gonadotropin-releasing hormone on incorporation of radioactive glucosamine and amino acids into luteinizing hormone and total protein by rat pituitaries in vitro // Endocrinology. — 1976. — Vol. 98. — P. 151-163.
31. O'Day-Bowman M.B., Mavrogianis P.A., Fazleabas T., Verhage H.G. A human oviduct-specific glycoprotein: synthesis, secretion, and localization during the menstrual cycle // Microsc. Res. Tech. — 1995. — Vol. 32, № 1. — P. 57-69.
32. Peverini S., Kramer B. Superovulation affects glucosamine trisaccharides in the glycocalyx of the rat endometrium at the time of implantation // J. Anat. — 1995. — Vol. 187, Pt. 2. — P. 487-490.
33. Murray M.K. Biosynthesis and immunocytochemical localization of an estrogen-dependent glycoprotein and associated morphological alterations in the sheep ampulla oviduct // Biol. Reprod. — 1992. — Vol. 47, № 5. — P. 889-902.
34. Murray M.K. An estrogen-dependent glycoprotein is synthesized and released from the oviduct in a temporal- and region-specific manner during early pregnancy in the ewe Reprod. — 1993. — Vol. 48, № 3. — P. 446-453.
35. Walter I., Bavdek S. Lectin binding patterns of porcine oviduct mucosa and endometrium during the oestrous cycle // Journal of Anatomy. — 1997. — Vol. 190, Is. 02. — P. 299-307.
36. Hosie M.J., Shaw T.J., Dewart D.M. Murphy Expression of glucosamine trisaccharides on the rat uterine surface is altered by clomiphene citrate // Acta Histochem. — 1999. — Vol. 101, № 4. — P. 383-396.
37. Hosie M., Terry T. Shaw et al. Expression of glucosamine trisaccharides on the rat uterine surface is altered by clomiphene citrate. II. Combination with ovarian hormones // Acta Histochem. — 2000. — Vol. 102, № 3. — P. 309-321.
38. Каллинан Д.Д. Способы подавления атрофии эпителия влагалища; заявитель Эли Лили энд Компани (US). — № 9404436/14; заявл. 19.12.94; опубл. 10.01.00. — Режим доступа: www.fips.ru.
39. Фок Р.Э., Эскьюлай С.С. Лечение рака и профилактики метастазирования; заявитель Хайл фармасьютикал корпорейшн (CA). — № 96122884 /14; заявл. 28.04.95; опубл. 27.01.01. — Режим доступа: www.fips.ru.
40. Munoz-Gutierrez M., Blache D., Martin G.B., Scaramuzzi R.L. Folliculogenesis and ovarian expression of mRNA encoding aromatase in anoestrous sheep after 5 days of glucose or glucosamine infusion or supplementary lupin feeding // Reproduction. — 2002. — Vol. 124, № 5. — P. 721-731.
41. Зайченко А.В., Караченцев Ю.И., Зупанец І.А. Спосіб моделювання станів репродуктивної системи, пов'язаних з підвищенням вмісту естрадіолу у осіб жіночої статі; заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України», Національний фармацевтичний університет (UA). — 200809602; заявл. 22.07.08; опубл. 12.01.09, Бюл. № 1. — 3 с.
42. Carbonne B., Dallot E., Haddad B. et al. Effects of progesterone on prostaglandin E(2)-induced changes in glycosaminoglycan synthesis by human cervical fibroblasts in culture // Molec. Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 6, № 7. — P. 661-664.
43. Nagyova E., Vanderhyden B.C., Prochazka R. Secretion of paracrine factors enabling expansion of cumulus cells is developmentally regulated in pig oocytes // Biol. Reprod. — 2000. — Vol. 63, № 4. — P. 1149-1156.
44. Lefebvre T., Baert F., Bodart J.F. et al. Modulation of O-GlcNAc glycosylation during Xenopus oocyte maturation // J. Cell. Biochem. — 2004. — Vol. 93, № 5. — P. 999-1010.
45. Стойка Б.Р. Морфофункціональна характеристика сперматозоїдів при порушенні фертильності: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.09. — К., 2005. — 18 с.
46. Salamonsen L.A., Shuster S., Stern R. Distribution of hyaluronan in human endometrium across the menstrual cycle: implications for implantation and menstruation // Cell. Tissue. Res. — 2001. — Vol. 306. — P. 335-340.



47. Grudet N., Bonnamy P.J., Le Goff D., Carreau S. Role of proteoglycans on testosterone synthesis by purified Leydig cells from immature and mature rats // *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.* — 1999. — Vol. 68, № 3-4. — P. 153-162.
48. Thiebot B., Langris M., Bonnamy P.J., Bocquet J. Regulation of proteoglycan and hyaluronan synthesis by elevated level of intracellular cyclic adenosine monophosphate in peritubular cells from immature rat testis // *Molec. Cell. Biochem.* — 1998. — Vol. 187, № 1-2. — P. 99-112.
49. Phamantu N.T., Fagnen G., Godard F. et al. Sodium chloride induces undersulfation of cellular proteoglycans and increases in FSH-stimulated estradiol production in immature rat Sertoli cells // *J. Androl.* — 1999. — Vol. 20, № 2. — P. 241-250.
50. Grudet N., Bonnamy P.J., Bocquet J., Carreau S. Synthesis of proteoglycans by purified Leydig cells in immature rats and mature rats // *C. R. Acad. Sci III.* — 1996. — Vol. 319, № 12. — P. 1101-1105.
51. Gheri G., Sgambati E., Thyron G.D. et al. The oligosaccharidic content of the glycoconjugates of the prepubertal descended and undescended testis: lectin histochemical study // *Ital. J. Anat. Embryol.* — 2004. — Vol. 109, № 2. — P. 69-84.
52. Fagnen G., Phamantu N.T., Bocquet J., Bonnamy P.J. Activation of protein kinase C increases proteoglycan synthesis in immature rat Sertoli cells // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1472, № 1-2. — P. 250-261.
53. Phamantu N.T., Bonnamy P.J., Bouakka M., Bocque J. Inhibition of proteoglycan synthesis induces an increase in follicle stimulating hormone (FSH)-stimulated estradiol production by immature rat // *Molec. Cell. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 109, № 1. — P. 37-45.
54. Fagnen G., Phamantu N.T., Bocquet J., Bonnam P.J. Inhibition of transmembrane calcium influx induces decrease in proteoglycan synthesis in immature rat Sertoli cells // *J. Cell. Biochem.* — 1999. — Vol. 76, № 2. — P. 322-31.
55. Levallet G., Levallet J., Bonnamy P.J. Alterations in proteoglycan synthesis selectively impair FSH-induced particulate cAMP-phosphodiesterase 4 (PDE4) activation in immature rat Sertoli cells // *Biochim Biophys Acta.* — 2007. — Vol. 1770, № 4. — P. 638-648.
56. Muyan M., Baldwin D.M. Testosterone suppresses 8-bromo-adenosine 3',5'-monophosphate and gonadotropin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone subunit synthesis // *Endocrinology.* — 1992. — Vol. 130, № 6. — P. 3337-3344.
57. Brucato S., Bocquet J., Villers C. Cell surface heparan sulfate proteoglycans: target and partners of the basic fibroblast growth factor in rat Sertoli cells // *Europ. J. Biochem.* — 2002. — Vol. 269, № 2. — P. 502-511.
58. Brucato S., Bocquet J., Villers C. Regulation of glypican-1, syndecan-1 and syndecan-4 mRNAs expression by follicle-stimulating hormone, cAMP increase and calcium influx during rat Sertoli cell development // *Europ. J. Biochem.* — 2002. — Vol. 269, № 14. — P. 3461-3469.
59. Jones C.J., Hamlett W.C. Glycosylation of the male genital ducts and spermatozeugmata formation in the clearnose skate *Raja eglanteria* // *Histochem. J.* — 2002. — Vol. 34, № 11-12. — P. 601-615.
60. Nadermann E., Nissen H.P., Kreysel H.W. Hexosamine content of normal and pathological human sperm // *Andrologia.* — 1983. — Vol. 15, № 6. — P. 655-658.
61. Cardona-Maya W.D., Cadavid A.P. Evaluation of the role of the monosaccharides, mannose and N-acetylglucosamine in the induction of the acrosome reaction in human spermatozoa // *Acta Urol. Esp.* — 2005. — Vol. 29, № 7. — P. 676-684.
62. Blackmore P.F., Eisoldt S. The neoglycoprotein mannose-bovine serum albumin, but not progesterone, activates T-type calcium channels in human spermatozoa // *Molec. Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 5, № 6. — P. 498-506.
63. Letts P.J., Meistrich M.L., Bruce W.R., Schachter H. Glycoprotein glycosyltransferase levels during spermatogenesis in mice // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1974. — Vol. 343, № 1. — P. 192-207.
64. Maylie-Pfenninger M.F. Developmentally regulated oligosaccharides in mouse spermatogenic cells // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1994. — Vol. 311, № 2. — P. 469-479.
65. Sensibar J.A., Qian Y., Griswold M.D. et al. Localization and molecular heterogeneity of sulfated glycoprotein-2 (clusterin) among ventral prostate, seminal vesicle, testis, and epididymis of rats // *Biol. Reprod.* — 1993. — Vol. 49, № 2. — P. 233-242.
66. Akama T.O., Nakagawa H., Sugihara K. et al. Germ cell survival through carbohydrate-mediated interaction with Sertoli cells // *Science.* — 2002. — Vol. 295, № 5552. — P. 124-127.
67. Andersen U.O., Bog-Hansen T.C., Kirkeby S. Lectin-like receptor for alpha 1-acid glycoprotein in the epithelium of the rat prostate gland and seminal vesicles // *Prostate.* — 1996. — Vol. 29, № 6. — P. 356-361.
68. Rukmini V., Reddy P.R. Regulation by testosterone of the glucosamine-6-phosphate synthase activity in the male reproductive organs of rat // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1980. — Vol. 630, № 4. — P. 559-563.
69. Qiwang Xu, Junkang Liu, Letao Yuan. The use of N-acetyl-D-glucosamine in the manufacture of pharmaceutical useful for preventing and treating sexual disorder ; Third Military Medical University, Chinese People's Liberation Army (CN). — № 602123497T; заявл. 28.02.02; опублик. 10.05.07. — Режим доступа: www.espacenet.com.
70. Бутенко І.Г., Лар'яновська Ю.Б. Корекція препаратами йохімбе-генез та йохімбе-гармонія порушень сперматогенезу у шурів, викликаних серотоніном // *Експериментальна та клінічна медицина.* — 2000. — № 3. — С. 18-21.
71. Зайченко А.В., Божко Т.С., Бречка Н.М. Вплив аміноцукру D-глюкозаміну на рівень статевих гормонів у шурів Сиротенко // *Проблеми ендокринної патології.* — 2008. — № 1. — С. 70-75.
72. Oh H.J., Lee J.S., Song D.K. et al. D-glucosamine inhibits proliferation of human cancer cells through inhibition of p70S6K // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2007. — Vol. 360, № 4. — P. 840-845.
73. Varghese A., Kundu S., Mukhopadhyaya D. et al. Effect of N-acetyl glucosamine and β glycerophosphate supplementation in cryopreservation media on post thaw sperm functional characteristics // *Fertil. Steril.* — 2005. — Vol. 86, № 3. — P. S197-S197.
74. Yi Y.J., Cheon Y.M., Park C.S. Effect of N-acetyl-d-glucosamine, and glycerol concentration and equilibration time on acrosome morphology and motility of frozen-thawed boar sperm // *An. Reprod. Sci.* — 2002. — Vol. 69, № 1. — P. 91-97.
75. Sutton-McDowall M.L., Gilchrist R.B., Thompson J.G. Cumulus expansion and glucose utilisation by bovine cumulus-oocyte complexes during in vitro maturation: the influence of glucosamine and follicle-stimulating hormone // *Reproduction.* — 2004. — Vol. 128. — P. 313-319.
76. Sutton-McDowall M.L., Mitchell M., Cetica P. et al. Glucosamine supplementation during in vitro maturation inhibits subsequent embryo development: possible role of the hexosamine pathway as a regulator of developmental // *Biol. Reprod.* — 2006. — Vol. 74. — P. 881-888.
77. Jozwik M., Teng C., Battaglia F.C. Concentrations of monosaccharides and their amino and alcohol derivatives in human preovulatory follicular fluid // *Molec. Hum. Reprod.* — 2007. — Vol. 13, № 11. — P. 791-796.



Необъяснимое бесплодие: лечить или выжидать?

В данном исследовании проведена сравнительная оценка применения кломифена цитрата (КЦ) и внутриматочной инсеминации (ВИ) без стимуляции овуляции с выжидательной тактикой ведения необъяснимого бесплодия (НБ).

Методы и ход исследования

В исследование вошли пациентки, наблюдавшиеся в пяти медицинских учреждениях Шотландии. Критериями для включения были: анамнез бесплодия не менее двух лет, отсутствие трубно-перитонеального фактора бесплодия, наличие овуляции, нормальные показатели спермограммы. Также в исследование были включены супружеские пары, у которых минимальная подвижность сперматозоидов составляла 20% или имелись слабые признаки эндометриоза (стадия I).

В качестве выжидательной тактики рассматривался временной интервал 6 мес, в течение которого не проводилось какое-либо лечение бесплодия. В этот период супругам рекомендовалось вести регулярную половую жизнь.

В группе пациенток, получавших КЦ, препарат назначали в дозе 50 мг со 2-го по 6-й день в течение каждого менструального цикла (МЦ). Половые контакты рекомендовались на 12-18-й день МЦ. При обнаружении с помощью УЗИ в первом стимулированном цикле трех или более зрелых фолликулов супругам предлагалось прекратить половую жизнь. При выявлении гиперстимуляции в следующем МЦ дозу КЦ снижали в два раза (до 25 мг) и снова проводили инструментальный и лабораторный мониторинги. В случае повторного обнаружения гиперстимуляции снова снижали дозу КЦ. Низкий уровень прогестерона в середине лютеиновой фазы свидетельствовал об ановуляции, в связи с чем в данной ситуации применяли КЦ в повышенной дозе.

В группу ВИ вошли пациентки, осуществлявшие контроль уровня лютеинизирующего гормона с 12-го дня МЦ. Однократную ВИ проводили через 20-30 ч после выявления эндокринных сдвигов. Супругам рекомендовалось исключить половые контакты в период с 12-го дня МЦ до момента проведения ВИ.

Наблюдение проводили в течение 6 мес от начала исследования. Тест на наличие беременности выполняли через 2 нед после ВИ и на 28-е сутки МЦ при отсутствии менструаций в других группах. Клинический диагноз беременности подтверждался с помощью УЗИ.

В качестве первичного конечного результата принимали количество живорожденных детей. Вторичными конечными результатами являлись: количество клинически диагностированных беременностей, частота многоплодной беременности, приемлемость лечения, побочные действия, нарушение психического состояния (раздражительность и депрессия).

Результаты

В период с сентября 2001 по сентябрь 2005 г. под наблюдением находились 580 бесплодных пар.

Все три группы были сопоставимы по возрасту супругов, индексу массы тела, характеристикам спермограммы и количеству супружеских пар, страдающих первичным бесплодием. Средняя длительность бесплодия – 30 мес. Менее чем у 10% супружеских пар выявлен эндометриоз или незначительно выраженные нарушения сперматогенеза.

Из 194 пациенток, которым проводили лечение методом КЦ, 93 (48%) – прошли 6 полных циклов медикаментозной стимуляции овуляции, у 18 (9%) – стимуляцию овуляции в течение 6 мес не проводили. 37 из 193 (19%) женщин соответствующей группы выполнено 6 полных циклов ВИ, но 26 (13%) – не получили ни одной процедуры. В обеих указанных группах среднее количество циклов лечения составило соответственно 5 (от 2 до 6) и 4 (от 2 до 5).

Из 883 циклов стимуляции овуляции КЦ в 31 (4%) цикле у 20 пациенток зарегистрирована гиперстимуляция яичников – развитие трех и более фолликулов. В группе ВИ выполнено всего 785 процедур.

Частота родов живым плодом во всех трех группах составила 32/193 (17%) при выжидательной тактике, 26/192 (14%) при использовании КЦ и 43/191 (23%) при ВИ. Беременность наступила спонтанно и завершилась родами живым плодом у 3 (2%) пациенток в группе КЦ и у 14 (7%) – в группе ВИ. В сравнении с выжидательной тактикой ведения отношение рисков (ОР) для родов живым плодом составило для группы КЦ 0,79, для группы ВИ 1.

Введение поправок на возраст пациентки, паритет, длительность бесплодия и индивидуальные особенности клиники не повлияло на полученные результаты.

Между всеми группами не выявлено достоверных различий в отношении временного интервала от включения в исследование до наступления беременности. В сравнении с выжидательной тактикой ОР в отношении наступления беременности от начала лечения составил 0,83 для КЦ и 1,4 для ВИ.

Не установлено существенных различий по частоте выкидышей при выжидательной тактике (14/46; 30%), при использовании КЦ (10/38; 26%), при применении ВИ (9/55; 16%), а также по частоте эктопической (1/46, 0/38 и 2/55 соответственно) и многоплодной беременностей (2/193, 2/192 и 1/191 соответственно).

Выводы

Назначение КЦ или ВИ без стимуляции яичников не имеет преимуществ перед выжидательной тактикой при НБ. Авторы считают, что результаты представленного исследования могут быть поводом к пересмотру стандартов ведения НБ.

Bhattacharya S. et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomized controlled trial. BMJ. 2008; 337: a716



Перинатальная диагностика

Метод дородового просеивающего обследования КОДА

В.Д. Зукин, д.м.н., директор; А.И. Соловьев, д.м.н., заведующий отделом медицины плода;
В.В. Веселовский, медицинский директор
Клиника «Надия», Киев

С наступлением счастливого момента ожидания потомства перед каждой женщиной возникает вопрос: куда лучше обратиться для получения качественных медицинских услуг матери и ребенку? Иными словами, появляется вполне объяснимое желание того, чтобы беременность протекала без осложнений и малыш родился здоровым. Этого хотят все: и родители, и родственники, и друзья, и общество.

Но если будущие молодые мамы полностью уверены в том, что их деткам ничего не грозит, то многие женщины в возрасте 30 лет и старше прощаются с мыслью о желанной беременности из-за страха рождения ребенка с пороками развития или хромосомными нарушениями. В этой ситуации и те, и другие могут ошибаться. Первые — слишком самоуверенны, например около 70-80% детей с синдромом Дауна рождены женщинами, которые на момент беременности были в возрасте моложе 35 лет. Вторые — не все знают о возможностях современной медицины, а именно пренатальной (дородовой) диагностики.

Дородовая диагностика

Ведущими специалистами киевской клиники репродуктивной медицины «Надия» разработана и внедрена современная программа дородового скрининга беременных, позволяющая в ранние сроки беременности выявлять множество болезней и болезненных состояний плода как наследственных, так и впервые приобретенных. При этом одновременно оцениваются риски развития возможных акушерских осложнений на более поздних сроках беременности.

Новый организационный подход называется сочетанным исследованием в I триместре и проводится в 11-13 нед беременности. Суть его состоит в одновременном использовании:

- данных УЗИ плода;
- результатов биохимического анализа крови матери;
- личных данных пациентки;
- современной специальной программы для расчета личных рисков каждой беременной относительно возможных хромосомных аномалий у ее плода.

Также в этом исследовании изучают строение тела плода и окружающих его тканей, показатели кровотока в маточных сосудах каждой беременной (а при необходимости — ее иммунологические показатели) для оценки рисков возможных акушерских осложнений на более поздних сроках беременности.

При УЗИ, наряду с измерением копчико-теменного размера плода для уточнения срока беременности, толщины воротникового пространства в области шеи плода, также выполняется тщательный осмотр тела плода. Одновременно с этим в крови матери определяются два показателя, которые считаются биохимическими маркерами возможных хромосомных аномалий: β -субъединица хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и специфический сывороточный белок А, связанный с беременностью (pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A).

Проведение всех процедур, включая компьютерный расчет личного риска возможных хромосомных аномалий, который выполняется современной специализированной программой, признанной и рекомендуемой ведущим в мире научно-практическим центром Великобритании — Фондом медицины плода (Fetal Medicine Foundation, FMF), занимает всего пару часов. На основании полученных данных врач может предоставить семье всю необходимую информацию, которая помогает супругам определиться: нуждаются ли они в проведении дополнительных диагностических вмешательств (биопсия ворсинчатой оболочки вокруг плода в конце I триместра беременности, получение околоплодных вод в середине II триместра). Лишь изучение цитогенетиками хромосомного набора плода в биологических образцах, полученных с помощью диагностических вмешательств, уже точно позволяет подтвердить либо исключить хромосомные аномалии плода.

Таким образом, цель сочетанного исследования в I триместре — одновременная оценка рисков хромосомных аномалий плода и рисков позднейших акушерских осложнений, оценка строения тела плода и окружающих его тканей. При многоплодной беременности, кроме всех перечисленных оценок для одного ребенка, дополнительно определяется тип многоплодной беременности, что очень важно для правильного наблюдения такой беременности (Sepulveda W. et al., 1996). Многочисленными многоцентровыми исследованиями во всем мире (Bindra R., Heath V., Liao A. et al., 2002; Wapner R., Thom E., Simpson J.L. et al., 2003; Avgidou K., Papageorgiou A., Bindra R. et al., 2005) доказана высокая значимость этого метода — применение сочетанного исследования в I триместре беременности позволяет выявлять более 90% плодов с наиболее распространенными хромосомными аномалиями при всего лишь 2-3% ложноположительных результатов (Nikolaides K.N., 2005).



Безусловно, женщины выбирают такое обследование, которое отвечало бы следующим требованиям: ранние сроки проведения (I триместр беременности), высокая точность выявления больных плодов, быстрота получения результатов.

Лишь такое сочетанное исследование в I триместре, выполняемое согласно организационному подходу «Клиники Одного Дня для оценки риска Аномалий» (КОДА), позволяет на ранних сроках беременности быстро и с высокой точностью выявлять плоды с хромосомными аномалиями, изучать строение тела плода и окружающих его тканей, оценивать риски позднейших акушерских осложнений. Эффективность проведения обследования зависит от точности и правильности выполнения УЗИ, от точности измерения биохимических параметров, которое должно выполняться в строго проверенных аналитических системах, а также от качества специальной программы для расчетов риска.

В настоящее время наилучшей специализированной лабораторной системой, соответствующей всем высочайшим требованиям к точности измерения в дородовой диагностике, является биохимический анализатор Kryptor производства фирмы BRAHMS (Германия). Именно этот анализатор используют в своей работе сотрудники клиники «Надия». УЗИ на современном оборудовании экспертного класса выполняются специалистами с большим клиническим опытом как в акушерстве и гинекологии, так и в диагностическом ультразвуке; врачами, прошедшими специальное обучение и сертифицированными FMF.

Сочетанное исследование КОДА завершается пояснением полученных результатов, а в случае надобности — рекомендацией дополнительных диагностических шагов или необходимого лечения.

Дородовые (пренатальные) просеивающие исследования

Раннее обследование в I триместре

Выполняется на сроках беременности от 11 до 13 нед (при копчико-теменном размере плода от 45 до 84 мм). Состоит из разъяснения сути и содержания сочетанного исследования КОДА, измерения в крови матери уровня РАРР-А и β -ХГЧ, УЗИ, расчета личных рисков возможных хромосомных аномалий плода, оценки рисков возможных акушерских осложнений.

Исследование лишь уровня α -фетопroteина (α -ФП) или проведение сочетанного исследования во II триместре

Выполняется на сроках беременности между 15-й и 18-й неделями.

У пациенток, которым выполнили сочетанное исследование в I триместре КОДА, изучают только уровень концентрации α -ФП, используемого для оценки риска так называемых пороков развития органов нервной трубки (черепа, головного мозга, позвоночника), а также некоторых пороков мочевыделительной системы и стенки живота плода.

Беременным, которые хотят рассчитать личные риски возможных хромосомных аномалий во II триместре и которым не проводили исследования КОДА в I триместре беременности, предлагаются сочетанные исследования во II триместре. Последние проводятся по тому же принципу, что и сочетанные исследования в I триместре: пояснения, УЗИ с целью поиска возможных ультразвуковых признаков хромосомных аномалий, исследование в крови матери уровня биохимических маркеров хромосомных аномалий α -ФП и β -ХГЧ, расчет личных рисков хромосомных аномалий с помощью современной специализированной программы. Отличие сочетанных исследований во II триместре от таковых в I триместре состоит в меньшей точности результатов (приблизительно на 20%) во II триместре (Malone F.D., Canick J.A., Ball R.H. et al., 2005). Так же, как и в I триместре, в случае повышения рисков возможных хромосомных аномалий семье предоставляется вся необходимая информация для принятия решения о целесообразности диагностических вмешательств.

Ультразвуковые исследования во II триместре

На 20-21-й неделе беременности специалисты предлагают просеивающие (поголовные) УЗИ, основной целью которых являются: изучение строения тела плода и строения окружающих тканей, оценка общего состояния плода и состояния шейки матки. Это главное и последнее УЗИ плода, когда в основном решается его судьба. В случае выявления пороков развития плода семья имеет право до 22 нед принять решение о прерывании беременности, после 22 нед искусственное прерывание беременности в нашей стране запрещено. Следует помнить, что проведенные на 15-18-й неделе биохимические исследования уровня α -ФП способствуют в поисках пороков нервной трубки. Согласно современным статистическим данным, можно выявить около 80% пороков нервной трубки, зная о повышенном уровне α -ФП; в случае же проведения УЗИ без данных об уровне α -ФП обнаруживаются лишь около 40% пороков нервной трубки (Garne E., 2005).

С помощью этого же УЗИ изучают показатели кровотока в маточных сосудах и в пуповине плода. Вместе с данными о строении плода и окружающих тканей, а также о размерах плода метод доплерометрии позволяет своевременно найти признаки высокой вероятности позднейших акушерских осложнений, особенно в этом помогает сопоставление результатов последнего УЗИ с данными сочетанного исследования КОДА в I триместре.

Оценка состояния плода путем проведения УЗИ

На 29-30-й неделе беременности с помощью УЗИ и доплерометрии изучают общее состояние плода, оценивают динамику его развития, осматривают шейку матки в группе пациенток низкого риска возможных осложнений. Если же во время сочетанного исследования КОДА выявлены признаки



повышенного риска акушерских осложнений, а при УЗИ во II триместре (20-21 нед) получены подтверждения выводов КОДА, время последующих исследований определяется в зависимости от диагностических находок — обычно на 26-28-й неделе беременности.

Обследование методом КОДА

Особое внимание специалисты клиники уделяют именно раннему сочетанному исследованию в I триместре беременности. Особенность его заключается в том, что все желающие пациентки обследуются лишь в течение нескольких часов одного дня. Раннее обследование КОДА почти на нет сводит время ожидания результатов, что значительно снижает психологическую нагрузку супругов, уровень невротизации пациентки, общие затраты времени семьи на выполнение исследований. В свою очередь, снижение уровня невротизации в ожидании результатов исследования приводит к снижению риска самопроизвольного прерывания беременности.

Эти обследования безопасны как для матери, так и для ребенка.

Как правило, ранние обследования КОДА назначают всем желающим беременным, независимо от их возраста, состояния здоровья или наличия больных родственников.

Кроме того, важно отметить, что раннее сочетанное обследование в I триместре является более точным и с меньшей долей ложноположительных результатов в сравнении с подобными исследованиями во II триместре. Большинство плодов с хромосомными аномалиями определяются ранним просеивающим обследованием в I триместре, поэтому дальнейшее применение менее чувствительных исследований во II триместре не повышает уровня выявления детей с такими аномалиями. В сомнительных случаях более целесообразным следует признать выполнение диагностических вмешательств и определение хромосомного набора плода.

Преимущества раннего сочетанного обследования методом КОДА:

- дает пациенткам и врачам ранние и наиболее точные результаты для наблюдения за беременностью, а также данные о возможных осложнениях беременности;
- в сравнении с другими подобными исследованиями выявляет наибольшее количество пороков при наименьших ложноположительных данных на ранних сроках беременности;
- помогает обнаружить более 90% плодов с синдромом Дауна, 97% трисомий по 18-й паре хромосом, около 40% пороков развития сердца и ряд других пороков развития;
- значительно сокращает время тревожного ожидания для родителей, уменьшает количество неоправданных дополнительных исследований.

На протяжении двух лет работы клиники репродуктивной медицины «Надия» при использовании метода КОДА для выявления каждого случая хромосомной аномалии плода в среднем нам понадобилось всего лишь 1,3 диагностического вмешательства. Для сравнения при оценке рисков хромосомных аномалий во II триместре на каждый случай выявления хромосомной аномалии в среднем приходится в разных медицинских центрах от 30 до 55 диагностических вмешательств.

Такая высокая эффективность нашей работы обусловлена точностью оценки рисков хромосомных аномалий. Так, у 1580 беременных мы получили следующие данные:

- чувствительность метода — 90% (18 выявленных из 20 больных детей);
- ложнонегативные результаты — 10% (два пропущенных случая из 20 больных детей);
- ложнопозитивные результаты — 1,7% (26 случаев повышенного риска на 1560 здоровых детей);
- специфичность метода — 98,5% (1536 случаев низкого риска на 1560 здоровых детей);
- точность проведенных исследований (показатель правильных расчетов) — 98,4%.

Приведенные цифры полностью совпадают с результатами последних мировых исследований, касающихся эффективности применения сочетанного исследования в I триместре беременности.

Литература

1. Avgidou K., Papageorgiou A., Bindra R. et al. Prospective first trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2005. — № 19 (6). — P. 1761-1767.
2. Bindra R., Heath V., Liao A., Spencer K., Nicolaides K.H. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2002. — № 20 (3). — P. 219-225.
3. Garne E., Loane M., Dolk H. et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2005. — № 25. — P. 6-11.
4. Malone F.D., Canick J.A., Ball R.H. et al. First trimester of second trimester, or both, for Down's syndrome // *New England Journal of Medicine*. — 2005. — № 353 (19). — P. 2001-2011.
5. Nicolaides K.N., Spencer K. et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-oriented two-stage first-trimester screening // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2005. — № 25. — P. 221-226.
6. Sepulveda W., Sebire N.J., Hughes K. et al. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1996. — № 7. — P. 421-423.
7. Wapner R., Thom E., Simpson J.L. et al. First trimester screening for trisomies 21 And 18 // *New England Journal of Medicine*. — 2003. — № 349 (15). — P. 1405-1413.



Беременность и гельминтозы

**Ю.В. Давыдова, д.м.н., заведующая акушерским отделением
экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации
Института педиатрии, акушерства и гинекологии**



В настоящее время известно около 300 видов гельминтов, которые могут вызывать заболевания у человека. По данным ВОЗ, паразитарными болезнями в мире поражено более 4,5 млрд пациентов, причем на долю гельминтозов приходится 99% всех паразитов [1, 4]. Наиболее часто гельминтозы поражают бедные слои населения развивающихся стран, где часты случаи интенсивных инвазий. На фоне белкового голодания и дефицита витаминов в пище они могут способствовать развитию тяжелых осложнений, иногда с летальным исходом (табл. 1-3). В наибольшей степени патогенное влияние паразитарных заболеваний отражается на беременных и детях. Инвазии приводят к снижению трудовой деятельности людей старшего возраста и в целом наносят существенный медико-социальный и экономический ущерб обществу [1, 7].

В последнее время в результате проведения дегельминтизации, особенно у пациентов в детском и подростковом возрасте, несколько уменьшилась актуальность глистной инвазии. Вместе с тем адекватная диагностическая настороженность в отношении гельминтов у беременных и их ликвидация может значительно снизить частоту диагностических и лечебных ошибок при раннем токсикозе, анемии, заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Ряд симптомов неспецифичен, они маскируют другие заболевания или осложнения беременности, их диагностика не всегда эффективна, что требует совершенствования подходов к профилактике и лечению данной патологии.

Один из организаторов паразитологии, академик К.И. Скрябин отмечал: «Ни экономическое процветание, ни полный достаток, ни проведение массовых оздоровительных мероприятий не дадут эффективных результатов оздоровления, если в стране останется всеобщая неосведомленность».

В настоящее время весьма сложно подобрать эффективный препарат для дегельминтизации, который бы не оказывал значительного негативного воздействия на течение беременности и состояние плода. Это можно объяснить тем, что фармацевтические фирмы не относят работы по созданию новых анти-

гельминтиков к числу приоритетных, поскольку в центре их внимания находятся другие заболевания. Кроме того, стоимость разработки новых лекарственных средств за последние десятилетия значительно повысилась. При этом ситуация с разработкой новых препаратов усугубляется еще и тем, что паразитарные заболевания преимущественно распространены в странах с низким социально-экономическим уровнем развития. В связи с этим фармацевтические компании не имеют достаточных экономических стимулов к исследованиям и производству новых противопаразитарных препаратов (табл. 4).

Прямое воздействие гельминтов на организм беременной может проявляться местными и общими патологическими реакциями. Такое деление условно, и выраженность патологических процессов в каждом конкретном случае следует оценивать индивидуально.

Механизмы действия гельминтов на организм беременной

Характер воздействия	
Местное	Общее
Механическое Травмирующее Раздражение интерорецепторов Воспалительные реакции Пролиферативные изменения клеток организма хозяина	Лихорадка Сенсибилизация Интоксикация Нарушения обменных процессов (протеинов, углеводов, жиров, витаминов, микроэлементов) Адсорбция питательных веществ Кровоточивость Потенцирующее влияние на течение других болезней Иммуносупрессия

Патогенетически токсический эффект гельминтозов проявляется уменьшением выработки инсулиноподобного фактора роста и увеличением продукции фактора некроза опухоли- α , а также снижением синтеза коллагена. В то же время кишечные гельминтозы способствуют высвобождению Th2-цитокинов, которые подавляют Th1-цитокины, приводя к снижению местной и общей сопротивляемости организма хозяина. Этот процесс в



свою очередь облегчает внедрение вторичной инфекции. В связи с этим беременные, болеющие гельминтозами, инфицируются значительно чаще другими опасными инфекциями, в частности туберкулезом [2]. Существенное значение имеет также хроническая постоянная микрокровопотеря, в том числе из кишечника при анкилостомидозах и через желчные протоки при трематодозах печени, при которых также происходит и потеря с желчью аминокислот [5, 6].

Неспецифичность клинической симптоматики при паразитарных заболеваниях органов пищеварения, хроническое течение с относительно медленным нарушением функции различных органов, часто латентное течение с субклиническими проявлениями болезни маскируют их негативный эффект и существенно затрудняют клиническую диагностику. Именно поэтому при диагностике паразитарных заболеваний необходимо также учитывать эпидемиологический анамнез, включающий географический и пищевой анамнез с учетом социально-этнической принадлежности больного [3, 8].

Данные литературы свидетельствуют о том, что у беременных с наличием глистной инвазии возникает симптомокомплекс, имеющий ряд признаков, сходных с ранним токсикозом:

- тошнота — 30%;
- рвота и боль в эпигастриальной области, не зависящие от приема пищи — 25%;
- слюнотечение — 16%;
- в некоторых случаях боль в области сердца, обморочные состояния.

В результате влияния продуктов жизнедеятельности гельминтов (аскариды, крупные цестоды) на нервную систему беременной — центральную и вегетативную — практически у 45-50% пациенток с гельминтозами выявляется стойкая артериальная гипотензия на протяжении всей беременности. Гипохромная анемия наблюдается в I триместре у 30% беременных с анкилостомидозом, стронгилоидозом, трихоцефалезом; с увеличением срока гестации она прогрессирует. При дифиллоботриозе чаще отмечается B_{12} -дефицитная (мегалобластная) анемия. Необходимо отметить, что лечение анемии без соответствующей дегельминтизации не улучшает клинической картины и лабораторных показателей [1, 8].

Негативное влияние продуктов жизнедеятельности гельминтов приводит к повышению проницаемости сосудов, развитию альбуминурии. Гельминты могут вызывать раздражение эпителия мочевыводящих путей, клинически проявляющееся циститом и пиелонефритом.

В результате миграции личинок в малый круг кровообращения и воздухоносные пути при аскаридозе и стронгилоидозе могут развиваться приступы бронхиальной астмы. Транзиторная лихорадка возникает при трихинеллезе и цестодах (тениозе, тениаринхозе, дифиллоботриозе, гименолепидозе).

При стронгилоидозе наблюдается стеаторея. У беременных с гельминтозами могут возникать угроза

прерывания беременности, преждевременные роды, самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках. Иногда гельминтозы могут быть причиной привычного невынашивания беременности без ясных причин. Подобная патология беременности наиболее часто имеет место при трихоцефалезе (14,8%) и аскаридозе (10%). При глистной инвазии также обнаруживаются изменения свертывающей системы крови путем изменения ферментативной функции печени. По данным М. Шехтмана, с этим связаны наблюдающиеся в послеродовом периоде кровотечения у каждой шестой родильницы, не находящие объяснения акушерской патологией. У 30% беременных с гельминтами, особенно трихоцефалезом и аскаридозом, выявляются нарушения углеводного обмена (гипер- и гипогликемия). После проведения дегельминтизации углеводный обмен нормализуется. При гименолепидозе и энтеробиозе возможно поражение мочевыводящих путей, ведущее к азотемии. Лечение гельминтоза ликвидирует почечную недостаточность. Гельминтозы нередко сопровождаются значительной эозинофилией, которую считают наиболее частым маркером гельминтозов.

Лабораторная диагностика кишечных гельминтозов проводится путем исследования фекалий. Наиболее часто для скрининга используют метод Като. Более чувствительным и трудоемким является эфир-формалиновый метод [2, 3, 7]. Существующие в настоящее время иммунологические методы диагностики кишечных гельминтозов не могут считаться чувствительными и не являются специфичными.

Заражение гельминтами в значительно большей мере, чем инфицирование бактериями и вирусами, зависит от того, насколько скрупулезно беременная соблюдает гигиенические правила.

Таким образом, для профилактики гельминтозов чрезвычайно важно:

- тщательно мыть руки после загрязнения их почвой или после любого контакта с животными;
- старательно обрабатывать зелень, овощи и другие пищевые продукты, на которых могут быть частицы почвы;
- покупать мясные и рыбные продукты только в специально отведенных для торговли местах и употреблять их в пищу после тщательной термической обработки;
- содержать жилище и прилегающую территорию в надлежащем гигиеническом состоянии;
- при появлении первых симптомов гельминтоза обратиться к врачу.

Необходимо помнить, что большинство препаратов, применяемых при лечении гельминтозов, категорически противопоказаны в I триместре беременности (табл. 5).

Особое внимание следует уделить восстановлению микробиоценоза толстой кишки у больных кишечными гельминтозами. С целью повышения эффективности лечения рекомендуется назначение бификолы,



Таблица 1. Локализация гельминтов в кишечнике человека

Гельминтозы	Тонкий кишечник		Толстый кишечник	
	Гельминтоз	Возбудитель	Гельминтоз	Возбудитель
Нематодозы	Аскаридоз	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Трихоцефалез	<i>Trichuris trichiura</i>
	Анкилостомоз	<i>Ancylostoma duodenale</i>	Энтеробиоз	<i>Enterobius vermicularis</i>
	Некатороз	<i>Necator americanus</i>		
	Ангистронгилез	<i>A. costaricensis</i>		
	Трихостронгилез	<i>T. orientalis</i>		
	Стронгилоидоз	<i>Strongyloides stercoralis</i>		
	Капилляриоз	<i>Capillaria philippinensis</i>		
	Анизакиоз	<i>Anisakis spp.</i>		
Трематодозы	Метагонимоз	<i>Metagonimus yokogawai</i>	Шистосомоз кишечный	<i>Schistosoma mansoni</i>
	Нанофиедоз	<i>Nanophyetus spp.</i>	Шистосомоз японский	<i>S. japonicum</i>
	Гетерофиоз	<i>Heterophyes heterophyes</i>	Шистосомоз меконга	<i>S. mekongi</i>
	Фасциолопсидоз	<i>Fasciolopsis buski</i>	Шистосомоз интеркалатный	<i>S. intercalatum</i>
	Эхиностомоз	<i>Echinostoma spp.</i>		
Цестодозы	Тениаринхоз	<i>Taenia saginata</i>	—	—
	Тениоз	<i>Taenia solium</i>		
	Дифиллоботриоз	<i>Diphyllobotrium latum</i>		
	Гименолепидоз (цепень карликовый)	<i>Hymenolepis nana</i>		
	Гименолепидоз (цепень крысиный)	<i>Hymenolepis diminuta</i>		
	Дипилидиоз	<i>Dipylidium caninum</i>		

Таблица 2. Локализация гельминтов в органах гепатобилиарной системы

Гельминтозы	Печень	Желчный пузырь, желчные протоки	Поджелудочная железа
Трематодозы	Фасциолез <i>Fasciola hepatica</i>	Описторхозы <i>Opisthorchis felineus</i> <i>O. viverrini</i> Клонорхоз <i>Clonorchis sinensis</i> Фасциолез <i>Fasciola hepatica</i>	Описторхозы <i>Opisthorchis felineus</i> <i>O. viverrini</i> Клонорхоз <i>Clonorchis sinensis</i>
Ларвальные цестодозы	Эхинококкозы <i>Echinococcus granulosus</i> <i>E. multilocularis</i>		

Таблица 3. Локализация патогенных простейших в кишечнике человека

Тонкий кишечник		Толстый кишечник	
Протозооз	Возбудитель	Протозооз	Возбудитель
Лямблиоз	<i>Giardia intestinalis</i>	Амебиаз	<i>Entamoeba histolytica</i>
Бластоцистоз	<i>Blastocystis hominis</i>	Балантидиаз	<i>Balantidium coli</i>
Криптоспоридиоз	<i>Cryptosporidium parvum</i>		



Таблица 4. Противопротозойные и противогельминтные препараты, возможность их применения при беременности и лактации

Противопротозойные препараты			
Название препарата	Применение при беременности/лактации	Данные о тератогенности	Данные о проникновении препарата в грудное молоко
Артемизинин	С осторожностью	Ограниченный опыт применения во II-III триместре; не выявлено нарушений у плода	Нет данных
Галофантрин	Запрещено	Нет данных	Нет данных
Гидроксихлорохин	С осторожностью	Проходит через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Дапсон	С осторожностью	Нет данных	Выделяется с грудным молоком. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Дегидроэметина дигидрохлорид	Запрещено	Нет данных	Нет данных
Меглумина антимононат	С осторожностью	Нет данных	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Мефлохин	Запрещено в I триместре, в остальных – с осторожностью	Эмбриотоксическое и тератогенное действия у животных	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка
Паромомицин	С осторожностью	Нет данных о неблагоприятном действии препарата на плод	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Пириметамин	С осторожностью	Тератогенное действие у животных. Используется при токсоплазмозе у беременных	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Пириметамин/сульфадоксин	Запрещено в I триместре, в остальных – с осторожностью	См. пириметамин и сульфаниламиды	См. пириметамин и сульфаниламиды
Примахин	Запрещено	Проходит через плаценту и может вызывать гемолитическую анемию при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у плода	Нет данных
Прогуанил	С осторожностью	Нет данных о неблагоприятном действии препарата на плод	Нет данных
Хлорохин	С осторожностью	Проходит через плаценту, способен накапливаться в надпочечниках и сетчатке глаза плода. Может вызвать врожденные пороки сердца, гипотиреоз у новорожденного	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка
Этофамид	С осторожностью	Нет данных	Нет данных



Противогельминтные препараты			
Албендазол	Запрещено	Тератогенное действие у животных	Нет данных
Диэтилкарбамазин	Запрещено	Нет данных	Нет данных
Ивермектин	Запрещено	Нет данных	Нет данных
Левамизол	Запрещено	Тератогенное действие	Нет данных
Мебендазол	Запрещено	Проходит через плаценту. Применение в I триместре не приводило к появлению тератогенного или эмбриотоксического эффекта, в то время как у животных тератогенный эффект присутствует	Нет данных
Никлозамид	Запрещено / с осторожностью	Нет данных	Нет данных
Пирантела памоат	Запрещено	Нет данных	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Тем не менее не рекомендуется к применению при кормлении грудью
Празиквантел	С осторожностью	Нет данных	Проникает в грудное молоко в концентрациях, в 4 раза меньших, чем в кровь матери. В целях безопасности рекомендуется не кормить грудью в течение 3 дней с момента приема последней дозы препарата

Таблица 5. Препараты, применяемые при лечении гельминтозов у беременных

Заболевание	Медикаментозное лечение	Немедикаментозное лечение	Особые указания
Дифиллоботриоз	Паромомицин; витамин В ₁₂ 300-500 мкг внутримышечно через день в течение 1 мес; препараты железа,* никлозамид 2 г внутрь однократно, празиквантел		В связи с риском тератогенного действия препарат противопоказан в I триместре беременности
Эхинококкоз (одно- и многокамерный)	Мебендазол	Оперативное лечение	– // –
Тениаринхоз	2 г фенасала в виде суспензии в 30-40 мл подслащенной воды*; никлозамид 2 г внутрь однократно, празиквантел		– // –
Тениоз	Никлозамид, празиквантел, паромомицин		– // –
Цистицеркоз	При поражении ЦНС назначают празиквантел, в тяжелых случаях – мебендазол		– // –
Гименолипедоз	Фенасал принимают по строгой схеме (0,5 г 4 раза в день через 2 ч в течение 4 дней). В дни лечения прием пищи в 8; 13 и 18 ч, прием фенасала в 10; 12; 14; 16 ч		
Аскаридоз	Мебендазол, нафтамон*, разовая доза 5 г (с сахарным сиропом). Принимают натощак в течение 1-2 дней	Кислород вводят в желудок через тонкий зонд 1500 мл натощак или через 3-4 ч после еды в течение 2-3 сут. Вводят медленно по 250 мл с интервалами в 1-2 мин. После введения кислорода больная должна находиться в лежачем положении на протяжении 2 ч*	В связи с риском тератогенного действия препарат противопоказан в I триместре беременности



Трихоцефалез	Дифезил натошак за 1/2-1 ч до еды 3 раза в сутки в течение 5 дней в суточной дозе 5 г. Можно эти 5 г принять однократно утром натошак в течение 5 дней. Порошок дифезила размешивают в сахарном сиропе или воде	Для лечения беременных принимают кислород, вводя его через прямую кишку. Предварительно ставят очистительную клизму. Через 1 ч в положении на левом боку пациентке медленно вводят кислород по 200-250 мл с интервалами в 1-2 мин (всего 1500 мл). После этого необходимо 2 ч лежать на спине. Лечение продолжают в течение 5-7 дней или через день. По окончании терапии в течение 1-2 сут назначают слабительное	– // –
Анкилостомоз	Мебендазол		– // –
Энтеробиоз	Пирвиний 5 мг/кг, мебендазол, в тяжелых случаях – тиабендазол; пиперазина адипинат в суточной дозе 2-3 г циклами по 1-3-5 дней с интервалами в 7 сут *	Больной рекомендуют носить плотно облегающие трусы с резинкой и проглаживать их горячим утюгом ежедневно на протяжении 1-1,5 мес; вечером необходимо делать очистительную клизму со слабым раствором натрия гидрокарбоната	– // –
Филяриатозы	Мебендазол		– // –
Клонорхоз, фасциолез, фасциолопсидоз, описторхоз, шистосомозы	Празиквантел		– // –
Лямблиоз	Метронидазол 2 г/сут внутрь в течение 3 сут или 750 мг/сут внутрь в течение 5 сут		– // –
Амебиаз	Метронидазол 750 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5-10 сут, паромомицин и хлорохин		

* Рекомендации М. Шехтмана.

молочного бифидум-бактерина. Антигельминтное действие оказывают морковь и морковный сок, грецкий орех, лесная земляника, гранат (особенно гранатовый сок) и чеснок. Хотя эффективность фитотерапии гельминтозов невысока, однако введение в рацион питания пищевых продуктов, обладающих антигельминтным действием, повышает эффект назначаемых врачом медикаментозных препаратов и является хорошей профилактической мерой.

Литература

1. Доклад Комитета экспертов ВОЗ по профилактике шистосомоза и передаваемых через почву гельминтозов и борьбе с ними. — Женева, 8-14 октября 2001 г.
2. Елисеева О.И. Тайны нераспознанных диагнозов. — М., 2001. — Ч. 1-3.
3. Заяц Р.Г., Рачковская И.В., Карпов И.А. Основы общей и медицинской паразитологии: Учебн.-метод. пособие. — Мн.: БГМУ, 2002. — 184 с.
4. Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Лучшев В.И. Амебиаз: клиника, диагностика, лечение. — Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — № 3 (3). — С. 216-222.
5. Основные методы лабораторной диагностики паразитарных болезней. — ВОЗ, 1994. — 131 с.
6. Beyers A., Helden P., Beyers N. Cross-regulation of Th1 and Th2 responses. The Wellcome Trust Rev. 1999; 48-52.
7. Leav B.A., Mackay M., Ward H.D. Cryptosporidium species: new insights and old challenges. Clin. Infect. Dis. 2003; Apr. 1; 36 (7): 903-908.
8. Центр интеллектуальных медицинских систем «Теоретические и клинические аспекты терапии». Международные конференции 1995-2006 гг. Тезисы и доклады. Москва.



Диагностика и лечение инфекции *Chlamydia trachomatis**

Karl E. Miller, профессор, доктор медицины, заведующий кафедрой семейной медицины Медицинского колледжа университета Теннесси, г. Чаттануга, штат Теннесси, США

Частота встречаемости хламидиоза среди женского населения в период с 1987 по 2003 г. существенно повысилась с 79 до 467 инфицированных на 100 000 женщин соответственно [1]. Частично это обусловлено проведением активного скрининга и более точной статистической отчетностью, вместе с тем тяжесть заболевания все еще представляет собой значительную проблему. Основным местом локализации *C. trachomatis* является урогенитальный тракт, проявление заболевания варьирует от асимптоматического течения до потенциально смертельных исходов.

Урогенитальная инфекция у женщин

У женщин хламидийная инфекция нижнего отдела генитального тракта поражает слизистую оболочку канала шейки матки и проявляется в виде слизеподобных влагалищных выделений без запаха и обычно без зуда вульвы. Однако у многих женщин проявления хламидиоза минимальны или же отсутствуют вовсе [2]. В результате воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) может происходить восходящее распространение инфекции.

При объективном обследовании у больных урогенитальным хламидиозом обнаруживают цервицит с желтыми или мутными слизеподобными выделениями из канала шейки матки. Шейка матки склонна легко кровоточить при прикосновении тампоном для отбора мазка или при взятии соскоба шпателем. Хламидиоз невозможно отличить от другой урогенитальной инфекции только на основании симптомов. Именно поэтому для дифференциальной диагностики *C. trachomatis*-инфекции от других инфекций нижнего отдела генитального тракта (инфекция мочевого тракта, бактериальный вагиноз, трихомониаз) следует применять клиническую микроскопию и аминотест (добавление гидроксида калия к вагинальному секрету обуславливает специфический запах) [3]. Поскольку

хламидиоз нижнего отдела полового тракта сам по себе не вызывает вагинита, наличие вагинальных выделений, как правило, свидетельствует о возможных различных диагнозах или о коинфекции.

У некоторых женщин с *C. trachomatis*-инфекцией развивается уретрит, проявляющийся в виде дизурии без urgentных и частых позывов к мочеиспусканию. При врачебном обследовании в результате пальцевого сдавливания уретры из нее могут появиться выделения. В анализе мочи обычно выявляют более 5 лейкоцитов в поле зрения, но результаты культурального исследования мочи отрицательные.

У пациенток с хламидиозом нижнего отдела полового тракта может происходить восходящее распространение инфекции, вызванное острым сальпингитом с или без эндометрита, т.е. обусловленное ВЗОМТ. Проявления инфекции характеризуются подострым течением; клинические симптомы обычно возникают в течение менструации или в первые две недели менструального цикла [2]. Они варьируют от отсутствия таковых до тяжелой абдоминальной боли с высокой температурой, а также включают диспареунию, затяжные менструации, межменструальные кровотечения. У 20% женщин с ВЗОМТ развивается бесплодие, у 18% — хроническая тазовая боль, у 9% — трубная беременность [2]. Специалисты Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) рекомендуют врачам придерживаться низкой пороговой величины диагностирования ВЗОМТ и назначать эмпирическое лечение женщинам из группы риска заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), у которых при гинекологическом обследовании определяется болезненность матки, придатков или болезненность при смещении шейки матки с или без определенных на то причин [2].

Предпочтительный метод выявления *C. trachomatis*-инфекции — культуральный, однако в ряде случаев он может быть заменен на некультуральные техники

* American Family Physician. — April 15, 2006. — Vol. 73, N. 8. — P. 1411-1416. Печатается с сокращениями.

Р у б р и к а п р и п о д д е р ж к е к о м п а н и и **ТЕВА**

Сумамед®

ТЕВА

Сумамед (азитромицин) р.с. МЗ Украины: № UA/2396/01/01, № UA/2396/01/02, № UA/2396/01/03, № UA/2396/01/04, № UA/2396/03/01, № UA/2396/02/02 от 09.12.2004, № UA/2396/04/01 от 14.09.2005





исследования. Наиболее новым некультуральным методом диагностики хламидиоза является амплификационный тест для определения ДНК хламидий (nucleic acid amplification test), имеющий несколько разновидностей. Этот тест показал хорошую чувствительность (85%) и специфичность (94-99,5%) для эндоцервикальных и уретральных образцов по сравнению с культуральным методом [4]. С целью диагностики хламидиоза у пациенток с урогенитальными заболеваниями для амплификационных тестов может быть использован эндоцервикальный материал или моча.

Согласно рекомендациям CDC, все лица, проходящие диагностику на хламидиоз, также подлежат скринингу на гонорею [2]. Эти рекомендации подтверждаются результатами исследования [5], в котором 20% мужчин и 42% женщин с гонореей дополнительно были инфицированы *C. trachomatis*.

Урогенитальная инфекция у мужчин

У мужчин хламидиоз нижнего отдела генитального тракта проявляется уретритом и иногда эпидидимитом. Уретрит, обусловленный *C. trachomatis*-инфекцией, встречается у 15-55% мужчин, в пожилом возрасте его частота снижается [2]. Симптомы заболевания, если таковые имеются, проявляются в виде незначительных или умеренных светлых или белых выделений из уретры. Наилучшим образом они обнаруживаются утром, перед опорожнением мочевого пузыря. Чтобы выявить эти выделения, следует провести надавливание по направлению от основания пениса до головки.

Диагноз негонококкового уретрита подтверждается наличием слизисто-гнойных выделений с уретры, при окрашивании по Граму выделений выявляется больше 5 лейкоцитов в поле зрения (при масляной иммерсии) и отсутствуют внутриклеточные грамтрицательные диплококки [2]. Также диагноз уретрита подтверждают положительные результаты теста на лейкоцитарную эстеразу первой порции мочи или выявление 10 и более эритроцитов в поле зрения при микроскопическом исследовании первой порции мочи.

Наилучшим диагностическим методом выявления *C. trachomatis*-инфекции у мужчин, у которых подозревается наличие уретрита, является амплификационный тест [4]. Эмпирическое лечение рекомендуется назначать лицам, которые с высокой вероятностью избегают врачебного контроля.

Нелеченный хламидиоз может привести к развитию эпидидимита. У таких пациентов, как правило, наблюдается односторонняя тестикулярная боль, эритема мошонки, болезненность при надавливании или припухлость яичка. Эпидидимит у мужчин в возрасте до 35 лет

с большей вероятностью обусловлен *C. trachomatis* по сравнению с больными более старшего возраста.

Синдром Рейтера

Достаточно редким осложнением нелеченной хламидийной инфекции является синдром Рейтера. Заболевание проявляется реактивным артритом и включает триаду симптомов: уретрит (у женщин иногда цервицит), конъюнктивит и безболезненные поражения кожи и слизистых. Реактивный артрит развивается у незначительного числа больных хламидиозом. Он может возникать и у женщин, однако соотношение мужчин и женщин с реактивным артритом составляет 5:1. Наличие артрита обнаруживается через одну-три недели от начала развития хламидиоза. Вовлечение в патологический процесс суставов асимметрично, поражается их множество, главным образом нижних конечностей. Поражения слизистых и кожи проявляются в виде папуло-чешуйчатой сыпи, которая преимущественно локализуется на ладонях и стопах. Первый эпизод обычно длится от 3 до 4 мес, но в некоторых случаях синовит может тянуться около года.

Инфекция *C. trachomatis* поражает преимущественно урогенитальный тракт. У мужчин, как правило, протекает клинически манифестно, с дизурией и с выделениями из полового члена. Нелеченный хламидиоз у мужчин может привести к эпидидимиту.

У большинства женщин проявления хламидиоза минимальны либо отсутствуют вовсе, однако у некоторых инфицированных развиваются ВЗОМТ.

У новорожденных возбудитель хламидиоза может вызвать неонатальную офтальмию. Также у младенцев в возрасте от одного до трех месяцев может развиваться хламидийная пневмония, проявляющаяся в виде затяжных приступов сухого кашля, обычно без одышки и температуры.

Терапия неосложненной урогенитальной хламидийной инфекции заключается в назначении однократно 1 г азитромицина *per os* или доксициклина перорально по 100 мг дважды в сутки в течение 7 дней. Беременным рекомендуется назначать такие антибиотики, как эритромицин или амоксициллин.

Специалисты CDC и Комиссий профилактической службы США (USPSTF) рекомендуют проводить скрининг на хламидиоз среди женщин группы повышенного риска развития этой инфекции и у всех женщин младше 25 лет.

Р у б р и к а п р и п о д д е р ж к е к о м п а н и и **ТЕВА**

Сумамед®

ТЕВА

Сумамед (азитромицин) р.с. МЗ Украины: № UA/2396/01/01, № UA/2396/01/02, № UA/2396/01/03, № UA/2396/01/04, № UA/2396/03/01, № UA/2396/02/02 от 09.12.2004, № UA/2396/04/01 от 14.09.2005





Лечение урогенитальной инфекции

Лечение *C. trachomatis*-инфекции зависит от локализации инфекции, возраста пациента и наличия/отсутствия осложнений; отличается у беременных.

Клинические рекомендации	Уровень доказательности*	Источник литературы
Азитромицин или доксициклин рекомендован для лечения неосложненной хламидийной инфекции мочевого тракта	A	2, 6
Амоксициллин применяется для терапии хламидиоза у беременных	A	2, 7, 8
Беременным необходимо провести тестирование на хламидиоз спустя 3 нед после окончания его лечения	C	2
Повторный скрининг женщин на <i>C. trachomatis</i> следует выполнить через 3-4 мес после завершения антибиотикотерапии	C	2
Все женщины до 25 лет из группы высокого риска ЗППП подлежат ежегодному скринингу на хламидиоз	A	2, 13, 14

* А – уровень доказательности хорошего качества, ориентированный на пациента. В – уровень доказательности противоречивый или ограничены качественные доказательства в его пользу, ориентированные на пациента. С – результат договоренности (консенсус), уровень доказательности ориентирован на заболевание, мнение экспертов или результаты, основанные на некоторых случаях.

Неосложненная инфекция

С целью лечения неосложненного хламидиоза урогенитального тракта специалисты CDC рекомендуют назначать 1 г азитромицина *per os* однократно или 100 мг доксициклина перорально дважды в сутки в течение 7 дней (таблица) [2]. Оба эти режима имеют сходные терапевтические результаты и профиль побочных эффектов [6], однако у азитромицина есть преимущество – он применяется однократно и может быть принят пациентом в кабинете врача.

Врачебное наблюдение за больными уретритом необходимо лишь в том случае, когда симптомы заболевания персистируют или повторяются после завершения курса антибиотикотерапии. При наличии рекуррентного или персистирующего уретрита

Таблица. Рекомендованные CDC режимы лечения неосложненного урогенитального хламидиоза у взрослых

Рекомендованный режим
Азитромицин 1 г однократно <i>per os</i>
Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки <i>per os</i> в течение 7 сут
Альтернативный режим
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки <i>per os</i> в течение 7 сут
Эритромицина этилсукцинат 800 мг 4 раза в сутки <i>per os</i> в течение 7 сут
Офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки в течение 7 сут
Левифлоксацин 500 мг ежедневно в течение 7 сут

ученые из CDC с целью лечения рекомендуют назначать 2 г метронидазола *per os* однократно + 500 мг эритромицина или 800 мг эритромицина этилсукцината перорально 4 раза в сутки в течение 7 дней [2]. Эти рекомендации предназначены также для лечения уретритов, обусловленных другими бактериальными возбудителями.

Больному нужно воздерживаться от половых контактов в течение 7 дней от начала лечения. Кроме того, врачу следует выяснить его анамнез за предыдущие 60 дней и рассмотреть решение о необходимости скрининга на другие ЗППП, такие как ВИЧ-инфекция [2].

Специалисты CDC не рекомендуют повторять диагностику на хламидиоз после окончания курса антибиотикотерапии, кроме случаев, когда у пациента наблюдается персистенция симптомов инфекции, а также при беременности. Поскольку повторное инфицирование является существенной проблемой, специалисты CDC предлагают женщинам с хламидиозом проходить повторный скрининг через 3-4 мес по завершении антибиотикотерапии. У женщин с сохраняющимися симптомами заболевания в течение 12 мес от начала лечения инфекции и не прошедших скрининг, необходимо выяснить, получил ли аналогичное лечение их половой партнер [2].

Воспалительные заболевания органов малого таза

Лечение ВЗОМТ обычно проводится амбулаторно. В госпитализации нуждаются такие категории пациентов: беременные; лица с тяжелыми проявлениями заболевания, тошнотой и рвотой или высокой температурой; женщины с tuboовариальным абсцессом;

Р у б р и к а п р и п о д д е р ж к е к о м п а н и и **TEVA**

Сумамед®

TEVA

Сумамед (азитромицин) р.с. МЗ Украины: № UA/2396/01/01, № UA/2396/01/02, № UA/2396/01/03, № UA/2396/01/04, № UA/2396/03/01, № UA/2396/02/02 от 09.12.2004, № UA/2396/04/01 от 14.09.2005





плохо приверженные к амбулаторным оральным режимам терапии; больные с устойчивой инфекцией к пероральному лечению. Госпитализация также показана пациентам, у которых нельзя исключить возможную хирургическую патологию [2].

Терапия в ходе беременности

Поскольку беременным противопоказаны доксицилин и офлоксацин, с целью лечения хламидиоза ученые из CDC рекомендуют таким пациенткам назначать эритромицин или амоксициллин. Амоксициллин более эффективен и имеет меньше побочных эффектов, чем эритромицин, в лечении антенатальной хламидийной инфекции, поэтому лучше переносится [7, 8]. Согласно предварительным данным, азитромицин является безопасным и эффективным препаратом альтернативной терапии [2].

Скрининг на наличие инфекции после лечения показан всем беременным и должен быть выполнен через 3 нед по завершении терапии. Предпочтение отдают культуральному методу исследования [2]. Если риск выделения возбудителя высокий, скрининг следует повторять в течение всей беременности.

Хламидиоз у детей

У новорожденных инфицирование *C. trachomatis* в ходе родов может вызвать неонатальную офтальмию (конъюнктивит) или хламидийную пневмонию в течение 1-3-го месяца жизни.

Неонатальная офтальмия

Заболевание, как правило, наблюдается в период от 5 до 12 дней после рождения, но также может возникнуть в любое время в течение первого месяца жизни [2]. Оно проявляется опуханием одного или обоих глаз со слизисто-гнойным отделяемым. Профилактика с помощью нитрата серебра или антибактериальных мазей снижает риск развития гонококковой инфекции у новорожденных, однако не снижает риска развития хламидиоза.

Диагностика хламидийной инфекции у новорожденных может выполняться с применением культуральных и некультуральных методов. Материал отбирают с внутренней поверхности века ребенка. Вместе с тем взятие экссудата не всегда приводит к адекватным результатам, поскольку применяемая методика повышает риск ложноотрицательных результатов.

Лечение неонатальной офтальмии проводят с помощью эритромицина или эритромицина этилсукцината в дозе 50 мг/кг/сут *per os*. Полученную

в итоге общую дозу разделяют на 4 части в сутки; длительность терапии — 14 дней [2]. Уровень излеченности для обоих препаратов составляет только 80%, поэтому может потребоваться повторный курс терапии. Местное лечение при неонатальной офтальмии не эффективно, а потому не должно применяться даже в сочетании с системной терапией.

Хламидийная пневмония

Обычно хламидийная пневмония имеет длительное начало и проявляется в виде отрывистого кашля, в основном без одышки или повышения температуры. Рентгенологически выявляют усиление легочного рисунка и диффузные двусторонние инфильтраты. Также может обнаруживаться эозинофилия в анализе крови.

Для выявления возбудителя инфекции материал отбирают из носоглотки. Возможно применение некультуральных методов диагностики. Однако они менее чувствительны и специфичны для материала, взятого из носоглотки, по сравнению с образцами, отобранными из внутренней поверхности века. Если для диагностики пневмонии был отобран аспират из трахеи или биоптат легкого новорожденного в течение от 1 до 3 мес жизни, образцы следует протестировать на наличие *C. trachomatis* [2].

Как и неонатальную офтальмию, пневмонию, вызванную *C. trachomatis*, лечат эритромицином или эритромицина этилсукцинатом в дозе 50 мг/кг/сут *per os*. Полученную в итоге общую дозу разделяют на 4 части в сутки; длительность терапии — 14 дней [2]. Так же, как и при хламидийном конъюнктивите, может потребоваться повторный курс терапии.

Профилактика

Руководства CDC по профилактике и контролю ЗППП основываются на пяти основных концепциях. Первичная профилактика начинается с изменения сексуального поведения, которое повышает риск заражения ЗППП. Вторичная профилактика заключается в выявлении и лечении ЗППП [2, 9, 10].

Основные положения профилактики ЗППП

- Обучение и консультирование по безопасному сексуальному поведению лиц группы риска.
- Выявление бессимптомных больных и пациентов с симптомами заболевания, которые не проходили диагностику и лечение.
- Эффективная диагностика и лечение инфицированных.

Р у б р и к а п р и п о д д е р ж к е к о м п а н и и **TEVA**

Сумамед®



Сумамед (азитромицин) р.с. МЗ Украины: № UA/2396/01/01, № UA/2396/01/02, № UA/2396/01/03, № UA/2396/01/04, № UA/2396/03/01, № UA/2396/02/02 от 09.12.2004, № UA/2396/04/01 от 14.09.2005





- Выявление, лечение и консультирование половых партнеров лиц, инфицированных ЗППП.
- Предварительная иммунизация с целью вакцинопрофилактики.

Информирование пациента относительно профилактических мероприятий по предупреждению заражения ЗППП должно быть индивидуальным. При этом следует исходить из уровня развития и понимания конкретного пациента; информацию необходимо предоставлять без критической оценки и осуждения [11]. Врач также должен разъяснить имеющиеся у подростков и молодежи заблуждения относительно ЗППП, например о том, что девственники не могут быть инфицированными. Установлено, что предоставление информации и обсуждение аспектов половой жизни с пациентами снижает вероятность передачи ЗППП и небезопасного сексуального поведения [12].

Специалисты CDC рекомендуют проводить ежегодный скрининг на хламидиоз всем сексуально активным женщинам до 24 лет, а также старше 24 лет, которые относятся к группе риска по инфицированию ЗППП, например имеют нового полового партнера или одновременно нескольких [2]. USPSTF настоятельно рекомендует всем женщинам в возрасте до 25 лет проходить рутинный скрининг на хламидиоз [13]. Скрининг на хламидийную инфекцию не показан мужчинам, в т.ч. гомосексуалистам [14, 15]. USPSTF не обладает достаточными данными относительно необходимости или отсутствия потребности проведения рутинного скрининга на хламидиоз у мужчин без симптомов заболевания [13].

Литература

1. Sexually transmitted disease surveillance 2003 supplement. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2004.
2. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm. Rep. 2002; 51 (RR-6): 1-78.
3. Landers D.V., Wiesenfeld H.C., Heine R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. Am. J. Obstet. Gynecol. 2004; 190: 1004-10.
4. Johnson R.E., Newhall W.J., Papp J.R., Knapp J.S., Black C.M., Gift T.L. et al. Screening tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections – 2002. MMWR Recomm. Rep. 2002; 51 (RR-15): 1-38.
5. Lyss S.B., Kamb M.L., Peterman T.A., Moran J.S., Newman D.R., Bolan G. et al. Chlamydia trachomatis among patients infected with and treated for Neisseria gonorrhoeae in sexually transmitted disease clinics in the United States. Ann. Intern. Med. 2003; 139: 178-85.
6. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex transm. Dis. 2002; 29: 497-502.
7. Turrentine M.A., Newton E.R. Amoxicillin or erythromycin for the treatment of antenatal chlamydial infection: a meta-analysis. Obstet. Gynecol. 1995; 86: 1021-5.
8. Brocklehurst P., Rooney G. Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 1998; (4): CD000054.
9. Sangani P., Rutherford G., Wilkinson D. Populationbased interventions for reducing sexually transmitted infections, including HIV infection. Cochrane Database Syst. Rev. 2004; (2): CD001220.
10. Kane B.G., Degutis L.C., Sayward H.K., D'Onofrio G. Compliance with the Centers for Disease Control and Prevention recommendations for the diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases. Acad. Emerg. Med. 2004; 11: 371-7.
11. Shrier L.A., Ancheta R., Goodman E., Chiou V.M., Lyden M.R., Emans S.J. Randomized controlled trial of a safer sex intervention for high-risk adolescent girls. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2001; 155: 73-9.
12. Shain R.N., Piper J.M., Holden A.E., Champion J.D., Perdue S.T., Korte J.E. et al. Prevention of gonorrhea and Chlamydia through behavioral intervention: results of a two-year controlled randomized trial in minority women. Sex Transm. Dis. 2004; 31: 401-8.
13. U.S. Preventive Services task Force. Screening for chlamydia infection. 2001. Accessed online October 27, 2005, at: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsschl.htm>.
14. Nelson H.D., Helfand M. Screening for chlamydial infection. Am. J. Prev. Med. 2001; 20 (3 suppl.): 95-107.
15. Cook R.L., St George K., Silvestre A.J., Riddler S.A., Lasak M., Rinaldo C.R. et al. Prevalence of chlamydia and gonorrhea among a population of men who have sex with men. Sex Transm. Infect. 2002; 78: 190-3.

Р у б р и к а п р и п о д д е р ж к е к о м п а н и и **ТЕВА**

Сумамед®

ТЕВА

Сумамед (азитромицин) р.с. МЗ Украины: № UA/2396/01/01, № UA/2396/01/02, № UA/2396/01/03, № UA/2396/01/04, № UA/2396/03/01, № UA/2396/02/02 от 09.12.2004, № UA/2396/04/01 от 14.09.2005



Сумамед®



Инфекции,
передающиеся
половым путем,
акне vulgaris

ТРИ ЛЕГКИХ ШАГА



Сумамед (азитромицин) р.с. МЗ Украины: № UA/2396/01/01, № UA/2396/01/02, № UA/2396/01/03, № UA/2396/01/04,
№ UA/2396/03/01, № UA/2396/02/02 от 09.12.2004, № UA/2396/04/01 от 14.09.2005

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



Представительство в Украине:
02021, г. Киев, пр-т Бажана, 12А
тел. (044) 594-70-80
www.teva.ua



Нарушения сексуальной функции у женщин с урологическими заболеваниями

А.С. Переверзев, д.м.н., профессор кафедры урологии
Харьковской медицинской академии последипломного образования



Сексуальная функция является компонентом сексуального здоровья, которое следует рассматривать значительно шире, поскольку оно включает такие аспекты, как эмоциональное спокойствие, социальное взаимодействие (особенно с партнером), самооценку, уверенность в себе и удовлетворенность.

Женская сексуальная дисфункция (ЖСД) характеризуется изменениями силы полового влечения, возбуждения, оргазма или болью, связанной с половым актом (диспареунией), которые в различной степени ведут к патологическим расстройствам личности. В специально проведенном в США исследовании по выявлению взаимосвязи наиболее частых урологических заболеваний обнаружили их влияние на расстройства половой функции у 43% пациенток [1].

Основными препятствиями для адекватного распознавания, а следовательно, и рационального лечения ЖСД являются смущение со стороны женщины, неполноценно представленная информация о существующей проблеме, а также недостаток времени у врача или беспокойство, вызванное боязнью обидеть пациентку. Диагноз ЖСД базируется на тщательно собранном анамнезе, который составляет ядро диагностических возможностей. Беседа врача должна проводиться исключительно корректно, в доверительном и непринужденном режиме, с выяснением сексуального, медицинского и психосексуального анамнезов.

Если сексуальное желание женщины снижается только в связи с некоторыми обстоятельствами, в частности во время супружеского конфликта или в определенном периоде (например перед и во время менструации), то это еще не свидетельствует о «персистентно-сниженном влечении» и персональном дистрессе.

Было установлено, что некоторые пациентки имеют явное желание сексуального контакта, однако не способны его инициировать или ответить на сближение из-за фобического отвращения.

Клиническая оценка персонального дистресса включает опрос относительно уровня неудовлетворенности или беспокойства по поводу сексуальных затруднений. Например, женщина, которая редко достигает оргазма, может сообщить, что данное обстоятельство не доставляет ей особого беспокойства и что она все же сохраняет способность получать

сексуальное удовлетворение со своим партнером. Аналогично некоторые женщины не считают низкое сексуальное желание личной проблемой. В этих случаях диагноз сексуальной дисфункции не может быть обоснован, поскольку у таких пациенток отсутствует персональный дистресс.

Между тем ЖСД является исследуемой, но пока мало изученной областью. Многие, если не подавляющее большинство, проблемы сексуальной дисфункции у женщин остаются открытыми. Более того, не понятно, кто должен ими заниматься — урологи, гинекологи, психопатологи, или нужно формировать новую генерацию специалистов в этой неизведанной области?

Важнейшими параметрами предстоящих исследований является изучение влияния возраста и менопаузы на ЖСД. Не вполне ясна особенность соответствующих возрасту факторов, таких как гормональные, психосоциальные межличностные взаимоотношения и наличие сопутствующих заболеваний. Взаимосвязь между ЖСД с физическим или эмоциональным состоянием и общим качеством жизни носит чрезвычайно эмоциональный характер. С другой стороны, многие женщины чувствуют недостаточное сексуальное удовлетворение, несмотря на способность достигать возбуждения и оргазма. Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о недостаточной корреляции между физиологическим и субъективным состоянием пациентки.

Следует отметить, что полноценность полового акта отражается положительно не только в физиологическом аспекте, но и в физической удовлетворенности: женщина ощущает приливы энергии, бодрости и свежести, весь ее облик излучает радость и свежесть. В настоящее время этот феномен объясним только в минимальной степени. Можно полагать, что полноценный секс обогащает организм женщины мужскими половыми гормонами, положительно влияющими на обменные процессы женского организма.

Интерстициальный цистит (ИЦ) или согласно рекомендациям последнего времени — «болезненный мочевого пузыря», сопровождаемый такими симптомами, как боль в проекции мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание и нередко недержание мочи, —



наиболее часто встречающееся в урологической практике заболевание, которое оказывает выраженное воздействие на сексуальные функции у женщин. Помимо этого, к выраженным расстройствам сексуальной функции приводит ряд патологических заболеваний: пузырно-влагалищные свищи, гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), стрессовое и повелительное недержание мочи, некоторые онкологические заболевания. Приходится констатировать, что в повседневной клинической практике зачастую лечебные меры направлены исключительно на устранение болезненных проявлений, в то время как наличие тяжелых сексуальных недомоганий либо недоучитывается, либо вовсе игнорируется.

Наличие ИЦ пагубно сказывается на сексуальной функции женщины. Согласно данным отдельных авторов, 93% пациенток ощущают различной выраженности боль в области нижней части брюшного отдела, в области уретры, нижней части спины, вестибулярную боль или боль во влагалище [2], а у 75% — половое сношение усиливает болевые и мочевые симптомы [3].

Одним из наиболее беспокоящих симптомов у лиц с ИЦ, ведущих активную половую жизнь, является диспареуния, которая определяется, как рецидивная или постоянная боль в половых органах, связанная с половым актом. Она возникает у 80-90% больных с диагнозом ИЦ. Женщины, страдающие этим заболеванием, избегают секса из-за страха перед болезненными ощущениями. Хроническая диспареуния, связанная с ИЦ, также может привести к потере полового влечения, к ослаблению способности полового возбуждения и к сложностям при достижении оргазма.

Установлено, что у мужчин адекватная сексуальная активность является ключом к общей жизненной удовлетворенности и хорошему качеству жизни. Однако у женщин такие сведения отсутствуют, и только исследование пациенток с ИЦ дают отрывочную информацию в этом направлении. Так, по данным опроса, проведенного в Великобритании, 30,4% респонденток, которым по почте был отправлен опросник, сообщили о том, что влияние ИЦ на половые отношения является для них значительной проблемой [4]. Еще в одном исследовании сексуальная активность была признана одним из важнейших предвестников ухудшения качества жизни у женщин с рефрактерным ИЦ [5].

Состояние сексуальных функций является наиболее сильным прогнозирующим фактором качества жизни среди таких пациенток. Кроме того, половые сношения обычно являются пусковым механизмом для обострений ИЦ и причиной интенсивной тазовой боли, связанной с ИЦ.

Имеется четкая связь между синдромом хронической боли и сексуальной дисфункцией. Так, в исследовании N. Ambler и соавт. (2001) выявлено, что 73% женщин, страдающих хронической тазовой болью, испытывают сексуальные проблемы, связанные с возбуждением, уверенностью в себе, проведением полового акта, с выбором позиции, а также боязнью усиления боли и связанные с ней проблемы взаимоотношений. Хотя тип боли является преимущественно

мышечно-скелетным, 55% пациенток сообщили о боли в области таза, гениталий или промежности [6].

Многие данные свидетельствуют о том, что у женщин с преобладанием выраженной боли имеется больше сексуальных дисфункций, которые ассоциируются с большей степенью общих нарушений и более высоким уровнем депрессии. Важным моментом являются сведения о наличии у пациенток с ИЦ значительно более высокой степени болевых симптомов и боязни боли во время полового сношения даже в подростковом возрасте [7]. Соппротивление при проникновении, которое является результатом боязни боли, может спровоцировать гипертонус органов тазового дна, что ведет к сужению влагалищного прохода и является причиной диспареунии и механических травм преддверия влагалища и уретры [8]. Каждый патологический стимул вызывает раздражение мастоцитов, дегрануляцию и повышенную активность болевой системы. Повторяющиеся патологические стимулы потенцируют чередование ноцицептивной и невропатической боли, что в результате приводит к хроническому болевому синдрому и в конечном итоге — к изменениям сексуальных функций.

Следует отметить, что патологические расстройства личности, обусловленные сексуальной сферой, являются ключевым компонентом ЖСД.

Лечение сексуальных дисфункций у женщин с ИЦ — это сложная и многоплановая проблема. Поскольку у большинства из них имеются многочисленные факторы, оказывающие воздействие на сексуальные функции, включая такие биопсихиатрические заболевания, как стресс, хроническая депрессия, ряд соматических заболеваний, могут потребоваться различные виды лечения. Необходимо учитывать тот факт, что некоторые виды стандартного лечения ИЦ, как например, применение антидепрессантов и опиоидов для облегчения боли в тазовой области, могут обострять сексуальную дисфункцию. В способности женщин к реагированию в сексуальных функциях важную роль играют мышцы тазового дна. Поэтому терапия, направленная на лечение патологии органов тазового дна, может быть даже более эффективной для улучшения сексуальных функций, самооценки женщины и взаимоотношений с партнером. Одним из действенных методов, снимающих спазм тазового дна, являются инъекции ботулинового токсина типа А [9].

В открытом испытании у 23 пациенток для уменьшения диспареунии было проведено трехнедельное лечение ИЦ с использованием внутривлагалищных инъекций раствором лидокаина, гепарина и бикарбоната натрия [10]. В результате у 57% сексуально активных пациенток с ИЦ произошло разрешение диспареунии, и 65% — имели благоприятные общие результаты.

Несмотря на хорошие результаты, которые вселяют надежду и придают уверенность в возможностях эффективного использования интравезикальной терапии, следует учитывать тот факт, что диспареуния является многофакторной, и многие заболевания, не связанные с поражением мочевого пузыря, могут быть ее причиной.



Другим заболеванием, оказывающим значительное влияние на формирование ЖСД, является ГАМП. Международное общество по удержанию мочи (International Continence Society, ICS) определяет ГАМП как «неотложность с или без неотложного недержания, обычно при частом дневном мочеиспускании и никтурии».

ГАМП затрагивает многочисленные стороны жизни пациенток — от физических и эмоциональных аспектов до работоспособности, социальных проблем, сна и сексуального здоровья [11]. При этом влияние ГАМП на сексуальное здоровье является одним из наименее изученных вопросов [12].

Наносимый ущерб здоровью, связанный с ГАМП, доказан клинической практикой и рядом специальных социологических исследований. Установлено, что умственное и физическое состояние таких пациенток значительно хуже в сравнении с группами контроля.

Больные ГАМП или симптомами поражения нижних мочевых путей в значительно большей степени подвержены сексуальным дисфункциям, чем здоровые женщины. Среди пациенток, сообщающих о сексуальной дисфункции, 34% страдают пониженным сексуальным желанием, 23% — бессистемным половым возбуждением, 11% — отсутствием оргазма и 44% — рассеянной болью в половых органах (диспареунией или некоитальной болью) [13]. A.S. Patel et al. (2006), изучавшие состояние 78 женщин с ГАМП, обнаружили, что приблизительно 25% из них имели трудности с половым возбуждением, оргазмом и сниженным сексуальным наслаждением [14].

В одно из исследований [15] были включены: 21 женщина с недержанием мочи, не достигшая возраста менопаузы (из них 3 — со стрессовым недержанием, 9 — с ГАМП и 9 — со смешанным недержанием), а также 18 пациенток контрольной группы. Все показатели, включая сексуальное желание, возбуждение, лубрикацию, оргазм, степень удовлетворения, были значительно более низкими у женщин с недержанием мочи, без значительных отличий среди типов недержания. В результате авторы пришли к выводу, что недержание мочи явно снижает сексуальную функцию и чувство удовлетворения у сексуально активных женщин, не вступивших в период менопаузы.

Среди 1299 взрослых пациенток с запланированной операцией по удалению матки изучали связь с особыми расстройствами тазового дна таких жалоб, как сниженное либидо, вагинальная сухость, диспареуния и аноргазмия [16]. Небезынтересно, что недержание мочи было значительно связано с низким либидо, вагинальной сухостью и диспареунией, независимо от возраста, образования и расовой принадлежности женщины, тогда как тазовый пролапс не имел связи ни с одной из сексуальных жалоб. D. Gordon et al. (1999) провели проспективное исследование когорты из 100 пациенток, последовательно обращавшихся за консультацией по урогинекологическим вопросам, с целью диагностики сексуальной функции путем уродинамического анализа. Исследователи обнаружили, что общий показатель сексуальной функции, который охватывал все четыре фазы (желание, возбуждение,

оргазм и удовлетворение), у пациенток с ГАМП был более низким, чем у лиц с уродинамически подтвержденными диагнозами стрессового, повелительного или смешанного недержания мочи. Группа этих авторов отметила, что у более молодых женщин существует большая вероятность просачивания мочи во время полового акта, чем у более старших (29% лиц молодого возраста против 3% женщин старше 60 лет) [17]. N. Kizilkaya Beji et al. (2005), изучавшие процесс утечки мочи во время сексуального сношения, подтвердили, что 44% женщин сообщили о неблагоприятном влиянии этого фактора на качество их половой жизни [18].

На основе анализа интернет-данных [19] была проведена оценка влияния ГАМП и недержания мочи на сексуальную активность и качество сексуальной жизни у корейских женщин в возрасте от 20 до 49 лет. Установлено, что сексуальная активность значительно снижалась в группах пациенток с ГАМП и недержанием мочи по сравнению с контрольной группой. При этом ГАМП оказывал более существенное негативное воздействие на сексуальное качество жизни, чем недержание мочи.

Недавно был проведен качественный анализ у женщин с ГАМП для определения степени его воздействия на их сексуальное здоровье. 34 пациентки с ГАМП (11 без недержания, 23 с недержанием мочи) участвовали в специальных групповых дискуссиях, после которых следовали ответы на вопросы по вопроснику «Сексуальное качество жизни женщин» (SQoL-F) [12]. Женщины, участвовавшие в анализе, сообщали, что ГАМП оказывает воздействие на их сексуальное здоровье по некоторым показателям. Пациентки с недержанием мочи имели тенденцию к сдерживанию сексуального желания, поскольку боль, частота мочеиспусканий и их неотложность снижали степень их наслаждения. С другой стороны, около половины женщин с недержанием сообщали об уменьшении сексуального желания. Негативное воздействие на качество возбуждения и оргазма выявлялось в обеих группах, обычно из-за страха и беспокойства по поводу вероятной необходимости опорожнения и/или утечки мочи во время секса. Женщины без недержания мочи в большей степени были огорчены своей сексуальной жизнью, чем женщины с недержанием, и считали свою половую жизнь «ограниченной и огорчительной». В группе пациенток без недержания мочи, несмотря на сохранение сексуального желания, многие из них выражали неудовлетворенность из-за боли или дискомфорта в процессе совокупления, что дополнительно подтверждалось низкими показателями SQoL-F. Также отмечены факты болезненных ощущений в процессе полового акта у 43% больных ГАМП, при этом не было выявлено различий между женщинами, страдающими ГАМП, с недержанием и без недержания мочи [14].

K.S. Coyne et al. (2007) отмечают, что влияние ГАМП выходит далеко за пределы спальни и воздействует на эмоциональное состояние, самооценку и личные связи женщины. Большинство из них смущаются вступать в половой контакт из-за недержания мочи и ГАМП, что приводит к снижению самооценки и



уверенности. К тому же более 80% женщин, не страдающих недержанием, указывают, что наличие симптомов нарушения функции мочевого пузыря влияет на их отношения с партнером или супругом, и это вызывает потерю интимных отношений и приводит к напряженности отношений.

Таким образом, в настоящее время ГАМП и недержание мочи стали тяжким бременем для женщин, не имеющих интимных отношений по причине огромного нежелания одного из партнеров вступать в сексуальные отношения [20].

В одном из исследований выявлено, что несмотря на то что женщины считали указанные проблемы довольно серьезными, треть пациенток чувствовала неудобства при их обсуждении со своим врачом. Лица, страдающие ГАМП, как с недержанием, так и без него, не желали, чтобы тема их сексуального здоровья обсуждалась в обстановке первичного лечебного учреждения, а происходила только при участии подготовленных специалистов [20].

Следовательно, влияние ГАМП и недержания мочи выходит далеко за пределы просто физического проявления симптомов и общего воздействия на качество жизни. Женщины, страдающие ГАМП, как с недержанием мочи, так и без него, ощущают отрицательное воздействие этого патологического состояния на свое сексуальное здоровье. Существуют данные о снижении сексуального желания, возбуждения, лубрикации и оргазма и усилении боли во время полового акта (среди женщин, не страдающих недержанием мочи). Страх потери мочи во время секса также уменьшает сексуальное удовлетворение. В то время как влияние на сексуальное здоровье у лиц с недержанием мочи немного больше, чем у пациенток без него, ГАМП оказывает негативное воздействие на многие аспекты их половой жизни, при этом неблагоприятный эффект ощущается в сфере личных чувств и межличностных связей [20].

Следовательно, существует насущная необходимость в том, чтобы врачи начали детально изучать эту проблему вместе с пациентками, так как многие из них не желают выносить эти вопросы на обсуждение самостоятельно. И поскольку сексуальное здоровье женщины является важным аспектом ее жизни и влияет не только на сексуальные отношения, но и на жизнь в целом, лечение основного урологического заболевания, приводящего к ЖСД, поможет избежать многих трагических развязок в интимной жизни супружеской пары.

Остается много актуальных и нерешенных вопросов в выборе способов и средств лечения. Во-первых, пока не вполне ясно, будут ли эффективными у женщин со специфическими сексуальными дисфункциями те лекарства, которые применяются для лечения эректильной дисфункции у мужчин. Во-вторых, нуждается в оценке безопасности и эффективности специфического лечения у определенных групп пациенток (например в менопаузе, после гистерэктомии или других тазовых операций, при повреждении спинного мозга, после противоопухолевой терапии). В-третьих, отсутствуют данные об эффективности применения

психологической секс-терапии в отдельности и в сочетании с фармакологическим лечением. В-четвертых, большинство врачей имеют недостаточную или не имеют вообще никакой подготовки в этой области.

Литература

1. Laumann E., Paik A., Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors J. A.M.A., 1999; 281: 537-544.
2. Simon U., Landis J.A., Erickson D.R. The interstitial cystitis data basa study: concept and preliminary baseline descriptive statistics. Urology, 1997 (Suppl. 5A); 49: 64-75.
3. Butrick C.W. Interstitial cystitis and chronic pelvic pain: new insights in neuropathology, diagnosis, and treatment. Clin. Obstet.Gynecol., 2003; 46: 811-23.
4. Tincello D., Walker A. Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the interstitial cystitis Suppor Group. Eur. J. Obstet. Gynecol., 2005; 118: 91-95.
5. Nickel J.C., Tripp D., Teal V. Sexual function is a determinant of poor quality of life for women with treatment refractory interstitial cystitis. J. Urol., 2007; 177: 1832-36.
6. Amber N., Williams A.C., Hill P. Sexual difficulties of chronic pain patients. Clin. J. Pain, 2001; 17: 138-145.
7. Peters K.M., Killinger K.A., Carrico D.J. Sexual function and sexual distress in women with interstitial cystitis, Urology, 2007; 70: 543-547.
8. Graziottin A. Sexual pain disorders: dyspareunia and vaginismus. Sex. Medicine. Oxford. United Kingdom, Blackwell, 2006. P. 342-350.
9. Peters K.M., Carrico D.J. Frequency, urgency and pelvic pain: treating the pelvic floor versus the epithelium. Curr. Urol. Rep: 2006; 7: 450-455.
10. Welk B.K., Teichman J.M. Dyspareunia response in patients with interstitial cystitis treated with intravesical lidocaine, bicarbonate and heparin. Urology, 2008; 71: 67-70.
11. Libermann J.N., Hunt T.L., Stewart W.F. Health-related quality of the among adults with symptoms of overactive bladder: results from a US community based survey. Urology, 2001; 57: 1044-50.
12. Coyne K.S., Margolis M.K., Jumadilova Z. Overactive bladder and women's sexual health: what is the impact? J. Sex. Med., 2007; 4 (3): 656-66.
13. Salonia A., Zanni G., Nappl R.E. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a gross-sections study. Eur. Urol., 2004; 45 (5): 642-648.
14. Patel A.S., O'Leary M., Stein R.I. The relationship between overactive bladder and sexual activity in women. Int. Braz. J. Urol., 2006; 32: 77-87.
15. Aslan G., Koseoglu H., Sadik O. Sexual function in women with urinary incontinence. Int. J. Import. Res., 2005; 17: 248-251.
16. Handa V.I., Harvey I., Candiff G.M. Sexual function among women with uronary incontinence and pelvic organ prolapse. Am. J. Obstet. Gynecol., 2004; 19: 751-756.
17. Gordon D., Groutz A., Sinale T. Sexual function in woman attending a urogynecology clinical. Inter,Urogynecol. J. Pevic. Floor. Dysfunct., 1999; 10: 325-328.
18. Kizilkaya Beji N., Yalcin O., Ayyildiz E.N. Effect of urinary leakade on sexual function during sexual intercourse. Urol. Int., 2005; 74: 250-55.
19. Kim Y.H., Seo J., Yoon H. The effect of overactive bladder syndrome on the sexual quality of life in Korean young and middle aged women. J. Impot. Res., 2005; 17: 158-163.
20. Coyne K., Margolis M. The impact of overactive bladder an sexual quality of life in women. Eur. Genito-Urinary Disease, 2007; Issue 1; 67-69.



Витамин D, кальций и рак молочной железы

А.И. Бабик, к.м.н., г. Киев

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

Рак молочной железы (РМЖ), как известно, является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. В прогнозировании его развития давно определены наиболее значимые факторы: менструальные (возраст начала менархе и наступления менопаузы), репродуктивные (количество аборт и деторождений, продолжительность лактации), антропометрические (индекс массы тела [ИМТ]), а также уровень эндогенных гормонов, прием гормональных препаратов, семейный анамнез, доброкачественные заболевания молочной железы (МЖ), ионизирующая радиация, употребление алкоголя, курение. Вместе с тем, поскольку все вышеперечисленные факторы не могут полностью объяснить причины возникновения РМЖ, новые этиологические изыскания в этой области являются вполне обоснованными.

Многочисленные эпидемиологические исследования подтверждают обратную зависимость между уровнем экспозиции солнечными лучами и заболеваемостью РМЖ. Эти наблюдения вместе с данными экспериментальных исследований свидетельствуют об антиканцерогенных свойствах витамина D. Таким образом, появилась гипотеза о связи высокого уровня витамина D в крови женщин со снижением риска развития РМЖ. Однако не одним витамином D жив человек, потому что мы говорим витамин D — подразумеваем кальций. Кальций и витамин D теснейшим образом связаны метаболически и на высоком уровне коррелируют с диетическими факторами, оказывающими ощутимое влияние на риск возникновения РМЖ. Тем не менее о взаимосвязи кальция и РМЖ большинству представителей нашей отечественной медицины известно еще меньше. Поэтому, учитывая давно возникший и все более устойчивый интерес к потенциальной роли витамина D и кальция в этиологии РМЖ, мы бы хотели представить вашему вниманию некоторые небезынтересные данные по этой проблеме.

Источники и метаболизм

Витамин D. Человек получает витамин D вместе с пищей (рыба, яйца, D-витаминизированное молоко и молочные продукты), а также из мультивитаминных и нутрицевтиков. Двумя наиболее часто встречающимися

натуральными формами витамина D являются холекальциферол (витамин D₃), получаемый из животных источников, и эргокальциферол (витамин D₂), получаемый из источников растительных. Недавние исследования убедительно доказывают, что у людей витамин D₃ более эффективен, чем витамин D₂, в повышении уровня сывороточного 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] — предшественника другой биологически более активной формы — 1,25 дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D]. Широко известно, что именно солнечный свет конвертирует в коже 7-дегидрохолестерол в витамин D₃.

Прогормон витамин D в форме витаминов D₂ и D₃ в печени метаболизируется в 25(OH)D, затем — в 1,25(OH)₂D при помощи фермента 1-α-гидроксилазы. Этот процесс происходит уже в почках и других тканях-мишенях (рисунок). Как 25(OH)D, так и 1,25(OH)₂D, распадаются путем катализа при участии фермента 24-гидроксилазы. Этот процесс происходит в различных органах и тканях, включая МЖ. В целом же количество циркулирующего в крови витамина D зависит от экзогенных источников (продукты, нутрицевтики), эндогенного продуцирования (синтез в коже) и активности энзимов, участвующих в метаболизме витамина. Концентрация 25(OH)D в плазме у человека (> 20 нг/мл) примерно в 1000 раз выше, чем концентрация 1,25(OH)₂D (20-60 пг/мл). Уровень циркулирующего 25(OH)D считается наилучшим индикатором содержания витамина в организме и варьирует в зависимости от поступления с пищей, экспозиции солнечного света. Концентрация же циркулирующего в плазме 1,25(OH)₂D, напротив, поддерживается за счет функционирования достаточно ограниченной зоны в почках, продуцирующей почечную 1-α-гидроксилазу. Кроме того, доказано, что к экспрессии 1-α-гидроксилазы способны также различные эпителиальные клетки, находящиеся в простате, толстой кишке и в МЖ. В то же время циркулирующий 1,25(OH)₂D, вырабатываемый этими экстракренальными тканями, практически не обнаруживается в анефротических условиях.

Кальций. Кальций необходим всем живым клеткам для поддержания их структуры и функции. Человек получает кальций из молочных продуктов и нутрицевтиков. В теле взрослого 99% кальция находится в так называемых минерализованных

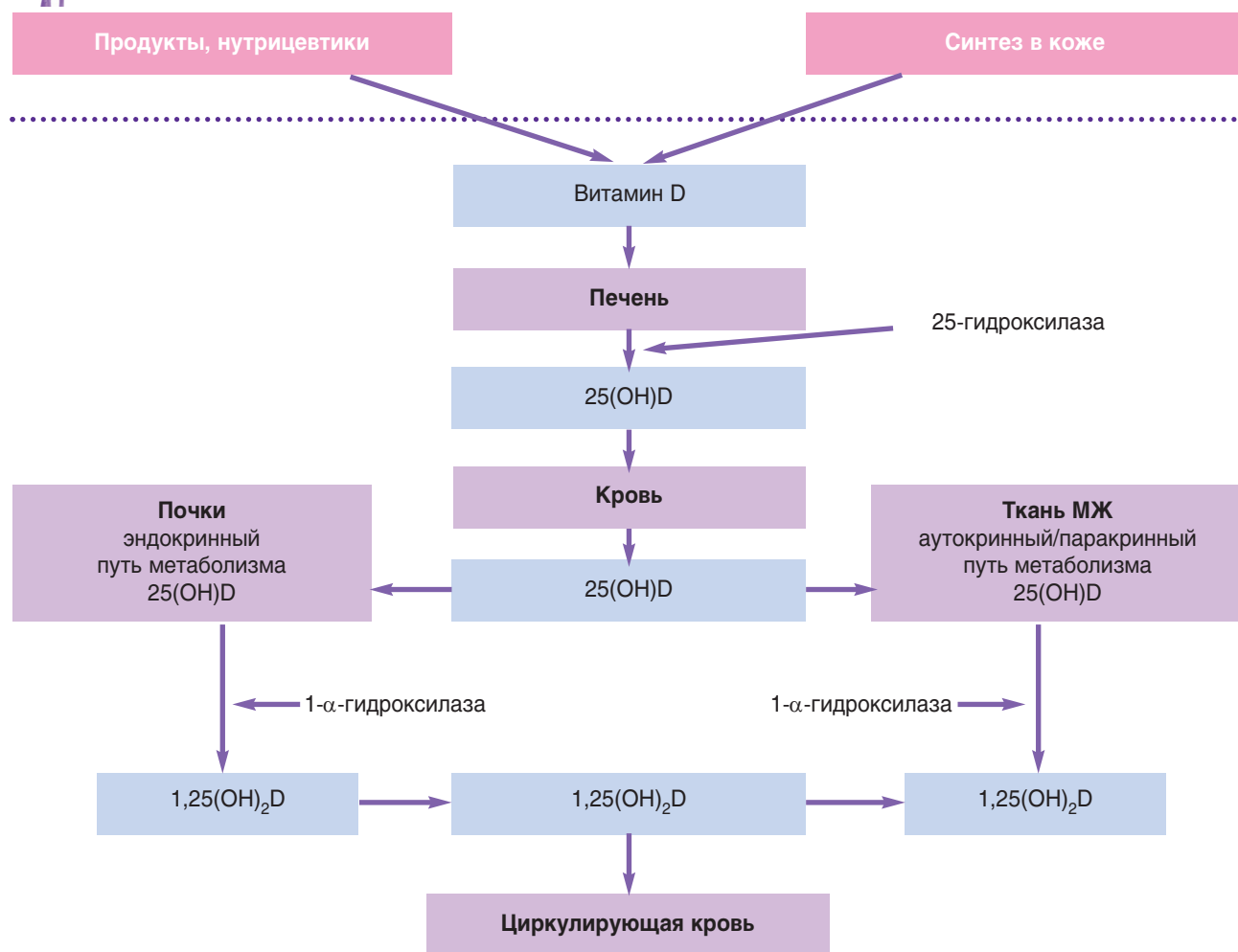


Рисунок. Схематическое изображение метаболизма витамина D (по Cui Y. и Rohan T.E., 2006)

тканях (кости и зубы) в виде двух форм: фосфат и/или карбонат кальция. Оставшийся 1% кальция распределяется между кровью, внеклеточной жидкостью и различными тканями. Концентрация кальция в плазме, где он представлен ионизированной формой, очень динамична и поддерживается за счет абсорбции кальция в кишечнике, почечной экскреции и реабсорбции, а также накопления или резорбции кальция в скелете.

Взаимосвязь между витамином D и кальцием

Важную роль в гомеостазе кальция играет циркулирующий $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Его уровень колеблется обратно пропорционально потреблению кальция. В ответ на недостаточное потребление микроэлемента снижение продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ приводит к снижению абсорбции кальция. Кроме того, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ способствует переходу кальция из циркулирующей крови в клетки. В ряде экспериментов было доказано, что добавление $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ к эксплантам МЖ усиливает поглощение кальция функционально дифференцированными эпителиальными клетками. С другой стороны, уровень циркулирующего в крови кальция влияет на активность почечной $1-\alpha$ -гидроксилазы и таким образом — на концентрацию циркулирующего все в той же крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Итак, в нормальных физиологических условиях витамин D и кальций метаболически взаимосвязаны, а их уровень в крови поддерживается в достаточно узких интервалах.

Антиканцерогенные свойства

Витамин D. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ — биологически активная форма витамина D — оказывает свое воздействие, главным образом, через связывание находящихся в клеточном ядре рецепторов витамина D (Vitamin D-receptors, VDR) и в дальнейшем через специфическую последовательность ДНК — так называемых «элементов реакции на витамин D». Через этот геномный путь $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ модулирует экспрессию специфических генов тканевым методом. Экспериментальные исследования показывают, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может ингибировать клеточную пролиферацию, индуцировать дифференциацию и апоптоз. Но наиболее существенной является способность $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ингибировать ангиогенез как в нормальных, так и в малигнизированных клетках МЖ. В экспериментах на грызунах было установлено, что прием высоких доз витамина D приводил к супрессии гиперпролиферации эпителия и канцерогенеза в МЖ, вызванных диетой с высоким содержанием жира.



При так называемом «негеномном» пути метаболизма $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ он, длительно взаимодействуя с мембраной VDR, создает определенный биологический эффект, приводящий к изменению внутриклеточных кальциевых каналов. Степень участия этого метаболического пути в процессах канцерогенеза или профилактики рака еще окончательно не определена.

Витамин D имеет два различных пути метаболизма биосинтеза и воздействия. В соответствии с этим выделяют два механизма участия его биологических форм в процессах канцерогенеза МЖ — для $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и $25(\text{OH})\text{D}$ соответственно. При так называемом «эндокринном» метаболическом пути циркулирующий $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ попадает в ткань МЖ, оказывая при этом определенное антиканцерогенное воздействие. Другой путь метаболизма — аутокринный/паракринный, при котором циркулирующий $25(\text{OH})\text{D}$ попадает все в ту же ткань МЖ, где в дальнейшем $1-\alpha$ -гидроксилаза катализирует его превращение в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Локально продуцируемый $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может связываться с VDR и таким образом регулировать пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток.

Кальций. Важность кальция в процессах канцерогенеза определяется его участием в механизмах регулирования клеточной пролиферации, дифференциации и апоптоза. В экспериментальных исследованиях повышение концентрации кальция снижает клеточную пролиферацию и стимулирует дифференциацию клеток МЖ. Выявлено, что у грызунов высокий уровень потребления кальция приводит к супрессии гиперпролиферации эпителия МЖ, вызванного диетой с высоким содержанием жира, и аналогичным образом действовал на процессы канцерогенеза, вызванного воздействием 7,12-диметилбензантрацена. Имеются многочисленные доказательства того, что кальций частично влияет на антиканцерогенные эффекты при помощи витамина D. К примеру, кальций является одним из ключевых медиаторов апоптоза, индуцируемого витамином D в клетках МЖ.

Данные эпидемиологических исследований по изучению влияния витамина D и кальция на риск развития РМЖ

Потребление витамина D с продуктами и нутрицевтиками. Рассмотрим данные отдельных эпидемиологических исследований, в которых изучали взаимосвязь потребления витамина D с риском развития РМЖ. Их результаты не всегда согласуются. Так, например, по данным First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study (John E.M. et al., 1999), длительность облучения солнечным светом обратно пропорциональна риску развития РМЖ. Из этого авторами исследования были сделаны следующие выводы:

- женщины, проживающие на северо-востоке США, имеют больший риск развития РМЖ по сравнению с женщинами из других регионов страны;
- уровень витамина D, синтезируемого в коже под воздействием солнечного света, также обратно пропорционален риску развития РМЖ.

Тем не менее в этом исследовании не установлено взаимосвязи между «продуктово-нутрицевтическим» потреблением витамина D и риском развития РМЖ. Это согласуется с данными еще трех исследований (Simard A. et al., 1991; Witte J.S. et al., 1997; Levi F. et al., 2001) (табл. 1). При этом нужно учесть, что эти данные не могут считаться убедительными в силу незначительного количества контрольных случаев и возможной ошибки выборки.

В противоположность вышеприведенному, данные Nurses' Health Study говорят об обратной зависимости между приемом витамина D и риском развития РМЖ среди женщин пременопаузального возраста и о прямой — среди женщин постменопаузального периода (Shin M.N. et al., 2002). С этими наблюдениями согласуются недавно опубликованные выводы исследования Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, в котором изучали взаимосвязь приема витамина D и РМЖ у женщин в постменопаузе.

Ряд исследователей высказывают предположение, что способ питания, заложенный в подростковом возрасте, может быть важным предрасполагающим фактором в определении риска РМЖ в более поздних периодах жизни (Newmark H.L. et al., 1994; Colditz G.A. et al., 1995).

Уровень эндогенного циркулирующего витамина D

В различных исследованиях изучали взаимосвязь между уровнем эндогенного витамина D и риском развития РМЖ (табл. 2). В ряде клинических исследований отмечена обратная зависимость между уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в крови, с одной стороны, и риском развития РМЖ, а также временем до установления диагноза — с другой (Janowsky E.C. et al., 1999). Аналогичные исследования по изучению уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у пациенток с внутрипротоковой карциномой *in situ* и с инвазивной внутрипротоковой карциномой также показали обратную зависимость. В то же время R.A. Hiatt et al. (1998), изучившие 96 случаев РМЖ в сравнении с 96 контрольными случаями, не нашли взаимосвязи между, как они пишут, «предиагностическим» уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и риском развития РМЖ у женщин постменопаузального периода. Вместе с тем количество рассмотренных случаев не может считаться статистически достоверным. В выводах уже упоминавшегося Nurses' Health Study взаимосвязь уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в плазме и снижения риска развития РМЖ признана статистически незначимой.

Уровень циркулирующего в крови $25(\text{OH})\text{D}$ может варьировать в зависимости от синтеза витамина D



Таблица 1. Потребление витамина D с продуктами и/или с нутрицевтиками и риск развития РМЖ (данные эпидемиологических исследований)

Первый автор, год, место проведения исследования	Период исследования (годы)	Дизайн исследования	Количество контрольных случаев/общее количество	Сопоставление	Относительный риск (95% доверительный интервал [ДИ])	Дополнительно учитываемые данные
Simard, 1991, Канада	1981-1983	Контрольные случаи	108/322	Не устанавливалось	Нет взаимосвязи	Не учитывались
Witte, 1997, США, Канада	1989	Подобранные семьи, контрольные случаи	140/222	Не устанавливалось	Нет взаимосвязи	Не учитывались
John, 1999, США	1971-1992	Коллективное исследование	179/4747	Диетический прием витамина D: ≥ 200 МЕ против < 100 МЕ. Ежедневный прием нутрицевтиков против полного отсутствия приема	0,85 (0,59; 1,24) 0,89 (0,6; 1,32)	Возраст, образование, возраст начала менархе, ИМТ, прием алкоголя, физическая активность, прием кальция
Levi, 2001, Швейцария	1993-1999	Клиническая база, случай-контроль	289/442	Диетический прием витамина D: трехкратный против однократного	1,43 (0,9; 2,26)	Возраст, образование, количество детей, менопаузальный статус, энергичность, прием алкоголя
Shin, 2002, США	1980-1996	Коллективное исследование	3172/88 691	Постоянный прием витамина D (МЕ/день): в пременопаузе – > 500 против ≤ 150 , в постменопаузе – > 500 против ≤ 150	0,72 (0,55; 0,94) 0,94 (0,80; 1,1)	Возраст, период, физическая активность, доброкачественные заболевания МЖ, семейный анамнез по РМЖ, рост, изменения в весе после 18 лет, ИМТ до 18 лет, возраст начала менархе, количество детей, возраст первых родов, прием алкоголя, физическая активность, гликемический индекс, прием β -каротина и витамина Е
Frazier, 2003, США	1980-1986	Гнездовое исследование случай-контроль	843/8430	Диетический прием витамина D в юности	0,96 (95% ДИ неизвестен)	Возраст, возраст начала менархе, менопаузальный статус, семейный анамнез, доброкачественные заболевания МЖ, рост, количество детей, возраст первых родов, заместительная гормональная терапия (ЗГТ), ИМТ до 18 лет, прием алкоголя, прием витамина А
Frazier, 2004, США	1989-1998	Коллективное исследование	361/47 355	Диетический прием витамина D в юности	0,92 (0,66; 1,327)	Возраст, период, рост, количество детей, возраст первых родов, ИМТ до 18 лет, возраст начала менархе, семейный анамнез по РМЖ, анамнез доброкачественных заболеваний МЖ, менопаузальный статус
McCullough, 2005, США	1991-2001	Коллективное исследование	2855/68 567	Постоянный прием витамина D (МЕ/день) в постменопаузе – > 700 против ≤ 100 . Диетический прием витамина D (МЕ/день): > 300 против ≤ 100	0,95 (0,81; 1,13) 0,89 (0,76; 1,03)	Возраст, энергичность, анамнез по кистам МЖ, семейный анамнез по РМЖ, рост, увеличение веса после 18 лет, употребление алкоголя, раса, возраст наступления менопаузы, возраст первых родов, количество живорожденных детей, образование, анамнез маммографических исследований, ЗГТ



Таблица 2. Эндогенный уровень витамина D и риск развития РМЖ

Первый автор, год, место проведения исследования	Период исследования (годы)	Дизайн исследования	Количество случай/контроль	Сопоставление	Относительный риск (95% ДИ)	Дополнительно учитываемые данные
Hiatt, 1998, США	1964/1972-1991	Гнездовое случай-контроль	96/99	Уровень сывороточного $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (пг/мл) ≥ 51 против < 32	1 (0,2; 3,4)	Образование, количество детей, анамнез биопсий МЖ, употребление алкоголя, РМЖ в анамнезе у матери и/или сестер
Janowsky, 1999, США	1990-1991	Клиническая база, случай-контроль	131/149	Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в крови (пмоль/мл) $\leq 33,61$ против $> 62,94$	5,3 (2,1; 13,4)	Возраст, интегральная оценка, месяц, в котором выполнялся анализ крови, клиника, время хранения образцов крови
Lowe, 2005, Великобритания	1998-2003	Клиническая база, случай-контроль	179/179	Концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ в крови. Концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ в плазме (нмоль/л) < 50 против > 150	Нет взаимосвязи 5,83 (2,31; 14,7)	Сопоставимые варианты, время года, возраст, менопаузальный статус
Bertone-Johnson, 2005, США	1989/1990-1996	Гнездовое случай-контроль	701/724	Концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ плазмы. Концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ плазмы	0,73 (0,49; 1,07) 0,76 (0,52; 1,11)	Сопоставимые варианты, ИМТ до 18 лет, количество детей, возраст первых родов, семейный анамнез по РМЖ, анамнез по доброкачественным заболеваниям МЖ, ЗГТ, возраст начала менархе, возраст наступления менопаузы, прием алкоголя, уровень α -каротина в плазме

в коже и его поступления с пищей и с нутрицевтиками. Потенциальную важность $25(\text{OH})\text{D}$ в канцерогенезе МЖ определяет тот факт, что $25(\text{OH})\text{D}$ метаболизируется в ткани МЖ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Это может увеличить внутриклеточное представительство $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ по сравнению с плазменным (Friedrich M. et al., 1998). В то же время Е.С. Janowsky et al. (1999) в своем исследовании РМЖ по принципу случай-контроль установили одинаковые уровни $25(\text{OH})\text{D}$ в крови среди субъектов исследования независимо от их статуса. В одном из недавних исследований (Lowe L.C. et al., 2005) было обнаружено, что у женщин с концентрацией $25(\text{OH})\text{D}$ в плазме < 50 нмоль/л риск РМЖ был более чем в пять раз выше по сравнению с женщинами, имевшими плазменную концентрацию $25(\text{OH})\text{D} > 150$ нмоль/л. Однако до настоящего времени

отсутствуют исследования, в которых были бы изучены тканевые и интрацеллюлярные концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, а также их взаимосвязь с риском развития РМЖ.

Потребление кальция с продуктами и нутрицевтиками

В четырех из шести наиболее значимых исследованиях выявлена обратная взаимосвязь потребления кальция с риском развития РМЖ (табл. 3) (Заридзе Д. и соавт., 1991; Landa M.C. et al., 1994; Negri E. et al., 1996; Adzersen K. et al., 2003). Авторы двух других исследований (Katsouyanni K. et al., 1988; Levi F. et al., 2001) считают снижение риска развития РМЖ у женщин с высоким уровнем потребления кальция статистически недостоверным. Однако следует учитывать тот факт, что субъектами двух последних исследований были пациенты стационаров, т.е. это была более



Таблица 3. Потребление кальция с продуктами и/или с нутрицевтиками и риск развития РМЖ

Первый автор, год, место проведения исследования	Период исследования (годы)	Дизайн исследования	Количество контрольных случаев/общее количество	Сопоставление	Относительный риск (95% ДИ)	Дополнительные данные
Katsouyanny, 1988, Греция	1983-1984	Клиническая база, случай-контроль	120/120	Не устанавливалось	Нет взаимосвязи	Не учитывались
Заридзе, 1991, Россия	1987-1989	Клиническая база, случай-контроль	139/139	Не устанавливалось	Нет взаимосвязи	Не учитывались

избирательная выборка. Вместе с тем практически все эти исследования, за исключением Е. Negri et al., крайне немногочисленны как в группе случаев, так и в группе контроля.

Мы располагаем данными трех общепопуляционных исследований типа случай-контроль. В одном из них, проведенном в Нидерландах (табл. 2), высказано предположение, что женщины с относительно высоким уровнем потребления кальция и пищевых волокон имеют существенно более низкий риск РМЖ. Однако и это исследование не лишено недостатков (небольшое количество случаев и контроля; крайне малочисленный список дополнительных данных). Более достоверны результаты исследования S.M. Vuyarati et al. (2003), проведенного в Китае и, естественно, общепопуляционного. Обратная зависимость приема кальция и риска РМЖ у китайских женщин пре- и постменопаузального возраста признана статистически незначимой.

Следует особо остановиться на том факте, что ни в одном из этих исследований не изучали случаи потребления кальция с нутрицевтиками и пищевыми добавками. Нам это кажется, по меньшей мере, странным.

Выводы. Несмотря на противоречивые результаты эпидемиологических исследований, их основные выводы позволяют предположить, что кальций и витамин D вовлечены в процессы развития РМЖ. Особо стоит подчеркнуть следующее:

- в экспериментальных исследованиях кальций и витамин D обладают явными антиканцерогенными свойствами;
- данные некоторых эпидемиологических исследований свидетельствуют об обратной зависимости риска развития РМЖ от уровня потребления витамина D и кальция;
- уровни метаболитов витамина D в сыворотке, плазме и/или крови обратно взаимосвязаны с риском развития РМЖ — опять-таки в некоторых исследованиях;
- высокий уровень экспозиции солнечных лучей, воздействующий на синтез витамина D в коже, связан с понижением риска развития РМЖ.

По мере проведения новых исследований будут появляться и новые данные, подтверждающие вышеизложенные выводы. И тогда многим женщинам молоко и рыбий жир покажутся не такими уж и противными...



До відома лікарів акушерів-гінекологів!

Шановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції та пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України з міжнародною участю «Невідкладні стани в акушерстві, гінекології та дитячій гінекології», що будуть проходити 23-25 вересня 2009 р. в м. Чернівці за адресою: вул. Гете, 1 (Драматичний театр ім. О. Кобилянської), Театральна площа.

Основними доповідачами є провідні фахівці України з питань акушерства та гінекології: Б.М. Венцківський, І.Б. Вовк, І.З. Гладчук, Ф.С. Глумчер, І.Ю. Гордієнко, В.І. Грищенко, О.В. Грищенко, В.М. Запорожан, О.О. Зелінський, Л.Б. Маркін, Н.М. Рожковська, А.Я. Сенчук, Т.Ф. Татарчук, В.К. Чайка, О.М. Юзько.

Календар заходів

23 вересня

Курс лекцій проводить комітет «Освіта» Асоціації акушерів-гінекологів України (конференц-зал готелю «Черемош», вул. Комарова, 13а).

- Скринінг-програми та селективне обстеження при пренатальній діагностиці.
- Стан проблеми та шляхи вдосконалення служби планування сім'ї.
- Оральні контрацептиви: можливі ризики, реальні переваги.
- Дискусійні питання запобігання непланованої вагітності.
- Післяабортні захворювання та шляхи їх профілактики.
- Інноваційні хірургічні технології в гінекології.

Тематика основних доповідей

- Організація невідкладної допомоги та інтенсивної терапії при критичних станах в акушерстві та гінекології.
- Зупинка акушерських кровотеч та інтенсивна терапія.
- Емболія навколоплідними водами.
- Сепсис в акушерстві (діагностика, тактика, профілактика).
- Перитоніт після кесарева розтину.
- Тяжка прееклампсія, еклампсія, HELPP-синдром як форма гестозу.
- Інфузійно-трансфузійна терапія.
- Гострий живіт у гінекологічній практиці.
- Патологічні маткові кровотечі.
- Синдром гіперстимуляції яєчників.
- Критичні та термальні стани плода і можливості пренатальної корекції.
- Невідкладні стани в дитячій гінекології та сучасні принципи надання допомоги.
- Ювенільні маткові кровотечі.

Сателітні симпозиуми фармацевтичних компаній

23 вересня з 9.30 до 12.00 та з 15.00 до 18.00 (конференц-зал готелю «Черемош»).

Стендові доповіді молодих учених

Представлення **23-24 вересня** з 8.00 до 9.00 (конференц-зал готелю «Черемош»).

Дружня вечірня відбудеться **24 вересня** о 19.00. Вартість 50 у.о.

Заїзд та реєстрація учасників – з 7.00 23 вересня до 8.30 24 вересня у фойє готелю «Черемош» (при собі мати посвідчення члена Асоціації).

Реєстраційний внесок за участь у конференції – 400 грн, для членів Асоціації – 300 грн.

Заявки на виступи подавати за адресою секретаріату: вул. Стрітенська, 7/9 КДП НДСЛ «Охматдит», м. Київ, 01025 Абабкова Галина Миколаївна; тел/факс: 8 (044) 272-10-11.

До 01.09.2009 р. необхідно повідомити про дату і час прибуття.

Інформацію щодо бронювання місць та поселення можна отримати в оргкомітеті за тел.:

8 (03722) 4-44-04, 7-67-04;

e-mail: krolvic@mail.ru

моб.: 8 (097) 471-34-26 Світлана Михайлівна Ясніковська

⚠ За умови попереднього повідомлення щодо прибуття 23-24 вересня з 6.00 до 8.00 год ранку на залізничному вокзалі на приїжджих чекатиме транспорт з емблемою Асоціації для трансферу до готелю.

Оргкомітет

Інформаційний партнер
журнал



Медицинские аспекты
здоровья женщины



Современные аспекты лечения сахарного диабета 2-го типа

А.В. Зилов, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Россия



Сахарный диабет (СД) 2-го типа занимает ведущее место среди причин гипергликемии, а заболеваемость им катастрофически растет во всех без исключения странах мира. Именно за счет СД 2-го типа каждые 15-20 лет удваивается общее число больных диабетом.

Современные представления о патогенезе, течении и исходе СД 2-го типа основаны главным образом на лабораторных моделях, исследованиях на человеке, проспективных эпидемиологических/клинических наблюдениях, личном опыте клиницистов. И последний, будучи самым слабым звеном, к сожалению, играет определяющую роль в выборе тактики терапии этого заболевания во многих странах. Подавляющее большинство (более 90%) обзорных работ, которые цитируются на современных конгрессах и съездах диабетологов, базируются на исследованиях, проводимых на лабораторных моделях. Другими словами, мы очень хорошо изучили СД у мышей или у крыс, однако не наилучшим образом — у человека. Пожалуй, единственное, что мы знаем точно, — предупредить или отсрочить СД 2-го типа можно путем повышения чувствительности β -клеток поджелудочной железы. Исходя из этого, все профилактические мероприятия направлены на снижение массы тела, уменьшение абдоминального ожирения, повышение уровня физической активности пациентов, а также на улучшение чувствительности β -клеток, уменьшение потребности в инсулине с помощью профилактической фармакотерапии.

Общеизвестно, что при лечении СД 2-го типа со временем требуется введение все больших и больших доз инсулина. Но все ли пациенты нуждаются в инсулине? Сегодня благодаря появлению новых классов препаратов установлено, что больные, у которых применение производных сульфонилмочевины (ПСМ) или короткодействующих секретогенов было неэффективным, адекватно реагируют на другие стимуляторы — у них повышается секреция инсулина, нормализуется уровень глюкозы. Более того, у 18% пациентов с СД 1-го типа, имеющих все маркеры аутоиммунного поражения β -клеток, на протяжении 50 лет сохраняется собственная, хотя и недостаточная, секреция инсулина (Gale E., 2008). Кроме того, не суще-

ствует прямых доказательств в пользу того, что внедрение в практику результатов экспериментальных работ эффективно сохраняет β -клетки у больных СД. Поэтому единственно достоверной моделью изучения β -клеток может быть их изучение *in vivo*, т.е. у самого человека. Бесспорно, это свидетельствует о том, что не все так однозначно, как написано в учебниках и рекомендациях по ведению больных СД, а результаты лабораторных работ не следует безоговорочно переносить в клиническую практику.

В настоящее время основной проблемой лечения СД является клиническая безопасность, а все имеющиеся рекомендации по ведению пациентов с СД 2-го типа в той или иной степени направлены на профилактику и отсрочку развития сердечно-сосудистых катастроф, т.е. макроангиопатий.

Что же в первую очередь должен предпринять врач при ведении пациента с СД 2-го типа? Прежде всего нивелировать клинические симптомы заболевания. Исходя из этого, можно выделить следующие этапы 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 продолжительного действия (базального инсулина);
- 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 понижает риск быстрого развития микроангиопатий. Однако при этом не происходит достоверного увеличения продолжительности жизни и нет данных о влиянии такой тактики на понижение риска развития макроангиопатий. Лечение на данном этапе может осуществляться путем применения агрессивной терапии ПССП (комбинация ПСМ + метформин); временной долгосрочной монотерапии (препарат первой линии — метформин); терапии ПССП + инсулин (при невозможности назначения «ключевых» таблетированных классов сахароснижающих препаратов).

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

При этом, согласно статистическим данным различных стран, в том числе России и Украины, возможность достижения указанных целевых значений HbA_{1c} у больных СД 1-го и 2-го типов на практике разная (табл. 1).

Таблица 1. 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 ($HbA_{1c} \sim 7\%$)	Да/нет	Да
III ($HbA_{1c} < 6,5\%$)	Нет	Почти нет

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, на сегодня основной задачей мировой диабетологии становится оптимизация борьбы с макроангиопатиями при СД.

Наиболее простой алгоритм лечения СД 2-го типа, применяемый во всех странах мира, был представлен в 2005 г. Международной федерацией диабета (International Diabetes Federation, IDF). Согласно рекомендациям IDF, немедикаментозная терапия (диета, физические нагрузки, самообучение) показана лицам с асимптоматическим СД (без гиперосмолярного синдрома и осмотического диуреза), и ее длительность, если не достигается нормогликемия ($HbA_{1c} < 6,5-7\%$, глюкоза натощак < 6 ммоль/л, через 1-2 ч после еды $< 7,8$ ммоль/л), составляет не более 3 мес. При недостижении целевых параметров пациентам назначают метформин (или ПСМ при невозможности по каким-либо причинам применять метформин). Если в течение 3 мес не достигается желаемый терапевтический эффект, следует назначить комбинацию ПССП, которые бы стимули-

ровали секрецию инсулина и улучшали его действие. Однако для большинства больных дополнительное применение третьего или четвертого ПССП практически неэффективно, что обуславливает необходимость перехода на комбинацию инсулин + ПССП.

В июле 2006 г. экспертами American Diabetes Association (ADA) и European Association for the Study of Diabetes (EASD) был достигнут консенсус по фармакотерапии СД 2-го типа (схема 1).

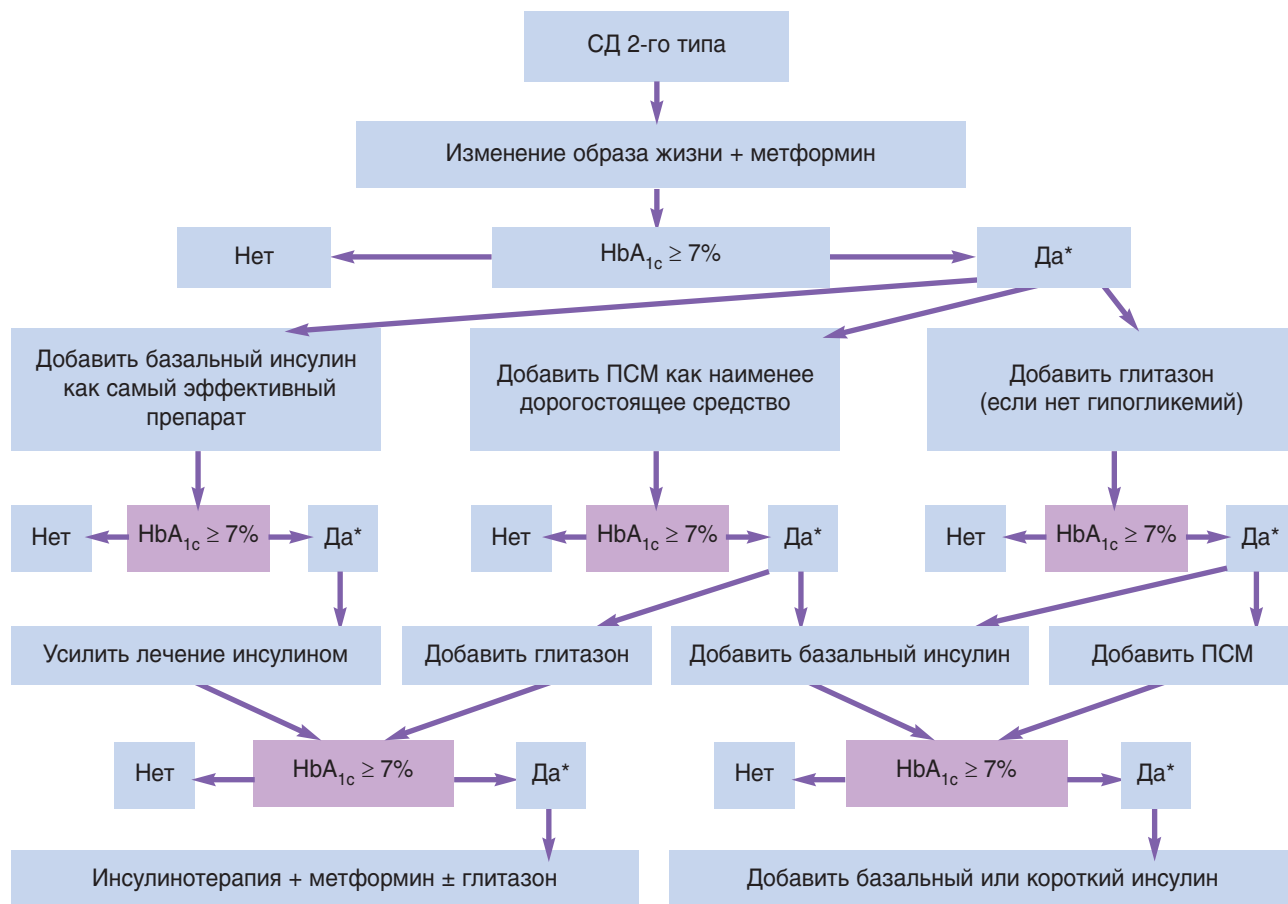
Данные рекомендации основаны на результатах многочисленных клинических исследований больных СД 2-го типа, и их задачей являются достижение и поддержание удовлетворительных параметров гликемии ($HbA_{1c} \sim 7\%$). Выбор класса препаратов базируется как на их сахароснижающем эффекте, так и на потенциальном 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. Вторая ступень (дополнительная терапия) предусматривает при неэффективности лечения метформином добавление к препарату базального инсулина, ПСМ или тиазолидиндионов. Если же целевые параметры гликемии при такой тактике лечения не достигаются, целесообразно усилить фармакотерапию.

В мае 2008 г. в Великобритании было издано собственное клиническое руководство по лечению СД 2-го типа, в котором представлены самые последние рекомендации по ведению пациентов с этим заболеванием. Согласно руководству, в качестве первой ступени терапии заболевания рассматривается применение метформина. Это обусловлено свойственными ему прямыми (снижает гликемию, гиперинсулинемию, уменьшает инсулинорезистентность) и косвенными (усиливает фибринолиз, улучшает реологию крови и капиллярный кровоток, снижает проницаемость сосудистой стенки, неоваскуляризацию, окислительный стресс, интенсивность гликирования белков) эффектами. При этом эффективность метформина в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов не уступает таковой многих препаратов, применяемых в лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, метаболического синдрома и СД в различных сочетаниях, или даже превосходит ее (табл. 2). Выраженное влияние метформина на риск развития осложнений СД 2-го типа и смертность объясняется его патогенетическим действием, прежде всего способностью снижать инсулинорезистентность, лежащую в основе заболевания.

Согласно вышеупомянутому руководству, метформин следует назначать в качестве препарата стартовой терапии при избыточном весе/ожирении и при недостижении нормогликемии ($HbA_{1c} < 6,5\%$) немедикаментозными методами. Также метформин рассматривается в качестве первой линии терапии у лиц без избыточного веса и сохраняется при необходимости добавления других сахароснижающих препаратов.



Схема 1. ADA/EASD консенсус по фармакотерапии СД 2-го типа (2006)



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

Сравнительная характеристика результативности длительного лечения СД 2-го типа ПСМ/инсулином и метформином представлена в таблице 3 (результаты наблюдения в Великобритании).

Метформин в целом хорошо переносится, не обладает серьезными побочными эффектами. В Кокрановском метаанализе 194 исследований в отношении риска развития лактатацидоза при применении метформина не выявлено ни одного случая лактатацидоза у пациентов (Salpeter S., 2003).

В клинической практике метформин применяется более 50 лет. Его изучению посвящено свыше 5,5 тыс. работ. С 2005 г. он является препаратом первой линии терапии СД 2-го типа в рекомендациях IDF, а с 2007 г. — это первый официально одобренный препарат в США для профилактики СД. И сегодня, исходя из особенностей фармакодинамики, способности снижать уровень HbA_{1c} (в среднем на 1,5%), отсутствия риска гипогликемии при монотерапии, наличия дополнительных эффектов в плане снижения риска сосудистых катастроф и смертности пациентов с СД 2-го типа, метформин во всем мире рекомендуется к применению при этом заболевании как препарат первой линии. Стартовая доза метформина должна составлять 500 мг, с постепенной титрацией на 500 мг еженедельно, средняя терапевтическая доза — 2000 мг. Повышение дозы > 3000 мг/сут нецелесообразно. Принимать препарат следует после или вместе с едой.

Согласно руководству Великобритании, ПСМ при СД 2-го типа назначают пациентам без избыточного веса с непереносимостью/противопоказаниями к метформину или при необходимости получения быстрого ответа на терапию при наличии гипергликемии, а также в качестве второй линии терапии больным, принимающим метформин, у которых уровень $HbA_{1c} > 6,5\%$. Инсулиновые секретогены короткого действия назначают пациентам с нестабильным режимом активности. При невозможности использования других ПССП применяют акарбозу. Тиазолидиндионы (глитазоны) добавляют к терапии при невозможности использования комбинации метформин + ПСМ: к ПСМ при непереносимости/противопоказаниям к метформину, к метформину вместо ПСМ при высоком риске гипогликемий. Однако при этом больного следует предупредить о риске выраженного отека и не назначать/отменить тиазолидиндионы лицам с доказанной хронической сердечной недостаточностью или с высоким риском переломов. Экзенатид не рекомендован для рутинного лечения СД 2-го типа, применяется только при наличии у пациента всех составляющих: индекс массы тела > 35 кг/м² для европейцев; наличие психологических, биохимических, физических нарушений, способствующих повышению ИМТ; недостаточный контроль уровня глюкозы ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$) при проводимой стандартной пероральной



Таблица 2. Терапевтические эффекты различных препаратов при СД 2-го типа

Исход терапии (снижение проявлений)	Исследование UKPDS ¹			Исследо- вание HOT ²	Исследо- вание 4S ³	Исследо- вание HOPE ⁴
	Метформин (n = 753)	ПСМ/инсулин (n = 3867)	Каптоприл, атенолол (n = 1148)	Фелодипин, аспирин (n = 1501)	Симвастатин (n = 202)	Рамиприл (n = 3577)
Смертность при СД	42	10	32	67	36	37
Общая смертность	36	6	18	43	43	24
Все случаи инфаркта миокарда (ИМ)	39	16	21	51	55	22
Смерть от ИМ	50	6	28	—	—	—
Число инсультов	41	(+) 11	44	30	62	33
Смерть от инсульта	25	(+) 17	58	—	—	—
Время наблюдения, годы	10,7	10,7	8,4	3,8	5,4	4,5

¹ United Kingdom Prospective Diabetes Study.² Hypertension Optimal Treatment Study.³ Scandinavian Simvastatin Survival Study.⁴ Heart Outcomes Prevention Evaluation Study.

терапии (комбинация метформин + ПСМ); продолжение терапии при выраженном терапевтическом эффекте (в течение 6 мес уровень HbA_{1c} снижается на 1%, масса тела в течение года уменьшается на 5%).

Обзоры научных работ XXI века свидетельствуют, что не существует принципиальной разницы в традиционных таблетированных препаратах в сравнении с представителями новых классов ПССП (Bolen et al., 2007). Результаты исследования Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), включавшего 5518 больных СД, показали, что нет принципиальных различий между старыми и новыми сахароснижающими препаратами в развитии смертельных исходов; имеются некоторые различия в развитии сердечно-сосудистой патологии (при приеме глибенкламида на 20% реже возникали кардиоваскулярные осложнения в отличие от росиглитазона) и существует достоверное различие между росиглитазоном и глибенкламидом в риске развития хронической сердечной недостаточности в пользу безопасности последнего. Эффективность терапии СД 2-го типа различными комбинациями ПССП представлена в таблице 4.

Показания к проведению комбинированной терапии:

- при недостижении целевых показателей в течение 3 мес от начала лечения на монотерапии (HbA_{1c} > 6,5% и гликемия натощак > 5,6 ммоль/л);

- всем больным, которые на момент установления диагноза уже имеют какие-либо осложнения СД;
- высокие показатели гликемии в дебюте СД (HbA_{1c} > 9%).

Дополнительные аспекты терапии СД 2-го типа (при любом значении гликемии и HbA_{1c}):

- достижение уровня артериального давления < 130/80 мм рт. ст.:
 - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ);
 - комбинация ингибитор АПФ + другой препарат, снижающий артериальное давление;
- контроль липидов крови (липопротеины низкой плотности < 2 ммоль/л, высокой плотности [ЛПВП] > 1,2 ммоль/л):
 - статины для профилактики атеросклероза;
 - фибраты при уровне триглицеридов > 4 ммоль/л и ЛПВП < 1 ммоль/л;
- профилактика ИМ и инсультов:
 - ацетилсалициловая кислота или другие препараты.

Алгоритм по ведению СД 2-го типа согласно адаптированному консенсусу ADA и EASD, куда вошли препараты с доказанной эффективностью, представлен на схеме 2 (Nathan et al., 2008). Так, в документе говорится, что следует проводить активную

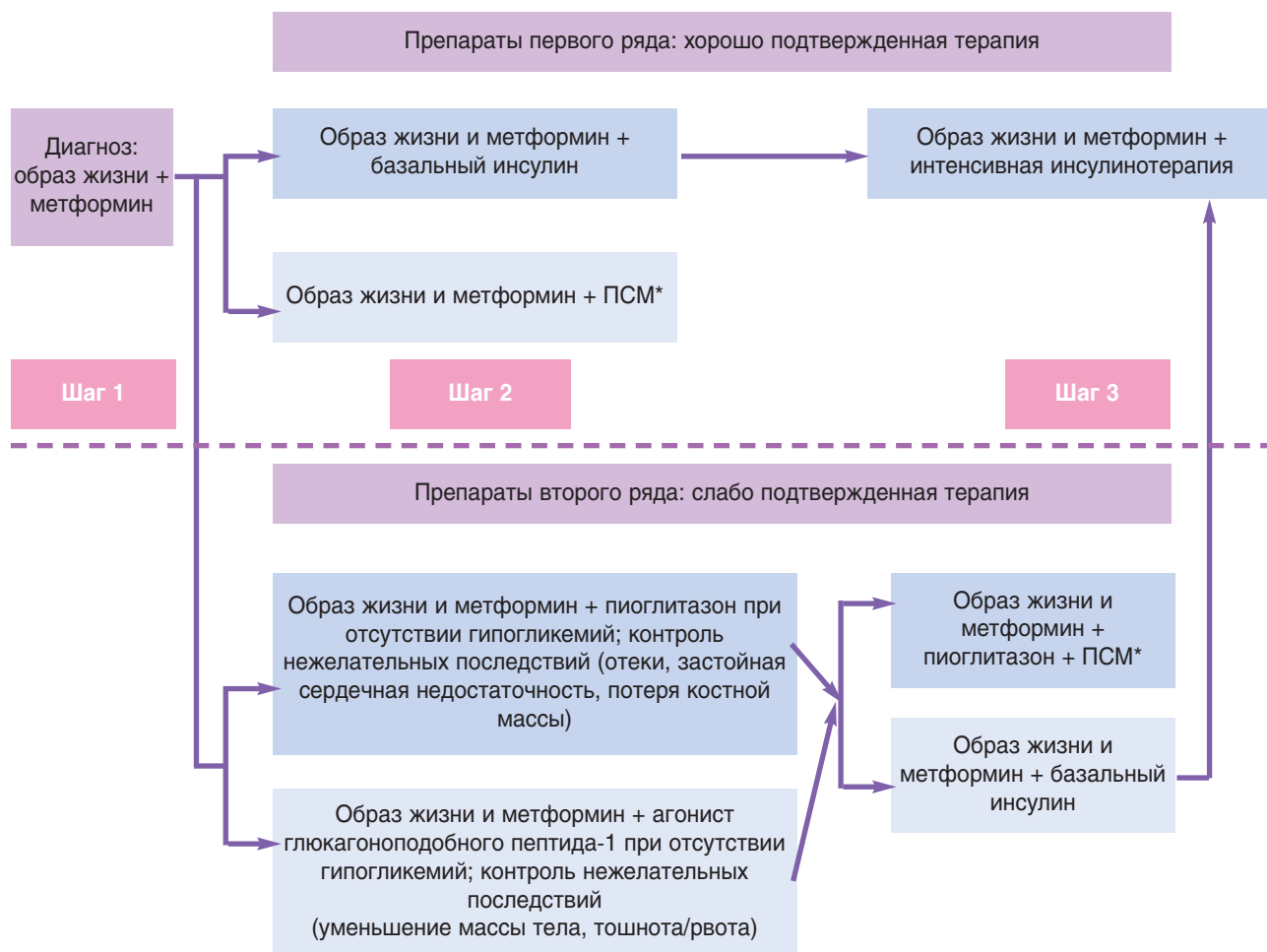
Таблица 3. Суммарный эффект от терапии ПСМ/инсулином и метформином (медиана 8,5 года)

Исходы	ПСМ/инсулин				Метформин			
	1997 г.		2007 г.		1997 г.		2007 г.	
	ОР*, %	p	ОР*, %	p	ОР*, %	p	ОР*, %	p
События, связанные с СД 2-го типа	-12	0,029	-9	0,04	-32	0,0023	-21	0,013
Микроангиопатия	-25	0,099	-24	0,001	-29	0,19	-16	0,31
ИМ	-16	0,052	-15	0,014	-39	0,01	-33	0,005
Общая смертность	-6	0,44	-13	0,007	-36	0,011	-27	0,002

* Относительный риск.



Схема 2. Алгоритм по ведению СД 2-го типа согласно рекомендациям ADA и EASD



* ПСМ, кроме глибенкламида или хлорпропамида.

Таблица 4. Эффективность комбинаций ПССП в лечении СД 2-го типа (Rosenstock J., Owens D., 2004)

Комбинация ПССП	Степень снижения глюкозы, мг/дл	Степень снижения HbA _{1c} от исходного уровня, %
ПСМ + метформин	65	1,7
ПСМ + пиоглитазон	50	1,2
ПСМ + росиглитазон	50-60	0,9-1,4
ПСМ + акарбоза	40	1,3
Репаглинид + метформин	40	1,4
Пиоглитазон + метформин	40-50	0,7-0,8
Росиглитазон + метформин	50	0,7-0,8

политику по оптимизации и оздоровлению образа жизни при каждом визите; контролировать HbA_{1c} каждые 3 мес до достижения уровня < 7% с последующим мониторингом каждые 6 мес. Терапия меняется, если уровень HbA_{1c} становится ≥ 7%.

Таким образом, тактика ведения СД 2-го типа должна быть направлена на ликвидацию проблем, связанных с гипергликемией (достижение уровня HbA_{1c} ≤ 7%, поскольку отсутствуют какие-либо данные, подтверждающие, что уровень HbA_{1c} < 6,5% принципиально лучше), а также на более жесткий контроль артериального давления, реологических свойств крови, липидного спектра.

Метформин

представлен на рынке Украины препаратом Сиофор производства Берлин-Хеми АГ
Доступные дозировки – 500, 850 и 1000 мг

Отпускается по рецепту врача

Глибенкламид

представлен на рынке Украины препаратом Манинил производства Берлин-Хеми АГ
Доступные дозировки – 3,5 и 5 мг

Отпускается по рецепту врача



Тяжелая врожденная блокада сердца сопровождается снижением темпов роста плода и новорожденного

Беременные, страдающие системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), относятся к группе высокого риска в отношении преэклампсии, перинатальной смертности, преждевременных родов, внутриутробной задержки роста плода. Указанные осложнения наиболее часто регистрируют у пациенток, страдающих системной красной волчанкой (СКВ), в то время как у беременных с синдромом Шегрена частота данных осложнений сопоставима с популяционной.

Беременные с СЗСТ относятся также к группе риска по развитию у плода и новорожденного врожденной блокады сердца (ВБС). Изолированная ВБС представляет собой приобретенное аутоиммунное нарушение, развивающееся вследствие трансплацентарного переноса материнских аутоантител (ААТ) к рибонуклеопротеину Ro/SSA. Развитие полной ВБС регистрируют у 1-2% детей, рожденных от матерей с ААТ к Ro/SSA, причем наиболее часто при наличии данных ААТ к 52-kd – компоненту данного антигена (Ro-52/SSA). Полная ВБС представляет собой необратимое поражение. Однако применение доплеровской эхокардиографии позволяет диагностировать внутриутробно незначительные нарушения внутрисердечной проводимости, которые в большинстве случаев носят преходящий характер.

Принимая во внимание все вышеизложенное, шведские ученые провели исследование с целью оценки влияния ААТ к Ro-52/SSA и опосредованного нарушения внутрисердечной проводимости у плода во II триместре беременности на последующие темпы роста и развития новорожденного с учетом степени ВБС и основного материнского диагноза. Кроме того, выполнена оценка влияния возраста матери и акушерского анамнеза на развитие ВБС.

Методы и ход исследования

С 1999 по 2004 г. под наблюдением находились 25 беременных с ААТ к Ro-52/SSA, которым в пренатальном периоде проводили обследование с применением доплеровской эхокардиографии. Две пациентки проходили обследование при двух последовательно наступивших беременностях. Инструментальное обследование проводили еженедельно в период с 18-й по 24-ю неделю гестации. У 10 из 27 плодов было установлено наличие I степени ВБС, которую диагностировали на основании замедления атриовентрикулярной проводимости. Диагноз устанавливали при превышении временных интервалов более 95 перцентилей при не менее чем двукратном обследовании. У одного из плодов диагностирована полная ВБС, резистентная к лечению бетаметазоном, у другого – при проведении лечения отмечен положительный эффект: разрешение атриовентрикулярной блокады второй степени до первой. У всех 27 плодов отсутствовали структурные аномалии сердца.

В течение того же времени у 5 беременных определили наличие изолированной ВБС у плодов на основании обнаруженной брадикардии. Впоследствии у

этих пациенток также установили наличие ААТ к Ro-52/SSA. У одного из 5 плодов при внутриутробном лечении фторированными стероидами отмечено разрешение атриовентрикулярной блокады второй степени; у одного – ВБС не была установлена при первичном обследовании. В остальных случаях стероидные гормоны при беременности не применяли.

Гестационный возраст установили на основании ультразвуковой биометрии, выполненной до 18 нед беременности.

Всего у 30 пациенток родилось 32 ребенка (16 мальчиков и 16 девочек). 16 беременных страдали СКВ, 12 – синдромом Шегрена и 1 – ревматоидным артритом. У 3 беременных отсутствовали достоверные критерии СЗСТ.

В одном случае зарегистрирована внутриутробная гибель плода с полной ВБС на сроке беременности 36 нед, по-видимому, вследствие сочетанного влияния низкой частоты сердечного ритма и нарушения сократительной способности миокарда. 31 ребенок был обследован в неонатальном периоде. Минимальный объем диагностических исследований – клиническое кардиологическое обследование и ЭКГ. У всех 17 новорожденных с нормальными значениями атриовентрикулярных временных интервалов в дородовом периоде не выявлено изменений на ЭКГ в неонатальном периоде. У 3 из 8 новорожденных с удлинненными временными интервалами в дородовом периоде при рождении зарегистрирована ВБС I степени, у оставшихся 5 – нормальная атриовентрикулярная проводимость по данным ЭКГ. У всех 8 детей отмечена нормализация показателей ЭКГ до окончания первого месяца жизни. У двух новорожденных с ВБС II степени в антенатальном периоде после проведения лечения фторированными стероидами при рождении зарегистрирована блокада I степени, не прогрессирующая впоследствии. В дородовом периоде полная ВБС отмечена у 3 плодов. При рождении у всех детей частота сердечных сокращений (ЧСС) находилась в пределах от 55 до 60 уд/мин, что требовало проведения имплантации искусственного водителя ритма уже в неонатальном периоде. Четвертый ребенок с полной ВБС в дородовом периоде при рождении имел нормальные показатели ЧСС. Водитель ритма установлен ему только в возрасте 1,5 года.

В периоде новорожденности и в дошкольном возрасте практически всем детям в Швеции проводят периодическую оценку росто-весовых показателей и психомоторного развития. Полученные сведения регистрируют в медицинской документации по месту проживания ребенка. Эти сведения были сопоставлены с информацией о течении перинатального периода. У каждого ребенка в течение первого года жизни оценивали вес, рост и окружность головы, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Антропометрические показатели при рождении сопоставляли с национальными стандартами Швеции для гестационного возраста.



Результаты

Всего у беременных с ААТ к Ro-52/SSA зарегистрировано 7 случаев ВБС II-III степени и 8 — ВБС I степени. В 17 наблюдениях не отмечено нарушений внутрисердечной проводимости, несмотря на наличие у пациенток ААТ. При анализе перинатальных факторов установлено, что возраст матери при развитии ВБС II-III степени был достоверно старше в сравнении с пациентками, у плодов которых не обнаружено нарушений внутрисердечной проводимости ($34,9 \pm 4,4$ и $31,2 \pm 4,9$ года соответственно; $p < 0,05$). Еще более достоверные различия в возрасте получены при сравнении пациенток, у плодов которых диагностирована ВБС II-III степени и ВБС I степени ($34,9 \pm 4,4$ и $29,9 \pm 3,4$ года соответственно; $p < 0,05$). Возраст беременных, у плодов которых развилась ВБС I степени, и матерей новорожденных без нарушений внутрисердечной проводимости статистически не различался. Также не установлено достоверных возрастных различий среди пациенток с синдромом Шегрена, СКВ или другими СЗСТ.

Риск развития у плода ВБС II-III степени также повышался по мере возрастания паритета. В данном случае на пациентку приходилось $2,4 \pm 1$ родов, в то время как при формировании ВБС I степени — $1,4 \pm 0,7$ ($p < 0,05$) и $1,6 \pm 0,9$ ($p < 0,05$) при отсутствии у плода нарушений внутрисердечной проводимости.

Взаимосвязь между полом плода и развитием ВБС различной степени не обнаружена.

Срок родов при развитии у плода ВБС II-III степени был приблизительно на 2,5 нед меньше ($257 \pm 16,2$ дня) и достоверно отличался в случае формирования ВБС I степени ($277 \pm 15,1$ дня; $p < 0,05$) или при отсутствии нарушений внутрисердечной проводимости ($273 \pm 15,1$ дня; $p < 0,05$). Недоношенными родились 5 детей: один ребенок — через естественные родовые пути на сроке беременности более 36 нед, четверо — путем кесарева сечения. При этом в двух случаях досрочное оперативное родоразрешение выполнено по материнским показаниям в 33 нед и еще в двух — по плодовым показаниям в 34 и 35 нед гестации. Путем кесарева сечения рождены также 4 доношенных ребенка с полной ВБС. При сопоставлении с основным материнским диагнозом достоверно меньший срок беременности на момент родоразрешения отмечен у пациенток с СКВ ($270 \pm 18,4$ дня; $p < 0,05$).

В отношении основных антропометрических показателей были получены различия между подгруппами, аналогичные установленным при анализе гестационного возраста при рождении. Средняя масса тела при рождении детей с ВБС II-III степени составила $2,59 \pm 0,59$ кг, что достоверно ниже в сравнении с новорожденными с ВБС I степени ($3,18 \pm 0,55$ кг; $p < 0,05$), либо при отсутствии у плода нарушений внутрисердечной проводимости ($3,14 \pm 0,50$ кг; $p < 0,05$). Аналогичные результаты получены в отношении длины тела при рождении и окружности головы.

Однако при ВБС II-III степени длина тела и окружность головки новорожденного достоверно не отличались от популяционных значений с поправкой на гестационный возраст, а масса тела при рождении была в пределах $\pm 2 \delta$ от национальных популяционных стандартов.

Темпы прибавки массы тела у новорожденных с ВБС II-III степени в течение первых двух месяцев жизни не отличались от популяционных значений, а в дальнейшем имели тенденцию к снижению. С 8-го месяца жизни данный показатель достоверно отличался от популяционного, причем тенденция сохранялась по достижении детьми одного года. Аналогичная зависимость установлена при оценке динамики роста ребенка, однако полученные различия статистически незначимы. Динамика увеличения окружности головы в течение первого года жизни у всех детей находилась в пределах $\pm 2 \delta$ от стандартных популяционных значений. Однако если в дородовом периоде диагностировали ВБС I степени либо нарушения внутрисердечной проводимости отсутствовали, то у детей в период со 2-го по 6-й месяц жизни динамика увеличения окружности головы достоверно превышала стандартные значения. У всех новорожденных в динамике отмечали повышение ИМТ. В соответствии с динамикой увеличения массы тела и роста с 4-го месяца жизни более низкие показатели ИМТ зарегистрированы у детей с ВБС II-III степени в сравнении с другими группами. При диагностированной в пренатальном периоде ВБС I степени ИМТ у детей первого года жизни не отличался от такового в группе с отсутствием нарушений внутрисердечной проводимости.

Ни у одного из детей в течение первого года жизни не зарегистрировано очевидных признаков нарушений психомоторного развития, в том числе когнитивных функций.

Выводы

При наличии у беременных ААТ к Ro-52/SSA риск рождения ребенка с тяжелой ВБС повышается по мере увеличения возраста матери и паритета.

Масса тела у новорожденных с ВБС II-III степени достоверно ниже (примерно на 1 δ). По мнению авторов, данный факт диктует необходимость более тщательного наблюдения за данной группой детей, особенно в отношении антропометрических показателей и режима питания в течение первого года жизни.

При выявлении в пренатальном периоде ВБС I степени или при отсутствии нарушений внутрисердечной проводимости динамика роста новорожденных не отличается от популяционных значений. По мнению исследователей, прогноз для данных детей, даже при наличии в пренатальном периоде ВБС I степени, благоприятный.

Skog A. et al. Outcome and Growth of Infants Fetally Exposed to Heart Block-Associated Maternal Anti-Ro52/SSA Autoantibodies. Pediatrics. 2008; 121; e803-e809

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)



Эволюция здоровья: от рождения до старости

В рамках II Национального конгресса «Человек и лекарства – Украина» работала одна из интереснейших секций «Эволюция здоровья: от рождения до старости», где ведущие специалисты нашей страны не только обсуждали проблемы и перспективы продления жизни людей, базирующиеся на фундаменте достижений современной науки, но и наметили вехи будущих приоритетных направлений научных исследований.

Вопросы практической значимости эпигенетической эпидемиологии – довольно нового направления мировой научно-исследовательской деятельности – были представлены в докладе **главного научного сотрудника лаборатории математического моделирования процессов старения Института геронтологии АМН Украины, д.м.н. А.М. Вайсермана «Влияние условий раннего развития на склонность к возрастзависимым заболеваниям и продолжительность жизни».**

Сегодня общепринятым считается факт, что старение начинается задолго до рождения, а неблагоприятные воздействия в период внутриутробного развития приводят к различным отклонениям, вплоть до тератогенных эффектов. Как показали работы последних лет, оказалось возможным оценить последствия не только временного, но и постоянного воздействия на плод тех или иных факторов. На основе этих данных разработана концепция прогностического адаптивного ответа (Gluckman, Hanson, 2004), согласно которой средовые стимулы на протяжении всех этапов пренатального онтогенеза могут инициировать изменения, направленные на улучшение адаптации к постнатальным условиям среды, т.е. к тем условиям, которые предположительно ожидают организм после его появления на свет. Это наглядно проявляется на примере полевых мышей. Так, при совершенно одинаковых условиях развития (температура окружающей среды, длина светового дня и т.д.) мышата из осеннего выводка имеют более густую и длинную шерсть, нежели те, что родились весной. Это обусловлено единственным очень слабым отличием – градиентом концентрации мелатонина в крови, который осенью день ото дня повышается, а весной снижается. Таким образом, весьма незначительный на первый взгляд нюанс приводит к тому, что при одинаковых факторах генотипа формируется различный фенотип.

В последние годы активно изучаются процессы, которые объясняют эти изменения. Больше всего внимание акцентируется на так называемых эпигенетических механизмах, которые определяют изменения экспрессии и активности генов без изменения структуры ДНК. Согласно ряду гипотез, одним из основных факторов, обуславливающих вышеописанные эффекты, является так называемый mismatch, т.е. несоответствие условий, которые были до рождения, тем, что наблюдаются после рождения. Объясняется он довольно широко известной гипотезой «запасливого фенотипа» (Dulloo and Jacquet, 2001). В условиях неполноценного пренатального питания в организме формируются определенные метаболические адаптивные изменения, направленные на запасание пищевых веществ, прежде всего в форме жира. Если организм после появления на свет вновь оказывается в условиях неполноценного постнатального питания, то эти адаптации повышают его способность выжить в условиях голода. Но если после рождения организм оказывается в условиях полноценного питания, эта адаптация становится дезадаптацией. Именно ее результатом являются различные проявления метаболического синдрома. Наиболее распространенным показателем, который позволяет изучать эту ситуацию, является вес при рождении. Как показали исследования, люди, предрасположенные к сахарному диабету (СД), рождаются, как правило, со сниженной на 10-15% массой тела по сравнению с остальными. Однако в дальнейшем, к шести годам, их вес достигает среднестатистических значений, соответствующих данному возрасту, а к 10-12 годам они уже имеют избыточный вес. Становясь взрослыми, эти лица чаще страдают ожирением, склонны к развитию кардиоваскулярной патологии, СД 2-го типа и сопутствующей патологии.

В эпидемиологических исследованиях сложно говорить о каких-то конкретных механизмах, поскольку на человека действует множество различных, часто противоречащих друг другу факторов, а провести прямой эксперимент невозможно. Тем не менее в литературе описаны два так называемых «натуральных» эксперимента, которые позволяют отслеживать эти корреляции. Согласно исследованиям последних лет, люди, родившиеся на фоне голода, часто имеют повышенную предрасположенность к той или иной патологии. Одним из примеров, подтверждающих данную теорию, является



так называемая «голландская голодная зима» в период с 3-го квартала 1944 г. по 4-й квартал 1945 г., когда немцы ввели эмбарго на поставки пищевых продуктов. Это привело к тому, что потребление всех компонентов рациона было снижено практически в два раза.

Оказалось, что наиболее катастрофичными для организма были последствия в случае, когда пик голода приходился на первые 3 мес развития плода, в меньшей степени они проявлялись во II триместре беременности, и немногочисленные отклонения в метаболизме глюкозы (в более зрелом возрасте) регистрировали в тех случаях, когда плод переживал недостаток поступления питательных веществ вследствие голодания матери на последних месяцах беременности либо в первый месяц после рождения. Данные факты являются косвенным подтверждением эпигенетической природы всех этих эффектов, поскольку известно, что главные эпигенетические события происходят в первые 2 мес после оплодотворения.

Следующим подтверждением этой концепции являются результаты научной работы китайских ученых, изучавших долговременные последствия голода в Китае в период с 1959 по 1961 г. Оказалось, что люди, которые родились на пике голода (1960-1961 гг.), обладают в два раза более высокой предрасположенностью к шизофрении, чем родившиеся до или после указанного периода. Причем это свойственно как китайцам, так и представителям этнических меньшинств, что доказывает то, что голод был чисто социальным явлением и не носил этнический характер.

Вторым, так называемым натуральным, естественным экспериментом являются сезонные изменения. Об этом свидетельствует сравнение людей, родившихся в декабре и в мае.

Было доказано, что на здоровье человека влияют четыре ключевых фактора:

- первый — гены;
- второй — условия развития до рождения;
- третий — характеристика первых месяцев после рождения;
- четвертый — факторы, влияющие на протяжении всей жизни.

При детальном рассмотрении выявляется следующее. У людей, родившихся в декабре и в мае, практически одинаковые гены (в среднем для данной популяции) и фактически не отличаются условия жизни (опять-таки для данной популяции). Радикальными являются изменения только по двум параметрам: условия до и после рождения. Если у родившихся в декабре внутриутробные условия для развития можно охарактеризовать как «хорошие», то после рождения они становятся, образно говоря, «плохими», т.е. снижается температура, повышается вероятность респираторных вирусных заболеваний, резко

уменьшается количество витаминов. А у людей, рожденных в мае, ситуация прямо противоположная — до рождения внутриутробные условия можно считать менее благоприятными, а после появления на свет — хорошими. Таким образом, «различные сценарии» могут провоцировать разный спектр заболеваний. Действительно, эти предположения подтвердились в многочисленных исследованиях, в которых изучали предрасположенность к тем или иным заболеваниям в зависимости от месяца рождения. Например, было установлено, что предрасположенность к болезни Альцгеймера выше у людей, родившихся в период с января по март, а к болезни Паркинсона — с апреля по июнь и т.д.

Результаты исследований ученых Института геронтологии АМН Украины свидетельствуют, что повышенную предрасположенность к заболеванию СД 1-го и 2-го типов имеют люди, родившиеся в апреле-мае, а минимальную — родившиеся в декабре-январе.

Немецкими учеными проводились исследования с целью изучения продолжительности жизни, возраста смерти в зависимости от месяца рождения на примере более миллиона датчан, австрийцев и австралийцев. Оказалось, что в Дании и Австрии наблюдалась совершенно одинаковая картина: длительность жизни была минимальной у лиц, родившихся в период с апреля по июнь, а максимальной у тех, кто родился в конце или в начале года (декабрь-январь). Примечательно, что у жителей Австралии ученые наблюдали совершенно противоположную ситуацию — максимальной продолжительностью жизни отличались люди, родившиеся с апреля по июнь, а наиболее короткой — родившиеся в декабре-январе, что объясняется географически противоположным расположением данного континента.

Проведенные в Институте геронтологии АМН Украины исследования на популяции 105 000 киевлян полностью подтверждают вышеприведенные результаты.

Относительно весомости прозвучавших в докладе данных о большей предрасположенности к развитию метаболического синдрома и СД у лиц, рожденных в период с апреля по июнь, А.М. Вайсерман отметил, что выявленные в исследованиях отклонения весьма субтильны и проявляются только на очень больших популяциях. Поэтому нельзя сказать, что каждый ребенок, родившийся в апреле или мае, будет страдать вышеуказанными заболеваниями. Вместе с тем в действительности это можно рассматривать как некий фактор риска, не имеющих первостепенного значения. Каких-либо конкретных рекомендаций на этот счет давать не следует, но эта тема является поводом для будущих исследований.



Конференцию продолжил **ведущий научный сотрудник отделения клинической физиологии и патологии внутренних органов, заведующий терапевтическим отделением Института геронтологии АМН Украины, д.м.н. В.Б. Шатило докладом «Ускоренное старение как один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии»**. Свое выступление докладчик начал с определения термина «старение», которое еще в 1988 г. предложил В.В. Фролькис: «Старение — разрушительный процесс, ведущий к гибели клеток и недостаточности физиологических функций, ограничению адаптационных возможностей организма, снижению его надежности, развитию возрастной патологии, повышению вероятности смерти». С возрастом на организм увеличивается влияние неправильного образа жизни, факторов внешней среды; усиливаются возрастные изменения, приводящие к процессам старения, которое может протекать по физиологическому (10-15% людей) и ускоренному (85-90% людей) вариантам. В случае когда ускоренное старение происходит на популяционном уровне, говорят об уменьшении ожидаемой продолжительности жизни. Этот показатель у нас в стране — один из самых низких по сравнению со странами Европы. Так, согласно результатам статистических исследований, по состоянию на 2005 г. в Украине зафиксированы следующие ассоциированные с возрастом нозологии:

- впервые выявленные сердечно-сосудистые заболевания — 2,48 млн больных;
- СД 2-го типа — 2,1 млн больных;
- остеопороз — 3,4 млн больных;
- впервые выявленные злокачественные новообразования — 158 тыс. больных;
- паркинсонизм — 150 тыс. больных.

Полученные ранее данные показали, что основными факторами, оказывающими влияние на продолжительность жизни человека, являются следующие:

- образ жизни — 45%;
- окружающая среда — 25%;
- наследственность — 20%;
- уровень здравоохранения — 10%.

Следовательно, при проведении профилактики старения особое внимание необходимо обращать на нормализацию образа жизни.

Существуют несколько групп факторов риска ускоренного старения.

- Внешнесредовые факторы:
 - загрязнение окружающей среды;
 - низкий уровень доходов и личного потребления;
 - низкий уровень медицинской помощи.
- Факторы образа жизни:
 - нерациональное питание;
 - недостаточная физическая активность;

- хронический психоэмоциональный стресс;
- вредные привычки;
- неправильный режим труда и отдыха.
- Эндогенные факторы:
 - отягощенная наследственность;
 - возрастные изменения обмена веществ, иммунитета и нейроэндокринной регуляции;
 - ассоциированные с возрастом заболевания.

В.Б. Шатило обратил внимание присутствующих на общность факторов риска ускоренного старения и развития патологии сердечно-сосудистой системы (ССС): гиподинамия, стресс, курение, неправильное питание, дислипидемия, резистентность к инсулину, избыточный вес. Именно поэтому профилактика заболеваний ССС одновременно является и профилактикой ускоренного старения. При этом огромное значение имеет социальный фактор. Эксперты подсчитали, что при увеличении личного потребления (питание, лекарства, отдых, одежда и др.) на каждые 1000 дол. ожидаемая продолжительность жизни может увеличиться на один год.

Немаловажную роль в торможении процессов ускоренного старения играет их своевременная диагностика. Подходы к ней несколько отличаются от традиционной медицинской диагностики, поскольку направлены на выявление изменений на функциональном уровне, т.е. тех изменений, которые еще не привели к развитию заболевания.

Диагностика процессов ускоренного старения включает:

- определение биологического возраста — функционального возраста сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной систем, костно-мышечного аппарата и др.;
- оценку адаптационных возможностей организма (физическая и умственная работоспособность, суточные биоритмы, устойчивость к стрессу);
- оценку состояния нейроэндокринной регуляции, иммунной системы, метаболизма.

При этом определение биологического и функционального возрастов дает возможность:

- установить тип старения и отобрать людей для профилактики ускоренного старения;
- определить вариант ускоренного старения (какая система страдает в большей степени) для дифференцированного применения геропротекторных воздействий;
- оценить эффективность применяемых геропротекторов;
- прогнозировать развитие заболеваний, их лечение, а также продолжительность жизни.

При обследовании пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) выявлено, что их биологический и функциональный возрасты опережают



календарный. У лиц с сочетанной патологией (ИБС и СД) процессы ускоренного старения были еще более выражены.

На основании результатов обследования здоровых людей, не имеющих заболевания ССС, определена вероятность развития у них ИБС в зависимости от значения индекса старения (ИС), который определяют по формуле:

$ИС = (\text{функциональный возраст ССС} - \text{календарный возраст}) \times 100 / \text{календарный возраст}$.

Оказалось, что чем выше степень старения, тем чаще развивается ИБС (в течение 5 лет). При $ИС < 10\%$ частота развития ИБС составляет в среднем 5-10%, при $ИС > 20\%$ — более 25%. Смертность больных ИБС тем выше, чем выше темп старения ССС, особенно в категории пациентов старше 70 лет (5-летнее наблюдение).

Существуют несколько направлений профилактики ускоренного старения.

1. Влияние на факторы риска:

- рост доходов и личного потребления;
- улучшение окружающей среды;
- сбалансированное питание;
- активный двигательный режим;
- устранение вредных привычек.

2. Профилактика, ранняя диагностика и адекватное лечение заболеваний.

3. Применение геропротекторов.

Ученые подсчитали ожидаемое увеличение продолжительности жизни при гипотетическом устранении некоторых факторов риска: курения — 8 лет, ожирения — 9 лет, потребления алкоголя — 10 лет, хронического эмоционального стресса — 3 года. У животных, помимо этого, важнейшую роль играют геропротекторы — средства или воздействия, которые увеличивают продолжительность жизни, и это подтверждено экспериментальными данными (таблица). У людей

Таблица. Продление жизни животных в эксперименте (по материалам публикаций)

Геропротекторное воздействие	Увеличение средней/максимальной продолжительности жизни, %
Ограничение калорийности пищи	34/43
Энтеросорбенты	40/34
Гипотермия	50
Антиоксиданты	17-38/14-17
Поливитаминовые комплексы	15/0
Эстрогены	18-33/(?)
«Мягкий» стресс	18/11
Мелатонин	20-30/(?)
Пептидные препараты эпифиза и тимуса	22-40/25

геропротекторами можно считать препараты или воздействия, которые уменьшают биологический (функциональный) возраст и замедляют развитие возрастных изменений функций организма.

Геропротекторы показаны в следующих клинических ситуациях:

- физиологически стареющим людям с целью ослабления влияния факторов риска;
- ускоренно стареющим лицам для замедления темпов старения и первичной профилактики возраст-зависимой патологии;
- больным разного профиля для замедления старения, улучшения течения заболеваний, повышения эффективности лечения, уменьшения побочного действия препаратов, профилактики старения.

Проведенные в Институте геронтологии АМН Украины 20-летние исследования показали, что регулярные физические тренировки являются одним из эффективных путей профилактики ускоренного старения. Так, в группе тренированных пациентов степень постарения (разность между функциональным и календарным возрастами) имеет отрицательное значение, что свидетельствует даже о некотором замедлении процессов старения. Это подтверждается тем, что у тренированных людей с возрастом меньше снижается такой важнейший показатель функционального состояния кардиореспираторной системы, как максимальное потребление кислорода. Кроме того, результаты трехлетнего наблюдения за двумя группами ранее не тренировавшихся пациентов в возрасте 60-65 лет показали следующее. У лиц, выполнявших регулярные физические упражнения, степень постарения снижалась, в то время как в контрольной группе — повышалась. Однако физические тренировки, как и любое другое лечебное воздействие, должны быть строго дозированы. Существуют следующие принципы построения физических тренировок у людей пожилого возраста:

- тип нагрузок — динамические, циклические (ходьба, медленный бег, плавание);
- интенсивность — на уровне порога анаэробного обмена, который определяется индивидуально на основании теста с физической нагрузкой;
- длительность — до начала периода компенсированного утомления (диагностируется на основании результатов теста с физической нагрузкой);
- физиологическая кривая нагрузки — удлинение фаз разминки и восстановления, снижение плотности нагрузки;
- частота занятий — в зависимости от скорости полного восстановления, в среднем через день.

Кроме того, могут применяться медикаментозные геропротекторы. Существуют различные группы геропротекторных средств: антиоксиданты, метаболические комплексы, энтеросорбенты, поливитаминовые



комплексы, микроэлементы, пептидные биорегуляторы, гормоны, мембранопротекторы (ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты и др.), тканевые препараты, адаптогены, остеопротекторы. В Институте геронтологии АМН Украины изучена и доказана эффективность геропротекторных воздействий, таких как:

- поливитаминные комплексы (декамевит, квадевит и др.);
- тканевая терапия (взвесь и экстракт плаценты, спленин);
- метаболический комплекс (декамевит, рибоксин, глутаминовая кислота);
- пептидные препараты тимуса и эпифиза (тималин, эпителин);
- сочетание нескольких видов геропротекторов: декамевит и спленин; декамевит и экстракт плаценты.

В настоящее время перспективным направлением профилактики ускоренного старения является применение пептидных биорегуляторов, получаемых либо из органов животных, либо искусственно синтезируемых. Считается, что помимо общего воздействия на организм, они оказывают восстанавливающее влияние на функции тех органов, из которых были получены или для воздействия на которые были синтезированы. В контексте проблем ускоренного постарения особое внимание следует обратить на эпифиз и его функции. Трудно переоценить роль эпифиза и синтезируемого в нем мелатонина в следующих важнейших процессах: участие в механизмах нейроэндокринной регуляции; антиоксидантная защита; иммуномодулирующая и противоопухолевая активность; участие в формировании суточных и сезонных биоритмов, регуляции цикла сон-бодрствование; контроль сосудистого тонуса и артериального давления; терморегуляция. С возрастом наблюдается значительное (в 3-4 раза) снижение выработки мелатонина, что приводит к нарушениям цикла сон-бодрствование, а также обуславливает ускорение процессов старения. Еще больше снижается выработка мелатонина при возрастзависимой патологии: ИБС (соответственно тяжести заболевания), артериальной гипертензии, болезни Альцгеймера, злокачественных новообразованиях, СД, нарушениях сна. В то же время использование пептидных препаратов эпифиза (эпителина) позволяет восстановить нарушенный суточный ритм выработки мелатонина у пожилых людей. При длительном применении пептидных препаратов (при введении 1 раз в 6 мес в течение трех лет) наблюдается улучшение физической работоспособности, уменьшение и стабилизация функционального возраста ССС, оптимизация показателей липидного обмена, увеличение выживаемости.

Проблему современной геронтологии осветил **заведующий отделом клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины, д.м.н., профессор В.В. Поворознюк в докладе «Костно-мышечная система и возраст».**

Наиболее распространенными вариантами патологии костно-мышечного аппарата у людей пожилого возраста являются переломы проксимальной части бедренной кости, «горб вдовы» вследствие остеопоротических переломов тел позвонков, остеоартрозы в разных частях скелета. Все эти нозологии ассоциированы с возрастом, т.е. количество пациентов с данной патологией увеличивается с возрастом. Четырех из десяти женщин, переступивших 50-летний рубеж, ожидает один или больше остеопоротических переломов. После 40 лет резко снижается минеральная плотность костной ткани (МПКТ), особенно в области позвоночника, бедренной и лучевой кости. Уменьшение костной массы соответственно увеличивает вероятность остеопоротических переломов.

Если в прошлом считалось, что проблемы остеопороза касаются исключительно женщин, то на сегодняшний день убедительно доказано, что у мужчин после 60 лет также существенно снижается МПКТ, в особенности на уровне бедренной кости. Поздний гипогонадизм, снижение уровня тестостерона являются основными факторами, повышающими риск перелома бедренной кости. При этом количество всех переломов у таких пациентов возрастает в шесть раз по сравнению с мужчинами с нормальным гормональным фоном.

Кроме значительного ограничения активности пациентов, переломы существенно ухудшают качество жизни. Но самое главное состоит в том, что из-за осложнений, связанных с переломами, значительное количество больных умирают в течение первого года. Так, согласно данным исследования, проведенного в Институте геронтологии АМН Украины, из 205 пациентов с переломами проксимальной части бедренной кости на протяжении двух лет умерли 19%, из которых 47% умерли в течение 6 мес после перелома и 73% — в течение года.

Старение проявляется дегенеративно-деструктивными изменениями как в костной, так и в хрящевой ткани. Это объясняется снижением потенциала хондроцитов, способствующих образованию протеогликанов, регенерации хрящевой ткани. Соответственно, если при старении увеличивается фрагментация костной и хрящевой тканей, формируется остеоартроз. С возрастом даже при отсутствии заболевания резко суживается щель тазобедренного сустава, что в дальнейшем предрасполагает к развитию остеоартроза на фоне тех или иных факторов.



Именно этим объясняется постоянная актуальность поиска и разработки новых геропротекторных средств, которые, влияя на костно-мышечную ткань, ограничивали бы возникновение переломов. Базисная терапия заболеваний костно-мышечной системы обусловлена следующим доказанным фактом. Кальций является главным макроэлементом, который может использоваться в качестве профилактики травм костей и нужен организму не только в период роста и формирования скелета, но и при наступлении инволютивных процессов. Дефицит кальция, наряду с нехваткой витамина D, является основным фактором развития сенильного остеопороза. С позиций доказательной медицины (уровень доказательности самый высокий) именно комбинированный прием кальция и витамина D снижает частоту переломов, включая переломы шейки бедренной кости у женщин старческого возраста с высоким риском этого перелома. Было доказано, что при приеме кальция в дозе 1200 мг и витамина D в дозе от 100 до 800 МЕ уже через 6 мес риск переломов проксимальной части бедренной кости снижается, а МПКТ позвонков соответственно увеличивается. Докладчик представил результаты исследований украинской популяции, отметив, что уровень потребления кальция у женщин постменопаузального периода очень низкий и составляет 44% от возрастной нормы. К сожалению, 47% украинских женщин в постменопаузе потребляют кальция < 400 мг/сут, что является пограничной нормой, после чего создаются условия для развития негативного кальциевого баланса, который может выступать основным фактором риска развития остеопороза.

Одним из препаратов, протестированных в клинике Института геронтологии АМН Украины, является кальцецин адванс. В исследовании, проведенном совместно с Институтом ревматологии Российской академии наук, выявлено, что через 12 мес показатели МПКТ в группе пациенток, принимавших препараты кальция с витамином D (кальцецин адванс) были достоверно выше при сравнении с группой плацебо. Кроме того, вследствие приема препаратов кальция и витамина D отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома, улучшение качества жизни. И что особенно важно, при этом было выявлено повышение уровня физической активности у женщин, принимающих кальцецин адванс. Этот препарат, кроме карбоната кальция, содержит в своем составе еще и цитрат кальция, обладающий выраженным антирезорбтивным действием по сравнению с карбонатом кальция.

Особое внимание клиницистов было обращено на то, что при назначении протекторных средств следует быть уверенным в их безопасности, поскольку пациенты пожилого и старческого возраста очень уязвимы к каким-либо побочным эффектам со стороны лекарственных препаратов. Именно возраст является одним из основных факторов возникновения желудочно-кишечных кровотечений, требующих госпитализации, у лиц старше 50 лет на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств. В то же время без препаратов данной группы большинство пациентов, страдающих патологией опорно-двигательного аппарата, обойтись не могут. Это обуславливает необходимость соблюдения осторожности и проведения контроля при назначении данной группы лекарственных средств лицам старшего возраста.

Базисными препаратами для улучшения свойств хрящевой ткани также могут быть глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат, поскольку участвуют в формировании протеогликановой матрицы. В исследованиях доказано, что комбинация этих веществ существенно улучшает состояние хрящевой ткани, уменьшает выраженность болевого синдрома. В проведенных В.В. Поворознюком и соавт. мультицентровых исследованиях изучали эффективность постоянного и прерывистого курсов приема препарата терафлекс (комбинация глюкозамина гидрохлорида и натрия хондроитина сульфата). У пациенток на фоне прерывистого курса лечения через 3 мес не наблюдалось дальнейшего повышения терапевтического эффекта; при этом выраженных отличий в динамике болевого синдрома при сравнении с группой постоянного приема не выявлено. Таким образом, эти комбинированные препараты являются средством выбора, особенно у лиц старшего возраста, которым иногда необходимо внутрисуставное введение препаратов глюкозамина, что сопряжено с риском осложнений. В проведенных сравнительных исследованиях эффективности перорального приема и внутрисуставного введения глюкозамина существенных отличий не обнаружено.

В настоящее время при лечении заболеваний костно-мышечной системы нашел свое применение новый уникальный препарат – стронция ренелат, влияющий не только на резорбцию, но и на формирование костной ткани. Это единственное лекарственное средство, увеличивающее плотность костной ткани. Результаты исследований данного препарата, проведенных в Институте геронтологии АМН Украины, показали его высокую эффективность.

Мария Арефьева



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

Скільки календарних днів відпустки надається медичним працівникам допоміжних шкіл-інтернатів?

В. Калашнік, м. Хмельницький

Законом України «Про відпустки» визначено загальну тривалість відпустки для всіх працівників — 24 календарні дні. Враховуючи специфіку роботи в кожній галузі господарства, законодавством передбачено додаткові відпустки або збільшену норму тривалості основної відпустки.

У галузі охорони здоров'я для працівників окремих посад різних лікувально-профілактичних напрямків передбачено щорічні додаткові відпустки за роботу зі шкідливими і важкими умовами праці та за особливий характер праці згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.1997 р. № 1290 «Про затвердження Списків виробництв, робіт, цехів, професій і посад, зайнятість працівників у яких дає право на щорічні додаткові відпустки за роботу зі шкідливими і важкими умовами праці та за особливий характер праці».

Для загальних професій медичних працівників закладів та установ охорони здоров'я, соціального захисту населення та освіти (до яких відносяться школи-інтернати): лікарі та молодші спеціалісти з медичною освітою мають право на додаткову оплачувану відпустку тривалістю до 7 календарних днів. Конкретна тривалість щорічної додаткової відпустки встановлюється колективним договором на підприємстві залежно від результатів атестації робочих місць за умовами праці і базується на результатах гігієнічної оцінки умов праці за показниками та критеріями, що затверджені Наказом Мінпраці та МОЗ України від 31.12.1997 р. № 383/55 «Про затвердження Показників та критеріїв умов праці, за якими надаватимуться щорічні додаткові відпустки працівникам, зайнятим на роботах, пов'язаних із негативним впливом на здоров'я шкідливих виробничих факторів».

Для медичних працівників шкіл-інтернатів спеціальних типів тривалість такої додаткової відпустки диференціюється.

Я учасник та ветеран Великої Вітчизняної війни, ветеран праці, працюю лікарем у державній поліклініці. Чи мають право на роботі вираховувати з мене податок із доходів?

О. Шевчук, м. Мерефа

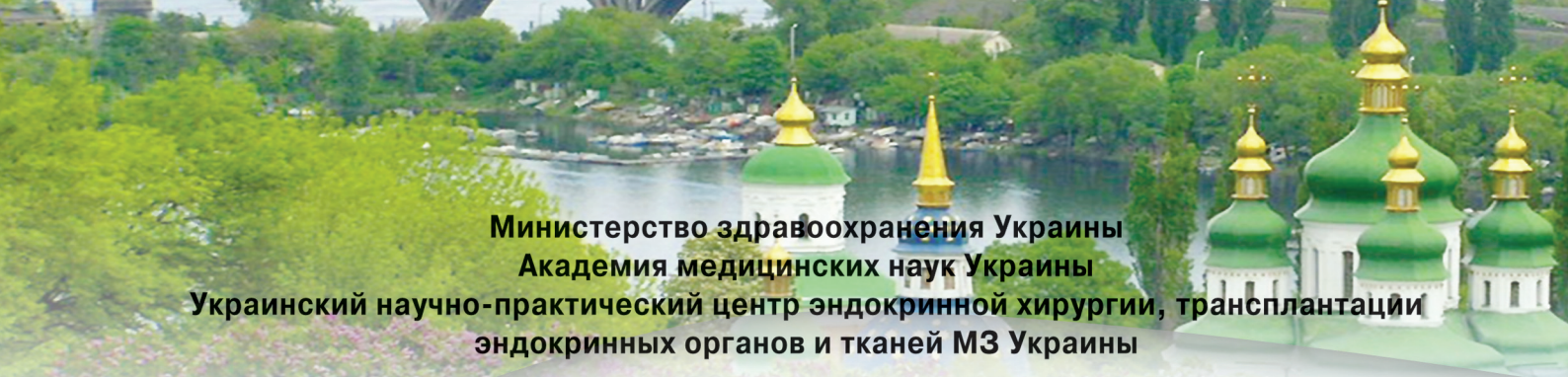
Сьогодні в питанні оподаткування доходів учасників бойових дій та ветеранів ВВВ існує колізія. Так, п. 6.1.3. б) ст. 6 Закону України «Про податок із доходів фізичних осіб» таким ветеранам надано податкову соціальну пільгу — платник податку має право на зменшення суми загального місячного оподатковуваного доходу, отриманого із джерел на території України від одного працедавця у вигляді заробітної плати, на суму податкової соціальної пільги у розмірі, що дорівнює 200% однієї мінімальної заробітної плати (у розрахунку на місяць).

У той же час п. 18 ст. 12 Закону України «Про статус ветеранів війни, гарантії їх соціального захисту» забезпечує повне звільнення таких працівників від сплати прибуткового податку з усіх одержуваних ними доходів. Та в преамбулі цього закону зазначено, що він визначає правовий статус ветеранів війни, забезпечує створення належних умов для їхнього життєзабезпечення, сприяє формуванню в суспільстві шанобливого ставлення до них. Тобто цей закон не є законом про оподаткування і не може встановлювати пільги щодо оподаткування.

Дана норма підтверджена Комітетом Верховної Ради України з питань фінансів і банківської діяльності (лист від 18.09.2006 р. № 06-10/12-425 щодо податкових пільг учасникам бойових дій) та Мінфіном України (лист від 06.12.2006 р. № 31-20030-4-18/26102 про впорядкування проблемних питань щодо пільгового оподаткування ветеранів Другої світової війни).

Тож утримують податок з вашої заробітної плати правомірно, а для отримання податкової соціальної пільги й зменшення розміру податку вам необхідно звернутися до роботодавця із заявою.

Свої листи із запитаннями надсилайте на адресу редакції або на електронну скриньку: mazz@health-ua.com



Министерство здравоохранения Украины
Академия медицинских наук Украины
Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации
эндокринных органов и тканей МЗ Украины

III НАЦИОНАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

12-13 ноября 2009 г.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

- Инновационный подход к лечению постменопаузального остеопороза
 - Профилактика и лечение первичного остеопороза
- Диабетическая остеопения: клинические эффекты и перспективы лечения

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

- Клинико-морфологическая характеристика и патоморфоз заболеваний щитовидной железы
 - Тиреотоксикоз: что нового в известной проблеме
 - Гипотиреоз: успехи и проблемы в лечении

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

- Фармакотерапевтические основы эффективной инсулинотерапии
- Гипергликемические пики и гипогликемические долины. Проблемы и пути решения
 - Осложнения сахарного диабета
- Как улучшить прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: новые возможности лечения и профилактики

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- Метаболический синдром: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения
- Артериальная гипертензия и метаболический синдром: целесообразно ли назначение бета-адреноблокаторов?
 - Патогенез эректильной дисфункции у больных с метаболическим синдромом
- Современная терапия ожирения: решение эстетических проблем или путь к снижению смертности

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОРАЖЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

- Диагностика и фармакотерапия диабетической нейропатии
- Современные средства для лечения трофических язв у больных сахарным диабетом
 - Диабетическая стопа: неизбежна ли операция? Реалии и перспективы

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТИРЕОДОЛОГИИ

- Клинико-морфологическая характеристика и особенности течения дифференцированных форм рака щитовидной железы
 - Место хирургии в современном лечении больных данной патологии
- Загадки рака щитовидной железы, споры вокруг ведения больных раком ЩЖ

Научные мероприятия форума проводятся ежедневно с 10:00 до 17:00 в аудиториях Дома кино

Научный форум рассчитан на:

- врачей-эндокринологов, хирургов-эндокринологов, эндокринологов-педиатров, гинекологов, онкологов
- врачей-терапевтов поликлиник, МСЧ, больниц, клиник; семейных врачей
- врачей других специальностей, желающих совершенствоваться в области эндокринологии
- преподавателей медицинских вузов – ассистентов, доцентов, профессоров, заведующих кафедрами
- научных сотрудников, врачей-лаборантов, соискателей, студентов, ординаторов, аспирантов, докторантов.

Место проведения: Дом кино (ул. Саксаганского, 6)
ОТКРЫТИЕ ФОРУМА состоится 12 ноября в 11:00 в Красном зале Дома кино

По организационным вопросам обращайтесь 8(044)200-17-73, 8(067)240-34-93, i.samotuga@advivo.net

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

☐ Форму подачи

☐ Информативность

☐ Оригинальность дизайна

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.: