



## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

**Остеопороз, обусловленный синдромом истощения яичников, у женщин репродуктивного возраста**  
 Б.М. Венцковский, П.Н. Веропотвелян,  
 Н.П. Веропотвелян и др. .... 5

**Теоретические и практические аспекты развития артериальной гипертензии при беременности**  
 В.И. Грищенко, И.Ю. Кузьмина, Н.М. Пасишвили и др. .... 17

## АКУШЕРСТВО

**Новые диагностические возможности определения готовности беременной женщины к родам**  
 Е.А. Чернуха, Л.М. Комиссарова, И.В. Тимошина ..... 13

**Венозные осложнения у беременных**  
 В.И. Медведь, В.А. Бенюк, С.Д. Коваль ..... 29

## ГИНЕКОЛОГИЯ

**Использование препарата Венитан в гинекологической практике**  
 Н.Л. Шаповал, В.Г. Сюсюка, А.Д. Цурканенко и др. .... 34

**Современные подходы к лечению первичной дисменореи**  
 В.А. Лебедев, П.В. Буданов, В.М. Пашков ..... 37

**Морфологическое обоснование патогенеза и терапии фолликулярных кист яичников**  
 А.Н. Рыбалка, Я.А. Егорова ..... 44

**Застосування Дістрептази у жінок із позаматковою вагітністю та апоплексією яєчника**  
 Г.І. Резніченко, В.В. Самсонова; Н.Ю. Резніченко та ін. .... 60

## МАММОЛОГИЯ

**Гемодинамические характеристики сосудов паренхимы молочных желез у женщин с ДДМЖ на фоне приема КОК**  
 С.И. Жук, С.Н. Косьяненко, В.А. Кулик ..... 25

## КОНТРАЦЕПЦИЯ

**Выбор метода контрацепции у женщин с миомой матки**  
 Ю.Н. Мельник ..... 48

**Мифы о гормональных контрацептивах и лишнем весе**  
 Л.Д. Захурдаева ..... 54

## ПУТЕШЕСТВИЕ В ИСТОРИЮ

**Вирджиния Апгар** ..... 65

## ДАЙДЖЕСТ

**Паління під час вагітності — це фактор ризику порушення толерантності до глюкози?** ..... 16

**Риск неблагоприятного исхода беременности у женщин с избыточной массой тела и ожирением** ..... 28

**Взаимосвязь между возрастом отца и оценкой новорожденного по шкале Апгар** ..... 68

**Защита медицинского персонала от инфицирования ВИЧ и вирусными гепатитами** ..... 70

Рациональная фармакотерапия  
**96488**  
<http://rpht.com.ua>



**Нейро News:**  
 психоневрология и нейропсихиатрия  
**96489**  
<http://neuro.health-ua.com>

**Практична ангіологія**  
**94976**  
<http://angio.health-ua.com>



**Клінічна імунологія, Алергологія, Інфектологія**  
**94977**  
<http://kiai.com.ua>

**Острые и неотложные состояния в практике врача**  
**95403**  
<http://emergency.health-ua.com>



**Дитячий лікар**  
**37812**  
<http://d-l.com.ua>

**Медицинские аспекты здоровья женщины**  
**95404**  
<http://mazg.com.ua>





# Редакционная коллегия

## Учредитель

Игорь Иванченко

## Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

## Издатель

«Медицинские аспекты  
здоровья женщины»

## Генеральный директор

Анастасия Чапльженко

## Медицинский директор

Валерий Кидонь

## Отдел рекламы

Анастасия Чапльженко  
Chaplyzhenko@id-zu.com

## Шеф-редактор

Мария Арефьева  
m\_arefyeva@inbox.ru  
Arefieva@id-zu.com

## Ответственный секретарь

Алла Яворская

## Медицинские редакторы

Ольга Жигунова  
Марина Малей

## Литературные редакторы

Елена Заболотная  
Алла Яворская

## Дизайн/верстка

Андрей Драган

## Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

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

Регистрационное свидетельство  
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 23.09.2010  
Заказ № 23/09  
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 \*\*\*  
публикуются на правах рекламы.  
Ответственность за содержание рекламных  
материалов несет рекламодатель.  
Перепечатка материалов допускается только  
с разрешения редакции.  
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции:  
04123, г. Киев,  
ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж  
тел/факс: (044) 391-31-41

## 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

## 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 перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

## Жабченко Ирина Анатольевна

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

## Калюжная Лудия 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

## Поворозник Владислав Владимирович

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

## Смолянко 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

## Ткаченко Руслан Афанасьевич

д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии  
НМУ им. А.А. Богомольца,  
главный консультант ГУЗО и МЗ г. Киева по вопросам акушерской реанимации

## Шулько Елизавета Евгеньевна

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

## Бигер Давид

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

## Гомель Виктор

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

## Фернангес Эрвэ

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



# Остеопороз, обусловленный синдромом истощения яичников, у женщин репродуктивного возраста

Б.М. Венцовский, д.м.н., профессор, член-кор. АМН Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. О.О. Богомольца;

П.Н. Веропотвелян, к.м.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека,

Н.П. Веропотвелян, к.м.н., главный врач

Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

**А**ктуальность проблемы остеопороза у женщин репродуктивного возраста обусловлена влиянием различных факторов. Одним из наиболее важных считается гормональный дисбаланс (дефицит половых гормонов), приводящий к ускорению костного метаболизма с нарушением равновесия в сторону процессов костной резорбции [1]. Определение остеопороза было дано на международных конференциях (1991, 1993) и в настоящее время является общепризнанным во всем мире. Остеопороз – это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушением микроархитектоники костной ткани, которое приводит к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов.

По определению экспертов ВОЗ (1994), по частоте возникновения остеопороз занимает четвертое место в мире послесердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета. D.M. Black и др. (2000) [2] сообщают, что во всем мире насчитывается примерно 200 млн человек, страдающих этим недугом. Остеопороз выявляют у каждой третьей женщины в возрасте старше 50 лет. В Европе, США и Японии им страдают около 75 млн человек. J.P. Brown, R.G. Josse (2002) [3] отмечают высокую частоту постменопаузального остеопороза, который в структуре первичного остеопороза составляет 85%.

Лечение данного заболевания обходится в США в 14 млрд дол., в Европе – 12 млрд евро, в Великобритании – 500 млн фунт. стерл. в год (Лесняк О.М., 2005) [4]. Особую актуальность приобретает изучение вопросов ранней диагностики и профилактики остеопатий в репродуктивном возрасте, так как в этот период жизни пациентки выполняют функцию деторождения, воспитания детей, занимаются трудовой деятельностью.

В настоящее время большой интерес к проблеме остеопороза вызван также распространенностью этой патологии среди женщин репродуктивного возраста, кото-

рая проявляется стойким эстрогенным дефицитом. S.F. Kyriakie (2000) [5] отмечает, что стойкий дефицит эстрогенов может иметь место и у молодых пациенток, задерживая накопление пиковой костной массы, тем самым обуславливая повышение риска развития данного заболевания и возникновения остеопоротических переломов.

В последние годы наблюдается значительное повышение частоты возникновения переломов вследствие остеопороза, что позволяет отнести его к наиболее значимым заболеваниям человечества [3, 6]. Обычно потеря костной массы происходит в течение многих лет, не сопровождаясь какой-либо симптоматикой. При этом перелом является первым проявлением заболевания. Такая ситуация дает основание называть остеопороз «безмолвной эпидемией» [7]. Ранние изменения в костной ткани никак не дают о себе знать, вплоть до появления осложнений переломов. Болевой синдром может проявляться в виде болевых ощущений, локализующихся в грудном или поясничном отделе позвоночника (пациентки обычно жалуются на боль в спине), а также по ходу межреберных нервов. При локализации в пояснично-крестцовой области боль может иррадиировать в нижние отделы живота, ягодицы и ноги. Скелет становится мишенью для действия половых гормонов в периоде полового созревания, и с этого времени особенности его формирования зависят как от уровня, так и от соотношения половых гормонов.

Наиболее важным клиническим проявлением остеопороза в репродуктивном возрасте является нарушение менструальной функции вследствие гипострогенемии, т.е. эстроген-дефицитного состояния, обусловленного снижением функции яичников, а в некоторых случаях и их полным исключением. Повышение эстрогенной насыщенности организма у девочек проявляется в усилении костного метаболизма и прогрессирующем повышении костной массы. Эстрогенная недостаточность, обусловленная



задержкой полового созревания, ассоциируется с замедлением костного обмена и накопления пиковой костной массы.

В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович (2005) [8], И.В. Кузнецова и соавт. (2009) [9] указывают, что пиковая костная масса (максимальное значение костной массы, достигаемое в ходе онтогенеза) накапливается примерно до 30 лет. После этого некоторое время поддерживается так называемый нулевой баланс, т.е. равновесие костной резорбции и костеобразования. С 40 лет начинается процесс старения костной ткани, характеристики которого зависят от предшествовавшего действия основных защитных факторов – физической активности, оптимального питания, половых гормонов.

Выделяют первичный остеопороз, обусловленный возрастными изменениями, и вторичный, который рассматривается как следствие эндокринных заболеваний, сопровождающихся гиперкортицизмом, гипогонадизмом, гипергликемией, тиреотоксикозом, гиперпаратиреозом, а также хронической почечной недостаточностью и миеломной болезнью.

Развитию остеопороза могут способствовать многочисленные факторы:

- женский пол;
- возраст;
- этническая принадлежность;
- низкая масса тела;
- низкие показатели костной массы;
- генетические причины;
- гормональные (позднее начало менструаций, аменорея, бесплодие, ранняя менопауза – синдром истощения яичников [СИЯ]);
- экстрагенитальная патология;
- особенности питания;
- низкая физическая активность;
- недостаточное потребление кальция;
- дефицит витамина D;
- курение;
- алкоголизм;
- потребление кофеинсодержащих напитков в больших количествах;
- длительное применение некоторых лекарств (глюкокортикоидов, антикоагулянтов, тиреоидных препаратов и др).

К генетическим и антропометрическим факторам относят: женский пол (женщины более подвержены риску развития остеопороза), возраст (преимущественно лица старше 40 лет), этническую принадлежность (белая раса), генетическую – семейную предрасположенность, низкую массу тела (менее 56 кг), низкую костную массу.

Генеалогический и близнецовый методы исследования наследственности свидетельствуют о том, что генетические факторы во многом определяют плотность костной ткани. Например, синтез витамина D находится под генетическим контролем. Генетические мутации нарушают образование некоторых типов коллагена, играющих важную роль в формировании кости.

К другим генетическим дефектам относится дефицит эстрогенных рецепторов и лептина. Лептин – гор-

мон, который вырабатывается в мозге, повышение его уровня ассоциируется с низкой массой тела, а дефицит – с ожирением. У мышей с генетической мутацией, приводящей к дефициту лептина (так называемый ген тучности), наблюдается ожирение, сочетающееся с необычно высокой прочностью костей. Эти данные позволяют сделать парадоксальный вывод о том, что патология ЦНС может играть важную роль в развитии остеопороза.

Кроме того, необходимо иметь в виду, что у пациенток с нормальной минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) в возрасте, когда наблюдается пиковая костная масса, ее снижение в климактерическом периоде может не достигать такой выраженности, которая приводила бы к существенному повышению риска остеопоротических переломов. Напротив, у лиц с низкой МПКТ остеопоротические переломы могут развиваться даже несмотря на относительно небольшое понижение этого показателя с возрастом [10, 11].

Половые стероиды синтезируются яичниками из холестерина с последующим образованием тестостерона и эстрадиола. Известно, что 15-20% циркулирующего в крови тестостерона, 50% андростендиона и 20% дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭАС) синтезируются яичниками [12]. После овариэктомии (хирургического удаления яичников) в течение 2-3 сут происходит выключение яичникового стероидогенеза и снижается уровень эстрадиола и андрогенов.

Изменения в костном гомеостазе после двустороннего удаления яичников являются более серьезными, чем при медленном снижении уровня гормонов во время естественной менопаузы (сначала прогестерона, затем эстрогенов и позже андрогенов) [12]. После оперативного вмешательства у 72-90% пациенток возникают нейровегетативные симптомы уже в течение первых дней. Как правило, они протекают тяжелее, чем при естественной менопаузе. Лишь у 19,5% пациенток вазомоторные симптомы подвергаются регрессии в течение первого года после операции, в то время как у большинства пациенток они сохраняются в течение 3-5 лет и более.

Двустороннее удаление яичников сопровождается резким усилением резорбции и потерей костной ткани уже в первые месяцы после операции. Если таким пациенткам не проводить заместительную гормональную терапию (ЗГТ), их состояние соответствует таковому у лиц с дисгенезией гонад (ДГ) уже спустя 2-5 лет [12]. Как известно, до 15% тестостерона, 50% андростендиона и 80% ДЭАС синтезируются надпочечниками. Видимо, после прекращения функции яичников большое значение приобретают компенсаторные механизмы в надпочечниках. Так, у женщин с гиперандрогенией после прекращения функции яичников потеря костной ткани не отмечается. У пациенток после овариэктомии было выявлено относительное повышение уровня тестостерона и снижение – кортизола [12].

Среди всех форм врожденного эстрогенного дефицита особого внимания заслуживает весьма редкая патология – ДГ. Это генетически обусловленный порок развития половых желез, клинически выражающийся



отсутствием полового развития (в т.ч. вторичных половых признаков) и первичной аменореей (очень редкой патологией). Причиной ДГ является отсутствие функциональной ткани гонад.

Врожденный дефицит эстрогенов при всех формах ДГ обуславливает замедление формирования и минерализации костей [13]. Причиной данной патологии является отсутствие одной из X-хромосом или мозаичный набор половых хромосом. Клиническое описание этого варианта ДГ было представлено Тернером (США) и Н.А. Шерешевским (Россия) в 1938-1940 гг. Частота типичной ДГ (синдрома Шерешевского – Тернера) составляет один случай на 5000 родов. G. Grauholt et al. (1996) [14] указывают, что в 90% случаев у плодов с ДГ имеются несовместимые с жизнью уродства, по причине которых беременность прерывается на ранних сроках развития у пациенток подросткового и половозрелого возраста. Клиническая картина синдрома Шерешевского – Тернера настолько типичная, что позволяет установить диагноз без проведения дополнительных исследований – низкий рост до 150 см, короткая шея с крыловидными складками, третье веко (эпикантус), неправильный прикус, высокое («готическое») нёбо.

Потеря или делеция X-хромосомы приводит не только к задержке полового созревания, но и к другим аномалиям развития, в т.ч. костной системы, поэтому остеопороз у этих пациенток выявляется еще в детстве. Снижение МПКТ наблюдается у всех больных ДГ, причем у 64% женщин – до степени возникновения остеопороза [4].

При гормональном исследовании определяют высокие уровни фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов (в пять и три раза выше овуляторной нормы соответственно), резкое снижение уровня эстрадиола (поздний [постменопаузальный] уровень) [5]. При эхографии вместо гонад визуализируются тяжи длиной 1,5-2 см и шириной 0,3-0,5 см, без фолликулярного аппарата. При проведении диагностической лапароскопии в биоптате гонад выявляют фиброзную ткань. Кариотип чаще всего – 45 XO или мозаичный: присутствуют клоны 45 XO и 45 XO/46 XX. Возможны и другие варианты.

Развитие остеопороза наблюдается также при другой форме нарушений половой дифференцировки – синдроме тестикулярной феминизации (СТФ), обусловленном резистентностью тканей к андрогенам у особей с генетически мужским полом. STF – редкая патология, которая наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. Частота ее развития составляет один случай на 30 000 родов. J. Griffin (1992) [15], G. Quigley et al. (1995) [16] считают, что причиной возникновения STF является врожденная, генетически детерминированная нечувствительность андрогенрецепторов к тестостерону (вследствие мутации гена, экспрессирующего рецепторы к тестостерону [НУ-антигена], который расположен в длинном плече Y-хромосомы) [17]. STF характеризуется кариотипом 46 XY, тестикулы сформированы правильно. Выделяют полную и неполную формы этого синдрома. При полной фор-

ме наружные гениталии имеют правильное женское строение, при неполной – от интерсексуального до правильного мужского.

Формирование женского фенотипа у этих пациенток происходит под влиянием эстрогенов, образующихся в периферических тканях из андрогенов, продуцируемых тестикулами. Следовательно, признаки эстрогенного дефицита возникают вследствие орхизектомии. В то же время костный метаболизм в генетически мужском организме зависит не только от эстрогенов, но и от андрогенов, поэтому андрогенная резистентность может сказаться на МПКТ пациенток данной категории. Так, до хирургического вмешательства более чем у половины больных STF наблюдается снижение МПКТ, трактуемое как остеопения (потеря костной массы) в 40% и как остеопороз в 13% исследований [4].

Одним из ключевых факторов развития остеопороза при гипогонадизме является дефицит половых гормонов – эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин. В то же время выраженность патологии при гипогонадизме зависит от возраста манифестации последнего. При этом была ли достигнута пиковая костная масса или нет является важным фактором. Механизм потери костной массы при гипогонадизме у женщин аналогичен остеопорозу, развивающемуся в период климактерия.

Стойкий вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный) встречается реже, чем гипергонадотропный, но с позиции развития расстройств, обусловленных гормональной недостаточностью, он не менее значим. О.Н. Яцишина и соавт. (2004) [18] указывают, что вне зависимости от времени манифестации гонадотропной недостаточности снижение уровня эстрогенов медленно отражается на костном метаболизме.

На развитие остеопороза при некоторых формах гипогонадотропного гипогонадизма влияют генетические факторы, а также недостаточность других гипофизарных гормонов, участвующих в костном метаболизме. Обычно ЗГТ при гипогонадотропном гипогонадизме проводится короткими курсами в непостоянном режиме, и это не позволяет предотвратить развитие расстройств, связанных с дефицитом эстрогенов.

Вызывает интерес патогенез остеопороза при тиреотоксикозе. На фоне гиперфункции щитовидной железы повышается костный обмен за счет увеличения количества остеокластов и резорбционных поверхностей. Ускорение процессов резорбции костной ткани может стать причиной возникновения гиперкальциемии (встречается у 30-50% пациентов с гипертиреозом), в то же время снижается уровень паратиреоидного гормона, а также уменьшается кишечная абсорбция кальция.

Вместе с тем на фоне гипертиреоза усиливается и функция остеобластов, что проявляется повышением показателей маркеров костеобразования – остеокальцина и активности щелочной фосфатазы. В то же время активация процессов костеобразования не способна компенсировать повышенную резорбцию костной ткани, вследствие чего ее масса и плотность уменьшаются (это особенно выражено у женщин).



Е.В. Доскина, А.С. Ахметов и соавт. (1999) [19] подчеркивают, что состояние гипотиреоза также оказывает влияние на костный метаболизм. При этом отмечается тенденция к снижению уровня кальция в крови и повышению его экскреции с мочой. В то же время повышается содержание паратиреоидного гормона. При гипотиреозе в 2-3 раза снижается скорость ремоделирования за счет снижения как костной резорбции, так и костеобразования. Вместе с тем применение препаратов тироксина повышает темпы костного ремоделирования. Потерю костной массы и развитие остеопороза чаще отмечают при проведении ЗГТ на протяжении длительного периода времени (лечение более 10 лет с применением высоких доз тироксина – более 100 мг/сут).

При сахарном диабете также возможны разнообразные поражения скелета. К ним относятся: диабетическая остеоартропатия, почечная остеопатия (является следствием диабетической нефропатии) и остеопороз. Многочисленные исследования доказали, что остеопения наблюдается чаще и более выражена при сахарном диабете 1-го типа. В то же время при сахарном диабете 2-го типа не выявлено достоверной корреляции между длительным течением основного заболевания, наличием осложнений (особенно поздних) и изменениями в костной ткани. В патогенезе остеопороза при сахарном диабете важную роль играют диабетическая микроангиопатия и воспалительная реакция костного мозга – остеомиелит. Считается, что остеомиелит является одной из основных причин возникновения атрофии костного мозга, которая в конечном итоге приводит к развитию данной патологии.

Остеопороз стероидного генеза развивается в результате воздействия избыточного количества глюкокортикоидов на костную ткань. При экзогенном гиперкортицизме (вследствие применения глюкокортикоидов) заболевание наблюдается у 20-40% пациенток (частота его возникновения зависит от длительности терапии, дозировок применяемых препаратов, возраста женщин и др.). При эндогенном гиперкортицизме (болезнь или синдром Иценко – Кушинга) остеопороз выявляют уже в 50-90% случаев.

Высокая частота развития остеопороза объясняется прямым подавляющим действием глюкокортикоидов на функцию остеобластов. При этом замедляется созревание клеток-предшественников, ингибируются эффекты простагландинов и ростовых факторов, а также повышается подавляющее действие паратиреоидного гормона на зрелые остеобласты.

Золотым стандартом диагностики данного заболевания является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА). ДЭРА позволяет проводить верификацию остеопении и остеопороза на ранних этапах, давать динамическую количественную оценку МПКТ. Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностика остеопороза проводится на основании сравнения показателя МПКТ по количеству стандартных отклонений от пикового значения.

У пациенток раннего репродуктивного возраста с данной патологией костная масса может не достичь ожи-

даемого максимума, что определяет целесообразность использования в этой группе женщин Z-критерия, отражающего сравнение МПКТ со средним значением для соответствующего возраста и пола.

Остеопороз характеризуется показателем T-критерия, равным 2,5 стандартных отклонений и ниже, остеопения – от 1 до 2,5 стандартных отклонений [20]. Если у женщины в анамнезе имелись переломы, то при T-критерии в 2,5 стандартных отклонений и ниже ставят диагноз тяжелого остеопороза.

Лабораторная диагностика является вспомогательным методом определения заболевания. С помощью лабораторных тестов можно прогнозировать уровень потери костной массы, подобрать оптимальный для конкретного случая препарат, а также оценить эффективность назначенного лечения уже через 2-3 мес от его начала. К маркерам, которые свидетельствуют о процессах формирования костной ткани, относятся остеокальцин, кальцитонин и щелочная фосфатаза.

O. Johnnel et al. (2001) [21] рекомендуют раннее начало лечения остеопороза, которое направлено в первую очередь на снижение риска остеопоротических переломов. В комплексе мероприятий для профилактики данного заболевания важное место занимают немедикаментозные методы – сбалансированная диета, прием препаратов кальция и витамина D в адекватных дозировках, отказ от вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголем и кофеинсодержащими напитками). Полезными являются физические упражнения. Для снижения риска переломов следует избегать эпизодов потери равновесия, которые могут быть связаны с предменструальным синдромом, ортостатической гипотонией, приемом транквилизаторов и др.

Так же, как и лечение любой патологии, терапия остеопороза разделяется на симптоматическую и этиопатогенетическую. Первая заключается в применении анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств и миорелаксантов. Из немедикаментозных симптоматических методов лечения этого заболевания рекомендуется применение массажа (при отсутствии противопоказаний); при этом курс массажа назначают не раньше, чем через 3-6 мес от начала активной медикаментозной коррекции. В то же время противопоказано силовое воздействие, особенно при остеопоротических поражениях позвоночника. Кроме того, хороший эффект достигается при включении в комплекс лечебной физкультуры таких лечебно-реабилитационных мероприятий, как ходьба и плавание. Основной принцип лечебной физкультуры – она не должна вызывать болезненных ощущений.

Показаниями для применения ЗГТ в качестве этиопатогенетической терапии, помимо уже развившегося остеопороза, являются отягощенная наследственность и высокий риск развития этого заболевания при наличии сопутствующей патологии и факторов риска, а также состояние после овариоэктомии и др. Оптимальная доза эстрогенов для женщин в возрасте моложе 50 лет – 2 мг эстрадиола. При наличии матки показано циклическое применение эстрогенов



и прогестогена, при ее отсутствии – монотерапия эстрогенами. Данные схемы приема гормональных препаратов позволяют предотвратить развитие и прогрессирование остеопороза при условии длительного их использования у большинства пациенток репродуктивного возраста с эстрогенным дефицитом.

Применение ЗГТ и ее продолжительность должны быть строго индивидуальны. Поэтому перед началом лечения показаны осмотр гинеколога и биохимические исследования крови каждые 2-3 мес (определение уровней гормонов, липидов и трансаминаз, коагулограмма), УЗИ органов малого таза и молочных желез один раз в год. При наличии показаний проводится маммография. Длительность применения ЗГТ с целью профилактики и лечения остеопороза должна составлять более года.

У женщин с интактной маткой применяют комбинированные препараты, в состав которых должны входить эстрогенные и гестагенные компоненты. К ним относятся: эстрадиол + гестаген (климен и др.); эстроген + прогестерон или дегидроэпиандростерон; препараты, сочетающие эстрогенный, прогестагенный и антиандрогенный эффекты (ливиал и др.); климанорм – эстроген-гестагенный препарат, способствующий улучшению МПКТ; цикло-прогинова – комбинированный эстроген-гестагенный препарат, назначаемый при метаболических нарушениях; лайфемин – комплекс селективных фитомолекул, который устраняет вегетососудистые и психоэмоциональные симптомы, препятствует прогрессированию остеопороза, нормализуя МПКТ (назначается по одной капсуле один раз в день); и множество других препаратов.

У женщин с удаленной маткой возможно применение монокомпонентных препаратов – конъюгированных («натуральных») эстрогенов, которые получают из мочи жеребых кобыл (премарин, пресомен, экстратаб). В этих лечебных средствах содержится по 0,625 мг действующего вещества; в их состав входит около 10 компонентов, обладающих эстрогенным эффектом.

К сожалению, в ряде случаев приходится констатировать недостаточную эффективность гормональной терапии в отношении остеопороза. Так, у пациенток с СТФ снижение МПКТ может продолжаться и на фоне проведения ЗГТ [22].

В.П. Сметник и соавт. (2008) [23] отмечают, что несмотря на выраженный протективный эффект ЗГТ в отношении костной ткани, у некоторых женщин все же имеют место переломы различной локализации. I. Davas et al. (2003) [20] сообщают, что, очевидно, эстрогенсодержащие гормональные препараты эффективны в профилактике, однако для лечения остеопороза их применения недостаточно. Это вынуждает искать дополнительные средства, повышающие МПКТ [9].

Среди антирезорбтивных препаратов альтернативой ЗГТ является миакальцик (кальцитонин лосося) (Новартис, Швейцария), который представлен двумя формами: в виде раствора для инъекций (по 100 МЕ в ампуле) и назального аэрозоля (200 МЕ в одной дозе). Миакальцик угнетает костную резорбцию и стимулирует костеобразование, повышает МПКТ (на 1,5-7,6%

по сравнению с исходным уровнем), улучшает ее архитектуру и снижает риск переломов. Это доказано рядом крупных исследований, проведенных на протяжении пяти лет в 47 медицинских центрах США и Великобритании (1255 больных).

Анализ результатов исследований по применению кальцитонина при остеопорозе, проведенных в лабораториях ВОЗ, подтвердил снижение частоты переломов позвоночника (на 55%), шейки бедра и предплечья (на 66%). С. Chesnut et al. (2000) [28] установили, что применение миакальцика снижает частоту переломов позвоночника на 36%.

Бисфосфонаты являются активными аналогами пирофосфатов, которые относятся к ингибиторам резорбции костной ткани. Существует три поколения бисфосфонатов:

- I поколение – дидронел, бонифос, этидронат;
- II поколение – алендронат (фосамакс), памидронат, тилудронат;
- III поколение – ибандронат, ризендронат, золедронат.

Считают, что бисфосфонаты могут ингибировать активность остеокластов. Не исключено также, что они воздействуют на остеобласты и снижают продукцию остеобласт-активирующего фактора. D.M. Black et al. (1996) [29], изучая эффективность алендроната (фосамакса), доказали, что через три года лечения риск развития переломов снижается на 40%. Селективные эстроген-рецепторные модуляторы, представленные тамоксифеном и ралоксифеном, являются своеобразной альтернативой ЗГТ.

В исследованиях В.П. Сметник и соавт. (2001) доказано антирезорбтивное влияние ралоксифена на МПКТ позвоночника и шейки бедра, что подтверждается достоверным снижением риска переломов позвоночника на 30-60% [30]. Для лечения остеопороза и синдрома истощения яичников (СИЯ) у молодых женщин важным является проведение базисной терапии – назначение витамина D и кальция. В этом отношении заслуживает внимания препарат витрум кальциум + витамин D, в состав которого входит карбонат кальция из раковин устриц. Две таблетки этого лекарственного средства соответствуют суточной дозе кальция (1000 мг) и витамина D<sub>3</sub> (400 МЕ).

Особого внимания заслуживает препарат остеомат, в состав которого входят витамин D, карбонат кальция, а также комплекс минералов: магний, цинк, медь, марганец и бор. Суточная доза составляет две таблетки. Приведенная схема лечения остеопороза в равной степени применима как у женщин репродуктивного возраста с этим заболеванием и СИЯ, так и у пациенток с остеопорозом, развившимся после овариоэктомии.

Цель настоящей работы состояла в обзоре литературы по причинным факторам остеопороза и установлении наследственного характера заболевания у больных СИЯ.

### Материалы и методы исследования

По нашим наблюдениям находились 57 пациенток с остеопорозом и СИЯ и 10 фенотипически здоровых



женщин с нормальной менструальной функцией без остеопороза в возрасте от 29 до 42 лет, которым проводили комплексное обследование традиционными методами (клиническими, гормональными, ультразвуковыми). С целью диагностики патологии применяли метод ДЭРА, позволяющий провести раннюю диагностику остеопении и остеопороза и дать динамическую количественную оценку МПКТ. Как указывает Н.А. Берестовая (2001) [25], при использовании этого метода минимальная лучевая нагрузка составляет всего примерно 0,1% от окружающего фона.

Основной причиной возникновения СИЯ являются хромосомные аномалии и аутоиммунные расстройства, выражающиеся во врожденной гипоплазии яичников с недостаточностью фолликулярного аппарата, пре- и постпубертатной деструкции зародышевых клеток, первичном поражении ЦНС и гипоталамической области. В настоящее время считается, что СИЯ является генерализованным аутоиммунным диатезом.

В то же время N. Andrew и соавт. (2000) [26] отмечают, что несмотря на то что аутоиммунные заболевания выявляют у 10-20% женщин с СИЯ, роль аутоиммунных процессов и некоторых инфекций в развитии этой патологии остается не до конца изученной. Частота развития СИЯ в популяции составляет 1,5%, а в структуре причин вторичной аменореи – до 10%.

Представляют огромный научно-практический интерес исследования А.Б. Лившиц, Л.А. Лившиц, С.А. Кравченко (2006) [27], в которых рассматриваются клинические и генетические аспекты патогенеза СИЯ.

С целью выявления роли наследственных факторов развития остеопороза всем 57 пациентам с СИЯ применяли клинко-генеалогический метод исследования. Семейную частоту данной патологии у них определяли по всем трем степеням родства.

Цитогенетическое исследование проводили путем изучения культуры лимфоцитов периферической крови, приготовленной по стандартной методике с дифференциальной G- и C-окраской хромосом для выявления гетерохроматических образований (модификация Summer). Применение C-окрашивания позволяет обнаружить в изучаемых хромосомах различные варианты полиморфизма, обусловленные изменчивостью величины структурного гетерохроматина.

Содержание гормонов (адренкортикотропного, тиреотропного, ФСГ и ЛГ) в сыворотке крови определяли на автоанализаторе Immulite 1000 (США). Также всем 57 женщинам обязательно проводили комбинированную высокоразрешающую 2D/3D трансабдоминальную и трансвагинальную эхографию органов малого таза с помощью УЗ-системы экспертного класса Voluson 730 Pro General Electric (США).

Основными показаниями к применению ДЭРА у пациенток были жалобы на периодически возникающую боль в спине, пояснично-крестцовой области, подлопаточной области, ребрах; у некоторых – отмечались отеки, боль в суставах. На приливы жара к голове жаловались 39 (68,4%) женщин, которые возникли через 45-60 дней после прекращения менструаций; у 19 (33,3%) – пока-

заниями к проведению ДЭРА было снижение концентрации ионизированного кальция в крови.

Необходимо отметить, что у 41 (71,9%) женщины выявляли нейровегетативные, психоэмоциональные, обменно-эндокринные симптомокомплексы: общая слабость, головная боль, бессонница, быстрая утомляемость, боль в области сердца, снижение трудоспособности. Обращает на себя внимание то, что у пяти (8,7%) пациенток имели место переломы различных частей скелета: лучевой кости – у двух (3,5%), предплечья – у двух (3,5%) и трещина поясничного позвонка диагностирована у одной (1,7%) женщины.

### Результаты исследования и их обсуждение

В исследуемую группу не вошли женщины с различными сопутствующими патологиями:

- заболеваниями эндокринной системы (гиперкортицизмом, тиреотоксикозом, гипогонадизмом, гиперпаратиреозом, сахарным диабетом, гипопитуитаризмом, полигландулярной эндокринной недостаточностью);
- системными заболеваниями соединительной ткани;
- заболеваниями желудочно-кишечного тракта;
- патологией почек (хронической почечной недостаточностью, почечным канальцевым ацидозом, синдромом Фанкони);
- заболеваниями кроветворной системы;
- генетическими нарушениями (синдромом Марфана, гомоцистеинурией и лизинурией);
- другими заболеваниями и состояниями (овариоэктомией, хроническими болезнями легких, алкоголизмом, нервной анорексией, дефицитом питания);
- принимающие некоторые виды медикаментов (кортикостероиды, антиконвульсанты, фуросемид, агонисты гонадотропного релизинг-гормона, иммунодепрессанты, препараты, содержащие алюминий, в т.ч. антациды, тиреоидные гормоны и антибиотики тетрациклинового ряда).

При анализе родословной у 57 больных остеопорозом и СИЯ среди родственников пробанда второй и третьей степени родства (в трех поколениях: мать, сестры, бабушка, тети, племянницы) установлена наследственная отягощенность. У 29 женщин в возрасте до 38-39 лет были жалобы на боль в суставах, особенно локальную в поясничном или в грудном отделе позвоночника, раннее прекращение менструаций и синдром вегето-сосудистой дистонии.

У 17 пациенток отмечена клиническая картина пояснично-крестцового радикулита, дисфункциональные маточные кровотечения, проявившиеся до 33 лет. В семи случаях имели место переломы различных частей скелета (кистей рук, поясничной и грудной области) и альгодисменорея в возрасте до 35 лет; в пяти – изменение осанки с прогрессирующим ограничением двигательной функции позвоночника и прекращение менструаций с тяжелыми вегето-сосудистыми нарушениями в возрасте 29-32 лет.

У всех обследуемых с остеопорозом и СИЯ менструальная функция изначально была не нарушена;



отмечалось своевременное менархе с 11 до 15 лет. Затем внезапно появились клинические признаки, характерные для климакса: у 13 пациенток менструации прекратились с 29 лет, у 25 – с 33 лет, у 14 – с 35-37 лет и у пяти женщин – с 38-42 лет. Клиническая картина у них характеризовалась приливами, слабостью, быстрой утомляемостью, головной болью, болью в сердце, снижением трудоспособности.

На начальных этапах заболевание проявлялось аменореей или олигоменореей продолжительностью от 5 мес до 2,5 лет. Нарушений липидного обмена не отмечено. Фенотипограмма не нарушена, выявлен женский тип. Гипоплазия молочных желез не наблюдалась.

При ультразвуковом сканировании выявлено резкое уменьшение размеров матки и яичников, фолликулы в них полностью отсутствовали. У всех пациенток в возрасте от 29 до 37 лет показатели МПКТ были ниже нормативных. При этом степень снижения коррелировала с длительностью периода отсутствия менструаций (ПОМ). Так, признаки остеопороза отсутствовали у двух (3,5%) пациенток в возрасте 29 лет; остеопения отмечалась в 13 (22,8%) случаях, остеопороз – в 44 (77,2%).

У семи (12,3%) пациенток в возрасте от 35 до 42 лет имело место снижение МПКТ в зоне Варда (условная часть проксимального отдела бедренной кости, представленная трабекулярной костной тканью малой плотности с преимущественно продольным расположением трабекул, которое обеспечивает прочность кости). Этот показатель наглядно отражает зависимость выявленных изменений от возраста и длительности ПОМ.

Наиболее значительное снижение МПКТ наблюдалось у женщин старшего возраста (39-42 лет), однако выраженного снижения этого показателя в области шейки бедра у них не обнаружено. При индивидуальном анализе полученных результатов отмечено, что у 14 (24,5%) пациенток в возрасте 29-35 лет с ранним наступлением менопаузы средние показатели МПКТ приближались к таковым у женщин старшего возраста (до 42 лет).

В то же время у шести (10,5%) из 52 пациенток в возрасте 29-32 года и у двух (3,5%) в возрасте 39-41 года показатели МПКТ были в пределах нормы. У этих женщин отмечались повышенная масса тела (индекс массы тела более 20), отсутствие вредных привычек, преобладание в пищевом рационе молочных и углеводных продуктов.

При анализе показателей МПКТ обнаружены некоторые особенности по зонам исследования в зависимости от возраста. Так, у 21 (36,8%) пациентки в возрасте 31-42 лет наибольшее снижение показателей МПКТ выявлено в области позвонков LII-LIV, а у семи (12,3%) – в зоне Варда. Вместе с тем у 38 (66,6%) пациенток в проксимальных отделах бедра эти показатели были в пределах нормы. Результаты нашего исследования согласуются с данными других авторов [7]. Анализ величин МПКТ (7 + 21) у пациенток с ПОМ показал, что в 28 (49,2%) случаях имели место ее нарушения. Таким образом, анализ показателей МПКТ свидетель-

ствует, что степень костного метаболизма зависит от длительности ПОМ и возраста пациенток.

Гормональное исследование продемонстрировало низкий (ниже, чем в раннюю фолликулярную фазу) уровень эстрадиола и повышение уровня ФСГ у всех пациенток с остеопорозом и СИЯ. Содержание ФСГ у них было в три раза выше, а ЛГ – в четыре раза выше уровня базальной секреции ЛГ, чем у пациенток группы контроля.

Проба с клостилбегитом (по 100 мг в течение пяти дней) у пациенток с остеопорозом и СИЯ не привела к стимуляции функции яичников. При введении хорионического гонадотропина активация также не наблюдалась. Уровень пролактина у этих женщин был в 2,5 раза ниже по сравнению с контролем.

Для выявления резервных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы проводили пробу с рилизинг-гормоном ЛГ (РГЛГ) (100 мкг). Было установлено, что несмотря на значительное повышение уровня гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) после введения РГЛГ, учащения приливов у исследуемых женщин не наблюдалось. Из этого следует, что у них резервные способности гипоталамо-гипофизарной системы были сохранены.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что повышение секреции гонадотропных гормонов у женщин с остеопорозом и СИЯ возникало вторично, в ответ на резкое снижение гормональной функции яичников в результате истощения фолликулярного аппарата.

У всех исследованных выявили изменения на ЭЭГ, отражающие функциональные сдвиги преимущественно в среднестеволовых структурах мозга. У девяти из них отмечали нарушения, характерные для патологии гипоталамических ядер; у 13 – изменения ЭЭГ имели более выраженный характер и свидетельствовали о нарушении функции стволово-диэнцефально-лимбических структур. Этим пациенткам проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга; в проекции гипофиза патологии не обнаружено.

При неврологическом и офтальмологическом обследованиях у пациенток с остеопорозом и СИЯ также не выявлено изменений, которые указывали бы на органическое поражение ЦНС. У 11 (19,3%) из них отмечены хромосомные aberrации в X-хромосоме.

## Выводы

1. Проведенный обзор литературы и результаты собственных наблюдений свидетельствуют, что генеалогическое исследование пациенток с остеопорозом и СИЯ подтверждает возможность генетической предрасположенности к этому заболеванию и оправдывает научный поиск новых этиологических факторов возникновения этой патологии.

2. Показания к применению ДЭРА у женщин репродуктивного возраста (до 42 лет) с остеопорозом и СИЯ должны быть строго дифференцированы – стойкое прекращение менструальной функции при наличии факторов риска развития остеопороза (в прошлом – переломы при минимальных травмах, стойкий эстрогенный дефицит и отягощенный генетический анамнез).



3. Даже длительное проведение гормональной и антирезорбтивной терапии не позволяет в полной мере гарантировать защиту от потери костной массы. Несмотря на это, указанные методы лечения остаются незаменимыми в профилактике данных заболеваний у женщин репродуктивного возраста с эстрогенным дефицитом.

4. Степень костного метаболизма зависит от длительности ПОМ и возраста, поэтому критериями эффективности лечения остеопороза у молодых женщин являются:

- уменьшение или исчезновение болевого синдрома;
- повышение физической и двигательной активности;
- изменение показателей биохимических маркеров костного ремоделирования, которые являются чувствительными тестами для ранней оценки (через 3-6 мес) результатов комплексной ЗГТ и антирезорбтивного лечения, когда ДЭРА еще не дает соответствующих сведений.

5. Использование современных методов терапии, направленных на предотвращение потерь костной ткани и остеопоротических переломов у женщин репродуктивного возраста, позволит решить проблему остеопороза и СИЯ у пациенток с наследственной предрасположенностью к этим заболеваниям.

#### Литература:

1. Сметник В.П. Постменопаузальный остеопороз // Медицина климактерия / В.П. Сметник. – Ярославль: Литера, 2006. – С. 622-632.
2. Black D.M. FIT Research Group / Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 4118-4124.
3. Brown J.R., Josse R.G. // Can. Med. Assoc. V. – 2002. – Vol. 167, № 10. – P. 117-119.
4. Клинические рекомендации: Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение / [под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк]. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. – 255 с.
5. Kyriakie S.E., Harry O. familial sex reversal: a review / S.E. Kyriakie, O. Harry // J. Clin. Endocr. Metab. 2000; 85; 2: 483-493.
6. Беневоленская Л.И. // Consilium Medicum. – 2000. – T.2, № 6. – С. 106-108.
7. Абусуева З.А. Постменопауза и возрастные особенности локализации остеопороза / Абусуева З.А., Стрижова Н.В., Берестовая Н.А. // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 2. – С. 50-52.
8. Сметник В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, В.Г. Тумиловоч. – 2005. – С. 499-515.
9. Кузнецова И.В. Остеопороз у молодых женщин со стойким дефицитом эстрогенов / И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская // Рос. вест. акуш.-гинеколог. – 2009. – № 3. – С. 41-46.
10. Насонов Е.Л. Остеопороз в практике терапевта / Е.Л. Насонов. – 2006. – № 4.
11. Насонов Е.Л. Профилактика и лечение остеопороза: современное состояние проблемы / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 1988. – № 6. – С. 1176-1180.

12. Краснопольский В.И. Половые стероиды в патогенезе остеопороза у женщин / Краснопольский В.И., Рубченко Т.И., Писаревская М.А. // Проблемы репродукции. – 1988. – № 6. – С. 14-20.

13. Дзеранова Д.К. Генерализованный остеопороз при синдроме «чистой» агенезии гонад / Д.К. Дзеранова // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 1. – С. 43-44.

14. Gravkolt et al. // Brit. Medical. Journ. – 1996. – Vol. 312. – P. 16-20.

15. Griffin J. // New England. J. Med. – 1992. – Vol. 16. – P. 326-328.

16. Quigley C. et al. Endocr. Rew. – 1995. – Vol. 16. – P. 271-277.

17. Уилкинс С. Диагностика и лечение эндокринных нарушений в детском и юношеском возрасте / С. Уилкинс; [пер. с англ.]. – М., 1963. – С. 249-260.

18. Яцишина О.Н. Остеопенический синдром при гипогонадотропном гипогонадизме / Яцишина О.Н., Марова Е.И., Кадашева Б.А. // РМЖ. – 2004. – № 23. – С. 1293-1296.

19. Доскина Е.В. Взаимосвязь между поздними осложнениями климактерия у женщин (патология сердечно-сосудистой системы с остеопорозом или остеопенией) / Доскина Е.В., Ахметов А.С., Власова И.С. // Остеопороз и остеопатия. – 1999. – № 3. – С. 12-15.

20. Ott.S. Osteoporosis and bone physiology. World Health Organizations definitions/ <http://www.uweme.org/courses/bonephys/whodef.htm/>.

21. Johnnel O., Oden A., Caullin F. et al. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. Osteoporos Int 2001; 12; 207-214.

22. Киселев И.А. Оптимизация тактики ведения больных с XY-реверсией пола: автореф. дис. на звание канд. мед. наук. / И.А. Киселев. – М., 2006. – 25 с.

23. Сметник В.П. Влияние различных типов антирезорбтивной терапии на минеральную плотность кости у пациенток с аменореей / Сметник В.П., Гависова А.А., Ермоленко Т.А. // Пробл. репрод. – 2008. – № 1. – С. 61-65.

24. Davas I., Altintas A., Voldemir T. et al. Effects of daily hormone therapy and dendronate use on bone mineral density postmenopausal women. Fertil Steril 2003; 80: 536-540.

25. Берестовая Н.А. Диагностика остеопороза методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в условиях многопрофильной клинической больницы: автореф. дис. на звание канд. мед. наук. – М., 2001.

26. Andrew N. Inhibini a candidate gone for premature failure / Andrew N. et al. // Hum. Reprod. – 2000. – V. 15, № 12. – P. 26-44-2649.

27. Лившиц А.Б. Генетические аспекты преждевременного истощения яичников / Лившиц А.Б., Лившиц А.А., Кравченко С.А. // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2006. – № 1 (1).

28. Chesnut C., Silverman S., Andriano K. et al. // Am. Journ. Med. 2000. – Vol. 109. – P. 267-276.

29. Black D.M. et al. Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1535-1541.

30. Сметник В.П., Карелина С.Н., Самойлова Т.Е. // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3. – С. 10-12.



# Новые диагностические возможности определения готовности беременной женщины к родам\*

Е.А. Чернуха, Л.М. Комиссарова, И.В. Тимошина, ГУ НЦАГиП Росмедтехнологий

**И**з многочисленных тестов, используемых для определения готовности организма женщины к родам, наиболее достоверным и легко выполнимым является определение зрелости шейки матки при помощи пальпации. И если показано вызывание родовой деятельности, то можно рассчитывать на положительный результат. При этом оценивают консистенцию шейки матки, длину ее влагалищной части, проходимость цервикального канала, расположение шейки по отношению к проводной оси таза, месторасположение предлежащей части плода. Как за рубежом, так и в нашей стране среди множества методов оценки степени зрелости шейки матки широкое распространение получила шкала Бишопа [1].

Оценка степени зрелости шейки матки по предлагаемым шкалам субъективна и зависит от опыта врача. Поэтому для определения готовности женского организма к родам предложены: окситоциновый и маммарный тесты, тест определения величины сопротивления шейки матки к переменному электрическому току, кольпоцитологический тест. Однако все указанные тесты довольно трудоемки, не строго специфичны и не всегда информативны. В связи с вышесказанным изыскание современных тестов – информативных, простых и удобных для применения в клинической практике – представляет несомненный интерес.

Сейчас в распоряжении акушеров-гинекологов появился специфичный и высокочувствительный иммунохроматографический экспресс-тест Actim Partus, который позволяет определить наличие в цервикальном секрете фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста.

Инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1 и ИФР-2) – проинсулиноподобные полипептиды, которые синтезируются в большинстве фетальных тканей и тканей взрослого организма. ИФР обладают аутокринными, паракринными и эндокринными функциями. Кроме того, установлена их способность стимулировать клеточную пролиферацию, дифференцировку и метаболизм. ИФР действуют через мембранные клеточные рецепторы двух типов [2].

Взаимодействие между ИФР и их рецепторами модулируется посредством шести высокоспецифичных связывающих протеинов (ПСИФР), которые имеют

различные функции. Недавние исследования показали, что помимо функций, связанных непосредственно с ИФР, ПСИФР могут иметь также и другие функции. Основным циркулирующим ПСИФР является ПСИФР-3. Примерно 80% ИФР в плазме связано с ПСИФР-3, остальные связываются с другими белками. Около 1% ИФР циркулирует в свободной форме. По мнению авторов, ПСИФР-1 регулирует изменение уровня ИФР в плазме и модулирует его действие на клеточном уровне. Основными источниками ПСИФР-1 являются печень и децидуальная оболочка матки. В печени инсулин – основной регулятор ПСИФР-1 – ингибирует его транскрипцию. Прогестерон и другие факторы, вызывающие децидуальную реакцию, способствуют продукции ПСИФР-1 в матке. Амниотическая жидкость содержит большое количество ПСИФР-1 [2, 6].

Концентрации ИФР-1, ИФР-2 и ПСИФР-1 прогрессивно повышаются на протяжении всего II триместра и строго коррелируют как друг с другом, так и со сроком гестации. ПСИФР-1 в наибольшем количестве содержится в амниотической жидкости. В течение I триместра жидкость внезародышевого целома, представленного хорионом и децидуальными клетками, содержит большое количество ПСИФР-1. В течение II триместра, когда хорион и амнион сливаются, облитерируя целом, уровень ПСИФР-1 в амниотической жидкости повышается на несколько порядков и становится в 100-1000 раз выше, чем в сыворотке крови матери в течение II и III триместров. Процентное соотношение ИФР и ПСИФР-1, синтезированных материнскими и эмбриональными тканями, не определяли, однако считается, что ИФР в большей степени секретируются плацентой и плодными оболочками, тогда как ПСИФР-1 синтезируется в основном децидуальной оболочкой [7].

В литературе имеются данные ряда исследований по изучению изоформ ПСИФР-1 в цервикальной слизи и возможности прогнозирования готовности организма к родам на основании его определения. Было установлено, что фосфорилированные изоформы ПСИФР-1 присутствуют в цервикальной слизи женщин и отражают зрелость шейки матки, в то время как в околоплодных водах содержится большое количество нефосфорилированной формы

\* Материал предоставлен компанией «ФАРМАСКО. ЛАБОРАТОРИЯ В КИШЕНИ». Статья впервые опубликована в журнале «Акушерство и гинекология», 2007.



ПСИФР-1. При приближении срока родов плодная оболочка начинает отделяться от децидуальной, в результате чего высвобождается небольшое количество ПСИФР-1 [3-7].

На основании вышеизложенных данных был разработан тест Actim Partus, предназначенный для диагностики преждевременных родов [3, 4] или готовности к своевременным родам при неповрежденных плодных оболочках [5].

Цель нашего исследования состояла в подтверждении чувствительности и специфичности, определении ценности положительного и отрицательного результатов использования теста Actim Partus для установления оптимального времени индукции родов и прогноза начала своевременных родов.

В исследование были включены женщины на сроках беременности от 38 до 41 нед.

Критериями исключения являлись: излитие околоплодных вод, дородовое кровотечение, многоплодная беременность, пороки развития внутренних половых органов, врожденные аномалии плода.

**Методика проведения пробы.** В качестве пробы использовали цервикальный секрет, забранный из шейки матки стерильным тампоном, который экстрагировался в прилагаемом буферном растворе в течение 10 с. Затем нижний конец полоски погружали в пробу и выжидали до появления в тестовой зоне жидкости. После этого полоску клали на горизонтальную поверхность и оценивали результаты через 5 мин. Появление двух полосок свидетельствовало о положительном результате, одной – об отрицательном.

Тест был применен у 20 пациенток на сроках беременности 38-41 нед. Для сравнения готовности родовых путей, наряду с использованием экспресс-теста Actim Partus, мы проводили акушерское бимануальное исследование и оценку степени зрелости шейки матки по шкале Бишопа.

Средний возраст беременных составил  $28,7 \pm 5,9$  года (от 20 до 42 лет), из них 8 женщин были старше 30 лет. Первородящих было 9, повторнородящих – 11.

Экстрагенитальную патологию (аутоиммунный тиреоидит, коллоидный зоб щитовидной железы, гастрит, дуоденит, грыжу межпозвоночного диска L1-L5, анемию беременных, миопию, хронический пиелонефрит) отмечали практически у всех беременных.

Из гинекологических заболеваний эрозия шейки матки имела место у пяти беременных, миома матки – у двух, гиперандрогения – у трех, цистоцеле и ректоцеле – у одной женщины.

В анамнезе у двух пациенток было привычное невынашивание беременности, у трех – искусственные аборт, у одной женщины – две неразвивающиеся беременности и пять аборт.

По результатам теста все участницы исследования были разделены на две группы.

В первую группу вошли 11 пациенток с положительными результатами теста. Из них двое родили в день проведения исследования, четверо – на следующий день, одна – на 2-е сутки и четверо – на 4-е. Все роды были самопроизвольными. Родовозбуждение в первой группе не применяли. У одной роженицы в связи с первичной слабостью родовой деятельности проводили родостимуляцию раствором утеротонической смеси (энзапрост F<sub>2</sub> 5 мг, окситоцин 5 Ед, 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия); роды осложнились острой гипоксией плода (оценка состояния по шкале Апгар 4/7 баллов). Состояние остальных новорожденных было удовлетворительным. Средняя масса детей при рождении –  $3637,25 \pm 350,85$  г, длина –  $52,25 \pm 2,19$  см. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на первой минуте составила  $7,25 \pm 1,39$  балла, на пятой минуте –  $8,5 \pm 0,7$  балла. Средняя величина кровопотери в этой группе –  $306,25 \pm 120,82$  мл. У одной родильницы ранний послеродовой период осложнился послеродовым кровотечением, и ей проводили ручное обследование стенок послеродовой матки; кровопотеря составила 600 мл.

Средняя продолжительность родов в первой группе –  $7,1 \pm 3,24$  ч (от 2 ч 50 мин до 12 ч 30 мин). В двух случаях диагностирован разрыв шейки матки II степени и разрыв задней стенки влагалища.

Во вторую группу вошло девять женщин с отрицательным результатом теста. Из них четверо пациенток при перенесенной беременности были родоразрешены путем кесарева сечения (трое в связи с отсутствием эффекта от родовозбуждения путем внутривенного капельного введения раствора утеротонической смеси на 3, 15 и 17-е сутки соответственно после проведения исследования). В одном случае роды произошли на 7-е сутки и осложнились преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, в связи с чем было произведено кесарево сечение.

Самопроизвольные роды в данной группе произошли у пяти женщин: на первые, вторые, пятые (у двух женщин) и седьмые сутки. Средняя продолжительность родов во второй группе составила  $8,42 \pm 1,66$  ч (от 6 ч 55 мин до 10 ч 52 мин).

У одной женщины в этой группе роды осложнились острой гипоксией плода и разрывом шейки матки. Ребенок родился в состоянии гипоксии средней степени тяжести (оценка по шкале Апгар на первой минуте – 5 баллов, на пятой – 7 баллов). Состояние остальных новорожденных при рождении было удовлетворительным; средняя масса –  $3549,33 \pm 441,44$  г, длина –  $51,17 \pm 1,6$  см. Оценка состояния по шкале Апгар на первой минуте составила  $7,33 \pm 1,31$  балла, на пятой минуте –  $8,33 \pm 0,82$  балла. Следует отметить, что из девяти новорожденных во второй группе шестеро детей были перенесенными. Всех родильниц выписали домой в удовлетворительном состоянии вместе с детьми.

Необходимо подчеркнуть, что во второй группе у двух женщин при наличии отрицательного

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

actim™ PROM & PARTUS



actim™ PROM

ШВИДКИЙ ТЕСТ  
для виявлення навколоплідних вод  
у вагінальних виділеннях.\*

actim™ PARTUS

ШВИДКИЙ ТЕСТ  
для визначення готовності шийки  
матки до пологів.\*\*

## Якість моніторингу вагітності

- ✓ Прогнозування ризику передчасних пологів
- ✓ Виявлення мікророзривів плодових оболонок
- ✓ Визначення тактики ведення вагітної жінки
- ✓ Покращення показників народжуваності
- ✓ Збереження здоров'я майбутнього покоління



\* визначення протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ПЗІФР-1).

\*\* визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (фПЗІФР-1).

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

тести  
гінекологічної  
групи

тести  
для визначення  
інфекційних  
захворювань

тести  
для визначення  
наркотичних  
речовин

тести  
для  
визначення  
кардіомаркерів

тести  
для  
визначення  
онкомаркерів

тести  
для  
визначення  
ЗПСШ

біохімія  
сечі

аналітична система  
Turbox plus  
для визначення  
білків

Код: PPH\_0124\_10.08.09



Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 8850/2009 від 11.08.09

ТОВ "ФАРМАСКО"  
тел.: (+38 044) 537 08 04  
e-mail: [contact@pharmasco.com](mailto:contact@pharmasco.com)  
[www.pharmasco.com](http://www.pharmasco.com)



результата теста клинически шейка матки была оценена как зрелая, что соответствовало 7 и 8 баллам по шкале Бишопа. В первом случае роды произошли в тот же день, во втором — на следующий день, что свидетельствует о ложноотрицательном результате теста (в 10% случаев).

Таким образом, были получены следующие результаты:

- при положительном значении теста проведения родовозбуждения не требовалось; все роды были самопроизвольными, причем все женщины родили в течение 4 дней после проведения теста;
- при отрицательном значении теста эффект от родовозбуждения отсутствовал у 60% женщин, что потребовало оперативного родоразрешения.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что тест Actim Partus информативен, дает представление о степени зрелости шейки матки и готовности организма к родам и может быть использован в акушерской практике.

Использование теста Actim Partus при доношенной и переношенной беременности при получении положительного результата позволяет прогнозировать начало самопроизвольных родов в течение ближайших 48 ч; при отрицательном же значении теста врачу следует рассмотреть возможность подготовки шейки матки к родам, поскольку родовозбуждение в этом случае малоэффективно.

### Литература

1. Bishop E.H. Pelvic scoring for elective induction. *Obstetrics and Gynecology* 1964; 24; 66-68.
2. Eeva-Marja Rutanen Insulin-like growth factors in obstetrics // *Obstetrics and Gynecology* 2000, 12: 163-168.
3. K. Kwek, C. Khi, H.S. Ting Evaluation of a Bedside Test for Phosphorylated Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 in Preterm Labour // *Annals Academy of Medicine Singapore*, November 2004, Vol. 33 No. 6.
4. Lember A., Eroglu D., Ergin T. et al. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 706-712.
5. Mika Nuutila, Vilho Hulesmaa, Tytt karkkainen, Olav Ylikorkala, Eeva-Marja Rutanen, Phosphorylated Isoforms of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 in the Cervix as a Predictor of Cervical Ripeness, *Obstetrics & Gynecology* vol. 94, №2, august 1999.
6. Minnamaua Kekki, Tapio Kurki, Tytti Karkkainen, Vtlho Hiitesmaa, Jorma Paavonen And Eeva-Marja Rutanen Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery // *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001: 80: 546-551.
7. Arda Lembed, Derya Eroqlu, Tolga Erqin, Esra Kuscu, Hutusi Zeyneloquu, Sertac Batioqlu and Ali Haberal, New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81: 706-712.

## ДАЙДЖЕСТ

### Паління під час вагітності — це фактор ризику порушення толерантності до глюкози?

Відомо, що порушення метаболізму глюкози під час вагітності має негативні наслідки для здоров'я як матері, так і дитини. Взаємозв'язок між палінням і порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) залишається колізійним питанням. Таким чином, мета даного дослідження полягала у вивченні зв'язку між палінням до і під час вагітності та ризиком виникнення ПТГ.

#### Методи дослідження

Було використано дані проспективного аналізу когорти 1006 латиноамериканських пацієнток (переважно з Пуерто-Ріко), які отримували допологову допомогу у медичному центрі Західного Массачусетса. На початку дослідження жінки повідомили, що вони палили до настання вагітності та на ранніх її строках (у середньому 15 тиж); при повторному інтерв'ю — в середині вагітності (в середньому 28 тиж). При проведенні звичайного одноденного тесту на визначення толерантності до глюкози глікемія при ПТГ становила > 135 мг/дл. Було використано метод багатовимірної регресії для оцінки впливу паління до вагітності, на ранніх строках і в її середині на ризик виникнення ПТГ та з метою визначення рівня глю-

кози в плазмі крові з допомогою одноденного тесту на вивчення стану толерантності до глюкози.

**Результати.** В осіб, які палили понад 0-9 цигарок на добу до вагітності виявлено підвищений рівень ризику ПТГ (відносний ризик [ВР] 1,90; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 1,02-3,55) у порівнянні з жінками, які не палять. Паління на ранніх строках вагітності (ВР 0,48; 95% ДІ: 0,21-1,10) і в середині (ВР 0,38; 95% ДІ: 0,13-1,11) не асоціювалося з виникненням ПТГ, а було пов'язане з більш низьким рівнем глюкози під час скринінгу, що не спостерігався у жінок, які палили до вагітності.

**Висновки.** У даному проспективному дослідженні когорти 1006 латиноамериканських жінок не встановлено взаємозв'язку між палінням до або під час вагітності та ризиком виникнення ПТГ. Дані цього випробування базуються на невеликій кількості клінічних випадків, що вимагає продовження попередньо розпочатого дослідження серед латиноамериканського жіночого населення.

Amy E. Haskins, Elizabeth R. Bertone-Johnson et al.  
*BMC Pregnancy and Childbirth*, 2010.  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/55>



# Теоретические и практические аспекты развития артериальной гипертензии при беременности

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

И.Ю. Кузьмина, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета

Н.М. Пасиешвили, к.м.н., главный врач; В.А. Федорченко

Областной специализированный клинический родильный дом № 5, г. Харьков

Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных занимают одно из первых мест среди экстрагенитальной патологии по частоте и риску развития осложнений при родах. Во время беременности на сердечно-сосудистую систему приходится дополнительная нагрузка. Сердечный выброс и объем циркулирующей крови увеличиваются вследствие повышения метаболических потребностей беременной и плода. Прирост объема плазмы опережает увеличение массы эритроцитов, что может привести к физиологической анемии беременных. Во II триместре беременности снижается общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что приводит к понижению артериального давления (АД) (в большей степени диастолического, чем систолического). К моменту родов сердечный выброс увеличивается на 40-50% за счет повышения частоты сердечных сокращений (15%) и увеличения ударного объема (30%). ЭхоКГ выявляет расширение камер сердца и гипертрофию миокарда, при этом давление в легочной артерии и центральное венозное давление остается неизменным. Большая часть гемодинамических сдвигов развивается в I триместре беременности и в меньшей степени – во II. В III триместре сердечный выброс существенно не изменяется (за исключением периода родов). Наибольшее увеличение сердечного выброса происходит во время родов и в ближайшем послеродовом периоде; нормализация показателей наступает через две недели после родов. Высокое стояние диафрагмы изменяет положение сердца в грудной клетке, так что при рентгеноскопии последней создается впечатление увеличения сердца, а на ЭКГ отмечается смещение электрической оси сердца влево и изменения зубца Т. При аускультации сердца часто выявляют систолический шум изгнания (I или II степени) и расщепление I тона, иногда выслушивается III тон. У некоторых беременных в полости перикарда выявляют незначительное количество выпота.

## Артериальная гипертензия (АГ)

АГ при беременности – это состояние, которое характеризуется повышением абсолютной величины АД до 140/90 мм рт. ст. и более или повышением АД в I триместре по сравнению с его значениями до бере-

менности: систолического – на 25 мм рт. ст. и более, диастолического – на 15 мм рт. ст. и более от нормального при двух последовательных измерениях с интервалом не менее 4 ч, или однократно зарегистрированным диастолическим АД > 110 мм рт. ст.

Гипертензию, связанную с гестацией, диагностируют и оценивают по степени тяжести на основании показателей диастолического давления, которое больше характеризует ОПСС и в зависимости от эмоционального состояния женщины изменяется меньше, чем систолическое.

АГ при беременности встречается у 5-15% женщин и существенно осложняет ее прогноз. Она является основной причиной материнской смертности, преждевременных родов, перинатальных потерь и сердечно-сосудистых заболеваний. Выделяют два принципиально разных по патогенезу варианта АГ: хроническую и гестационную. Первый вид включает АГ любой этиологии, которая наблюдалась до беременности либо была впервые диагностирована до 20-й недели ее развития. Гестационная АГ индуцируется беременностью, развивается после 20 нед гестации, не сопровождается протеинурией вплоть до самых родов и характеризуется нарушением полиорганной перфузии. При прогрессировании гестационная АГ может трансформироваться в наиболее тяжелые осложнения беременности: в преэклампсию (при появлении протеинурии) и эклампсию (при присоединении эпизодов судорожных припадков).

У большинства женщин гипертоническая болезнь (ГБ) развивается до беременности, но может впервые проявиться и во время нее; течение ГБ бывает различным. В I триместре у трети женщин АД снижается и создается впечатление относительного благополучия. В дальнейшем у большинства беременных оно стойко повышается, и на фоне этого могут развиваться такие осложнения, как гестоз (в 78% случаев), плацентарная недостаточность, внутриутробная задержка развития плода, хроническая гипоксия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), нарушения мозгового кровообращения, массивные кровотечения в послеродовом периоде вследствие наличия коагулопатии. Все эти факторы



обуславливают необходимость отнести женщин с ГБ в группу повышенного риска материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

В течении АГ выделяют три стадии:

I стадия (начальная) — характеризуется непостоянным (транзиторным) повышением АД, которое быстро нормализуется самостоятельно; поражение органов-мишеней отсутствует;

II стадия — стабильное повышение АД устраняется только применением лекарственных средств; имеются начальные признаки поражения одного из органов-мишеней;

III стадия — выявляются целые комплексы признаков поражения органов-мишеней, обусловленные органическими изменениями в сосудах и кровоснабжаемых ими органах.

В любой стадии заболевания возможны эпизоды резкого повышения АД (гипертонические кризы).

По уровню АД различают следующие виды АГ:

- мягкую (уровень АД не превышает 160/100 мм рт. ст.);
- умеренную (достигает 180/110 мм рт. ст.);
- тяжелую (до 220/120 мм рт. ст.);
- очень тяжелую (превышает 220/120 мм рт. ст.).

Европейское общество по изучению артериальной гипертензии в 2003 г. предложило использовать для обозначения АГ у беременных следующие понятия:

- *существовавшая ранее АГ* — повышение АД, диагностированное до беременности или в течение первых 20 нед гестации и сохраняющееся не менее 42 дней после родов;
- *гестационная АГ* — повышение АД, зарегистрированное после 20 нед беременности, у женщин с изначально нормальным АД (нормализуется в течение 42 дней после родов);
- *преэклампсия* — сочетание гестационной АГ и протеинурии;
- *существовавшая ранее АГ с гестационной гипертензией и протеинурией* — состояние, при котором АГ диагностирована до беременности, но после 20 нед гестации степень ее выраженности повышается, появляется протеинурия;
- *неподдающаяся классификации АГ* — повышение АД, не классифицированное ввиду недостатка информации.

Согласно классификации ВОЗ, принято различать следующие стадии АГ по повышению уровня АД у беременных:

- I стадия — повышение АД от 140/90 до 159/99 мм рт. ст.;
- II стадия — от 160/100 до 179/109 мм рт. ст.;
- III стадия — 180/110 мм рт. ст. и выше.

Кроме этого выделяют эссенциальную (первичную) и симптоматическую (вторичную) АГ.

Для решения вопроса о возможности продолжения беременности у женщин с АГ М.М. Шехтман выделил три степени риска:

- к I степени относится АГ I стадии (АД от 160/90 до 179/105 мм рт. ст.);
- к II степени — АГ II стадии (АД от 180/105 до 199/144 мм рт. ст.);

- к III степени — АГ III стадии (АД от 200/145 мм рт. ст. и выше) и злокачественная АГ.

При I степени риска беременность, как правило, заканчивается благоприятно, при II — на фоне адекватного лечения беременность может благополучно разрешиться, при III — она противопоказана.

Департамент здравоохранения и гуманитарных служб США предложил следующую классификацию АГ (1990): неспецифичная для беременности, переходящая (гестационная, транзиторная) и специфичная для беременности (преэклампсия/эклампсия).

### Патогенез

Механизм развития АГ у беременных окончательно не выяснен. Однако имеются данные о том, что во время гестации возможна реализация наследственной предрасположенности к данному заболеванию. Гипертензия может быть связана с недостаточной выработкой в плаценте 17-оксипрогестерона, чувствительностью сосудов к ангиотензину II, чрезмерной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (при этом состоянии ишемия почек обуславливает увеличение выработки ренина, ангиотензина II и секрецию вазопрессина); также возможна кортико-висцеральная модель манифестации АГ у беременных. Кроме того, специалисты рассматривают иммунологическую теорию данного заболевания у беременных; большое внимание уделяют дисфункции эндотелия как триггеру развития АГ.

Патогенез осложнений гестации у пациенток с АГ связывают со следующими факторами. Заболевание вызывает функциональные и морфологические изменения сосудов в результате сужения их просвета. При этом на ранних сроках беременности возникают нарушения в плацентарном ложе, что может привести к плацентарной недостаточности, гипоксии и гипотрофии плода. В связи с этим АГ повышает риск возникновения ПОНРП, гестоза с характерными осложнениями для матери и плода.

Гестоз различной степени тяжести развивается у 28–89% женщин с ГБ и нередко появляется на 24–26-й неделе беременности. Его клинические проявления весьма разнообразны и обусловлены нарушениями микроциркуляции в жизненно важных органах, изменениями минералокортикоидной функции надпочечников, внутрисосудистой коагуляцией и т.п. Гиперактивность гладкомышечных волокон при гестозах приводит к повышению риска возникновения ОПСС, сопротивления сосудов почек, гипоксии юкстагломерулярного аппарата, что сопровождается повышением АД. Гестоз, развившийся на фоне ГБ, как правило, повторяется при последующих беременностях и протекает более тяжело.

Сочетание ГБ и гестоза представляет угрозу как для матери, так и для плода, т.к. повышается риск мертворождения, преждевременных родов, ПОНРП, эклампсии, острой почечной недостаточности, нарушений мозгового кровообращения. Инсульт, эклампсия и кровотечение вследствие ДВС-синдрома, вызванного ПОНРП, являются основными причинами смертности беременных и рожениц, страдающих ГБ.



При ГБ, начиная с ранних сроков беременности, происходят морфологические и функциональные изменения плаценты, которые вызывают нарушение ее функции. Развивается почечная недостаточность, в результате чего ухудшается обмен газов, питательных веществ и продуктов выделения в плаценте, что в свою очередь приводит к гипотрофии и даже гибели плода.

При микроскопическом исследовании плаценты выявляют: тромбозы сосудов и межворсинчатых пространств; признаки склерозирования и облитерации, сужение просвета, атероматоз артерий; отек стромы ворсин; некротические изменения в плаценте; преобладание хаотичных склерозированных ворсин. Спиральные сосуды плацентарного ложа сохраняют мышечный и эластический слой либо на всем протяжении сосуда, либо в его отдельных участках.

### Клиническая картина

Проявление ГБ определяется степенью повышения АД, функциональным состоянием нейроэндокринной системы различных органов (прежде всего паренхиматозных), состоянием гемодинамики (макро- и микроциркуляции) и реологии крови.

Необходимо помнить, что на разных этапах физиологически протекающей беременности показатели АД претерпевают закономерные изменения. Так, в течение I триместра АД (особенно систолическое) имеет тенденцию к снижению, а в III – постепенно повышается. Кроме того, во время беременности и особенно при родах наблюдается умеренная тахикардия, а сразу после них (в раннем послеродовом периоде) – брадикардия. Установлено, что уровень АД достигает максимума при потугах вследствие окклюзии дистального отдела аорты.

У женщин с ГБ во время беременности уровень АД колеблется. Многие исследователи отмечали его закономерное снижение и повышение на различных сроках гестации; не всегда данные этих наблюдений совпадают. У одних пациенток высокий уровень АД существенно не изменяется, у других – повышается еще больше, а у третьих – нормализуется или даже опускается ниже нормы. Еще большее повышение АД часто обусловлено развитием гестоза, что приводит к возникновению отечности и альбуминурии. Временное снижение АД у больных АГ обычно наблюдается в I или II триместре; в III триместре и после родов вследствие устранения депрессорных влияний АД вновь повышается и может превышать значения, установленные до наступления беременности.

Характерными жалобами пациенток являются: повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, ощущение сердцебиения, нарушение сна, одышка, боль в грудной клетке, нарушение зрения, шум в ушах, похолодание конечностей, парестезии; иногда жажда, никтурия, гематурия, немотивированное чувство тревоги; реже носовые кровотечения.

Повышение как систолического, так и диастолического АД считают основным симптомом заболевания. В большинстве случаев у женщин с ГБ есть анамнестические данные о повышении АД еще до беременности. В начале периода гестации повышение АД часто носит

транзиторный, непостоянный характер, затем оно может стать постоянным, а его уровень соответствует индивидуальной реакции организма пациентки на растущее плодное яйцо. При недостаточно определенных клиничко-анамнестических данных наличие ГБ можно предполагать при отягощенном по этому заболеванию семейном анализе, раннем повышении АД (до 20 нед беременности), не сопровождающемся отеками и альбуминурией, а также по возрасту больной (относительно немолодой), ретинальном ангиосклерозе, гипертрофии левого желудочка, данным о повышении АД во время предшествующих беременностей.

### Диагностика

Эссенциальную (первичную) АГ диагностируют, основываясь прежде всего на выявлении повышенного уровня систолического и диастолического АД, а также на исключении проявлений симптоматической (вторичной) АГ. Последняя может быть заподозрена в следующих случаях: при стойком повышении АД с детства, в юношеском возрасте; в период гестации (нефропатия беременных); когда АД на руках выше, чем на ногах и отсутствует пульс на бедренной артерии (коарктация аорты); при изменениях в анализе мочи, боли в пояснице (ренальная гипертензия).

Иногда неожиданно на фоне благополучного состояния беременной развиваются гипертонические кризы. Резкое повышение АД сопровождается сильной головной болью, головокружением, ощущением сердцебиения, тошнотой, рвотой, шумом в ушах, мельканием «мушек» перед глазами, появлением эритематозных пятен на коже груди и лица. Иногда после гипертонического криза выявляется протеинурия, что заставляет дифференцировать его с гестозом, в частности с преэклампсией. Следует иметь в виду, что протеинурия и олигурия могут возникать и при гипертоническом кризе, а состоянию преэклампсии, кроме проявлений энцефалопатии, свойственны боль в эпигастральной области и отеки.

Боль в области сердца, беспокоящая женщин с ГБ, обычно имеет характер кардионеврозов; признаков коронарной недостаточности на ЭКГ у них не отмечается.

Многих беременных, страдающих данным заболеванием, беспокоят головная боль и головокружения. Головная боль локализуется чаще в затылочной области, начинается обычно по утрам, затем постепенно проходит. У большинства из них наблюдаются объективные признаки невроза – повышенная возбудимость; ощущение сердцебиения; колющая, щемящая, тупая боль в области сердца; лабильность АД; гиперемия кожи лица и верхней половины тела, потливость.

У 40-50% пациенток с ГБ имеются изменения сосудов глазного дна. В большинстве случаев они носят характер гипертонической ангиопатии – равномерного сужения артериол сетчатки и расширения вен. Гораздо реже развивались симптомы Салюса (артериовенозный перекрест) и Гвиста (извилистость вен вокруг желтого пятна), а также признаки атеросклероза сосудов сетчатки. Гипертоническая ретинопатия (отечность и кровоизлияния в сетчатку) обнаруживается редко, однако является важным прогностическим



признаком, поскольку ставит под сомнение возможность благоприятного исхода беременности.

Поражение почек при ГБ проявляется уменьшением почечного кровотока, микропротеинурией (< 0,5 г/л) и микрогематурией при развитии нефроангиосклероза, что встречается у беременных нечасто. Нарушения концентрационной способности почек и хронической почечной недостаточности обычно не наблюдаются.

По данным некоторых авторов, гестоз различной степени тяжести (вплоть до эклампсии) развивается у 36% пациенток с ГБ. Он нередко появляется на 24-26-й неделе гестации, обычно сопровождается преобладанием гипертензивного синдрома с умеренно выраженными отеками и протеинурией. Однако если два последних кардинальных симптома отсутствуют, то имеется больше оснований считать, что у больной произошло обострение ГБ, а не возникновение гестоза.

Беременных с ГБ следует выделить в группу повышенного риска возникновения осложнений у матери и плода. Так, М.М. Шехтман (1987) выделяет три степени риска:

- I степень (минимальная) – осложнения возникают не более чем у 20% женщин; беременность ухудшает течение заболевания менее чем у 20% больных;
- II степень (выраженная) – экстрагенитальные заболевания часто (в 20-50% случаев) вызывают такие осложнения беременности, как гестоз, самопроизвольный аборт, преждевременные роды; часто наблюдается гипотрофия плода; повышен риск перинатальной смертности; течение заболевания может ухудшиться во время беременности или после родов более чем у 20% пациенток;
- III степень (максимальная) – у большинства женщин, страдающих экстрагенитальными заболеваниями, возникают осложнения беременности (более 50%), доношенные дети рождаются редко, имеется высокий риск перинатальной смертности; беременность представляет опасность для здоровья и жизни женщины.

#### Лабораторные исследования

Все исследования при АГ подразделяют на обязательные (основные) и дополнительные. Последние проводят при подозрении на симптоматическую АГ или если терапия данного заболевания оказалась неэффективной.

*Основные исследования* (объем определяется соответствующими протоколами Приказа МЗ Украины от 31.12.2004 № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги») таковы:

- исследование суточной мочи на наличие белка (количество белка или микроальбуминурия), форменных элементов крови и глюкозы;
- биохимическое исследование крови (общий белок и его фракции, трансаминазы, электролиты, глюкоза крови);

- клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, гематокрит и количество тромбоцитов);
- ЭКГ.

*Дополнительные исследования* включают:

- развернутый клинический анализ крови;
- общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко;
- определение:
  - уровня глюкозы в плазме крови (натощак);
  - содержания в сыворотке крови калия, фосфора, мочевой кислоты, креатинина, азота мочевины, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов;
  - альдостерона, ренина, соотношения калия и натрия плазмы;
  - 17-кетостероидов в моче;
  - 17-оксикортикостероидов и адренокортикотропного гормона в крови.

При подозрении на заболевания почек дополнительно проводят микробиологическое исследование мочи, оценивают фильтрационную (клиренс эндогенного креатинина) и концентрационную (анализ мочи по Зимницкому) функции почек. Выбор других методов зависит от причины развития симптоматической АГ.

#### Инструментальные исследования

При подозрении на врожденные или приобретенные заболевания сердца с целью оценки особенностей центральной гемодинамики у беременной и решения вопроса об инверсии ее типов (на фоне беременности или при неэффективности медикаментозной терапии) проводят эхоКГ. При офтальмоскопии уточняют состояние сосудов микроциркуляторного русла. Для оценки фетоплацентарной системы выполняют УЗИ и доплерографию сосудов фетоплацентарного комплекса.

Таким образом, инструментальные исследования представлены:

- ЭКГ;
- эхоКГ;
- исследованием глазного дна;
- амбулаторным суточным мониторингом АД;
- УЗИ почек и надпочечников;
- рентгенографией грудной клетки;
- определением наличия микроорганизмов в моче (бактериурия).

Беременные, относящиеся к группе риска I степени, должны находиться на диспансерном учете у терапевта и осматриваться терапевтом и акушером не реже двух раз в месяц. В случае присоединения гестоза показано стационарное лечение. При установлении II или III степени риска на сроках гестации до 12 нед необходимо провести стационарное обследование женщины для уточнения стадии заболевания и решения вопроса о возможности продолжения беременности. Особенно важным является наблюдение за пациенткой во второй половине беременности для своевременной диагностики и лечения гестоза в условиях стационара.

Для уточнения вида АГ и коррекции проводимой терапии беременной показаны консультации как терапевта, так и других специалистов – кардиолога, офтальмолога, уролога, нефролога, эндокринолога.



При выявлении у пациентки II степени риска ее следует регулярно наблюдать в женской консультации и повторно госпитализировать. Первую госпитализацию необходимо осуществлять до 12-й недели беременности для уточнения диагноза (степени заболевания) и решения вопроса о возможности продолжения беременности. При III стадии АГ женщине предлагают прервать беременность, в противном же случае – подписать информированный отказ от ее прерывания. Повторно пациентку госпитализируют на сроках 28-32 нед – период максимальной нагрузки на сердечно-сосудистую систему – для коррекции доз гипотензивных препаратов. Последующие госпитализации проводят при ухудшении состояния беременной (при повышении АД > 140/90 мм рт. ст. в течение недели, гипертонических кризах, приступах стенокардии или сердечной астмы, появлении признаков гестоза, симптомах неблагополучия плода). Амбулаторное лечение таких пациенток не должно продолжаться более семи дней. Последняя госпитализация необходима за 3-4 нед до предполагаемых родов для решения вопроса о сроке и способе родоразрешения, а также для проведения рододовой подготовки.

### Лечение

Немедикаментозная терапия показана всем беременным с АГ. При стабильной гипертензии, когда уровень АД не превышает 140-150/90-100 мм рт. ст., отсутствуют признаки поражения почек, глазного дна и фетоплацентарной системы, у пациенток с существующей ранее АГ показано проведение только немедикаментозных мероприятий. К ним относятся:

- устранение эмоционального стресса;
- изменение режима питания;
- адекватная физическая активность;
- режим дневного отдыха;
- контроль факторов риска прогрессирования АГ;
- ограничение потребления поваренной соли до 5 г в день;
- при избыточной массе тела – ограничение потребления продуктов с высоким содержанием холестерина и насыщенных жиров, увеличение в рационе количества овощей, фруктов, зерновых и молочных продуктов;
- пребывание на свежем воздухе несколько часов в день;
- физиотерапевтические процедуры (электросон, индуктотермия в области стоп и голеней, диатермия околопочечной области). Кроме того, хороший эффект дает гипербарическая оксигенация.

Пациентки с АГ, как правило, нуждаются в назначении седативных средств, поскольку невротические реакции – одно из наиболее частых проявлений данного заболевания. Целесообразным является постоянное, на протяжении всего гестационного периода, применение фитотерапии наряду с назначением гипотензивных препаратов в периоды обострения ГБ. Наиболее эффективны настои из корня валерианы или пустырника, не оказывающие вредного влияния на плод. Могут быть использованы и более сложные сборы, например: плоды боярышника (1 ст. л.), трава пустырника

(1 ст. л.), трава сушеницы болотной (2 ст. л.) и цветы ромашки (2 ч. л.). Их следует смешать, настоять 30 мин в 500 мл кипятка и процедить. Отвар следует пить горячим по 100 мл 3 раза в день за 30 мин до еды курсами по 2 мес с 14-дневными перерывами.

Седативным эффектом (подавление чувства страха, тревоги, эмоциональной и психической напряженности) обладают транквилизаторы. Элемиум (хлорзепид) назначают по 0,005 г 2-3 раза в день (противопоказан в первые 3 мес беременности). Седуксен (реланиум, сибазон) следует применять ограниченно, т.к. он способен вызвать динамическую непроходимость кишечника и нарушение дыхания у новорожденных. Транквилизаторы не рекомендуется принимать длительно, поскольку уже через 2-3 нед такой терапии пациентка становится безынициативной, пассивной. Беременным противопоказаны некоторые средства, которые назначают для регуляции центральной нервной деятельности в качестве снотворных средств или при головокружениях, такие как бромиды (вызывают депрессию ЦНС и хромосомные нарушения у плода); барбитураты (угнетают дыхательный центр плода); беллоид, белласпон (содержат алкалоиды белладонны); фенобарбитал, эрготамин (обладают тератогенным и фетотоксическим действием).

Основным методом лечения ГБ является назначение гипотензивных средств, однако их применение во время гестации ограничено вследствие неблагоприятного влияния некоторых из них на плод. Огромное количество гипотензивных препаратов, появившихся на фармацевтическом рынке в последние годы, не могут быть безоговорочно рекомендованы к использованию для беременных.

По степени эффективности гипотензивной терапии на первый план выходят такие группы препаратов, как агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов центрального действия (метилдофа – препарат выбора), антагонисты кальция,  $\beta$ -адреноблокаторы,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокатор лабеталол.

*Препараты метилдофы* (альдомет, допегит) оказывают воздействие на центральную и периферическую нервную регуляцию сосудистого тонуса. Допегит задерживает в организме натрий и воду, поэтому при применении его необходимо сочетать с салуретиками; препарат назначают по 0,25 г 2-4 раза в день.

*Антагонисты кальция* I и II поколений широко используются при лечении АГ у беременных. Верапамил (изоптин, финоптин) 40 мг в таблетке назначают 3 раза в сутки; изоптин ретард (в таблетках по 120 мг) принимают 1 раз в день. В I триместре беременности и кормящим матерям этот препарат применять не рекомендуется. Нифедипин (коринфар, кордафен, адалат) имеет быстрый гипотензивный эффект. Его назначают по 10 мг 3-4 раза в день, затем дозу повышают до оптимальной. Пролонгированные препараты – адалат ретард, нифедипин СС – принимают в таблетках по 20-30 мг 1 раз в сутки. Дилтиазем (кардизем, кардил) показан по 30 мг 3 раза в день; имеются формы пролонгированного действия – в капсулах по 60 мг (принимают 2 раза в день) и по 180 мг (принимают 1 раз в день). Никардипин (карден) принимают в капсулах по 30 мг 2 раза в сутки,



исрадин (ломир) — в капсулах по 2,5 мг 2 раза в день. Применение антагонистов кальция третьего поколения во время гестации пока недостаточно изучено.

*β-адреноблокаторы* — препараты, применение которых уменьшает сердечный выброс и понижает частоту сердечных сокращений, секрецию ренина, тем самым снижая АД. Неоправданными оказались опасения, что препараты данной группы, влияя на β-адренорецепторы матки, вызывают ее сокращение. Анаприлин (пропранолол, обзидан, индерал) назначают по 40 мг 2 раза в день, затем дозу повышают до оптимальной, после чего снижают и длительно применяют поддерживающую дозу (60 мг 2 раза в сутки). Надолол — препарат пролонгированного действия — назначают по 40 мг 1 раз в день, затем дозу повышают до оптимальной (обычно 240 мг 1 раз в сутки).

Лечение вискеном (пиндололом) начинают с 5 мг 3 раза в день, при необходимости каждые 5-7 дней дозу повышают до 45-60 мг/сут; окспренолол (тразикор) — по 40-60 мг в 2 приема с последующим повышением дозы до 160 мг/сут. Атенолол (тенормин) принимают по 25-50 мг 1 раз в сутки, при недостаточном эффекте дозу можно повысить до 200 мг. Наш опыт показывает, что β-адреноблокаторы не используют в максимальных дозах, поскольку давление снижается уже при приеме в малых дозировках. β-адреноблокаторы не рекомендуется применять во время родов, т.к. они уменьшают минутный объем крови, который физиологически должен быть увеличен именно в этот период. При длительном приеме анаприлин может тормозить сердечную деятельность плода, в связи с чем его не следует применять в родах.

Лабеталол — препарат, являющийся одновременно *α- и β-адреноблокатором*. Его принимают по 200-1200 мг в 3-4 раза в сутки.

Препараты клонидина (клофелин, гемитон, катапрезан), проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывают центральное действие — снижают АД и замедляют сердцебиение. Клофелин назначают в малых дозах, начиная с суточной дозы 0,15 мг, постепенно повышая ее до 0,3-0,45 мг в 3 приема.

*Спазмолитические средства* — дибазол, папаверин, ношпа, эуфиллин, магния сульфат — нашли широкое применение в лечении АГ у беременных. Они малоэффективны при пероральном применении, не подходят для курсового лечения при этом заболевании, лучше действуют при парентеральном введении для купирования гипертонических кризов; магния сульфат оказывает не столько гипотензивное, сколько противосудорожное действие.

Гипотензивный эффект салуретиков (гипотиозида, бринальдикса, гигротона) появляется не сразу, а у многих беременных (в отличие от небеременных) он чрезвычайно мало выражен. Именно поэтому рекомендуется применять их в комбинации с другими гипотензивными препаратами для потенцирования действия последних, а также с теми препаратами, при использовании которых происходит задержка в организме натрия и воды.

*Симпатолитические препараты* (октадин, изобарин, исмелин, санотензин, гуанетидин) и *α-адреноблокаторы* (тропафен) обладают очень сильным гипотензивным эффектом, однако при их применении могут

возникнуть ортостатический коллапс и другие осложнения или они могут быть недостаточно эффективны.

Все вышеуказанные лекарственные средства не оказывают неблагоприятного влияния на плод, а *антагонисты ангиотензинпревращающего фермента* — нитропруссид натрия, диазоксид (гиперстат) — токсичны и беременным противопоказаны.

Для усиления гипотензивного эффекта можно не только повышать дозу, но и комбинировать препараты разных групп (ранее упоминалось о сочетании салуретиков с различными гипотензивными препаратами). Можно комбинировать 2-3 препарата и более. Это позволит понизить их дозу, что весьма желательно при лечении беременных.

При гипертонических кризах быстрого, но непродолжительного снижения уровня АД можно добиться приемом 1-2 таблеток нитроглицерина сублингвально. Иногда бывает достаточно разжевать 1 таблетку нифедипина (коринфара) (10 мг) или принять сублингвально клофелин (0,075-0,15 мг) либо клонидин (0,15-0,3), или празозин (1-2 мг).

Парентерально во время криза вводят клофелин или гемитон (0,5-1,5 мл 0,01% раствора в мышцу или под кожу); верапамил (10 мг в вену); обзидан (1 мл 0,5% раствора в вену); дроперидол (2-3 мл 0,25% раствора в вену или мышцу); магния сульфат (по 10-20 мл 25% раствора в вену или мышцу), который не только снижает АД, но и оказывает противосудорожное, мочегонное, седативное действие. Фуросемид (40-120 мг в вену) назначают в комплексе с другими средствами. При лечении гипертонического криза широко используют дибазол, папаверин, эуфиллин, которые вводят внутривенно.

При лечении АГ у беременных применяют физиотерапию: гальванизацию воротниковой зоны и эндоназальную гальванизацию; микроволны сантиметрового и дециметрового диапазонов, назначаемые на область почек; ультразвук — на область почек в импульсном режиме излучения; электроаналгезию.

В родах следует продолжать начатую во время беременности курсовую терапию ГБ. Кроме того, поскольку при схватках и особенно при потугах уровень АД повышается, необходимо усилить гипотензивную терапию с помощью применения парентеральных средств: дибазола, папаверина, эуфиллина (каждые 3-4 ч).

Попытки профилактического лечения пациенток с повышенным АД малыми дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) не привели к понижению частоты развития гестозов. Однако ее влияние на развитие плода оказалось благотворным в плане уменьшения проявлений задержки внутриутробного развития. АСК назначают по 60, 75 мг/сут, начиная с 13-й или 23-й недели гестации и до 38 нед. Малые дозы препарата избирательно понижают синтез тромбосана в тромбоцитах без значительного влияния на уровень простаглицлина в сосудистой стенке. В результате блокируются такие эффекты тромбосана, как вазоконстрикция, активация тромбоцитов, уменьшение маточно-плацентарного кровотока. Отношение тромбосан/простаглицлин смещается в сторону простаглицлина. Последний обеспечивает вазодилатацию,



способствует снижению агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению маточно-плацентарного кровотока. Добавление к АСК (125 мг/сут) курантила (150-225 мг/сут) стимулирует синтез простаглицлина.

С целью профилактики осложнений беременности у женщин с ГБ и хроническим гломерулонефритом, протекавшим с гипертензией, О.В. Зозуля и соавт. (1997) применили трансдермальный нитроглицериновый пластырь (нитродерм ТТС), выделяющий оксид азота (эндотелиальный релаксирующий фактор). Пластырь наклеивали на кожу ежедневно на 12 ч 1 раз сутки с 16-й недели гестации и до родов. После родов дозу (площадь пластыря) постепенно уменьшали в течение 2-4 нед, чтобы предотвратить реакцию отмены, характерную для всех нитратов. Нитродерм ТТС по эффективности оказался равным АСК и курантилу, которые также обладают ангиопротективными свойствами, реализуемыми через нормализацию синтеза простаноидов (простаглицлина, эндотелиального релаксирующего фактора). Кроме того, в результате лечения трансдермальным нитроглицерином снизилась частота совокупных потерь плода и новорожденного в пять раз; уменьшилось число беременностей, протекавших с осложнениями, в четыре раза; увеличилось количество рождения живых детей в полтора раза.

Неоправданно проводить такую профилактику всем беременным, поскольку она является серьезным вмешательством в сложную систему гемостаза. Показаниями служат ГБ, аутоиммунные заболевания (в т.ч. системная красная волчанка), гипертензия невыясненной этиологии, возникающая до 20-й недели беременности, болезни почек.

Лечение АГ у беременных осуществляют по тем же принципам, что и у небеременных. При наявности АГ I стадии чаще проводят монотерапию, при II стадии – назначают комбинацию двух или трех гипотензивных препаратов с различным механизмом действия.

### Сроки и методы родоразрешения

Родоразрешение у женщин с АГ чаще всего осуществляют через естественные родовые пути на фоне обезболивания и с применением гипотензивной терапии. Если АД пациентки хорошо контролируется, акушерский анамнез не отягощен, состояние плода удовлетворительное – беременность пролонгируют до доношенного срока. В первом периоде родов необходимы динамическое наблюдение за уровнем АД, адекватное обезболивание, гипотензивная терапия, ранняя амниотомия. В период изгнания гипотензивную терапию усиливают с помощью ганглиоблокаторов. В зависимости от состояния роженицы и плода второй период сокращают, применяя перинеотомию или наложение акушерских щипцов. В третьем периоде родов принимают меры по предупреждению кровотечения. На протяжении всего родового акта проводят профилактику гипоксии плода.

Кесарево сечение применяют по акушерским показаниям или при состояниях, угрожающих здоровью и жизни матери (отслойка сетчатки, расстройство мозгового кровообращения и т.д.).

К показаниям для прерывания беременности на поздних сроках относят: злокачественное течение АГ, расслаиваю-

щую аневризму аорты, острое нарушение мозгового или коронарного кровообращения (только после стабилизации состояния больной) и раннее развитие преэклампсии, которая не поддается интенсивной терапии.

В послеродовом периоде обеспечивают тщательное наблюдение терапевта (кардиолога), ежедневный контроль АД, осмотр глазного дна, определение протеинурии, содержания в сыворотке крови креатинина. Продолжают антигипертензивное лечение; лактацию не исключают.

Противопоказаниями к лактации и грудному вскармливанию являются злокачественная гипертензия, тяжелые поражения органов-мишеней (сердца, мозга, сетчатки глаза, почек, сосудов). Временным противопоказанием является неконтролируемая гипертензия.

Медикаментозная антигипертензивная терапия матери не противопоказана при грудном вскармливании. В период лактации нежелательно применять атенолол, клонидин и блокаторы рецепторов ангиотензина II. После выписки из акушерского стационара пациентка с хронической АГ должна находиться под наблюдением участкового терапевта (кардиолога) или семейного врача.

### Литература

1. Баранова Е.И. Артериальная гипертензия у беременных / Е.И. Баранова. – М.: Медицина. – 2006. – № 12(1). – С. 7-15.
2. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению / А.Л. Верткин, Л.Е. Мурашко, О.Н. Ткачева, И.В. Тумбаев // РКЖ. – 2003. – № 6. – С. 59-65.
3. Российский опыт применения малых доз аспирина у беременных группы риска развития перинатальной патологии / Е.М. Вихляева, О.М. Супруга, Г.У. Асымбекова и др. // Вестн. рос. ассоц. акуш.-гин. – 1997. – № 2. – С. 85-8.
4. Давидович И.М. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина / И.М. Давидович, И.А. Блошинская, Т.А. Петричко // РМЖ. – 2003. – № 4. – С. 197-200.
5. Влияние современных антигипертензивных препаратов на микропротеинурию / Ю.Н. Еремина, М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов и др. // Фарматека. – 2003. – № 12. – С. 1-5.
6. Оксид азота: роль в развитии осложнений беременности и их профилактике у женщин с гипертонической болезнью и хроническим нефритом / О.В. Зозуля, В.А. Рогов, Н.В. Пятакова, И.Е. Тареева // Тер. арх. – 1997. – № 6. – С. 17-20.
7. Карпов Ю.А. Антагонисты кальция и лечение артериальной гипертензии / Ю.А. Карпов, В.В. Буза // РМЖ. – 2005. – № 13(19). – С. 1258-61.
8. Кобалава Ж.Д. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы / Ж.Д. Кобалава, К.М. Гудков. – М., 2004. – 244 с.
9. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия, ассоциированные расстройства при беременности / Ж.Д. Кобалава, К.Г. Серебрянникова // Сердце. – 2002. – № 1(5). – С. 224-50.
10. Кулаков В.И. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза / В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко // Акушер-гинекол. – 1998. – № 5. – С. 3-6.



11. Лупанов В.П. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / В.П. Лупанов // РМЖ. – 2005. – № 13(19). – С. 1282-6.
12. Макаров О.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? / О.В. Макаров, Н.Н. Николаев, Е.В. Волкова. – М.: ГЭОТАР Медия, 2006. – 176 с.
13. Марцевич С.Ю. Нифедипин: что показал 30-летний опыт клинического использования / С.Ю. Марцевич // Кардиоваск. тер. профил. – 2005. – № 2. – С. 4-8.
14. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). – М., 2004. – 20 с.
15. Резник В.А. Вазоактивные факторы в патогенезе преэклампсии / В.А. Резник // Артер. гиперт. – 2006. – № 12(1). – С. 22-31.
16. Ткачева О.Н. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных / О.Н. Ткачева, А.В. Барабашкина. – М.: ПАГРИ, 2006. – 140 с.
17. Тумбаев И.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности гипотензивной терапии у беременных с гестозом и гипертонической болезнью: автореф. канд. мед. наук. – М., 2006.
18. Ушкалова Е.А. Лечение артериальной гипертензии во время беременности / Е.А. Ушкалова // Фарматека. – 2003. – № 11. – С. 27-32.
19. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность / М.М. Шехтман. – М.: Медицина, 1987.
20. Шехтман М.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных / М.М. Шехтман, Г.М. Бурдули. – М.: Триада-Х. – 2002. – 232 с.
21. Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Perezini F. Nifedipin administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. BJOG 2000; 107(6): 792-4.
22. Brown MA, Buddle ML, Farrell T, et al. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002; 187(4): 1046-50.
23. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 186(1): 66-71.
24. Cifkova R. Hypertension in pregnancy. Vnitr Lek 2006; 52(3): 263-70.
25. Dorup I, Skajaa K, Sorensens KE. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow-mediated vasodilation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999; 276(3): 821-5.
26. Flack JM, Peters R, Mehra VC, Nasser SA. Hypertension in special populations. Cardiol Clin 2002; 20(2): 303-11.
27. Gifford RW, August PA, Cunningham G, et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183(1): 1-22.
28. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. Progress in Cardiovascular Dis 2004; 47(1): 34-57.
29. Guclly S, Gol M, Saygili U, et al. Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27(4): 403-8.
30. Guclly S, Saygili U, Dogan E, et al. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24(7): 761-5.
31. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21(6): 1011-53.
32. Hall DR, Odendaal HJ, Sreyn DW, Smith M. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. BJOG 2000; 107(6): 759-65.
33. Hussein M, Mooij JM, Roujouleh H. Factor analysis, including antihypertensive medication, of the outcome of pregnancy in pregnancy-associated hypertension. Kidney Blood Pressure Res 2001; 24(2): 124-8.
34. Ivanov S, Mikhova M. Effectiveness of antihypertensive medications in patients with preeclampsia. Akush Ginek. Sofia 2006; 45(4): 3-7.
35. Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. Int J Gynaecol Obstet 2005; 91(1): 10-4.
36. King J F, Flenady V, Papatsonis D, ET AL. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003; 43(3): 192-8.
37. Lenfant C. National Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Working group report on high blood pressure in pregnancy. J Clin Hypertens (Greenwich) 2001; 3(2): 75-88.
38. Magee LA. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. Drug Saf 2001; 24(6): 457-74.
39. Magee LA, Miremadi S, Li J, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005; 193(1): 153-63.
40. Paratsonis DN, Lok CA, Bos JM, et al. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 97(2): 122-40.
41. Seki H, Takeda S, Kinoshita K. Long-term treatment with nifedipine for severe preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2002; 76(2): 135-41.
42. Sibai B. M. et al. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. Am. J. Obstet. Gynecol. 163:733, 1990.
43. Sibai B. M. et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy nulliparous pregnant women. N. Engl. J. Med. 329:1213, 1993.
44. Sibai B.M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003; 102: 181-92.
45. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-56.
46. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2003; 24: 761-81.
47. Vigil-De Gracia P, Montufar-Reuda C, Smith A. Pregnancy and severe chronic hypertension: maternal outcome. Hypertension Pregnancy 2004; 23(3): 285-93.



# Гемодинамические характеристики сосудов паренхимы молочных желез у женщин с ДДМЖ на фоне приема КОК

С.И. Жук, д.м.н, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии  
медицины плода

Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

С.Н. Косьяненко, В.А. Кулик, Центр матери и ребенка, г. Винница

**В** последние годы отмечается резкое повышение частоты заболеваний молочных желез (МЖ). Наибольший удельный вес среди доброкачественной патологии МЖ составляют гиперпластические процессы, объединенные общим термином «фиброзно-кистозная болезнь» или «мастопатия» [3, 5]. Эволюция представлений о их биологической сущности в течение более чем ста лет происходила в широком диапазоне: от признания этой патологии в качестве обязательного этапа неопластической трансформации до отрицания определения как «болезнь» (Love S.M. et al., 1990). В течение длительного периода времени мастопатия рассматривалась как предраковое состояние.

Вместе с тем статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости раком МЖ во всем мире. В последние годы в структуре злокачественных новообразований у женщин частота опухолей МЖ превышает таковую опухолей тела, шейки матки и яичников. В настоящее время более половины случаев злокачественной патологии женской репродуктивной системы приходится именно на долю рака МЖ. Так, в 2007 г. в Украине, по данным канцер-реестра, зарегистрировано 15 469 новых случаев рака МЖ, за год от него умерли 7556 женщин.

Изучение механизмов развития, своевременная диагностика и лечение дисгормональной дисплазии МЖ (ДДМЖ) важны в силу двух основных обстоятельств: во-первых, у части пациенток развитие заболевания сопровождается выраженной клинической симптоматикой, снижающей качество их жизни; во-вторых, пролиферативные формы ДДМЖ являются факторами риска развития рака МЖ (London S.J. et al., 1992; Hartman L.C. et al., 2005; Elmore J.G., 2005). Наличие данной информации создает психологическую напряженность у пациенток, требует выполнения многочисленных обследований, повторных курсов комплексного консервативного лечения, оперативных вмешательств. Все эти обстоятельства служат причиной дезадаптации больных, находящихся в социально активном возрасте.

ДДМЖ является комплексной проблемой, научные, лечебно-диагностические, методологические и организационные аспекты которой носят междисциплинарный характер [4, 6, 8].

Установлено, что в патогенезе ДДМЖ имеют значение клиничко-анамнестические факторы (низкая частота родов и первой беременности, закончившейся родами; высокая частота гиперпластических заболеваний матки), изменения гормональной функции. При этом нарушения гормональной функции яичников наблюдаются у двух третей больных ДДМЖ во всех возрастных группах. Доказано, что у женщин с ДДМЖ повышены концентрация эстрадиола в крови и величина соотношения эстрадиол/прогестерон, снижено содержание прогестерона [1, 7, 9].

В различных литературных источниках имеются разноречивые данные о гемодинамических характеристиках сосудов паренхимы МЖ. Данные об эхографических различиях между физиологическим состоянием и патологическими изменениями в МЖ крайне неоднозначны, а оценка кровоснабжения МЖ производилась в основном в работах, посвященных описанию злокачественных новообразований (Солнцева И.А., 2002; Озерова О.Е., 2004; Cura J.L., 2005).

Целью исследования явилось изучение ультразвуковых и гемодинамических характеристик сосудов паренхимы МЖ у женщин разного возраста с различными формами ДДМЖ, а также влияния комбинированных оральных контрацептивов (КОК) (Линдинет-20) в пролонгированном режиме приема (непрерывно 63 дня, перерыв 7 дней, с последующим циклическим приемом) на эту патологию.

## Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи были обследованы 58 женщин в возрасте от 16 до 40 лет. Из них основную группу составили 38 пациенток с ДДМЖ, контрольную – 20 женщин без гинекологической патологии и заболеваний МЖ. Пациентки



обеих групп получали терапию и КОК, в частности Линдинет-20 в пролонгированном режиме.

Критериями исключения из исследования служили: подозрение или подтверждение злокачественного процесса в МЖ, узловые формы дисгормональной дисплазии, беременность, послеродовой период, лактация, использование в течение последних 6 мес гормональных средств.

Состояние МЖ оценивали на основании жалоб пациенток, клинического исследования (пальпации), цитологического исследования выделений из сосков; по показаниям проводили пункционную биопсию кист и узловых образований МЖ под контролем УЗИ.

Иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов на 5-7-й день менструального цикла (МЦ) определяли содержание в крови женщин фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, пролактина; на 20-23-й день – пролактина, прогестерона и эстрадиола.

Обследование также включало доплерографию МЖ с цветным доплеровским картированием (ЦДК) кровотока в артериях паренхимы. УЗИ МЖ проводили на ультразвуковом диагностическом аппарате Aloka SSD-3500 с использованием линейного датчика с частотой 7,5-10 МГц. С целью количественного анализа изображения МЖ осуществляли измерение толщины паренхимы – фиброгланулярной зоны (ФГЗ). Измерение проводили в области ее наибольшей выраженности, т.е. в верхнем наружном квадранте МЖ вдоль радиальной линии, разделяющей данный квадрант пополам – от наружного контура переднего до наружного контура заднего листка расщепленной фасции. После определения толщины ФГЗ в правой и левой МЖ вычисляли ее среднюю величину. Для выяснения степени циклических изменений данного показателя оценивали разницу между средней толщиной ФГЗ на 20-23-й и 5-7-й день МЦ. При выявлении очагового образования в МЖ измеряли его средний диаметр и величину соотношения между поперечным и передне-задним размерами.

В верхнем наружном квадранте МЖ с помощью ЦДК осуществляли регистрацию кривых скоростей кровотока (КСК) в артериях паренхимы. Оценку

КСК производили при помощи качественного анализа. Для этого использовали величины систолического диастолического отношения (СДО), индекса резистентности (ИР) и пульсационного индекса (ПИ). После определения величин качественных показателей в правой и левой МЖ вычисляли их средние величины. ПИ рассчитывали как отношение разницы максимальной систолической и конечной диастолической скоростей кровотока к средней скорости кровотока. ИР представляет собой отношение разницы максимальной систолической и конечной диастолической скорости к максимальной систолической скорости кровотока.

Клиническое исследование проводили до назначения КОК и через 3 и 6 мес на фоне их приема.

### Результаты исследования и их обсуждение

Средние значения толщины паренхимы МЖ у здоровых женщин в возрасте 36-40 лет ниже таковых в 18-25 лет (на 5-7-й день цикла в 1,4 раза, а на 20-23-й день – в 1,5 раза соответственно) (табл. 1).

Выявлена обратная взаимосвязь между степенью циклической трансформации паренхимы и возрастом пациенток контрольной группы ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,01$ ). Наибольшие ее изменения в течение МЦ наблюдались у женщин в возрасте 18-35 лет, а наименьшие – в 36-40 лет, что определяется различной зрелостью структурных компонентов фиброгланулярного комплекса (железистой ткани и ложевой стромы) и их чувствительностью к регулируемому влиянию гормонов.

Определена обратная взаимосвязь между толщиной паренхимы на 5-7-й ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,001$ ) и 20-23-й ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ) день МЦ и возрастом пациенток.

Толщина ФГЗ МЖ у пациенток с дисгормональной дисплазией превышала таковую у здоровых женщин в период всего МЦ. Так, в течение первой фазы МЦ у пациенток контрольной группы и у больных ДДМЖ она составляла  $11,01 \pm 0,57$  и  $17,12 \pm 0,13$  мм соответственно в 18-25 лет ( $p < 0,001$ ); в 26-30 лет –  $12,18 \pm 0,46$  и  $19,13 \pm 0,24$  мм ( $p < 0,001$ ); в 31-35 лет –  $11,11 \pm 0,45$  и  $18,31 \pm 0,17$  мм ( $p < 0,01$ ); 36-40 лет –  $10,32 \pm 0,51$  и  $16,27 \pm 0,24$  мм ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1. Толщина ФГЗ МЖ у женщин контрольной группы до приема КОК ( $M \pm m$ ; мм)

| Возраст, годы | ФГЗ на 5-7-й день МЦ | ФГЗ на 20-23-й день МЦ | $\Delta$ ФГЗ    |
|---------------|----------------------|------------------------|-----------------|
| 18-25         | $11,01 \pm 0,57$     | $12,19 \pm 0,4$        | $1,18 \pm 0,28$ |
| 26-30         | $12,18 \pm 0,46$     | $14,28 \pm 0,63$       | $2,10 \pm 0,31$ |
| 31-35         | $11,11 \pm 0,45$     | $12,18 \pm 0,6$        | $1,07 \pm 0,35$ |
| 36-40         | $10,32 \pm 0,51$     | $10,73 \pm 0,53$       | $0,41 \pm 0,12$ |

$\Delta$  ФГЗ – разница между толщиной ФГЗ на 20-23-й и 5-7-й день МЦ.

Таблица 2. Толщина ФГЗ МЖ у женщин с ДДМЖ до приема КОК на 5-7-й день МЦ ( $M \pm m$ ; мм)

| Исследуемый параметр | Вариант дисгормональной гиперплазии МЖ |              |              |              |
|----------------------|--|--------------|--------------|--------------|
|                      | смешанный                              | железистый   | кистозный    | фиброзный    |
| Толщина ФГЗ          | 19,04 ± 1,21                           | 23,12 ± 1,12 | 18,11 ± 2,13 | 16,19 ± 1,23 |

## Вариант дисгормональной гиперплазии МЖ



Рисунок. Средняя толщина ФГЗ МЖ у женщин основной и контрольной групп до приема КОК (на 5-7-й день МЦ)

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии достоверного эхографического признака дисгормональной гиперплазии МЖ – увеличении толщины паренхимы относительно возрастных норм (табл. 2, рис.).

Усиление кровоснабжения паренхимы МЖ, выявленное при доплерографии, приводило к увеличению ее толщины. С увеличением возраста женщин в норме происходило повышение сопротивления кровотоку в артериальных сосудах паренхимы МЖ, что связано с перестройкой органного кровообращения, редуцированием его капиллярной сети, возрастной инволюцией тканей МЖ, их жировой трансформацией. У лиц репродуктивного возраста контрольной группы на 5-7-й день МЦ качественные показатели кровотока в артериальных сосудах паренхимы превышали таковые на 20-23-й день. Полученные результаты доказывают наличие циклических изменений гемодинамических условий в паренхиме МЖ. Усиление кровоснабжения паренхимы во вторую фазу цикла может быть обусловлено влиянием овариальных гормонов и пролактина на тонус сосудов.

У пациенток с ДДМЖ всех возрастных подгрупп величины показателей сопротивления кровотоку (ПИ, ИР, СДО) в паренхиматозных артериях МЖ были ниже таковых в контрольной группе. При этом изменения величин гемодинамических показателей на протяжении МЦ выявлено не было.

После 6-месячного приема Линдинета не наблюдалось различия в толщине ФГЗ у лиц с ДДМЖ и в

контрольной группе. Значения СДО у пациенток, страдающих ДДМЖ, были сопоставимы с таковыми у женщин контрольной группы, в т.ч. в 18-25 лет: на 5-7-й день цикла –  $3,14 \pm 0,1$  и  $3,54 \pm 0,2$ , на 20-23-й день –  $3,21 \pm 0,2$  и  $3,17 \pm 0,1$ ; в 26-30 лет: на 5-7-й день –  $2,96 \pm 0,9$  и  $3,11 \pm 0,1$ , на 20-23-й день –  $2,78 \pm 0,1$  и  $3,09 \pm 0,2$ ; в 31-35 лет: на 5-7-й день –  $2,93 \pm 0,1$  и  $3,12 \pm 0,2$ , на 20-23-й день –  $2,94 \pm 0,2$  и  $3,17 \pm 0,1$  соответственно; в 36-40 лет: на 5-7-й день –  $2,99 \pm 0,1$  и  $3,12 \pm 0,2$ , на 20-23-й день –  $2,84 \pm 0,2$  и  $3,01 \pm 0,1$  соответственно; ( $p > 0,05$ ). Достоверные отличия не выявлены также для ИР и ПИ у пациенток всех возрастных категорий в обеих исследуемых группах, что указывает на стабилизацию гемодинамических процессов в паренхиме МЖ, в результате отсутствия ее циклических изменений на фоне приема Линдинета.

Через 6 мес у 76% пациенток основной группы на УЗИ МЖ выявлено уменьшение плотности железистого и фиброзного компонентов за счет сокращения участков гиперплазированной ткани. Также у 51,2% лиц произошло уменьшение количества и размеров кист. Дуктэктазии были выявлены только у 8% женщин.

Кроме того, наблюдалось уменьшение выраженности масталгии, проявлений предменструального синдрома, а также улучшение настроения у 82 и 87% пациенток по группам.

## Выводы

- У пациенток с фиброзно-кистозной болезнью выявлено увеличение толщины слоя железистой ткани паренхимы МЖ во всех возрастных группах по сравнению со здоровыми женщинами.
- С увеличением возраста у женщин в норме происходит повышение сопротивления кровотоку в артериальных сосудах паренхимы МЖ, что связано с перестройкой органного кровообращения, редуцированием его капиллярной сети, возрастной инволюцией тканей МЖ, их жировой трансформацией.
- При дисгормональной гиперплазии МЖ снижается сопротивление кровотоку в артериальных сосудах паренхимы МЖ по сравнению с таковым у лиц контрольной группы.
- Характер васкуляризации МЖ сопряжен с пролиферативной активностью эпителия, и наиболее интенсивное кровоснабжение тканей наблюдается при ДДМЖ на протяжении всего МЦ во всех возрастных группах.



- Прием Линдинета способствовал нормализации толщины ФГЗ МЖ у пациенток с ДДМЖ, исчезновению циклической трансформации паренхимы МЖ у пациенток контрольной и основной групп.
- Параметры сопротивления в артериальных сосудах паренхимы МЖ после приема КОК (Линдинет) в пролонгированном режиме у пациенток контрольной и основной групп статистически не различались, что указывает на стабилизацию гемодинамических процессов в паренхиме МЖ, в результате отсутствия ее циклических изменений на фоне приема Линдинета.

#### Литература

1. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочной железы у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993.
2. Габуния М.С. Репродуктивное здоровье женщин и состояние молочных желез: дис. ... д-ра мед. наук. 2001.
3. Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з

акушерської та гінекологічної допомоги». — К., 2004. — С. 160-169.

4. Успенский Д.А., Ласачка С.А. К вопросу о тактике ведения пациенток с кистами молочных желез в поздний репродуктивный и перименопаузальный период // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 298. — С. 51-54.
5. Успенский Д.А., Сухина Н.А. Уточняющая диагностика узловых образований молочных желез на современном уровне // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 298. — С. 21-23.
6. Прилепская В.Н., Швецова О.Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии. // Гинекология. — 2000. — Т. 2, № 6. — С. 201-204.
7. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа // Гинекология. — 2000. — Т. 2, № 5. — С. 133-136.
8. Тарасова М.А. Гормональная контрацепция «за» и «против» // Научный медицинский журн. — 2000. — № 2. — С. 3-5.
9. Филиппов О.С. Доброкачественные заболевания молочных желез. — М.: Медпресс-информ. — 2008.
10. Чигин А.А. Контрацепция при диффузных доброкачественных заболеваниях молочных желез // Маммология. — 1997. — № 1. — С. 3-8.

## ДАЙДЖЕСТ

### Риск неблагоприятного исхода беременности у женщин с избыточной массой тела и ожирением

Распространенность ожирения среди женщин Австралии в настоящее время приобретает статус проблемы и играет негативную роль в акушерской практике.

Цель исследования состояла в оценке распространенности увеличенной массы тела и ожирения среди беременных, влияния этого патологического состояния на течение второй половины беременности, непосредственно на женщину в период родов, а также в определении последствий для новорожденного.

**Методы исследования.** Были подвергнуты анализу данные о первородящих женщинах с одноплодной беременностью. Им назначали добавки с антиоксидантами (витаминами С и Е) для предотвращения развития преэклампсии (Australian Collaborative Trial of Supplements, ACTS). Все участницы были разделены на три группы в соответствии с индексом массы тела (ИМТ). К 1-й группе относились пациентки с нормальным ИМТ (18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>); к 2-й — с избыточным весом (ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>); к 3-й — с ожирением (ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>). Акушерский и перинатальный исходы сравнивали при помощи одномерных и мультимерных анализов.

**Результаты.** Из вошедших в исследование женщин (1661), 43% страдали избыточной массой тела. Пациентки с ожирением имели риск развития преэклампсии (относительный риск [ОР] 2,99; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,88-4,73;  $p < 0,0001$ ) и гестационного

диабета (ОР 2,10; 95% ДИ: 1,17-3,79;  $p = 0,01$ ) в сравнении с женщинами с нормальным ИМТ.

У лиц с повышенной массой тела и с ожирением вероятность необходимости индуцирования родов была выше и чаще имелись показания к проведению кесарева сечения в сравнении с женщинами с нормальным ИМТ. Индуцирование родов: ОР 1,33; 95% ДИ: 1,13-1,57;  $p = 0,001$  и ОР 1,78; 95% ДИ: 1,51-2,09;  $p < 0,0001$ . Кесарево сечение: ОР 1,42; 95% ДИ: 1,18-1,70;  $p = 0,0002$  и ОР 1,63; 95% ДИ: 1,34-1,99;  $p < 0,0001$ . Дети, родившиеся от женщин с ожирением, были более склонны к увеличению гестационного возраста (ОР 2,08; 95% ДИ: 1,47-2,93;  $p < 0,0001$ ) и макросомии (ОР 4,54; 95% ДИ: 2,01-10,24;  $p = 0,0003$ ) в сравнении с детьми, рожденными женщинами с нормальным ИМТ.

**Выводы.** В популяции наблюдается увеличение количества женщин с лишним весом и ожирением. У пациенток с лишним весом и с ожирением выше риск неблагоприятного исхода беременности, а также гораздо выше риск возникновения гестационного диабета, гипертензии, индуцированной беременностью, и преэклампсии. По отношению к таким пациенткам необходимо применение своевременного лечения, направленного на предупреждение развития вышеупомянутых осложнений беременности.

*Chaturica Athukorala, Alice R Rumbold et al.  
BMC Pregnancy and Childbirth, 2010,  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/56>*



# Венозные осложнения у беременных

**В.И. Медведь**, д.м.н., профессор, руководитель отделения внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины»

**В.А. Бенюк**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гинекологии № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

**С.Д. Коваль**, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины»

**В**енозные осложнения – термин не вполне привычный для практических врачей. Вместе с тем именно так в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (1992) [7] обозначена группа заболеваний у беременных женщин с общим шифром O22. К ним отнесены:

- варикозное расширение вен нижних конечностей (O22.0);
- варикозное расширение вен половых органов (O22.1);
- тромбофлебит поверхностных вен (O22.2);
- тромбоз глубоких вен (O22.3);
- геморрой (O22.4);
- тромбоз церебральных вен (O22.5).

Как видим, в этом перечне нет тромбоэмболии ствола или ветвей легочной артерии, являющихся, с нашей точки зрения, наиболее важными венозными осложнениями в акушерстве. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) остается до настоящего времени ведущей причиной материнских потерь в развитых странах [1, 5]. Составители МКБ-10, естественно, это знали, но они отнесли ТЭЛА, названную «акушерская эмболия свертками крови», к патологии не беременности, а послеродового периода, и ей был присвоен шифр O88.2. В значительной мере это оправданно, поскольку после родов ТЭЛА происходит много чаще, чем во время беременности. Считается, что в целом риск тромбоза глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА, ассоциируемый с беременностью, примерно в 5-10 раз выше, чем вне беременности, однако максимум этого риска приходится на послеродовой период, когда тромбоэмболии случаются в 4-5 раз чаще. Так, если распространенность ТГВ при беременности составляет 3:1000, то после родов – 12-15:1000 [1]. По обобщенным данным мировой литературы, приведенным А.Д. Макацария и соавт. [5], частота тромбоэмболических осложнений в акушерстве составляет 3-5 на 1000 родов. Однако все это не значит, что ТЭЛА или тромбоз ее ветвей не может развиваться во время беременности. К сожалению, такое случается и нередко приводит к фатальному исходу.

Согласно данным официальной статистики Минздрава, в Украине распространенность всех форм венозных осложнений у беременных в течение последних 10 лет составляет 27,0-28,5:1000, в 2009 г. – 28,1 [10].

В настоящей статье мы остановимся на наиболее частых и клинически значимых вариантах венозных осложнений в акушерстве – варикозном расширении вен и ТГВ/ТЭЛА.

**Варикозная болезнь нижних конечностей**, с одной стороны, относится к числу «преимущественно женских» патологий, для возникновения которых беременность является существенным фактором риска. С другой стороны, на течение варикозной болезни нижних конечностей оказывают негативное влияние физиологические изменения, присущие сугубо беременности [1, 11, 14].

Прогрессированию варикоза и его клинических проявлений при беременности способствуют:

- снижение тонуса венозной стенки, обусловленная гиперпрогестеронемией;
- повышение гидростатического давления в венах нижних конечностей в 2-3 раза в связи с гиперводемией и механическим препятствием венозному оттоку (компрессия маткой нижней полой вены, повышение внутрибрюшного давления);
- замедление кровотока в венах нижней половины туловища;
- повышение капиллярной проницаемости, обусловленное повышением концентрации эстрогенов в крови;
- физиологическая гиперкоагуляция, свойственная второй половине беременности;
- существенная прибавка массы тела в течение короткого периода времени.

Недолго отвлекаясь от основной темы статьи, при этом понимая, что читателей этого журнала профессионально интересует здоровье женщины в широком смысле, хотели бы обратить внимание на относительно новую проблему гормонально-зависимой флебопатии. Как теперь известно, и эстрогены, и прогестерон оказывают многообразное влияние на венозную стенку, которое в условиях избытка гормонов может обуславливать патологические проявления. Если объяснить очень коротко, то эстрогены способствуют гипертрофии средней и внутренней оболочек вены, десквамации эндотелия и повышают проницаемость базальной мембраны; прогестерон вызывает релаксацию миоцитов (т.е. понижает тонус сосудистой стенки), приводит к открытию артерио-венозных шунтов, к повышению давления в подкожных и внутрикожных венах и даже к возникновению рефлюкса в суральных венах, способствует деградации коллагеновых и эластических волокон стенки вен [2].

Современная международная классификация хронических заболеваний вен нижних конечностей (1994), принятая сосудистыми хирургами, основана на учете клинических (clinical) признаков, этиологических



(etiological) и анатомических (anatomical) особенностей, характера патофизиологических (pathophysiological) расстройств и по первым буквам основных составляющих названа СЕАР. Клинический раздел СЕАР выделяет следующие стадии заболевания:

- 0 – отсутствие симптомов болезни вен при осмотре и пальпации;
- 1 – телеангиэктазии или ретикулярные вены;
- 2 – варикозно расширенные вены;
- 3 – отек;
- 4 – кожные изменения (пигментация, венозная экзема, липодерматосклероз);
- 5 – вышеуказанные кожные изменения и зажившая язва;
- 6 – вышеуказанные кожные изменения и активная язва;

По этиологии выделяют врожденную патологию (Ес), первичное (идиопатическое) заболевание с неизвестной причиной (Ер) и вторичное – с известной причиной (Еs).

Венозная патология нижних конечностей может затрагивать поверхностные (As), глубокие (Ad) и перфорантные (Ap) вены.

И наконец, патофизиологически заболевание может протекать с рефлюксом (Pr) и обструкцией (Po).

Из всех этих элементов складывается полный диагноз, например: варикозная болезнь C5ErAsPr.

С нашей точки зрения, для врачей других специальностей, не являющихся сосудистыми хирургами, такая классификация весьма сложна. Вместе с тем полностью отказаться от классификации варикозной болезни в акушерской практике нельзя хотя бы потому, что от стадии болезни зависят характер и объем терапии.

Предлагаем в акушерской практике использовать более доступную и простую классификацию варикозной болезни нижних конечностей по степени хронической венозной недостаточности (табл. 1), принятую XXI съездом хирургов Украины (2005). При внимательном рассмотрении оказывается, что она фактически отвечает требованиям клинической части классификации СЕАР.

**Таблица 1. Классификация хронической венозной недостаточности [13]**

| Степень | Основные клинические симптомы  |
|---------|--|
| 0       | Отсутствуют или есть телеангиэктазии                                 |
| 1       | Синдром «тяжелых ног», преходящий отек                               |
| 2       | Стойкий отек, гипо- или гиперпигментация, липодерматосклероз, экзема |
| 3       | Венозная трофическая язва  |

Поскольку варикозная болезнь во время беременности имеет явную склонность к прогрессированию, ее следует лечить. Целью лечения является улучшение (или, по крайней мере, предотвращение дальнейшего ухудшения) флебодинамики, что достигается компрессионной терапией и назначением венотоников. Помимо этих основных компонентов лечения, могут потребоваться медикаментозные средства для улучше-

ния реологических свойств крови и микроциркуляции, а также, при наличии флебита, для ликвидации воспалительного процесса.

Компрессионная терапия с использованием специальных современных изделий из эластического трикотажа обладает целым комплексом лечебных эффектов. По мнению А.В. Покровского и С.В. Сапелкина [9], их можно разделить на макро- и микроциркуляторные. Макроциркуляторные эффекты компрессионной терапии таковы: уменьшение калибра поверхностных и глубоких вен, понижение интенсивности патологического рефлюкса (на 40%), уменьшение нагрузки на клапанный аппарат вен, повышение скорости венозного оттока, усиление фибринолитической активности крови, улучшение лимфатического транспорта. На уровне микроциркуляторного русла компрессионная терапия приводит к уменьшению выраженности эктазии капилляров и венул, понижению проницаемости базальной мембраны, уменьшению интерстициального отека, улучшению физико-химических показателей интерстиция, снижению внутрилимфатического давления и вязкости крови.

Предназначенные для компрессионной терапии изделия эластического трикотажа (гольфы, чулки, колготы, специальные колготы для беременных с регулируемым поясом) создают определенное давление на поверхность нижних конечностей снаружи, причем максимум этого давления приходится на лодыжечную область и постепенно снижается по направлению к паховой складке. В зависимости от создаваемого максимального давления компрессионная терапия подразделяется на четыре класса: I – 15-21 мм рт. ст., II – 23-32 мм рт. ст., III – 34-46 мм рт. ст., IV – > 49 мм рт. ст.

Чулки или колготы I класса компрессии можно применять с профилактической целью у здоровых беременных, имеющих факторы риска варикозной болезни (отягощенная наследственность по материнской линии; избыточная масса тела или ожирение; профессия, связанная с длительным пребыванием на ногах). С лечебной целью компрессионный трикотаж применяют в зависимости от степени хронической венозной недостаточности: при 0-й и 1-й степени – I класс, 2-й степени – II или III класс, 3-й степени (только при зажившей язве) – III класс.

Компрессионную терапию проводят в постоянном режиме. Она незаменима также при вагинальных родах и во время кесарева сечения для профилактики ТЭЛА.

Следует напомнить, что эластический трикотаж – это изделия сугубо индивидуального пользования, которые подбирают только после определения соответствующих антропометрических параметров. Приобрести, например, эластические чулки, назвав лишь класс компрессии или даже размер ноги, нельзя. Индивидуальный подбор должен проводиться специалистом, и лучше, если это будет происходить в специализированном салоне.

Основой **медикаментозной терапии** варикозной болезни нижних конечностей и хронической венозной недостаточности у беременных являются венотоники. Это достаточно многочисленная группа лекарственных



средств, в которую входят представители флавоноидов (экстракт иглицы колючей, диосмин), сапонинов (эсцин), алколоидов спорыньи (дигидроэрготамин, дигидроэргокристин, дигидроэргокриптин), рутозидов (троксерутин), а также синтетические препараты (кальция добезилат, гентаминол, трибенозид).

Венотоники, повышая тонус гладкомышечных клеток стенки вен, улучшают венозный отток, а также лимфатический дренаж и уменьшают проницаемость базальной мембраны. Клинически это проявляется уменьшением боли, парестезий, ночных судорог в ногах и отека. Большинство венотоников также эффективно при геморрое.

Наиболее апробированным и официально рекомендуемым у беременных является экстракт иглицы колючей в сочетании с гесперидином и аскорбиновой кислотой. Экстракт иглицы является истинным венотоником, т.к. сам стимулирует  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы миоцитов венозной стенки (прямо венотоническое действие) и усиливает высвобождение норадреналина из пресинаптических нервных окончаний (опосредованное венотоническое действие). Очень важно, что применение комбинации экстракта иглицы с гесперидином (капилляропротектор) и аскорбиновой кислотой (антиоксидант) в большом многоцентровом проспективном исследовании у беременных свидетельствует не только о ее высокой клинической эффективности при минимальном числе побочных эффектов, но и о безопасности для плода [15].

Помимо венотоников, при варикозной болезни и хронической венозной недостаточности иногда назначают антиагреганты и местно-гепарин. Применение системных антикоагулянтов при отсутствии данных, свидетельствующих о наличии флеботромбоза или тромбоза, не рекомендуется.

**Венозные тромботические и тромбоэмболические осложнения**, как уже говорилось, учащаются при беременности и после родов и являются жизнеугрожающими. Беременность способствует тромбообразованию за счет гиперэстрогемии, повышения активности ряда факторов свертывания (VII, VIII, IX, X, XII) и концентрации фибриногена, протромбина, снижения антипротромбина III и фибринолитической активности крови, поступления в кровь тканевого тромбопластина (после отделения плаценты).

Важно помнить, что многие экстрагенитальные заболевания, а также медицинские вмешательства являются **факторами риска** венозных тромбозов и тромбоэмболий [3, 5, 14].

#### *Экстрагенитальные заболевания*

- Варикозная болезнь, флебит
- Ожирение
- Артериальная гипертензия
- Митральный стеноз
- Фибрилляция предсердий
- Застойная сердечная недостаточность
- Сахарный диабет
- Нефротический синдром
- Острые и хронические заболевания легких
- Системная красная волчанка и другие системные заболевания соединительной ткани

- Злокачественные новообразования
- Тромбофилии
- Тромбоцитоз
- Полициемия

#### *Медицинские вмешательства*

- Постельный режим (иммобилизация) более 3 дней
- Общий наркоз
- Хирургические операции, особенно длительные
- Назначение эстрогенов
- Цитостатическая терапия
- Нерациональная инфузионная терапия
- Лечение препаратами, повышающими коагуляционный потенциал крови
- Антикоагулянтная терапия (рикошетные тромбозы после отмены)

#### *Другие факторы*

- Дегидратация
- Травмы
- Табакокурение
- Чрезмерное употребление поваренной соли и жиров
- Недостаточное потребление калия и витаминов
- Генерализованная инфекция

#### *Дополнительные факторы риска в акушерстве*

- Возраст старше 35 лет
- Настоящая беременность > IV
- Кесарево сечение
- Хирургические процедуры в родах или в послеродовом периоде
- Послеродовое кровотечение
- Гемотрансфузия
- Тромбоцитоз после кесарева сечения
- Послеродовая супрессия лактации

Прежде чем перейти к вопросам предупреждения ТГВ/ТЭЛА, наиболее важным в этой статье для практических врачей, следует указать, что сегодня в нашей стране они регламентированы Приказом МЗ Украины от 15.06.2007 г. № 329 «Об утверждении клинического протокола по профилактике тромботических осложнений в хирургии, ортопедии и травматологии, акушерстве и гинекологии». Это нормативный акт самого высокого ведомственного уровня, т.е. руководство к действию для врачей. В текущем 2010 г. появился другой важный документ на ту же тему – Национальный междисциплинарный консенсус «Тромбозы глубоких вен нижних конечностей и таза. Профилактика и лечение» [12]. В разработке этого консенсуса принимали участие многие врачебные ассоциации, в т.ч. Ассоциация акушеров-гинекологов Украины. К сожалению, приказ Минздрава и Национальный консенсус, мягко говоря, не во всем совпадают. И хотя консенсус основан на новых доказательных данных и на три года «моложе», думается, врачи пока должны руководствоваться действующим приказом. Если инициаторы создания нового документа добьются придания ему силы нормативного акта Минздрава с одновременной отменой приказа, ситуация изменится. Но до этого момента рекомендуем коллегам соблюдать требования приказа.

Итак, согласно действующему приказу, среди беременных выделяют четыре **группы с различным риском** возникновения ТЭЛА. К группе низкого риска относят женщин, имеющих менее трех факторов риска; среднего –



тех, у кого выявлено три фактора риска и более или в анамнезе была ТЭЛА в сочетании с биологическими факторами риска (тромбофилии), или проводится экстренное кесарево сечение; высокого риска – пациентки с ТЭЛА неустановленной этиологии в анамнезе, или с ТЭЛА во время предыдущей беременности либо развившейся в связи с приемом эстрогенов; очень высокого риска – несколько случаев ТЭЛА в анамнезе или постоянная антикоагулянтная профилактика до беременности в связи с эпизодами ТЭЛА, вызванными тромбофилией.

Пациенткам каждой группы риска следует проводить соответствующую профилактику (табл. 2).

Не станем критиковать критерии определения категорий риска и предлагаемую профилактику. Как уже отмечалось выше, считаем, что утвержденные Минздравом нормативные документы нужно не обсуждать, а выполнять. Вместе с тем вынужден признать, что в данном случае придерживаться этого протокола не очень просто хотя бы потому, что описанные категории риска аморфны, а режимы профилактики, предлагаемые для пациентов разных категорий риска, очень мало отличаются друг от друга. Однако будем считать, что весь этот абзац – на полях статьи, а не в пределах основного текста.

Профилактические дозы зарегистрированных в Украине гепаринов приведены в таблице 3.

При длительном профилактическом введении нефракционированного гепарина (НФГ) необходимо контролировать активированное частичное тромбопластиновое время и число тромбоцитов в периферической крови, при введении низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в средних дозах контроль не требуется, в высоких – контролируют число тромбоцитов.

Все зарегистрированные в Украине НМГ эффективны и разрешены к применению в период беременности и лактации. Однако они отличаются по фармакокинетическим характеристикам, а также имеют некоторые особенности лечебного и профилактического применения (табл. 4).

В протоколе, который мы цитируем, оговорено и время начала профилактического введения гепаринов. При среднем уровне риска, как видно из таблицы 2, рекомендуется начинать введение НМГ после вагинальных родов или кесарева сечения (хотя это противоречит инструкциям по медицинскому применению дальтепарина, надропарина и эноксапарина); при высоком – начинать до родоразрешения и продолжать в послеродовом периоде; при очень высоком – обычно имеется в виду, что больная длительно во время беременности, возможно даже с I триместра, должна получать антикоагулянтную терапию.

Помимо антикоагулянтов, эффективным способом профилактики ТЭЛА является установка кава-фильтра. В большой мере – это вторичная профилактика в тех случаях, когда во время беременности уже произошла тяжелая, но нефатальная ТЭЛА, или когда определенно имеется ТГВ, что с высокой вероятностью угрожает ТЭЛА. В протоколе также говорится о кава-фильтре, однако в основном негативно. Ввиду большого количества серьезных осложнений сосудистые хирурги не просто охладели к этому методу, а разочаровались в нем. Сегодня их крайне трудно убедить установить даже временный кава-фильтр, который обезопасил бы беременную от ТЭЛА на некоторый срок, например до окончания

Таблица 2. Профилактика ТЭЛА в акушерстве [8]

| Риск          | Профилактические мероприятия                                     |   |
|---------------|--|---|
|               | во время беременности  | после родов и кесарева сечения  |
| Низкий        | Не применять антикоагулянты                                      | Рутинно не применять антикоагулянты; механические методы профилактики (ММП)*  |
| Средний       | Рутинно не применять антикоагулянты; ММП                         | Большие профилактические дозы НМГ; средние дозы НМГ при кесаревом сечении без дополнительных факторов риска; применять в течение 6-8 нед после родов; ММП |
| Высокий       | Большие профилактические дозы НМГ; ММП                           | Большие профилактические дозы НМГ в течение 6-8 нед после родов   |
| Очень высокий | В I триместре лечебные дозы НФГ, во II и III триместрах НМГ, ММП | После антикоагулянтов – непрямые антикоагулянты в течение 3 мес; ММП  |

\* Под механическими методами профилактики ТЭЛА имеются в виду эластическая компрессия нижних конечностей и физическая активность, в частности ранняя активизация после вагинальных родов и особенно после кесарева сечения

Таблица 3. Профилактические дозы различных гепаринов

| Препарат    | Профилактические дозы |  |
|-------------|-----------------------|--|
|             | средние               | высокие                                |
| НФГ         | 5 тыс. ЕД 2 раза      | 5 тыс. ЕД 3 раза                       |
| Бемипарин   | 2,5 тыс. ЕД 1 раз     | 3,5 тыс. ЕД 1 раз                      |
| Дальтепарин | 2,5 тыс. ЕД 1 раз     | 2,5 тыс. ЕД 2 раза или 5 тыс. ЕД 1 раз |
| Надропарин  | 0,3 мл 1 раз          | 0,4 мл 1 раз                           |
| Эноксапарин | 20 мг 1 раз           | 20 мг 2 раза или 40 мг 1 раз           |



Таблица 4. Фармакокинетические характеристики низкомолекулярных гепаринов

| Показатель   | Бемипарин      | Дальтепарин | Надропарин  | Эноксапарин |
|--|----------------|-------------|-------------|-------------|
| Соотношение анти Ха/анти IIa активности                            | 8              | 1,9-3,2     | 2,5-4,0     | 3,3-5,3     |
| Молекулярная масса (Да)  | 3600           | 6000        | 4300        | 4500        |
| Биодоступность (%)   | 96             | 87          | 98          | около 100   |
| Период полувыведения при подкожном введении (ч)                    | 5-6            | 3-5         | 3,5         | 4,3         |
| Кратность введения (в сутки):                                      |                |             |             |             |
| - профилактика   | 1              | 1           | 1           | 1           |
| - лечение  | 1              | 2           | 2           | 2           |
| Начало профилактического введения при хирургических вмешательствах | после операции | до операции | до операции | до операции |

беременности или на время родов и послеродовой период. И все-таки протокол предусматривает ряд клинических ситуаций, когда кава-фильтр устанавливать нужно.

Показания к профилактической установке кава-фильтра:

- доказанный проксимальный тромбоз глубоких вен;
- наличие абсолютных противопоказаний к назначению антикоагулянтов;
- запланированная через короткий период времени длительная операция с высоким риском массивного кровотечения.

Как видим, любое из этих показаний может встретиться в акушерстве.

Проводить профилактику ТГВ/ТЭЛА необходимо, потому что она способна снизить частоту этих грозных осложнений в 5 раз, а летальность от них уменьшить в 15 раз.

Важно также подчеркнуть, что в тех случаях, когда во время беременности развились венозные тромботические осложнения – ТГВ/ТЭЛА, более безопасным способом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути. Проведение кесарева сечения опасно и может способствовать рецидиву венозных осложнений.

#### Литература

1. Акушерство. Справочник Калифорнийского университета / под ред. К. Нисквандера, А. Эванса; пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 704 с.
2. Болачев В.Ю. Гормоноиндуцированная флебопатия. Новая проблема современной флебологии //Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – № 3. – С. 14-17.

3. Диагностика венозной тромбоземболии: клинические практические рекомендации Американского колледжа практических врачей и Американской академии семейных врачей // Серце і судини. – 2008. – № 1. – С. 23-26; – № 2. – С. 24-28.

4. Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей, ч. I // Серце і судини. – 2010. – № 2. – С. 14-21.

5. Макария А.Д., Бицадзе В.О., Акимшина С.В. Тромбозы и тромбоземболии в акушерско-гинекологической клинике. – М.: МИА, 2007. – 1064 с.

6. Медведь В.І., Данилків О.О. Нові можливості профілактики та лікування тромботичних венозних ускладнень в акушерстві //Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2009. – № 1. – С. 48-52.

7. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр; пер. с англ. Том 1, ч. II. – Женева: ВОЗ, 1995.

8. Наказ МОЗ України від 15.06.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології».

9. Покровский А.В., Сапелкин С.В. Компрессионная терапия и объединенная Европа: новые стандарты в новых реалиях.

10. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2009 рік / Гол. ред. З.М.Митник. – К: МОЗ України, 2010. – 211 с.

11. Сенчук А.Я., Венцковский Б.М. Тромбоземболические осложнения в акушерстве и гинекологии. – К.: МАККОМ, 2003. – 359 с.

12. Тромбозы глубоких вен нижних конечностей и таза [Национальный междисциплинарный консенсус] // Клінічна флебологія. – 2010. – Т3, №1. – С. 41-66.

13. Український консенсус з лікування пацієнтів з варикозною хворобою нижніх кінцівок /Асоціація судинних хірургів України, Асоціація кардіологів, судинних та серцевих хірургів м. Києва. – К., 2005. – 19 с.

14. Флебология / под. ред. В.С.Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.

15. Baudeti H. Therapeutic test with Ruscus extract in pregnant woman / Ed. by P.M.Vanhoutte J. – Paris: Libbey Eurotext, 1991. – P. 63-71.

16. Gardon-Mollard C., Ramelet A.-A. Compression Therapy. – Paris: Masson, 1999. – 234 p.



## Перечень вопросов

Для самоподготовки и самооценки знаний врачей-курсантов к клинической лекции «Венозные осложнения у беременных»

1. Что вы понимаете под термином «хроническая венозная недостаточность»?
2. Какие стадии варикозной болезни вен вы знаете?
3. Является ли варикозное расширение вен стенки матки спутником дисплазии соединительной ткани организма женщины?
4. Какие группы лекарственных препаратов предпочтительнее назначать пациенткам с ХВН при беременности и вне ее?
5. Какие методы немедикаментозного воздействия при лечении ХВН вы знаете?
6. Каковы пути профилактики тромбоземболических осложнений при ХВН в акушерстве и гинекологии?



# Использование препарата Венитан в гинекологической практике

Н.Л. Шаповал, В.Г. Сюсюка, А.Д. Цурканенко,  
В.В. Раменская, К.Ю. Нерянов, О.С. Траилина  
Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины  
Запорожского государственного медицинского университета

**О**перативное вмешательство в лечении пациенток с акушерско-гинекологической патологией является одним из весьма сложных этапов. Не вызывает сомнения тот факт, что для благоприятного исхода операции необходимо не только ее безупречное выполнение, качественный шовный материал, но и соответствующая предоперационная подготовка, скорректированная с учетом сопутствующей патологии. Кроме того, немаловажным является грамотное ведение послеоперационного периода, основная задача которого – способствовать процессам регенерации и адаптации, происходящим в организме больного, а также предупреждать, своевременно выявлять и устранять возникающие осложнения.

На сегодняшний день профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в оперативной гинекологии остается весьма актуальной проблемой. Общая частота ТЭО после гинекологических операций достигает 20% и сопоставима с аналогичными показателями после хирургических операций [7]. Риск развития ТЭО повышается с возрастом, при ожирении и варикозной болезни, при наличии ТЭО в анамнезе, при тромбофилических состояниях. Немаловажную роль играет и объем оперативного вмешательства. Острый тромбоз вен является одним из самых распространенных острых сосудистых заболеваний и, как правило, осложняет течение варикозной болезни в 30-65% случаев [3, 4]. Обычно варикотромбоз вен рассматривают как относительно безопасное состояние, однако именно он обуславливает развитие тромбоза глубоких вен (ТГВ) у 10-25% пациентов [8, 10, 11]. У 85% лиц ТГВ – основная причина тромбоза легочной артерии [10].

Не менее серьезным осложнением послеоперационного периода являются нарушения процессов раневого заживления, связанные с местными причинами – особенностями регионарного кровотока, ишемией, травмой тканей, нарушением иннервации и инфекцией [1].

Результаты проведенных исследований, посвященных изучению эффективности применения препарата Венитан, свидетельствуют о его положительной роли в комплексном лечении варикозной болезни и ее осложнений за счет нормализации циркуляции крови в венозном русле. Также имеются работы по применению препарата Венитан в лечении спортив-

ных травм. Использование данного лекарственного средства способствует быстрому уменьшению отека и боли, снижению напряжения в травмированных тканях [2, 5].

Венитан – ангиопротектор растительного происхождения для наружного применения. Основным действующим веществом препарата является эсцин (β-эсцин), который содержится в семенах конского каштана (*Aesculus hippocastanum* L., semen) и представляет собой смесь тритерпеновых сапонинов. Эсцин уменьшает проницаемость капиллярной стенки, обладает капилляропротективным действием, оказывает противовоспалительный эффект. Результатом его действия является повышение тонуса венозной стенки, устранение венозного застоя и, как следствие, предупреждение и уменьшение развития местных отеков. При снижении транскапиллярной фильтрации задерживается выход жидкой части крови через стенку капилляра, за счет чего уменьшается отек тканей. При этом становятся менее выраженными такие клинические проявления хронической венозной недостаточности, как ощущение тяжести, усталости, напряжения, боли и зуда в нижних конечностях. Показаниями для назначения препарата являются: нарушение периферического кровообращения, варикозное расширение вен, венозная недостаточность, ощущение тяжести в ногах при беременности или при длительном стоянии. Венитан целесообразно использовать для уменьшения отека мягких тканей и ускорения рассасывания посттравматических и постинъекционных гематом.

Цель исследования состояла в оценке эффективности применения препарата Венитан в комплексной профилактике осложнений послеоперационного периода у пациенток гинекологического профиля.

## Материалы и методы исследования

Исследование выполняли на базе гинекологической клиники родильного дома № 5 г. Запорожья с участием 45 женщин в возрасте 30-59 лет, госпитализированных в гинекологическое отделение для оперативного лечения по поводу симптомных лейомиом матки. Всем пациенткам проводили амбулаторное клинико-лабораторное обследование в соответствии с Приказом МЗ Украины от 29.12.2003 г. № 620. Профилактика ТЭО, согласно Приказу МЗ Украины от 15.06.2007 г. № 329, включала эластическую компрессию нижних конечностей до операции и в послеоперационном периоде, назначение низкомолекулярных гепаринов,

# венітан форте

гель

1г гелю містить 10 мг бета-есцину, 100 МО гепарину натрію.  
Допоміжні речовини: декспантенол, алантоїн.



НАТУРАЛЬНИЙ БАГАТОКОМПОНЕНТНИЙ ГЕЛЬ ШВИДКОЇ ДІЇ

**ЕФЕКТИВНА МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕН  
ТА ТРАВМАТИЧНИХ УШКОДЖЕНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН**



- РЕГУЛЮЄ ПРОНИКНІСТЬ СТІНОК КАПІЛЯРІВ
- ЗАПОБИГАЄ УТВОРЕННЮ ТРОМБІВ
- МАЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ ТА АНТИЕКСУДАТИВНУ ДІЮ

 **SANDOZ**

Венітан Форте Р/л UA/9314/01/01 МОЗ України від 02.02.2009 № 51. Виробник: Лек фармацевтична компанія у складі Сандоз.  
Склад: 1 г гелю містить бета-есцину 10 мг і гепарину натрію 100 МО. Реклама. Лікарський засіб. Представництво Сандоз в Україні:  
вул. Польова, 24-д, Київ, 03 056, тел.: 495-29-41. Перед застосуванням препарату проконсультуйтеся з лікарем.  
Деталі, щодо застосування та загальні застереження дивіться в інструкції. Зберігати в недоступному для дітей місці.



раннюю активизацию пациенток. Важно отметить, что всем женщинам во время подготовки к операции по показаниям проводили доплерометрическое исследование сосудов нижних конечностей и консультацию флеболога.

В послеоперационном периоде в состав комплексной терапии был включен Венитан крем, который наносили тонким слоем на кожу 2 раза в сутки с последующей эластической компрессией нижних конечностей. Лечение проходило в стационаре и после выписки, всего в течение 10-14 дней. Результаты терапии оценивали в динамике по субъективным и объективным симптомам, а также по показателям сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза.

### Результаты исследования и их обсуждение

Учитывая факторы риска, обусловленные соматическим статусом и объемом оперативного вмешательства [6, 8], всех участниц исследования отнесли к группе высокого риска ТЭО. Среди экстрагенитальной патологии лидирующее место занимали: варикозная болезнь вен нижних конечностей (86,7%), гипертоническая болезнь I-II степени (26,7%), вегето-сосудистая дистония (15,5%), ожирение II-III степени (8,9%), пролапс митрального клапана (8,9%). Все операции были проведены в плановом порядке. Абдоминальную гистерэктомию производили в связи с симптомной лейомиомой, часто в сочетании с патологией эндометрия и/или яичников. Анестезиологическое пособие, инфузионно-трансфузионную терапию в послеоперационном периоде проводили по общепринятой методике; антибактериальную терапию – цефалоспорины II поколения, в ряде случаев (при отягощенном хирургическом анамнезе) – препаратами фторхинолонового ряда. Объем кровопотери в среднем составил  $450 \pm 80$  мл. Интра- и послеоперационных осложнений отмечено не было.

Всем женщинам наносили крем Венитан на нижние конечности 2 раза в день, начиная с первых суток послеоперационного периода. Уже к третьим суткам они отмечали уменьшение отечности, ощущения тяжести в конечностях, напряженности, усталости при ходьбе. При исследовании системы гемостаза наблюдался повышенный уровень фибрина и фибриногена как до, так и после операции (на 1-е и 3-ьи сутки), однако достоверной разницы нами не было установлено. Случаев ТЭО не зарегистрировано.

### Выводы

- Проведенное исследование позволило выявить положительное действие крема Венитан при использовании его в оперативной гинекологии у пациенток с варикозной болезнью вен нижних конечностей, оперированных по поводу симптомных лейомиом матки. Эффект от применения препарата проявлялся в виде уменьшения отечности, ощущения тяжести в ногах, усталости и боли в нижних конечностях при ходьбе.

- На фоне применения данного препарата нами не отмечено наличие гематом и каких-либо кожных реакций.
- Крем Венитан отличается удобством при использовании, поскольку быстро впитывается (при достаточном увлажнении кожи) и не оставляет жирных пятен.

### Литература

1. Абаев Ю.К. Патология раневого заживления / Ю.К. Абаев // Медицинские новости. – 2003. – № 11. – С. 21-27.
2. Венцківська І.Б. Застосування гелю Венітан Форте у лікуванні та профілактиці варикозної хвороби вен нижніх кінцівок у вагітних та породіль / І.Б. Венцківська, Л.А. Жабіцька, К.О. Венцківський // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 2. – С. 64-65.
3. Бебуришвили А.Г. Острый тромбоз вены в бассейне большой подкожной вены / А.Г. Бебуришвили, А.В. Шаталов А.А. Шаталов // Хирургия. – 2004. – № 4. – С. 4-8.
4. Мишалов В.Г. Тромбоз вен нижних конечностей. Лечение и профилактика / В.Г. Мишалов, А.И. Осадчий, В.М. Селюк // Хірургія України. – 2002. – № 2. – С. 92-94.
5. Никульников П.И. Комплексное лечение больных при остром варикотромбозе с использованием препарата Венитан Форте / П.И. Никульников, А.О. Данилец // Практическая ангиология. – 2008. – № 2. – С. 62-63.
6. Профилактика послеоперационных венозных тромбозов: материалы консенсуса Ассоциации флебологов России. – М., 2000. – 20 с.
7. Тромбозы в акушерско-гинекологической практике / В.Ф. Беженарь, Ю.В. Цвелев, А.И. Левшанков [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. LIII, № 1. – С. 55-72.
8. Флебология: руководство для врачей / [Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др.]; под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
9. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous nadroparin calcium regimen in the treatment of deep vein thrombosis: Fraxodi Group / V.A. Charbonnier, J.N. Fiessinger, J.J. Sixma [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 148. – P. 263-266.
10. Surgical management of ascending saphenous thrombophlebitis / A.P. Murgia, C. Cisno, G.C. Pansini [et al.] // Intern. Angiol. – Turin, 1999. – Vol.18, № 4. – P. 343-348.
11. Thacker S.B. Efficacy and safety of intrapartum electronic fetal monitoring: an update / S.B. Thacker, D.F. Stroup, H.B. Peterson // Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 86. – P. 613-620.



# Современные подходы к лечению первичной дисменореи\*

В.А. Лебедев, П.В. Буданов, В.М. Пашков

Кафедра акушерства и гинекологии № 2 лечебного факультета  
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Дисменорея – один из самых распространенных симптомов гинекологических заболеваний, наиболее часто встречающийся у молодых женщин. Этим термином обозначают болезненные менструации. В современной литературе это патологическое состояние имеет различные наименования. В российских источниках представлен термин «альгоменорея», подразумевающий болезненность (algia-) месячных кровотечений, не имеющую органической причины [3, 5, 13]. В Международной классификации болезней болезненные менструации классифицированы термином «дисменорея», что может быть переведено как нарушенное (dys-) месячное (menor) кровотечение (rhoea). С современных нейрофизиологических позиций термин «дисменорея» более правомочен, так как им можно обозначить весь широкий спектр нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных проявлений болезненных менструаций.

По современным данным, частота дисменореи колеблется от 8 до 80%, при этом зачастую статистически учитываются только те ее случаи, которые снижают нормальный уровень активности женщины или требуют медицинского вмешательства [3, 4]. В США примерно 5 млн молодых женщин страдают этим нарушением, большинство из них испытывает интенсивную боль, а 10% – не в состоянии работать в течение некоторого времени ежемесячно [21]. Ювенильная дисменорея встречается с частотой до 90%. Притом именно в подростковом возрасте болевой приступ сочетается со рвотой у 84% девушек, с диареей – у 79,5%, с головокружением – у 22,7%, с головной болью – у 13,6% и с обмороками – у 15,9%. Каждая вторая девушка страдает нейропсихической, каждая пятая – цефалгической или кризовой формой предменструального синдрома.

Тяжесть дисменореи зависит от социального положения, характера и условий труда. Так, среди женщин, занимающихся физическим трудом, и спортсменок частота и интенсивность дисменореи выше, чем в общей популяции. Немаловажную роль играет наследственность – у 30% больных матери страдали дисменореей. Некоторые исследователи установили, что возникновению дисменореи предшествуют различные неблагоприятные воздействия внешней среды на организм женщины: переохлаждение, перегревание, инфекционные заболевания, стрессовые ситуации (физические и психические травмы, умственные и физические перегрузки и др.). Все вышеперечисленное вынуждает рас-

сматривать дисменорею не только как медицинскую, но и как серьезную социальную проблему [1, 8, 12].

Согласно классификации, выделяют первичную и вторичную дисменорею. Под первичной дисменореей понимают болезненные менструации при отсутствии патологических изменений со стороны половых органов. При вторичной дисменорее болезненные менструации обусловлены наличием гинекологических заболеваний. Чаще всего к ним относятся эндометриоз, воспалительные заболевания половых органов, миома матки, аномалии развития половых органов, разрывы заднего листка широкой связки (синдром Аллена – Мастерса), варикозное расширение пристеночных тазовых вен или вен в области собственной связки яичников и др. [6, 14]. Первичная дисменорея встречается преимущественно у подростков, в то время как вторичная – характерна для более старшей возрастной группы.

Первичная дисменорея обычно развивается через 6-12 мес после менархе, когда появляются первые овуляторные циклы. Симптомы дисменореи обычно возникают с началом менструации (редко за день до начала) и характеризуются схваткообразной, ноющей, дергающей, распирающей болью, которая может иррадиировать в прямую кишку, придатки и мочевого пузыря. Боль в 50% случаев сопровождается системными жалобами, имеющими нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные проявления. Тошнота и рвота встречаются у 76,7-90% пациенток, имеющих сопутствующие системные проявления болевого синдрома: слабость (71,8-85%), боль в крестце (60%), диарею (60-79,5%), головную боль (до 57,3%), головокружение (до 76,1%), обморочные состояния (15,9%). Иногда ведущим симптомом может быть один из перечисленных, который беспокоит женщину больше, чем боль.

Среди подростков пик встречаемости дисменореи приходится на 17-18 лет, т.е. на время окончательного становления менструальной функции и формирования овуляторного менструального цикла (МЦ). Эта закономерность, в частности, указывает на существенную роль овуляции в патогенезе первичной дисменореи [6, 7, 10].

В соответствии с этим определением дисменорея является сигналом о нарушениях, развившихся в системах, обеспечивающих и контролирующих процесс отторжения эндометрия. Следует принять во внимание, что болезненная менструация в большинстве случаев оказывается лишь одним из наиболее ярких симптомов гинекологического, соматического или психосоматического заболевания, а иногда и их сочетания.

\* Статья впервые опубликована в журнале «Трудный пациент», 2008, № 1.



Этиология и патогенез дисменореи до сих пор полностью не выяснены. В настоящее время большинство исследователей связывают возникновение первичной дисменореи с высоким уровнем простагландинов (ПГ)  $F_2\alpha$  и  $E_2$  в менструальном эндометрии. ПГ вместе с лейкотриенами относятся к классу эйкозаноидов и являются производными арахидоновой кислоты. ПГ известны как мощные стимуляторы сократительной деятельности миомерия, при этом ПГ  $F_2\alpha$  обладает свойствами вазоконстриктора, а ПГ  $E_2$  – вазодилатора. ПГ продуцируются различными тканями и оказывают свое действие в месте синтеза. Облигатным предшественником ПГ является арахидоновая кислота, обычно присутствующая среди тканевых фосфолипидов. Высвобождение арахидоновой кислоты осуществляется с помощью энзимов – фосфолипаз. В дальнейшем ферменты циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2 могут преобразовывать свободную арахидоновую кислоту в различные соединения – простагландин, тромбоксан ( $A_2$ ) и ПГ  $D_2$ ,  $E_2$ ,  $F_2\alpha$ . Активность этого ферментного пути в эндометрии регулируется половыми гормонами, точнее последовательной стимуляцией эндометрия вначале эстрогенами, а затем – прогестероном [2, 11, 30].

К моменту менструации в эндометрии отмечается высокая концентрация ПГ, которые высвобождаются вследствие лизиса клеток эндометрия. ПГ  $E_2$  и ПГ  $F_2\alpha$  являются мощными стимуляторами сократительной деятельности миомерия. Высвободившиеся из клеток ПГ воздействуют на миомерий, что приводит к чередованию констрикции и релаксации гладкомышечных клеток, а изменение соотношения их фракций – к сосудистому спазму и локальной ишемии. В итоге возникает клеточная гипоксия, накопление биологически активных веществ (БАВ), сенсбилизация нервных окончаний к действию брадикининов и других медиаторов воспаления, боль.

Для возникновения болевого ощущения необходимо раздражение нервных окончаний БАВ, главным образом из группы кининов и ПГ, а также ионами кальция и калия, в норме находящимися внутри клетки [9]. Во время менструации нарушается проницаемость клеток, и БАВ выходят во внеклеточное пространство. Отторжение ткани ведет к повышению их уровня в крови, что увеличивает сократительную способность матки, способствует спазму сосудов и локальной ишемии. Нарушение гемодинамики в области малого таза в виде гипертензии, спазма сосудов и/или длительной вазодилатации и венозного застоя приводит к гипоксии клеток. Накопление аллогенных веществ ведет к раздражению нервных окончаний и возникновению боли.

Маточные сокращения, обусловленные ПГ, могут продолжаться несколько минут, а развиваемое в матке давление достигать 60 мм рт. ст. Длительные сокращения матки приводят к развитию ишемии и, как следствие, к накоплению продуктов анаэробного метаболизма, которые в свою очередь стимулируют С-тип болевых нейронов [16]. ПГ и лейкотриены сами не способны вызывать болевой импульс, но они повышают чувствительность ноцицепторов к истинным медиаторам боли.

Таким образом, боль при дисменорее имеет двойное происхождение: она возникает в результате маточных сокращений и вторичной ишемии, а также вследствие повышения чувствительности тканей к медиаторам боли. Усилению боли способствуют накопление в тканях ионов калия и высвобождение свободного кальция. Активность маточной мускулатуры характеризуется высоким остаточным давлением и во многом зависит от концентрации свободного кальция в цитоплазме. Дисфункция маточной мускулатуры объясняется изменением его содержания. Повышение уровня свободного кальция стимулируется образованием ПГ  $F_2\alpha$ , причем данный процесс является гормонозависимым.

Патогенетически тяжесть дисменореи коррелирует с продолжительностью и обильностью менструаций. В основе этой взаимосвязи лежат особенности действия ПГ на регуляцию менструальной кровопотери. Механизмы взаимосвязи менструации, продукции ПГ и тазовой боли до конца не ясны. Установлено, что синтез ПГ зависит от содержания в эндометрии эстрадиола и прогестерона, а также от их соотношения. В эксперименте доказано, что максимальный уровень секреции ПГ  $F_2\alpha$  наблюдается в присутствии эстрадиола в количестве 0,3 нг/мл и прогестерона – 10 нг/мл. Повышение содержания гормонов или изменение их соотношения, равно как и монодействие каждого стероида, не позволяет достичь максимального уровня секреции ПГ. Установлено также, что снижение синтеза прогестерона желтым телом приводит к лизосомальному разрушению эндометриальных клеток и высвобождению фосфолипазы  $A_2$ . Этот фермент конвертирует мембранные фосфолипиды в арахидоновую кислоту, которая одновременно является предшественницей ПГ (синтез опосредован ЦОГ) и лейкотриенов (синтез опосредован 5-липоксигеназой). Таким образом, очевидно, что высокая концентрация прогестерона в нормальном МЦ является одним из факторов, препятствующих гиперпродукции ПГ и возникновению дисменореи [3].

Роль ПГ в развитии первичной дисменореи подтверждается исследованием, в котором было выявлено, что их концентрация в эндометрии коррелирует с тяжестью симптомов, т.е. чем выше концентрация ПГ  $F_2\alpha$  и ПГ  $E_2$  в эндометрии, тем тяжелее протекает дисменорея [20].

Помимо воздействия на матку, ПГ  $F_2\alpha$  и ПГ  $E_2$  могут вызывать бронхоконстрикцию, диарею и гипертензию. Гиперпродукция ПГ приводит к развитию приступов мигрени за счет дискоординированного сокращения интракраниальных и расширения экстракраниальных сосудов мозга [18, 30].

Одним из основных механизмов развития болевого синдрома являются нарушения на уровне центральных отделов головного мозга [12, 25]. Это обусловлено первичным снижением адаптационных механизмов на уровне таламуса и гипоталамуса и усилением возбуждения ноцицептивной системы – структуры, обеспечивающей ощущение боли. Это приводит к снижению порога болевой чувствительности и, как следствие, к возникновению боли в ответ на те физиологические процессы в организме, которые в норме не вызывают болевых ощущений. В головном мозге имеются



обширные поля болевых центров, основные из которых локализируются в таламусе. Тазовые и чревные нервы, в составе которых идут афферентные волокна от шейки и тела матки, имеют представительства в таламусе. Афферентная импульсация по спиноталамическому тракту и ганглиобульбарному пути достигает таламуса и воспринимается как боль. По современным представлениям, интенсивность боли обусловлена действием нейротрансмиттеров — эндогенных опиатов (эндорфинов и энкефалинов), блокирующих болевые рецепторы в тканях центральной нервной системы. Восприятие боли (болевой порог) в значительной степени определяется метаболизмом эндорфинов и энкефалинов.

Определенную патогенетическую роль в гиперактивности миометрия играет гормон задней доли гипофиза — вазопрессин. В ряде исследований было установлено повышение уровня этого гормона в предменструальный период у женщин с дисменореей. Нарушение соотношения окситоцин/вазопрессин может привести к дисритмии маточных сокращений. Наконец, в последнее время появляются публикации, в которых дисменорея рассматривается как проявление дисморфизма соединительной ткани, часто связанного с врожденным или приобретенным дефицитом внутриклеточного магния [3].

В происхождении боли при дисменорее большое значение имеют дисфункция спинальных нейронов и снижение порога болевой чувствительности в результате ослабления тормозных влияний антиноцицептивной системы. Повышенная болевая чувствительность может быть обусловлена наследственно. Кроме того, длительное существование боли часто само приводит к вторичной декомпенсации антиноцицептивной системы.

У больных дисменореей наблюдаются нарушения эндокринных и психовегетативных функций, реализующихся структурами лимбико-ретикулярного комплекса. В их основе лежат реакции, связанные с активацией адренергической системы или с изменением метаболизма серотонина. В свою очередь, причиной аномального функционирования адренергических или серотонинергических структур принято считать недостаточность синтеза или рецепции эндорфинов.

При преобладании активации симпатического звена вегетативной нервной системы возникает «адренергический» тип реагирования, который связан с нарушением секреции или накоплением норадреналина. В этом случае женщины жалуются на интенсивную головную боль по типу мигрени, тошноту, гипертермию с ознобом или внутренней дрожью, чувство жара, потливость, появление красных пятен на шее в виде «сосудистого ожерелья», боль в сердце, сердцебиение, нарушение работы кишечника, учащение мочеиспускания. Отмечаются бледность кожных покровов, акроцианоз, расширение зрачков. Могут иметь место симпатоадреналовые кризы. Нередки нарушения сна. Изменение настроения характеризуется внутренней напряженностью, тревогой, неуверенностью, навязчивыми страхами, пессимизмом (вплоть до развития депрессии).

Преобладание парасимпатического типа реагирования нейрофизиологи связывают с повышенным уровнем серотонина в спинномозговой жидкости и перифе-

рической крови. У таких пациенток болевой синдром часто сопровождается рвотой и повышенным слюноотделением, снижением частоты сердечных сокращений, зябкостью и бледностью кожных покровов, приступами удушья; возможны судороги, обмороки. Больные жалуются на заметную прибавку в весе, отеки лица и конечностей, появление зуда и аллергических реакций, вздутие живота и поносы. Отмечаются снижение температуры тела, артериального давления, работоспособности, сонливость, сужение зрачков, появление пассивно-оборонительных поведенческих реакций. Нейровегетативные реакции могут иметь смешанные черты, что наблюдается у астенизированных пациенток с психопатическими личностными особенностями, и в этих случаях они протекают особенно тяжело.

Обследование пациенток с дисменореей позволило выявить ряд закономерностей, характеризующих степень тяжести патологии [6, 9].

У женщин с легкой степенью дисменореи обнаруживаются нормальное соотношение половых стероидных гормонов, а реакции вегетативной нервной системы имеют смешанный характер. На ЭЭГ определяется преобладание общемозговых изменений с признаками дисфункции мезодиэнцефальных и стриопалидарных структур мозга.

У лиц с дисменореей средней степени тяжести стероидный профиль характеризуется недостаточностью желтого тела. Пациентки имеют множественные проявления перераздражения симпатического отдела вегетативной нервной системы. ЭЭГ отражает общемозговые изменения с признаками дисфункции срединно-стволовых структур мозга.

У больных тяжелой формой заболевания отмечается превышение уровня эстрадиола на фоне нормальных значений прогестерона. Кроме боли, клинически у пациенток отмечаются преобладающие признаки парасимпатического влияния вегетативной нервной системы, проявляющиеся на ЭЭГ общемозговыми изменениями с признаками дисфункции диэнцефально-стволовых структур мозга.

Диагностика первичной дисменореи возможна только после тщательного гинекологического осмотра и соответствующего инструментального исследования, которые позволяют исключить органическую патологию органов малого таза и таким образом дифференцировать первичную и вторичную дисменорею. Поэтапное исключение органической патологии требует гинекологического исследования, инфекционного и цитологического скрининга, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, проведения биохимического и клинического анализов крови и мочи, обследования по тестам функциональной диагностики, по показаниям — гистероскопии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ЭЭГ, а также консультирования смежных специалистов. В трудных дифференциально-диагностических случаях показано применение лапароскопии.

По современным представлениям, основными средствами лечения первичной дисменореи являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), гестагены и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).



Назначение КОК в основном направлено на выключение овуляции, поскольку именно овуляторный МЦ обеспечивает циклическую стимуляцию эндометрия, что способствует накоплению ПГ, ответственных за развитие симптомов дисменореи. Применение данной группы гормональных средств является оправданным в случаях, когда женщина преследует цель предохранения от беременности.

КОК вызывают снижение порога возбудимости гладкомышечной клетки миометрия и уменьшают ее сократительную активность, тем самым способствуя снижению внутриматочного давления, частоты и амплитуды сокращений мускулатуры матки. Использование комбинированных эстроген-гестагенных монофазных контрацептивов (ригевидон, микрогинон, минизистон, марвелон, фемоден, мерсилон и т.д.) и контрацептивов, содержащих только прогестаген (континуин, микролют, эксклютон, депо-провера, норплант, внутриматочная гормональная система Мирена и т.д.), приводит к снижению концентрации эстрогенов, а значит и ПГ, и исчезновению или снижению выраженности симптомов дисменореи.

Такой метод лечения достаточно эффективен, однако при его выборе необходимо принимать во внимание ряд факторов [3, 7]. Во-первых, контрацепция у молодых девушек не всегда актуальна. Во-вторых, при назначении КОК следует учитывать целый ряд противопоказаний. В-третьих, терапевтический эффект от назначения оральных контрацептивов развивается лишь через 2-3 мес от начала их приема, что делает нерациональным их назначение в случаях особо тяжелого течения заболевания. Таким образом, применение оральных контрацептивов для лечения первичной дисменореи оптимально в случаях, когда пациентке помимо лечения требуется надежная контрацепция, а также в случаях легкой и умеренной выраженности симптомов.

Другим видом гормонального воздействия для лечения дисменореи является применение препаратов прогестерона, под влиянием которых снижается выработка ПГ не только в эндометрии, но и в структурах центральной нервной системы и других тканях. Тормозящее действие прогестерона на сократительную активность миометрия обуславливает уменьшение или исчезновение болезненных маточных сокращений. Дополнительным фактором является нормализующее действие прогестерона на тонус вегетативной нервной системы.

В настоящее время существуют две большие группы гестагенов, используемых в гинекологии: производные прогестерона и 19-нортестостерона [3]. Натуральный прогестерон малоэффективен при пероральном приеме, так как быстро разрушается при прохождении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Производные 19-нортестостерона являются сильными гестагенами, но при этом обладают в разной степени выраженной андрогенной, эстрогенной и анаболической активностью.

Аналог прогестерона – дидрогестерон – является структурным ретроизомером натурального прогестерона и наиболее предпочтителен в качестве гестагенной терапии дисменореи. Дидрогестерон успешно используется в лечении первичной дисменореи и в ряде

случаев является препаратом выбора среди всех терапевтических средств. Прежде всего это касается пациенток с сопутствующим гиполютеинизмом. Недостаточность функции желтого тела, не являясь причиной дисменореи, может тем не менее усугублять ее течение в связи с избыточным синтезом ПГ на фоне дефицита прогестерона. Помимо этого, гиполютеинизм часто является причиной нарушений МЦ, таких как предменструальные метроррагии, меноррагии, а также бесплодие и невынашивание беременности. Очевидно, что у женщин с диагностированным гиполютеинизмом наиболее адекватным способом лечения будет применение производных прогестерона. Дидрогестерон также может применяться у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия.

Патогенетически оправданными препаратами для лечения больных первичной дисменореей являются НПВП. Особенно они показаны у молодых женщин, не желающих пользоваться пероральными противозачаточными средствами для лечения первичной дисменореи, и в тех случаях, когда эти препараты противопоказаны. НПВП подавляют продукцию первичных простаноидов посредством блокирования доступа арахидоновой кислоты к активным центрам ЦОГ. Поэтому простаноиды, продуцируемые ЦОГ-1, играют физиологическую роль (защита слизистой желудка, агрегация тромбоцитов, сосудистый гомеостаз, поддержание почечного натриево-водного баланса), в то время как другие, продуцируемые ЦОГ-2, в основном влияют на воспалительный ответ и определенные процессы, связанные с клеточной пролиферацией.

Наиболее широко распространенными препаратами данной группы являются индометацин, мефенамовая кислота, напроксен, толметин, сулиндак, флурбипрофен, ибупрофен, диклофенак, кетопрофен, пироксикам [4, 8, 22, 25]. Побочные эффекты от их применения связаны в основном с ЖКТ. Блокируя синтез ПГ, препараты действуют на основной механизм возникновения боли. НПВП сами обладают анальгезирующим действием, и целесообразность их применения в течение первых 48-72 ч после начала менструации определяется тем, что, как показали исследователи, ПГ выделяются в менструальную жидкость в максимальных количествах в первые 48 ч менструации. Обычно данные средства назначают перорально с 1-го дня МЦ до полного прекращения боли. Эффективность НПВП составляет 77-80%. Общепринято назначение этих препаратов за 2-3 дня до появления болезненных симптомов (профилактическая схема) либо при появлении боли (симптоматическая схема). Длительность приема препарата с целью лечения дисменореи обычно не превышает семи дней.

Проведенные исследования по отдельным препаратам данной группы показали, что напроксен, ибупрофен, мефенамовая кислота и аспирин являются эффективными при первичной дисменорее, однако ибупрофен имеет наиболее выигрышное соотношение риск/польза. Парацетамол оказался менее эффективным. При сравнении эффективности ибупрофена (200 мг), напроксена/напроксена натрия (200/220 мг), напроксена (400 мг), ацетаминофена (1000 мг) и плацебо



было установлено преимущество напроксена. Также была доказана хорошая эффективность использования и переносимость кетопрофена в дозе 50 мг и его лево-вращающего изомера декскетопрофена трометамин в дозах от 12,5 до 25 мг.

В работах последних лет представлены единичные клинические исследования применения представителя препаратов из группы селективных блокаторов ЦОГ-2 для лечения первичной дисменореи – мелоксикама (Мовалис) [23]. Проводили сравнение использования 7,5 и 15 мг мелоксикама 1 раз в сутки в течение 3-5 дней на протяжении трех МЦ и мефенамовой кислоты по 500 мг 3 раза в день. Доказано, что Мовалис не уступает ей по эффективности и имеет меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ.

В недавних исследованиях также проводили сравнительную оценку эффективности специфических ингибиторов ЦОГ-2 для лечения первичной дисменореи.

Нами проведено обследование и лечение 52 женщин, страдающих первичной дисменореей, в возрасте от 17 до 25 лет (средний возраст  $21,3 \pm 2,4$  года). В комплекс диагностики входили: тщательный сбор анамнеза, общепринятое клиническое и дополнительное инструментальное обследования. При этом последнее включало: УЗИ (трансвагинальное или трансабдоминальное) органов малого таза и брюшной полости, ЭКГ, ЭЭГ, определение биохимических параметров (общий белок, мочевины, электролиты, печеночные пробы), коагулограмму, определение половых стероидных (эстрадиол, прогестерон) и гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и пролактина).

Средний возраст менархе пациенток составил  $11,7 \pm 1,8$  года. У 38 (73,5%) лиц было выявлено, что менструации стали болезненными через 4-6 мес после их появления, а у остальных 14 – дисменорея возникла спустя 1-2 года. Регулярный МЦ был у 42 (80,8%) обследованных, что подтверждено нормативными параметрами половых стероидных и гонадотропных гормонов. У 10 (19,2%) пациенток менструации были нерегулярными, сопровождались задержками до 2-3 нед. У 34 (65,4%) женщин установлена легкая степень дисменореи, а у 18 (34,6%) – средняя степень.

Результаты клинического и инструментального обследований позволили установить отсутствие гинекологических заболеваний и подтвердить диагноз первичной дисменореи у всех участниц исследования.

Для лечения первичной дисменореи всем пациенткам был назначен препарат Мовалис (Boehringer Ingelheim, Германия) в виде суппозиторий.

Мовалис – преимущественно селективный ингибитор ЦОГ-2, относится к классу оксикамов и является производным энолиевой кислоты. Препарат обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами. Механизм действия связан со снижением биосинтеза ПГ в результате угнетения ферментативной активности ЦОГ. При этом Мовалис незначительно влияет на ЦОГ-1 и более активно – на ЦОГ-2, участвующую в синтезе ПГ

в очаге воспаления, что снижает риск развития побочного действия на верхние отделы ЖКТ.

Исследование фармакокинетики Мовалис показало, что препарат в значительной степени связывается с белками плазмы (99,5%), имеет большой объем распределения (10-15 л), низкий клиренс (0,42-0,48 л/ч), длительный окончательный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) – 20-22 ч, что позволяет применять его 1 раз в сутки. Максимальная концентрация в плазме достигается через 5 ч после перорального ( $C_{max} = 0,72$  мг/л после приема 15 мг препарата) и ректального ( $C_{max} = 1,72$  мг/л) приема [29]. В плазме 99% мелоксикама находится в конъюгированном с белками виде. Колебания его концентрации при приеме 1 раз в сутки невелики и находятся в пределах 0,4-1 мкг/мл для дозы 7,5 мг и 0,8-2 мкг/мл для дозы 15 мг. Плазменный клиренс составляет в среднем 8 мл/мин. Мелоксикам выводится преимущественно в виде метаболитов почками и через кишечник примерно в равной пропорции. Менее 5% суточной дозы выводится в неизменном виде с калом и следовые количества – с мочой.

Данные по влиянию Мовалис на ноцицептивные процессы достаточно многогранны. Так, доказано, что наряду с морфином и клофелином, Мовалис эффективен для обезболивания даже при отсутствии воспаления благодаря своим спинальным и супраспинальным эффектам, которые реализуются через освобождение ацетилхолина [26]. Мелоксикам в терапевтических концентрациях не оказывает влияния на время кровотечения и агрегацию тромбоцитов [24]. Препарат показал меньшую токсичность в отношении гастроинтестинальных побочных эффектов в сравнении с традиционными НПВП [19]. При сравнении мелоксикама, лорноксикама и пироксикама все препараты обладали противовоспалительным действием, но только прием первого из них способствовал полному устранению гипералгезии [17]. Это подтверждает диссоциацию между противовоспалительным и антигипералгезическим действием селективных НПВП.

Особенностью действия мелоксикама на уровне спинного мозга является модуляция возбуждающих эффектов ноцицептивных входов в нейроны дорсальных рогов спинного мозга, в особенности продленных после разрядов [27]. Появление в последнее время внутримышечной формы Мовалис привело к новой лечебной стратегии, которая позволяет быстро достичь необходимой концентрации препарата в крови и представляет дополнительные перспективы для лечения острой боли различного генеза. Препарат хорошо переносится больными и устойчив по уровню креатинфосфокиназы. Было установлено, что мелоксикам в дозозависимой манере уменьшал эффекты интраперитонеально введенного тимулина, который вызывал развитие термической и механической гипералгезии, а также замедлял повышение уровня цитокинов и фактора роста нервов [28]. Местное использование мелоксикама вызывало уменьшение продолжительности 2-й фазы формалинового теста у крыс и показало, что периферическое антиноцицептивное его действие осуществлялось на уровне пути  $NO/cGMP$  [15].



К наиболее частым побочным действиям препарата Мовалис (< 1%) относятся диспептические явления: тошнота, рвота, боль в животе, запор, метеоризм, диарея, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, крайне редко — перфорация органов ЖКТ. Противопоказаниями к приему Мовалиса являются: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; выраженные нарушения функции печени; почечная недостаточность (без проведения гемодиализа); беременность; лактация; детский и подростковый возраст до 12 лет — для таблеток и свечей и до 18 лет — для ампул; повышенная чувствительность к мелоксикаму и другим НПВП (в т.ч. салицилатам).

Для определения выраженности болевого синдрома у обследованных больных была использована 3-балльная шкала. По ней пациентки самостоятельно оценивали интенсивность боли: 0 баллов — ее отсутствие, а 3 балла — максимум выраженности боли. Применение подобной системы оценки болевых ощущений позволяет установить тяжесть дисменореи в зависимости от индивидуального порога болевой чувствительности (Абакарова П.Р., 2005).

При этом у 34 (65,4%) пациенток, отметивших выраженность боли в 1-2 балла, дисменорея расценена как легкая, а у 18 (34,6%) женщин была выявлена дисменорея средней тяжести — выраженность боли колебалась от 2 до 2,5 баллов.

При дисменорее легкой степени выраженности пациентки получали по 7,5 мг мелоксикама однократно в первый день болезненной менструации в течение 3-5 дней на протяжении трех МЦ, а при дисменорее средней степени — дозу препарата повышали до 15 мг также 1 раз в день в течение 4-5 дней на протяжении трех МЦ.

После одного цикла комплексной терапии у 35 (67,3%) пациенток отмечен положительный эффект: менструации стали безболезненными, исчезли вегетативные проявления дисменореи, после второго цикла лечения положительный эффект установлен у 46 (88,4%), после третьего — у подавляющего большинства — 50 (96,2%) обследованных. Также значительно изменилась структура болевого синдрома у женщин в процессе терапии препаратом Мовалис: преобладала слабая выраженность боли.

У большинства пациенток отмечено уменьшение выраженности диэнцефально-стволовой дисфункции, восстановление регулярного  $\alpha$ -ритма и его пространственного распределения.

В процессе терапии препаратом Мовалис аллергических реакций и побочных эффектов не установлено, препарат легко переносился пациентками, отказов от его приема не было.

Таким образом, полученные данные позволяют считать препарат Мовалис высокоэффективным лекарственным средством терапии дисменореи легкой и средней степени тяжести. Применение данного препарата является комплаентным для лечения первичной дисменореи, и его выбор преимущественен с учетом минимального влияния побочных эффектов и максимальной блокады ЦОГ-2, что присуще современным селективным НПВП.

## Литература

- Абакарова П.Р. Возможности микродозированного препарата Линдинет в терапии первичной дисменореи / Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. // РМЖ. — 2005. — № 13 (17). — С. 1119-1122.
- Бороян Р.Г. Простагландины: взгляд на будущее / Р.Г. Бороян. — М., 1983. — 96 с.
- Кузнецова И.В. Дисменорея: дюфастон в комплексе лечебных воздействий / И.В. Кузнецова, Н.М. Подзолкова // Трудный пациент. — 2004. — № 2 (2). — С. 29-35.
- Межевитинова Е.А. Дисменорея: эффективность применения диклофенака калия / Е.А. Межевитинова, В.Н. Прилепская // Гинекология. — 2000. — № 2 (6). — С. 23-29.
- Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция / В.Н. Прилепская и др. — М., 1998. — 215 с.
- Сметник В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумлович. — М.: МИА, 2001.
- Тихомиров А.Л. Нурофен в лечении первичной дисменореи / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // РМЖ. — 2002. — № 10 (7). — С. 34-37.
- Уварова Е.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в комплексе лечебных и профилактических воздействий у больных с первичной и вторичной дисменореей / Е.В. Уварова // РМЖ. — 2005. — № 13 (17). — С. 1146-1150.
- Уварова Е.В. Применение линдинета в комплексе лечения девочек-подростков с дисменореей / Е.В. Уварова, И.Г. Гайнова // Гинекология. — 2005. — № 7 (4). — С. 206-209.
- Берман Г. Репродуктивная эндокринология / Гарольд Р. Берман, Бартон В. Колдуэл / [под ред. С.К. Йена, Р.Б. Джаффе]. — М., 1998. — № 1. — С. 212-39.
- Бениришке К. Репродуктивная эндокринология / Курт Бениришке / [под ред. С.К. Йена, Р.Б. Джаффе]. — М., 1998. — № 1. — С. 531-60.
- Рихард М. Гинекологические нарушения / Рихард М., Лакритц, Пауль К. Вайнберг / [под ред. К.Дж. Пауэрстейна]. — М., 1985. — С. 91-101.
- Хафф Р. Гинекологические нарушения / Роберт У. Хафф / [под ред. К.Дж. Пауэрстейна]. — М., 1985. — С. 166-88.
- Делигеороглу Э., Д.И. Арвантинос. Некоторые подходы к изучению и лечению дисменореи / Эфтимос Делигеороглу, Д.И. Арвантинос // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. — 1996. — № 4. — С. 50-2.
- Aguirre-Banuelos P., Granados-Soto V. Evidence for the participation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway in the antinociceptive action of meloxicam in the formalin test // Eur J Pharmacol. 2000; Apr; 21: 395: 1: 9-13.
- Anita L. Nelson. Contraceptive technology, USA, 1998; 95-141.
- Bianchi M., Panerai A.E. Effects of lornoxicam, piroxicam, and meloxicam in a model of thermal hindpaw hyperalgesia induced by formalin injection in rat tail // Pharmacol Res. — 2002. — № 45 (2). — P. 101-5.
- Chan W.Y., Dawood M.Y., Fuchs F. Relief of dysmenorrhoea with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect of prostaglandin levels in menstrual fluid // Am J Obstet Gynecol. — 1979. — № 135. — P. 102.
- Hawkey C., Kahan A., Steinbruck et al. Gastrointestinal tolerability of the COX-2 inhibitor, meloxicam in osteoarthritis patients: the meloxicam large scale international study safety assessment (MELISSA) // Br J Rheumatol. 1998. — № 37. — P. 937-45.
- Ian Milsom. Gunila Sundel et al. // J. Contraception. — 1990. — № 42 (5). — P. 497-506.
- Loeser J.D. [Ed] Bonica's Management of pain. 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2001.
- Marjoribanks J., Proctor M.L., Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea // Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CD001751.
- de Mello N.R. Double-blind study to evaluate efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and 15 mg versus mefenamic acid 1500 mg in the treatment of primary dysmenorrhoea / de Mello N.R., Baracat E.C., Tomaz G. // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2004. — № 83 (7). — P. 667-673.
- Ogino K, Saito K, Osugi T, Satoh H, Ogino K. [Meloxicam (Mobic): a review of its pharmacological and clinical profile [Article in Japanese] // Nippon Yakurigaku Zasshi. 2002; Dec; 120: 6: 391-7.
- Rapkin A.J., Rasgon N.I., Berkley K.J. Dysmenorrhoea / In: T.I. Yaksh (Ed.) Neurobiology of Pain and Analgesic Action. Raven Press. — 1995.
- Pinardi G, Sierralta F, Miranda HF. Atropine reverses the antinociception of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the tail-flick test of mice // Pharmacol Biochem Behav. 2003; Feb; 74: 3: 603-8.
- Pitcher G.M., Henry J.L. Meloxicam selectively depresses the afterdischarge of rat spinal dorsal horn neurones in response to noxious stimulation // Neurosci Lett. 2001; Jun; 1: 305: 1: 45-8.
- Safieh-Garabedian B., Dardenne M., Kanaan S.A., Atweh S.F., Jabbur S.J., Saade N.E. The role of cytokines and prostaglandin-E(2) in thymulin induced hyperalgesia // Neuropharmacology. 2000; Jul; 10; 39: 9: 1653-61.
- Turck D., Roth W., Busch U. A review of pharmacokinetics of meloxicam // Br J Rheumatol. 1996, 35: Suppl 1: 12-16.
- Ylikorkala O, Dawood M.Y. New concept in dysmenorrhoeal // Am J Obstet Gynecol. — 1978. — № 130. — P. 833.



# МОВАЛІС®

мелоксикам



## КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ



# ШВИДКО

# ВПЕВНЕНО

# НАДІЙНО



 **Boehringer  
Ingelheim**

Представництво Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмБХ енд КО КГ: 01054, Київ, вул. Тургенівська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Реєстраційні посвідчення: UA/2683/01/01, UA/2683/02/01, UA/2683/03/01, UA/2683/02/02.



# Морфологическое обоснование патогенеза и терапии фолликулярных кист яичников

А.Н. Рыбалка, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии;  
Я.А. Егорова, Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

**О**пухолевидные образования яичников – достаточно распространенная патология у женщин репродуктивного возраста, которая занимает среди всех опухолей половых органов второе место, а в структуре неотложной гинекологической патологии – второе-третье [3, 4, 5]. За последние десятилетия встречаемость этого заболевания увеличилась с 6-11 до 9-25%. Так, 11-12% лапаротомий с резекцией или удалением яичника выполняют по поводу опухолевидных процессов яичников и их осложнений [5, 6]. Большое количество научных работ посвящено изучению гистологической картины кистозных образований яичников. При этом исследования морфофункциональных особенностей яичников, в которых образуются кисты, практически не проводились. Частота встречаемости фолликулярных кист у женщин репродуктивного возраста составляет 47,1%, тогда как эндометриоидных кист – 21,3%, кист желтого тела – 19,0%. Другие исследователи акцентируют внимание на еще более частом выявлении фолликулярных кист (83%); при этом кист желтого тела – 5%, эндометриоидных кист – 10% [1, 2].

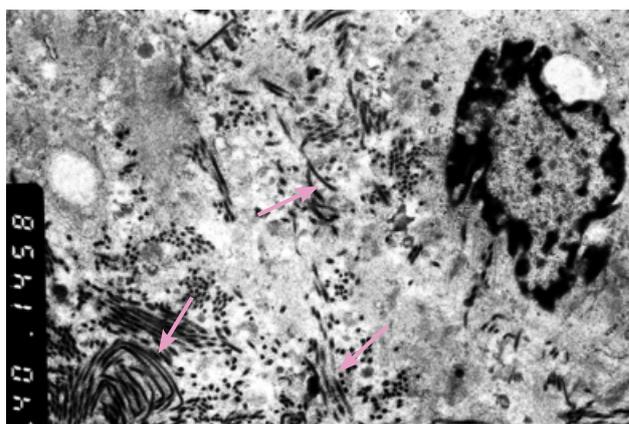
Цель исследования: на основании электронно-микроскопического изучения изменений в фолликулярных кистах яичников, удаленных или резецированных у женщин репродуктивного возраста, уточнить их патогенез и терапию.

## Материалы и методы исследований

Материалом исследования послужили фрагменты яичников, полученные при их резекции или удалении у 44 пациенток в возрасте от 21 до 35 лет. Операции этим женщинам производили в связи с разрывом или перекрутом «ножки» кисты. Гистологическое исследование при помощи световой микроскопии проводили по стандартной методике. Фотографирование осуществляли цифровой камерой OLYMPUS C 5050Z, установленной на микроскопе OLYMPUS CX41. Электронно-микроскопическое исследование выполняли на микроскопе ПЭМ-125.

## Результаты и их обсуждение

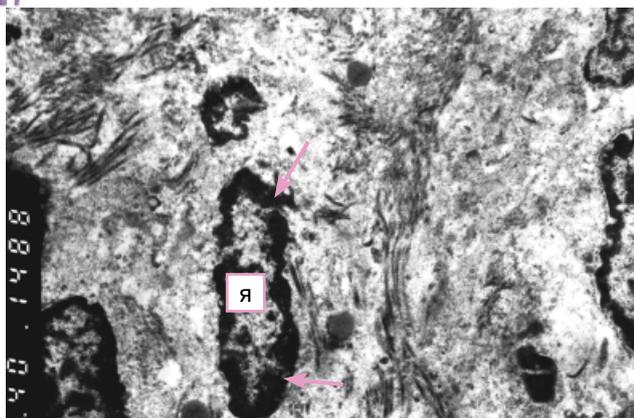
В наружном слое стенки солитарных фолликулярных кист обнаруживали поля рыхлой, неоформленной соединительной ткани, в которой в аморфном межклеточном веществе встречаются поля хаотично расположенных и переплетающихся между собой соединительнотканых коллагеновых волокон (рис.1). При этом среди синтезирующих коллагеновые волокна фибробластов встречаются как зрелые активно функционирующие клетки, так и их молодые незрелые формы. Наиболее характерной чертой ультраструктурного строения зрелых клеток являются ядра вытянутой формы с фестончатыми очертаниями и умеренным количеством гетерохроматина, сконденсированного, как правило, вблизи кариолеммы (рис. 2).



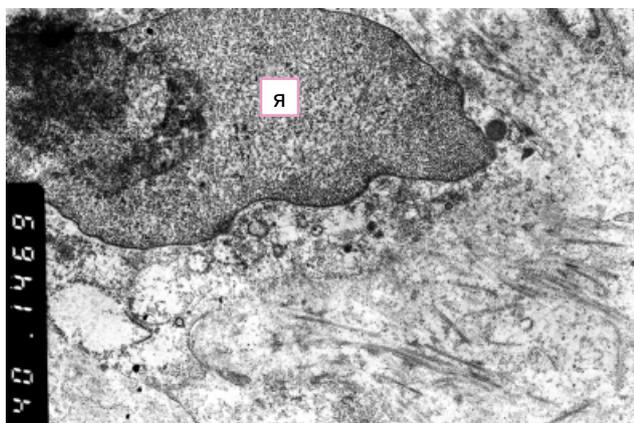
**Рис. 1.** Хаотично расположенные коллагеновые волокна в наружном слое фиброзной стенки солитарной фолликулярной кисты (ув. x 6400)

Для незрелых форм характерны ядра овальной или округлой формы с более или менее ровными контурами и равномерно распространенным по кариоплазме эухроматином (рис. 3).

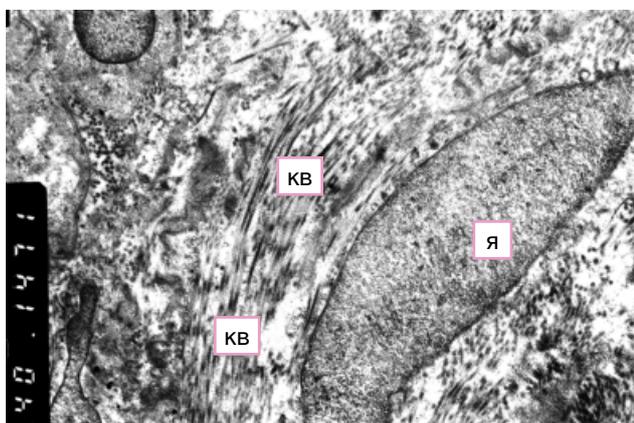
Вокруг некоторых из таких юных клеток обнаруживают лишь единичные новообразованные коллагеновые волокна, тогда как вокруг других они сформированы в виде упорядоченных пучков (рис. 4).



**Рис. 2. Ядра (я) активно функционирующих фибробластов в стенке солитарной фолликулярной кисты с концентрацией хроматина вблизи кариолеммы (ув. x 6400)**



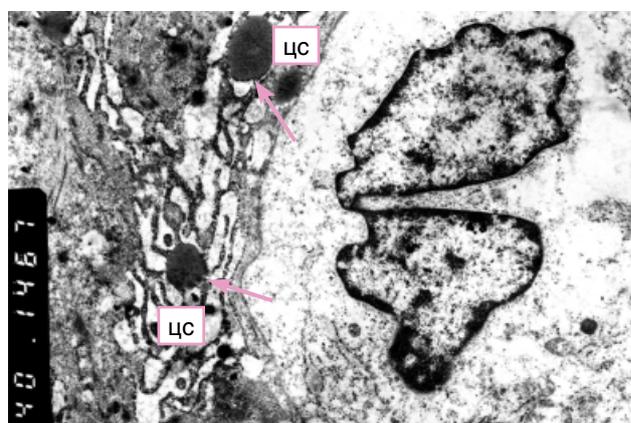
**Рис. 3. Ядро (я) незрелого фибробласта с равномерным распределением хроматина по кариоплазме (ув. x 6400)**



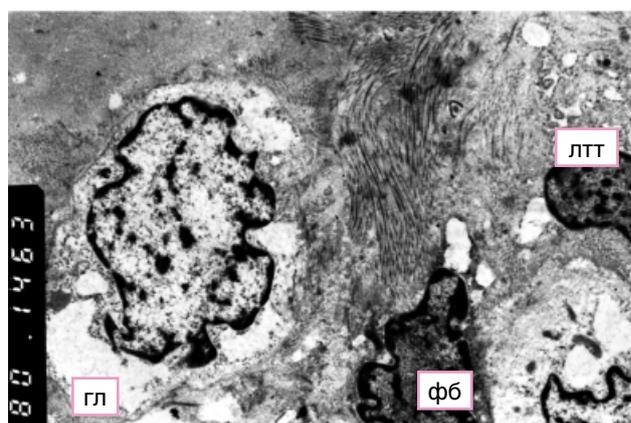
**Рис. 4. Сформированные в виде пучков новообразованные коллагеновые волокна (кв) вокруг юных фибробластов. Ядро (я) (ув. x 6400)**

По нашему мнению, присутствие разных по степени зрелости форм фибробластов тека-ткани является свидетельством того, что процесс формирования кисты не завершен, что, вероятно, можно рассматривать как один из факторов, способствующих появлению новых кист в дальнейшем. В этой связи резекция солитарных фолликулярных кист представляется как радикальный способ лечения, препятствующий появлению множественных кист и возникновению поликистоза.

Эти обстоятельства в свою очередь могут объяснить наличие во внутреннем слое стенки фолликулярных кист двух типов клеток, идентифицируемых, с одной стороны, как клетки тека-ткани, с другой — как клетки гранулезы. Для лютеинизированных клеток тека-ткани характерно сохранение ультраструктурных признаков, присущих различным типам коллагенобластов (в частности 2-го типа). Наиболее важным из этих признаков является наличие в цитоплазме разветвленной цитоплазматической сети, в расширенных канальцах которой обнаруживаются многочисленные липидные гранулы (рис. 5). По-видимому, эти клетки следует рассматривать как переходные формы к лютеинизированным клеткам гранулезы, поскольку в различных участках стенки кисты встречаются клетки с ультраструктурной организацией лютеинизированных клеток как тека-ткани, так и гранулезы (рис. 6).

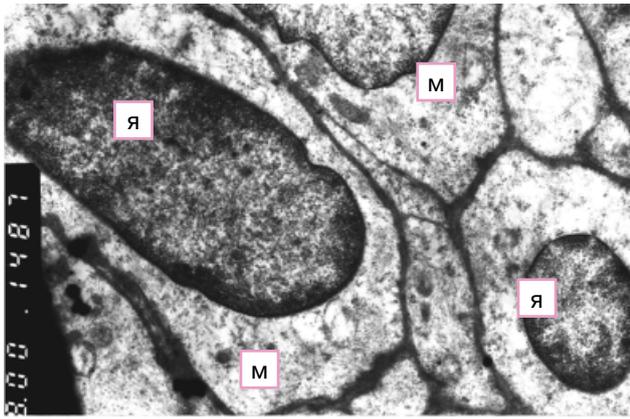


**Рис. 5. Липидные гранулы (указаны стрелками) в расширенных просветах канальцев цитоплазматической сети (цс) лютеинизированных клеток тека-ткани (ув. x 6400)**



**Рис. 6. Присутствие в данном участке фибробластов (фб), лютеинизированных клеток тека-ткани (лтт) и клеток гранулезы (гл) (ув. x 6400)**

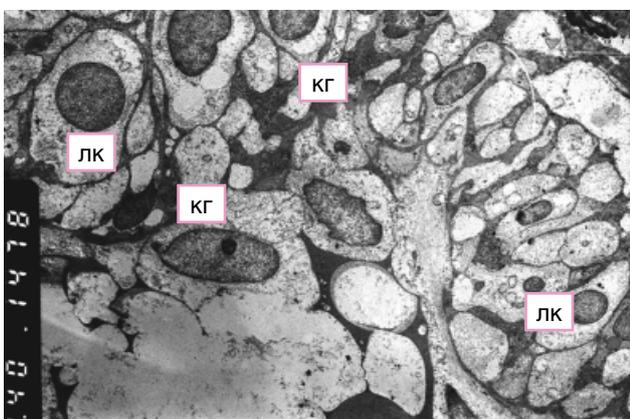
Характерным ультраструктурным признаком лютеинизированных клеток гранулезы, которые выстилают внутренний слой кист, является светлая рыхлая цитоплазма с небольшим количеством митохондрий, канальцев цитоплазматической сети и овальное или округлое ядро с ровными контурами и более или менее равномерно расположенным в кариоплазме хроматином (рис. 7).



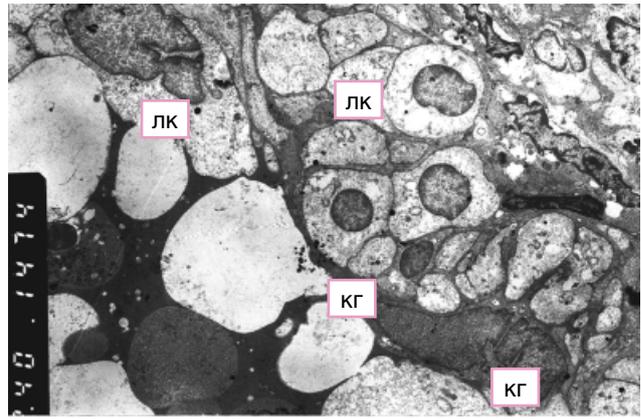
**Рис. 7. ЛUTEИНИЗИРОВАННЫЕ КЛЕТКИ ГРАДУЛЕЗЫ со светлой рыхлой цитоплазмой, единичными митохондриями (м) и характерного вида ядрами (я) (ув. x 4800)**

При наличии поликистозных яичников обращает на себя внимание резко выраженный полиморфизм строения стенок кист. Исключение составляет выраженный фиброз (склероз) наружного слоя стенки и прилегающей тека-ткани (склерокистоз). Разнообразие строения внутренних слоев кист обеспечивается за счет сочетания разных форм лUTEИНИЗИРОВАННЫХ клеток, типичных клеток гранулезы, с одной стороны, и присутствия или, наоборот, отсутствия в клетках этого слоя изменений дистрофического и деструктивного характера, с другой (рис. 8). Для собственно клеток гранулезы характерными являются различные (чаще небольшие) размеры, темная электронно-оптическая плотная цитоплазма и крупное, занимающее большой объем клетки, ядро с эухроматином, тогда как лUTEИНИЗИРОВАННЫЕ клетки сохраняют все присущие им черты (рис. 9). При этом обращает на себя внимание наличие среди лUTEИНИЗИРОВАННЫХ клеток большого количества форм с признаками повышенной функциональной активности, в первую очередь в виде ядер, имеющих лопастную форму за счет глубоких выростов и инвагинаций кариолеммы с частичной конденсацией хроматина вблизи ядерной мембраны (рис. 10).

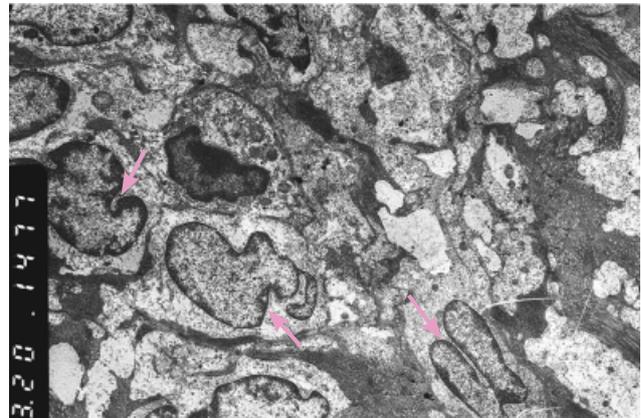
Весьма важным представляется то обстоятельство, что во многих кистах встречаются лUTEИНИЗИРОВАННЫЕ клетки гранулезы с большим количеством осмио-



**Рис. 8. Внутренний слой кисты представлен многорядным эпителием, состоящим из лUTEИНИЗИРОВАННЫХ клеток (лк) и собственно клеток гранулезы (кг) (ув. x 2400)**



**Рис. 9. Сочетание в стенке кисты собственно клеток гранулезы (кг) и лUTEИНИЗИРОВАННЫХ клеток (лк) (пояснение в тексте) (ув. x 2400)**



**Рис. 10. Часть лUTEИНИЗИРОВАННЫХ клеток внутреннего слоя стенки кисты имеет ядра лопастной формы (стрелки) (ув. x 3200)**

фильных липидных секреторных гранул в цитоплазме (рис. 11). Большинство гранул с высокой осмиофильностью, гомогенны, округлой формы. Вместе с тем для части из них характерны низкая электронная плотность и зернистое строение, что может свидетельствовать о нарушениях липидного метаболизма и накоплении в цитоплазме клеток липидов качественного и аномального состава (рис. 12). Весьма существенным является то обстоятельство, что во многих случаях, помимо выраженного фиброза наружного слоя кист, со стороны выстилающих кисты изнутри клеток обнаруживаются более или менее выраженные дистрофические и даже деструктивные изменения. На начальных стадиях они представлены явлениями интрацеллюлярного отека, что сопровождается разрыхлением цитоплазмы с понижением ее электронно-оптической плотности, набуханием митохондрий вплоть до исчезновения в них крист (рис. 13). В ряде случаев наблюдается разрушение мембран внутриклеточных органелл с появлением вакуолей, заполняющих всю цитоплазму клеток (рис. 14). В дальнейшем в клетке развиваются деструктивные процессы, сопровождающиеся разрушением клеточной мембраны, ядра и прекращением ее жизнедеятельности (рис. 15).

Выраженное распространение дистрофических и деструктивных изменений в стенках кист, по нашему мнению, является весьма неблагоприятным фактором в динамике развития поликистоза, так как

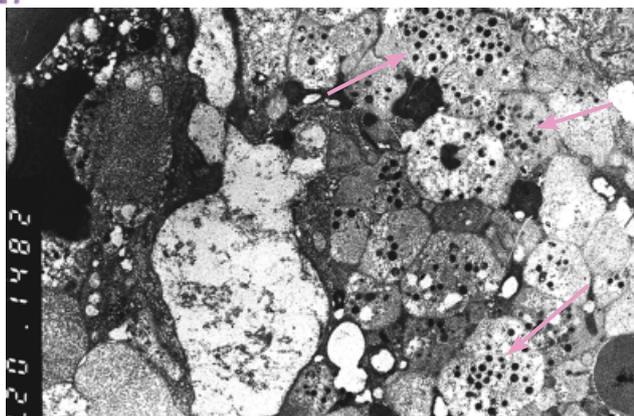


Рис. 11. ЛUTEИНИЗИРОВАННЫЕ КЛЕТКИ ГРАНУЛЕЗЫ СОДЕРЖАТ БОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО ЛИПИДНЫХ СЕКРЕТОРНЫХ ГРАНУЛ (ув. x 3200)

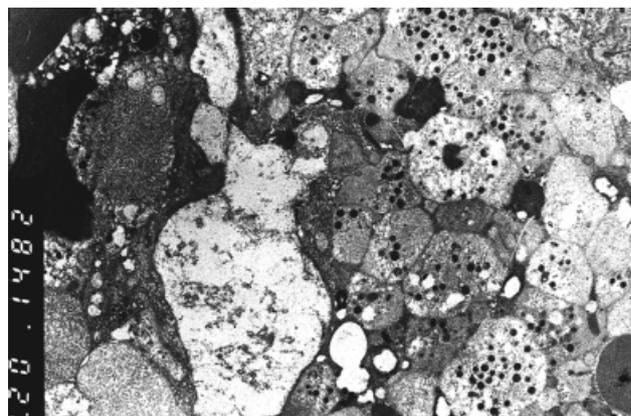


Рис. 14. ВАКУОЛИЗАЦИЯ ЦИТОПЛАЗМЫ ЛUTEИНИЗИРОВАННЫХ КЛЕТКИ ГРАНУЛЕЗЫ ПРИ РЕЗКО ВЫРАЖЕННОМ ВНУТРИКЛЕТОЧНОМ ОТЕКЕ (ПОЯСНЕНИЯ В ТЕКСТЕ) (ув. x 4800)

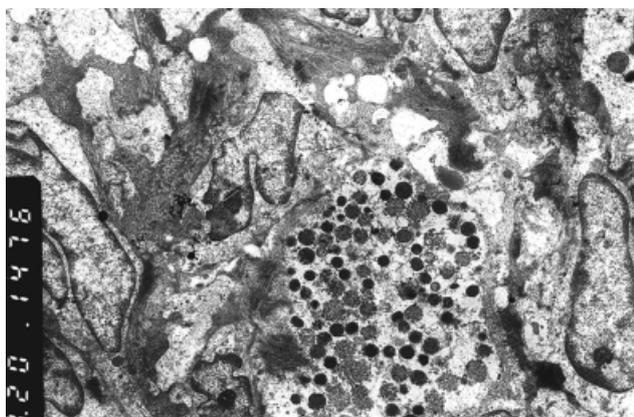


Рис. 12. ЛИПИДНЫЕ СЕКРЕТОРНЫЕ ГРАНУЛЫ В ЦИТОПЛАЗМЕ ЛUTEИНИЗИРОВАННОЙ КЛЕТКИ РАЗЛИЧНЫ ПО РАЗМЕРАМ, ПОКАЗАТЕЛЯМ ГОМОГЕННОСТИ И ОСМИОФИЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ (ув. x 3200)

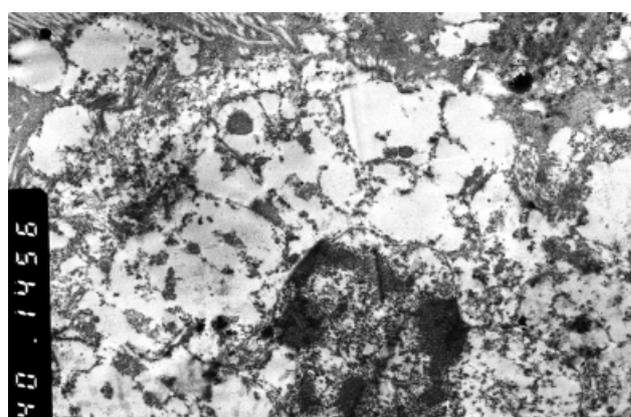


Рис. 15. РАЗРУШЕНИЕ ЛUTEИНИЗИРОВАННОЙ КЛЕТКИ ГРАНУЛЕЗЫ (ОПИСАНИЕ В ТЕКСТЕ) (ув. x 6400)

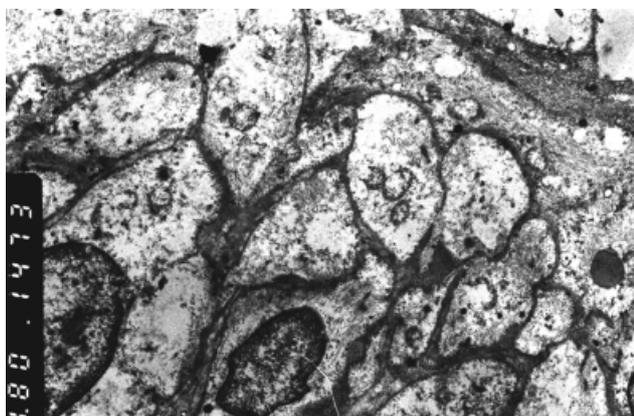


Рис. 13. ЯВЛЕНИЕ ИНТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО ОТЕКА В ЦИТОПЛАЗМЕ ЛUTEИНИЗИРОВАННЫХ КЛЕТКИ ГРАНУЛЕЗЫ (ОПИСАНИЕ В ТЕКСТЕ) (ув. x 4800)

создает условия для некроза и присоединения инфекции. Именно поэтому резекция яичника представляется наиболее целесообразным методом лечения.

### Выводы

1. Электронно-микроскопическое исследование фолликулярных кист яичников, подтверждая выводы световой микроскопии и основываясь на описании ультраструктурных характеристик, позволяет сделать предположение, что все ткани кист являются проявлением одного и того же патологи-

ческого процесса, так как имеются клетки с общей ультраструктурой. Присутствие разных по степени зрелости форм фибробластов тека-ткани является свидетельством незавершенности процесса формирования кисты и может рассматриваться как один из факторов, способствующих появлению новых кист. Поэтому можно предположить, что процесс кистообразования имеет стадийность – начиная с формирования единичных фолликулярных кист, трансформируется в синдром овариальной дисфункции (синдром поликистозных яичников).

2. Выраженное распространение дистрофических и деструктивных изменений в стенках кист является весьма неблагоприятным фактором в динамике развития поликистоза, поскольку создает условия для некроза и присоединения инфекции.

3. Современная диагностика и консервативная терапия неосложненных кист яичников позволяет избежать осложнений и хирургического лечения. При появлении осложнений морфологические изменения уже необратимы и требуют резекции или удаления яичника с последующим проведением консервативной терапии. При этом хирургическое лечение наносит существенный вред здоровью женщины. Этого можно избежать только при своевременной диагностике и последующей гормонотерапии.

Список литературы находится в редакции



# Выбор метода контрацепции у женщин с миомой матки

Ю.Н. Мельник, заведующий отделением пренатальной диагностики Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины

**В**ыбор метода контрацепции у пациенток с миомой матки производится индивидуально и зависит от показаний и противопоказаний, желания женщины, ее возраста и материального положения, удобства применения. Во многих странах мнение о возможности использования различных средств контрацепции базируется на устаревших представлениях, которые никогда не были доказаны, или на личном предпочтении. Такая практика часто ведет к ограничениям по отношению к качеству и доступности услуг по планированию семьи. Именно поэтому ВОЗ на протяжении длительного времени постоянно суммирует результаты научных и эпидемиологических исследований в области контрацепции в разных странах мира. За последние 50 лет произошли многочисленные изменения подходов к выбору методов контрацепции, особенно гормонального.

В 1994-1995 гг. экспертами ВОЗ был разработан новый принцип классификации приемлемости различных методов контрацепции при наличии у женщин заболеваний или каких-либо специфических состояний. Каждое заболевание/состояние определяется как набор индивидуальных характеристик (возраст, анамнез беременности) или же как ранее диагностированная патология, например сахарный диабет, артериальная гипертензия. Предложено классифицировать заболевания, влияющие на приемлемость использования каждого метода контрацепции, по четырем категориям (табл. 1).

Категория определяется путем оценки преимуществ или недостатков того или иного метода в конкретной ситуации. Для большинства контрацептивов полученный набор данных/доказательств классифицировали в соответствии с одним из трех типов:

- косвенные данные или теоретические предположения, основанные на испытаниях, проведенных на моделях животных, лабораторных исследованиях у человека или аналогичных клинических ситуациях;
- результаты, полученные на основании изучения эффективности метода контрацепции у женщин, у которых отсутствует такое заболевание или состояние;
- данные, основанные на непосредственных исследованиях или наблюдениях при применении метода контрацепции у пациенток с заболеваниями или с определенным состоянием.

Каждый набор признаков/данных оценивали в качестве слабого или сильного доказательства наличия или отсутствия побочного действия. Качество признаков для разных методов и заболеваний было различным. Медицинские критерии приемлемости основываются на этом подходе и преследуют цель создания определенного диапазона безопасности для защиты женщин от потенциального побочного действия контрацептивов.

Благодаря появлению современных критериев, многие из тех пациенток, кто раньше не пользовался тем или иным методом контрацепции, могут

**Таблица 1. Категории заболеваний/состояний, влияющие на приемлемость использования метода контрацепции**

| Характеристика заболевания/состояния  | Категория | Приемлемость метода   |
|---|-----------|---|
| Заболевания/состояния, при которых нет ограничений к использованию метода контрацепции  | 1         | Может использоваться без ограничений  |
| Заболевания/состояния, при которых преимущества от использования метода в целом превышают теоретический или подтвержденный риск | 2         | В целом метод применим  |
| Заболевания/состояния, при которых теоретический или подтвержденный риск обычно превышает преимущества от использования метода  | 3*        | Применение метода обычно не рекомендуется, но возможно в тех случаях, когда более подходящий способ недоступен или неприемлем |
| Заболевания/состояния, наличие которых делает применение метода недопустимо рискованным для здоровья                            | 4*        | Метод не следует использовать   |

\* Категории 3 и 4 являются абсолютными противопоказаниями для использования метода контрацепции.



пересмотреть свое отношение к нему. Принятые процедуры скрининга по контрацепции могут быть упрощены и сведены к минимуму, необходимому для гарантии безопасности предлагаемых услуг.

За период, прошедший с момента принятия медицинских критериев, были получены новые научные и эпидемиологические данные, которые позволили сделать ряд выводов.

- При многих заболеваниях не существует ограничений для применения любого из обсуждаемых методов контрацепции.
- Многие критерии, которые раньше ограничивали применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащих высокие дозы эстрогенов, не применимы к низко- и микродозированным препаратам.
- Были пересмотрены возрастные категории. Если брать во внимание только возрастной показатель, то преимущества, которые получает женщина, пользующаяся контрацепцией, в целом перевешивают гипотетический или уже доказанный риск.
- Критерии приемлемости для лиц с различным характером вагинальных кровотечений были уточнены за счет проведенной дифференциации между женщинами с нерегулярным менструальным циклом (МЦ) и пациентками, у которых вагинальные кровотечения имеют неясный характер. В целом считается, что женщины с нерегулярным МЦ могут использовать любой метод без ограничений. Пациентки с нерегулярным МЦ и обильными кровотечениями могут применять методы контрацепции в большинстве случаев. Лица с вагинальными кровотечениями неясной этиологии, которые можно связать с беременностью или патологией органов малого таза, например злокачественными заболеваниями, как правило, не должны использовать методы контрацепции до тех пор, пока не будет установлена причина этих кровотечений.
- Все методы проанализированы в свете существующей опасности инфекций, передающихся половым путем (ИППП), в т.ч. ВИЧ. Особо

было отмечено, что женщинам из группы риска ИППП всегда следует рекомендовать пользоваться презервативом в сочетании с другими методами контрацепции. За исключением особо отмеченных в данном документе ситуаций, клинические и лабораторные диагностические тесты не считаются обязательными для безопасного использования методов контрацепции при условии правильного сбора анамнеза пациентки.

Предлагаемые рекомендации не являются жесткими. Они могут быть использованы и как справочное издание, и в качестве основы для оптимизации предоставления услуг по планированию семьи с учетом последних данных о безопасности методов контрацепции (Савельева И.С., 2010).

Согласно медицинским критериям приемлемости различных методов контрацепции (2004), при фибромиомах матки может быть выбран любой из них (табл. 2).

#### Биологические методы контрацепции

Прерванный половой акт и местные противозачаточные средства менее эффективны, чем гормональный метод. Это обусловлено прежде всего тем, что они недостаточно защищают от беременности, а зачатие в данном случае должно быть только планируемым (аборты нежелательны). Гормональный стресс, инфекции, эндометрит являются дополнительными факторами прогрессирования роста фиброматозных узлов и появления таких осложнений, как гиперпластические процессы в эндометрии и молочных железах, возникновение нарушений МЦ, бесплодие, рак эндометрия.

#### Внутриматочные контрацептивы (ВМК)

Этот метод контрацепции можно использовать сразу после неосложненных родов при отсутствии противопоказаний. Оптимальным временем введения ВМК является 7-я неделя после родов, что снижает вероятность экспульсий (выпадения) внутриматочных средств. Кроме возможности экспульсии ВМК после введения, к недостаткам метода можно отнести иногда возникающее усиление менструальной кровопотери и появление болезненных менструаций. Также этот метод контрацепции не очень эффективно

Таблица 2. Выбор метода контрацепции у женщин с миомой матки

| Фиброма матки               | КОК | КИК | КП/ВК | ТПТ | ДМПА, НЕТ-ЕН | ЛНГ/ЕТГ имплантаты | ТНК | ВМК с медью | ВМК с ЛНГ |
|-----------------------------|-----|-----|-------|-----|--------------|--------------------|-----|-------------|-----------|
| Без изменений полости матки | 1   | 1   | 1     | 1   | 1            | 1                  | 1   | 1           | 1         |
| С изменениями полости матки | 1   | 1   | 1     | 1   | 1            | 1                  | 1   | 4           | 4         |

1, 4 – согласно медицинским критериям, категория заболевания; КИК – комбинированные инъекционные контрацептивы; КП/ВК – комбинированные пластыри, комбинированные вагинальные кольца; ТПТ – только прогестерон-содержащие таблетки; ДМПА, НЕТ-ЕН – депо медроксипрогестерона ацетата, норэтистерона энантат; ЛНГ/ЕТГ имплантаты, содержащие левоноргестрел и этоноргестрел; ТНК – таблетки неотложной контрацепции (экстренная контрацепция).



предохраняет от развития внематочной беременности. Кроме того, он не может применяться женщиной, имеющей нескольких половых партнеров, а также при наличии инфекций во влагалище, матке, маточных трубах, так как повышается риск возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза (ЗОМТ). Инфекционные ЗОМТ могут повлиять на детородную функцию и повысить риск возникновения внематочной беременности. ВМК не имеют ограничений по применению при миомах матки без изменений полости матки (табл. 2). При этом остается дискуссионным вопрос о возможном влиянии ВМС у таких пациенток на рост узлов и повышение риска возникновения воспалительных ЗОМТ. ВМК в нашей стране практически не являются приоритетным методом контрацепции у больных миомой матки.

**ВМК с левоноргестрелом (ЛНГ)**

Отдельно рассматривается метод контрацепции внутриматочной системой (ВМС) с ЛНГ (Мирена). В основе контрацептивных и терапевтических эффектов метода контрацепции ВМС Мирена лежит местное воздействие ЛНГ на эндометрий. Система Мирена вызывает морфологические изменения эндометрия как за счет локального воздействия прогестерона, так и за счет индуцированной воспалительной реакции на инородное тело. Под постоянным воздействием этого прогестина слизь становится более густой и вязкой, препятствуя прохождению сперматозоидов. Поступление ЛНГ непосредственно в матку представляет новое направление в локальной внутриматочной терапии. Эндометрий подвергается значительным морфологическим изменениям, происходит выраженная децидуализация стромы, атрофия желез, а иногда – функционального слоя эндометрия (Тихомиров А.Л., 2003). При изменениях эндометрия возможно использование ВМС Мирена с лечебной целью

(Barrington Y.W., 1997; Hurk P., 1999). Согласно инструкции к препарату, на фоне Мирены могут иметь место следующие побочные эффекты, которые возникают в первые месяцы применения и исчезают самостоятельно: увеличение массы тела, депрессия, раздражительность, эмоциональная лабильность, головная боль, нарушения МЦ, фолликулярные кисты яичников, боль в области живота и/или таза, тошнота, акне, боль в спине, дисменорея, влагалищные выделения, цервицит, ощущение напряжения в груди, масталгия, экспульсия системы. В основном женщины хорошо переносят этот вид контрацепции, однако все же он подходит не всем абсолютно.

**КОК**

Согласно Медицинским критериям приемлемости различных методов контрацепции (ВОЗ, 2004), при фибромиомах матки КОК имеют категорию 1 (метод может использоваться без ограничений) (табл. 2). КОК не вызывают увеличения роста миом.

В литературе можно встретить лишь отрывочные сведения о влиянии оральных контрацептивов (ОК) на риск развития миомы матки, хотя эта тема чрезвычайно актуальна с точки зрения общественного здоровья и профилактической медицины. По данным Королевского колледжа врачей общей практики (Великобритания), у женщин, принимающих ОК, относительный риск миомы матки значительно ниже (ОР = 0,4), чем у пациенток, никогда не прибегавших к этому методу контрацепции. Оксфордское исследование Ассоциации планирования семьи с участием 535 пациенток с миомой матки показало, что у женщин, использующих ОК, риск развития миомы матки ниже, а с увеличением продолжительности их приема он снижается еще больше (Marshall L.M. et al., 1998).

Прием ОК оказывает не только профилактическое действие. При наличии у женщины миомы матки применение ОК способствует стабилизации размеров миоматозных узлов (рис.). Однако



Миоматозный узел не может исчезнуть полностью даже при полном прекращении его кровоснабжения. Его предельно минимальный размер определяется стабильным ядром и составляет примерно 15-20 мм.

**Рисунок. Миоматозный узел (Тихомиров А.Л., 2008)**



стабилизирующий эффект ОК распространяется только на миоматозные узлы размером до 2 см в диаметре. При больших размерах узлов назначение ОК дает неоднозначный эффект: в одних случаях размер узла стабилизируется, в других — наблюдается рост миомы. Судя по всему, это связано с тем, что в небольших миоматозных узлах еще не до конца сформированы основные автономные механизмы (локальная продукция эстрогенов, фиброз). В связи с этим рост такого узла управляем экзогенным воздействием гестагена ОК, более «слабого» по сравнению с другими препаратами, используемыми при медикаментозном лечении миомы матки.

При правильном использовании ОК женщина гарантированно не будет сталкиваться с таким явлением, как аборт. Следовательно, исключается еще один патогенетический фактор развития и роста миомы матки. Однако при приеме ОК невозможно в 100% случаев избежать возникновения миомы матки. Это можно объяснить тем, что женщины, использующие ОК с контрацептивной целью, не учитывают риска заражения ИППП вследствие полового акта. Таким образом, прием ОК не может нивелировать эффекты, обусловленные воспалительными заболеваниями женских половых органов. Часто приходится наблюдать, как миоматозные узлы, на длительное время стабилизировавшиеся при приеме ОК, начинают расти на фоне развития у женщины воспалительных заболеваний половых органов, а после антибактериальной терапии узлы возвращаются к исходным размерам. Кроме того, при использовании КОК у подавляющего большинства больных удается нормализовать клинические проявления осложненного течения миомы матки: урегулировать МЦ, снизить объем кровопотери, проводить профилактику гиперпластических процессов эндометрия, снять синдром предменструального напряжения, нивелировать неприятные и болевые ощущения во время менструации (Ross R.K., Pike M.C. et al., 1986). Часть женщин климактерического и пременопаузального возраста при приеме КОК удается довести до менопаузы, а у более молодых пациенток снизить или полностью снять тягостные симптомы заболевания на сравнительно длительное время.

КОК можно применять в зависимости от планов женщины: либо до планируемой беременности, либо для профилактики миомы матки и контрацепции вплоть до менопаузы, учитывая их положительный неконтрацептивный эффект на различные системы организма. КОК также предотвращают рецидивирование роста миоматозных узлов после проведенной консервативной миомэктомии (Тихомиров А.Л., 2008). На фоне длительного использования КОК отмечается снижение частоты развития рака эндометрия (риск снижается на 20% в год после двух лет приема) (Kaunitz A.M., Rev. et al., 2002). Исследование, проведенное Центром по контролю за заболеваемостью и Национальным институтом здоровья США, показало снижение риска развития рака эндометрия на 50%, что связывали с применением ОК в течение как минимум 12 мес. Защитный эффект при этом сохраняется до 15 лет после прекращения их приема (Williams J.K. Int. J. et al., 2000).

Назначение Новинета для женщин с миомой матки «малых размеров» с контрацептивной целью оправданно, поскольку данный контрацептив обладает лечебным (воздействует на основные звенья патогенеза) и профилактическим эффектами (Юзько А.М., 2008).

Новинет содержит комбинацию 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 150 мкг дезогестрела. Минимальное содержание ЭЭ (20 мкг), а также его антиовуляторный эффект (подавление синтеза фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, снижение синтеза эстрогенов) не приводит к возникновению гиперэстрогении на фоне применения микродозированного КОК — Новинета. Почему же все-таки Новинет? Это объясняется тем, что механизм, посредством которого КОК препятствуют развитию миомы матки, вероятнее всего связан с гестагенным компонентом. Вид и количество гестагенного компонента ОК также имеет значение в комплексном влиянии на риск развития миомы матки. В иммуногистохимических исследованиях одного из представителей 3-го поколения гестагенов — дезогестрела — выявили его способность оказывать блокирующее действие на рецепторы прогестерона. Дезогестрел имеет выраженный аффинитет к рецепторам прогестерона и способен конкурентно ингибировать его

Таблица 3. Прогестагенная активность современных гестагенов

| Прогестаген         | Доза, необходимая для трансформации эндометрия (мг) | Доза, необходимая для подавления овуляции (мг/сут) |
|---------------------|---|--|
| 3-кетодезогестрел   | 2   | 0,06   |
| Левоноргестрел      | 4   | 0,06   |
| Диеногест           | 6   | 1,0  |
| Хлормадинона ацетат | 25  | 1,7  |
| Ципротерона ацетат  | 20  | 1,7  |
| Дроспиренон         | 50  | 2,0  |



Таблица 4. Степень сродства к прогестероновым рецепторам (Моисеева-Постоловская Т.Д., Атаманчук И.Н., 2008)

| Прогестаген                 | Степень сродства к рецепторам прогестерона (%) |
|-----------------------------|--|
| Медроксипрогестерона ацетат | 115  |
| Левоноргестрел              | 120  |
| 3-кетодезогестрел           | 130  |
| Диеногест                   | 5  |

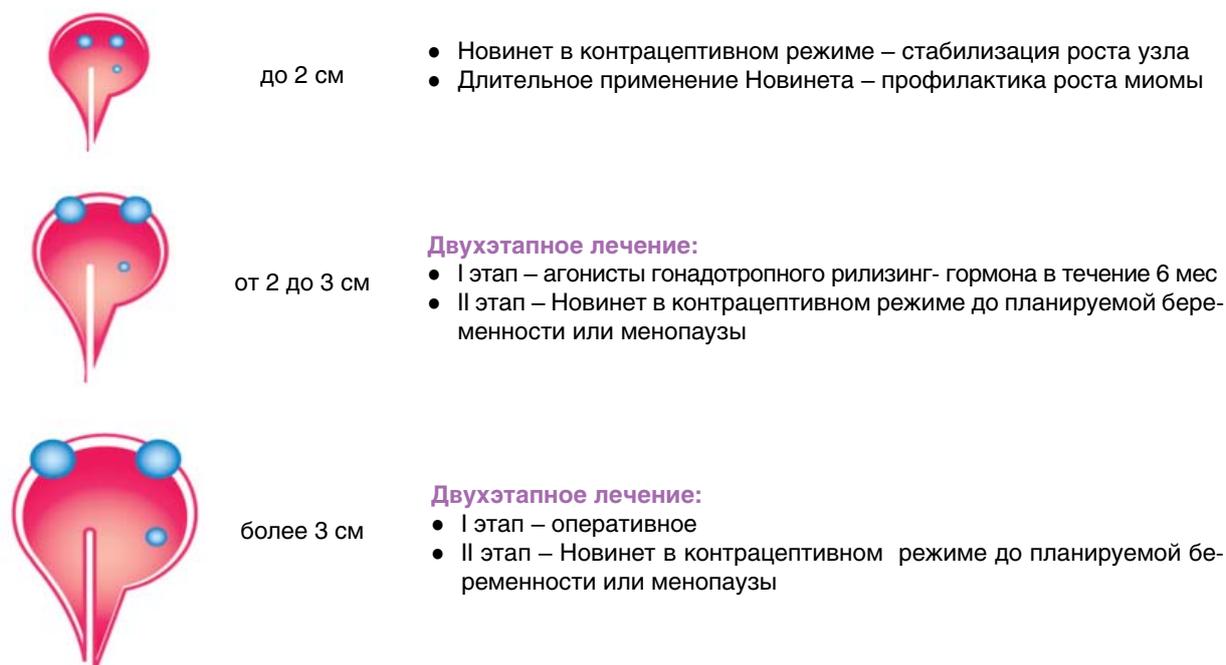
рецепторы в матке. Иными словами, связываясь с его рецепторами, дезогестрел не дает эндогенному прогестерону реализовать свое действие на ткань. Сам же дезогестрел, связавшись с рецептором, не оказывает в полной мере всего спектра эффектов прогестерона и не вызывает выраженных пролиферативных процессов в миометрии. Все это и объясняет механизм, посредством которого ОК, в частности содержащие дезогестрел, оказывают профилактический эффект, поскольку прогестерон является основным гормоном, стимулирующим рост миомы матки (Ugocsai G., Rozsa M., Csabai L., 2000).

Дезогестрел – это «активный» прогестин. Он реализует свои эффекты на центральном и периферическом уровнях. Эффект на центральном уровне объясняется высоким антиовуляторным индексом (минимальная доза для подавления овуляции и синтеза гормонов), на периферическом – высоким антипролиферативным индексом и высоким сродством к прогестероновым рецепторам, возможностью взаимодействовать с двумя видами прогестероновых рецепторов – А и В (ПРА и ПРВ) (табл. 3, 4). ПРВ – активатор транскрипции гена, который кодирует прогестероновый ответ и обеспечивает

действие гормона. ПРА – ингибитор всех стероидных гормонов, приводит к антиэстрогенному, антиминералокортикоидному и антипрогестероному эффектам (Татарчук Т.Ф. и соавт., 2004).

В последнее время в литературе широко обсуждаются преимущества пролонгированного режима приема КОК как более обоснованного по сравнению со стандартной схемой, особенно у пациенток с менометроррагией и гиперплазией эндометрия в перименопаузальном периоде (Кузнецова И.В., 2007; Подзолкова Н.М., 2007). Согласно этой схеме, комбинированный монофазный препарат назначают в непрерывном режиме в течение 63 дней с последующим 7-дневным перерывом. Таким образом, достигается постоянное воздействие гормонального препарата как на сам эндометрий, так и на эндокринные органы репродуктивной системы. По результатам проведенного исследования, уровень эстрадиола у женщин, принимавших дезогестрел 0,15 мг + ЭЭ 0,03 мг в пролонгированном режиме (Регулон), по окончании лечения был достоверно ниже, чем у пациенток, получавших препарат в стандартном режиме. Число рецидивов гиперплазии эндометрия при пролонгированном применении дезогестрела

Схема. Алгоритм лечения миомы матки (Тихомиров А.Л., 2008)





0,15 мг + ЭЭ 0,03 мг составило 6,7%, при циклическом – 14,3% (Кузнецова И.В., 2007). Выбор режима применения Новинета с контрацептивной целью зависит от клинической картины, общего состояния женщины и ее желания.

Согласно исследованиям (Тихомиров А.Л., 2008), Новинет можно назначать с целью контрацепции и как препарат в составе двухэтапного консервативного лечения больных миомой матки (схема).

Таким образом, согласно Медицинским критериям приемлемости для использования низкодозированных ОК ( $\leq 35$  нг ЭЭ; ВОЗ, 2004), применение КОК является безопасным и не вызывает стимуляции роста фибромиомы матки.

Использование КОК, в частности Новинета, это:

- надежная контрацепция, профилактика абортов, травматического и инфекционного поражения матки, которые являются факторами риска роста опухоли;
- реабилитация и профилактика при гиперпластических процессах в эндометрии после хирургического лечения;
- устранение дисгормональных нарушений и гиперэстрогении;
- стабилизирующее влияние на рост простых миом при начальных размерах узлов не более 2 см, а также на рост миом после терапии базисными препаратами с повышением эффективности и снижением стоимости лечения. Значительное профилактическое действие относительно рецидивирования миомы матки.

Необходимо помнить, что выбор метода контрацепции должен быть индивидуальным, и решение следует принимать совместно с женщиной после информирования ее о преимуществах и недостатках конкретного способа с учетом показаний и противопоказаний к его использованию.



## НОВИНЕТ®

20 мкг этинилэстрадиола, 150 мкг дезогестрела

*Новый мир ощущений!*

- ✓ *эффективность*
- ✓ *надежность*
- ✓ *безопасность*
- ✓ *доступность*
- ✓ *минимальное содержание гормонов*



Рихтер Гедеон

*Основано в 1901 году*

RGD: 67664/JA



# Мифы о гормональных контрацептивах и лишнем весе

Л.Д. Захурдаева, кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика

Сегодня в цивилизованных странах одним из самых популярных средств предохранения от беременности являются гормональные оральные контрацептивы. Так, в Германии эти препараты используют более 30% женщин в возрасте от 15 до 45 лет, в Нидерландах – более 45% женщин данной возрастной группы, а во Франции и Бельгии этот показатель достигает 50% (Прилепская В.Н., 2009). Боязнь набрать лишний вес – самый распространенный женский страх перед приемом гормональных контрацептивов (ГК). Этот страх необоснован. В подавляющем большинстве случаев (около 97%) увеличение веса объясняется неправильным режимом питания и недостаточной физической активностью, а не влиянием ГК. При корректном подборе современных препаратов, содержащих низкое количество синтетических гормонов, вероятность заметного увеличения массы тела значительно снижается. В 3% случаев возможна незначительная прибавка в весе, но она может быть легко скорректирована правильно подобранной диетой и занятиями фитнесом.

Контрацептивы последнего поколения содержат минимальное количество гормонов и безопасны для организма. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал отсутствие доказательств связи между увеличением массы тела и приемом ГК (Gallo M.F., Lopez L.M. et al., 2006). Для анализа первоначально было найдено 570 РКИ, в которых сравнивали прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с плацебо или с каким-либо другим ГК. После исключения исследований, в которых наблюдение за пациентками не превышало трех циклов приема препаратов, а также тех, в которых имелось недостаточно данных об изменении веса, в окончательный анализ были включены 44 РКИ. КОК, оцененные в этих исследованиях, содержали 18 видов прогестинов и три вида эстрогенов. Объем выборки составлял от 20 до 5654 пациенток (срединное значение 143). Продолжительность исследований колебалась в пределах 6–12 циклов. Критерии включения в исследования были различными, однако в большинстве случаев участниками их являлись здоровые женщины репродуктивного возраста без противопоказаний к применению оральных контрацептивов (ОК). В трех РКИ не обнаружили доказательств в пользу причинно-следственной связи между ис-

пользованием КОК или комбинированных контрацептивов (кожных пластырей) и увеличением массы тела. В большинстве случаев при сравнении различных КОК не выявлено существенных изменений в прибавке веса. Несмотря на это, в исследовании, где сравнивали дроспиренон и дезогестрел, была отмечена значительная разница между двумя группами. Комментарий: эта разница вполне может объясняться способностью дроспиренона задерживать жидкость в тканях организма. Тем не менее у большинства женщин в обеих группах колебания веса были в пределах 2 кг от исходного. Частота прекращения приема КОК из-за увеличения веса не различалась при использовании различных контрацептивов. Многие исследователи не использовали строго установленные методики измерения массы тела. Варьирование в градуировке шкалы весов или разница в технике взвешивания могли повлиять на результаты. Аналогичным образом взвешивания в разное время суток, натощак или после приема пищи, а также количество участников в исследовании могли послужить причиной некоторых различий (Международный центр медицины, основанной на доказательствах [East Tennessee State University], 2008).

Причиной страха значительного увеличения веса является тот факт, что раньше на фоне приема КОК с высокой дозой эстрогенов (50 мкг) и прогестинов возникали такие побочные эффекты, как метаболические нарушения, избежать которых было практически невозможно (Samsioe G., 1990). В дальнейшем, с накоплением клинического опыта, было доказано, что синтетические эстрогены, в особенности этинилэстрадиол (ЭЭ), индуцируют некоторые метаболические изменения, которые являются дозозависимыми (Доброхотова Ю.Э., 2008). Для большинства прогестагенов 1-го и 2-го поколения характерна довольно высокая анаболическая активность (рис. 1). При этом появление гестагенов 3-го поколения (гестодена, дезогестрела), практически не обладающих указанным действием, во многом может определить снижение частоты этого побочного эффекта. Установлено, что при нарушении толерантности к углеводам и развитии гиперинсулинемии ускоряются процессы утилизации энергии в жировые депо и увеличивается накопление жира, преимущественно по абдоминальному типу. Проведенные исследования показали, что высокие дозы

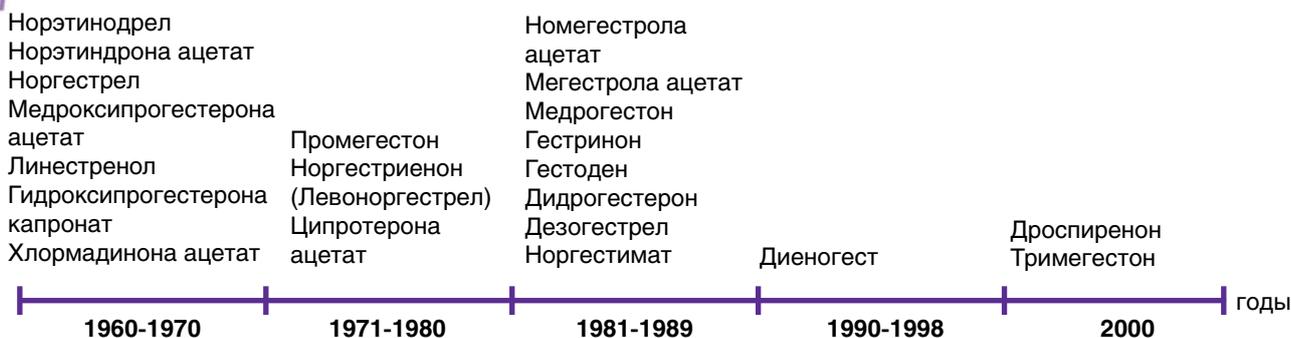


Рис. 1. Эволюция прогестинов

эстрогенов и прогестагенов индуцируют снижение толерантности к глюкозе и повышают концентрацию инсулина в плазме (Rosenbaum H., 1990; Доброхотова Ю.Э., 2008). В дальнейшем при появлении новых КОК с более низкой дозой гормонов удалось добиться минимизации их влияния на углеводный обмен, что подтверждается практически неизменными уровнями глюкозы и инсулина в крови. Исследованиями последних лет доказано, что при применении высокоселективных прогестагенов 3-го поколения в сочетании с низкими и ультранизкими (20 и 15 мкг ЭЭ) дозами эстрогенов не выявлено клинически значимых изменений параметров углеводного обмена

Подтверждением того факта, что определенное пищевое поведение (употребление более калорийной, жирной пищи) ускоряет процессы накопления жира в организме, являются результаты, полученные L.H. Eck и A.G. Bennet в 1997 г. Ученые проводили сравнительное исследование женщин, принимающих ОК или же не использующих их, по следующим параметрам: основной обмен, физическая активность и профиль диеты, т.е. качественный состав потребляемой пищи. Сравнительный анализ показал, что лица, использующие контрацептивы (трехфазный КОК, содержащий 35 мкг ЭЭ и 0,5-0,75-1 мг норэтиндрона), по сравнению с теми, кто не применял ГК, употребляли в пищу гораздо больше жиров, чем углеводов. При этом показатели основного обмена и физической активности достоверно не различались. Авторы сделали вывод, что поскольку употребление более жирной пищи приводит к более активному увеличению массы тела, то само по себе изменение пищевого поведения, возникающее на фоне приема КОК, может быть причиной повышения процента жировой ткани в организме. В исследованиях Litchfield и Grunvald (1988) установлена абсолютная корреляция дозы эстрогена с показателями массы тела, окружностью бедра и плеча и периферическим распределением жира у молодых женщин (18-26 лет), использующих ОК с различной дозой эстрогенного компонента (Арефьева М.О., 2009).

В Кокрановской базе данных в 2009 г. представлен обзор исследований, посвященных изучению влияния КОК на массу тела (Gallo M.F., Lopez L.M.

et al., 2008). Данные некоторых клинических испытаний, а именно количественные изменения показателей массы тела в зависимости от состава сравниваемых ГК, представлены в таблице. Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что влияние эстрогенного компонента контрацептивов на пищевое поведение и периферическое распределение жира является дозозависимым, а для нейтрализации действия всех метаболических путей набора веса желательным является использование контрацептивов с минимальными дозами эстрогенного компонента (15-20 мкг ЭЭ) в сочетании с высокоселективными прогестагенами 3-го поколения (например гестоденом, дезогестрелом).

Таким образом, повышение веса может быть обусловлено действием следующих факторов:

- эстрогенным компонентом (задержка жидкости, метаболический эффект);
- прогестероновым компонентом (метаболический эффект);
- изменением режима и рациона питания, понижением физической нагрузки, стрессовым фактором и т.д.

На основании многолетнего опыта использования ГК были предложены различные методы снижения или же нивелирования действия побочных эффектов, возникающих при их приеме:

- если причиной побочных эффектов является эстрогенный компонент, рекомендуют переход с более высокой дозировки эстрогенов на более низкую (с трехфазных на монофазные, с 30 мкг на 20 мкг);
- если увеличение веса обусловлено задержкой жидкости, рекомендуют КОК с прогестинами с антиминералокортикоидным эффектом (гестоден и дроспиренон). Гестоден обладает мягким антиминералокортикоидным эффектом. Выраженная антиминералокортикоидная активность дроспиренона (3 мг дроспиренона сходны по активности с 25 мг спиронолактона) может способствовать развитию гиперкалиемии (особенно у пациенток с нарушениями функции почек, печени и недостаточностью надпочечников), а также при одновременном



Таблица. Изменения массы тела при использовании различных ГК

| Сравниваемые ГК (автор и год исследования)  | Название аналогичных по составу ГК, зарегистрированных в Украине | Изменения веса в 1-й группе по сравнению со 2-й  | Коэффициент вероятности  |
|---|--|--|--------------------------|
| КОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела, в сравнении с КОК, содержащим 20 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена (Sertaty, 1998)                                      | Новинет<br>Линдинет  | Снижение, более чем на 2 кг  | 1,65 (95% ДИ: 1,13-2,41) |
| КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 150 мкг левоноргестрела, в сравнении с КОК, содержащим 30 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена (Loudon, 1990)                                    | Овосепт<br>Микрогинон<br>Фемоден                                 | Разница в средних показателях массы тела между двумя группами составила 0,7 кг (в 1-й вес незначительно увеличивался, во 2-й – уменьшался)       |                          |
| КОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона, в сравнении с КОК, содержащим 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела (Gruber, 2006)                                      | Джас<br>Мерсилон<br>Новинет                                      | Разница в средних показателях массы тела между двумя группами составила 0,67 кг (в 1-й вес незначительно уменьшался, во 2-й – увеличивался)      |                          |
| Влагалищное кольцо, выделяющее 15 мкг ЭЭ и 120 мкг этоноргестрела в сутки, в сравнении с КОК, содержащим 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона (Milsom, 2006)             | НоваРинг<br>Ярина  | Разница в средних показателях массы тела между двумя группами составила 0,4 кг (в 1-й вес незначительно увеличился, во 2-й – не изменился)       |                          |
| КОК, содержащий 30-40-30 мкг ЭЭ и 50-75-125 мкг левоноргестрела, в сравнении с КОК, содержащим 35-30-30 мкг ЭЭ и 50-100-150 мкг дезогестрела (Van der Does, 1995) | Триквилар<br>Тризистон<br>Три-Мерси                              | Разница в средних показателях массы тела между двумя группами после окончания исследования составила 1,3 кг (изменения по группам не уточнялись) |                          |

использовании калийсберегающих диуретиков. Длительный прием КОК с выраженным антиминералокортикоидным эффектом требует проведения регулярной оценки водно-солевого обмена и профилактики гиперкалиемии (Арефьева М.О., 2009);

- если причина увеличения веса кроется в прогестинном компоненте, рекомендуется назначение КОК с другим типом или с более низкой дозой гестагенов.

Так же изменялись подходы к пути введения ГК (пероральный, вагинальный, трансдермальный, внутриматочный) с целью снижения побочных эффектов. Однако, согласно данным доказательной медицины, Кокрановского обзора (2007), инструкциям к препаратам, все они имеют практически одинаковое влияние на вес тела.

Влияние КОК на вес тела, которые используются в пролонгированном режиме (24 + 4, 63 + 7 и т.д.), требует дальнейшего изучения. Это связано в первую очередь с тем, что на фоне пролонгированного режима увеличивается суммарная гормональная нагрузка на цикл приема в сравнении с циклическим режимом (21 + 7). Появление КОК с натуральными эстрогенами также требует

дальнейшего изучения этого вопроса. На данный момент не выявлено существенной разницы и недостаточно данных, которые показывали бы преимущества ЭЭ над натуральными эстрогенами.

Результаты исследований, проведенных в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (Россия) (Simkin-Silverman L.R., Wing et al., 1998), доказали, что влияние современных КОК на липидный спектр зависит не только от их химической структуры, дозировки и способа применения, но и от исходного уровня липидов у конкретной пациентки. Это в очередной раз подтверждает существенное влияние факторов наследственности и во многом предопределяет изменение массы тела при назначении КОК.

Анализируя литературные данные, можно сделать вывод, что конституциональный подход при назначении КОК позволяет с наибольшей точностью подобрать пациенткам препарат с учетом всего спектра их генетически определенных особенностей. Такой индивидуализированный выбор КОК для каждой конкретной женщины дает возможность значительно уменьшить количество негативных эффектов препаратов, в т.ч. и возможного влияния их на колебания веса тела.



После обобщения данных общеклинического, гинекологического, психического обследований, анализа анамнестических данных и соматометрических измерений нами были выделены конституциональные типы исследуемых женщин: эндоморфный — с преобладанием эстрогенов, противоположный, мезоморфный — с преобладанием андрогенов и эктоморфный — с преобладанием прогестерона. Гормональный фон подтверждался определением уровня половых стероидов. Пациенток, вошедших в исследование (100 человек), обследовали до начала применения КОК и через 3-6 мес регулярного их использования.

Лицам с эндоморфным конституциональным типом (с преобладанием жирового компонента) мы рекомендуем применять препарат Линдинет 20, в состав которого входит 20 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена. Линдинет 20 содержит самое минимальное количество не только эстрогенного компонента (20 мкг), но и прогестинового (75 мкг) в сравнении с другими КОК (рис. 2).

Гестоден, входящий в состав Линдинета 20, является прогестином 3-го поколения и обладает выраженным антиэстрогенным эффектом. Он проявляет первичную активность в плазме крови и имеет стопроцентную биологическую доступность, т.к. не претерпевает метаболического преобразования, что способствует быстрому снижению уровня эстрадиола (рис. 3, 4). Гестоден обладает выраженным антиовуляторным индексом, что приводит к снижению уровней фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, ЭЭ в крови до нормальных показателей, соответствующих ранней пролиферативной фазе менструального цикла. Это единственный гестаген, который не стимулирует активность двух видов эстрогенных рецепторов в культуре клеток COS-7 (Rabe T., Bohlmann M.K. et al., 2000). Гестоден наиболее сильный и высокоселективный прогестин, не обладающий глюкокортикоидной активностью (Kuhl H., Drugs, 1996; Tyrer L., 1999).

Также гестодену свойствен антиминералокортикоидный эффект, что обуславливает снижение уровня циркулирующего ренина и купирование таких симптомов гиперэстрогении, как напряжение молочных желез, изменение артериального давления и массы тела. Гестоден не нарушает обмена натрия и калия, не влияет на массу тела за счет перераспределения жидкости, не является производным 17- $\alpha$  спиролактона. Это производное 19-нортестостерона, имеющее в данной группе наибольшее сходство антиминералокортикоидного и других фармакологических эффектов с прогестероном (Kirkman R.J.E., 1991; Асецкая И.Л., Белоусов Ю.Б., 2001).

Приведенные фармакологические свойства гестодена и минимальное содержание ЭЭ обосновывают применение препарата Линдинет 20 у лиц с гиперэстрогенией.

В ходе исследования было установлено, что увеличение веса тела до 1 кг наблюдалось в 1% случаев, а уменьшение до 2 кг — в 6%. Увеличение до 1 кг было незначительным, связано с изменением режима питания женщин и не служило причиной отказа от метода контрацепции. Эти данные были подтверждены в польском исследовании по изучению влияния Линдинета 20 на индекс массы тела (ИМТ) (рис. 5). В испытании принимали участие 800 женщин (преобладающий возраст — от 20 до 29 лет), которым на протяжении 6 циклов приема измеряли ИМТ. Повышения ИМТ не наблюдалось, более того, даже была отмечена тенденция к его снижению.

Опасения женщин и врачей о возможных влияниях КОК на вес тела порой преувеличены. При появлении такого побочного эффекта необходима консультация специалиста.

Для нивелирования возможных побочных эффектов КОК можно рекомендовать следующее:

1. В связи с особенностями механизма действия КОК для длительного применения необходимо тщательное изучение анамнеза и определение конституционального типа женщин.

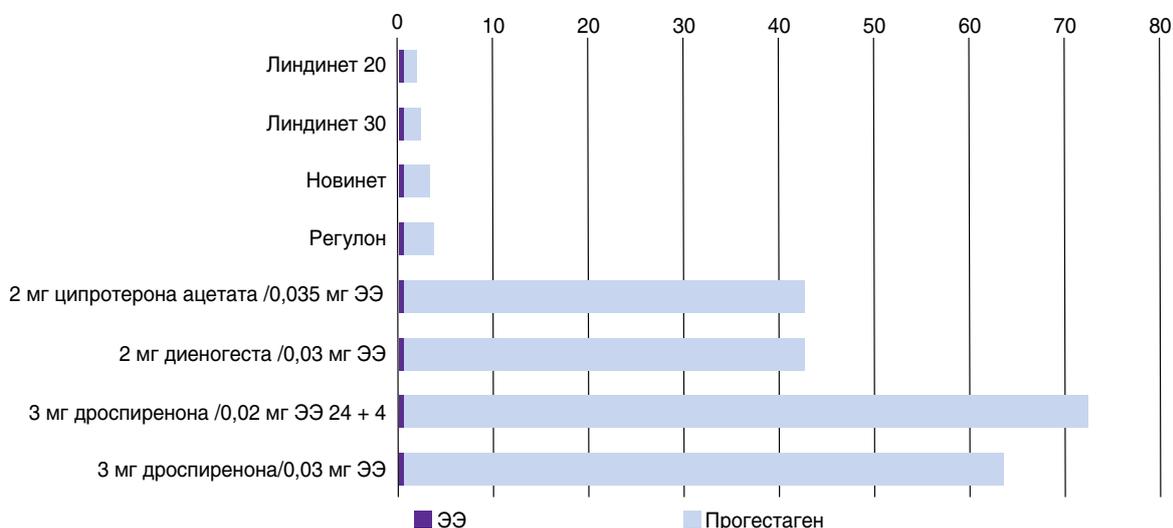


Рис. 2. Суммарная доза гормонов, мг/цикл



Рис. 3. Свойства современных гестагенов

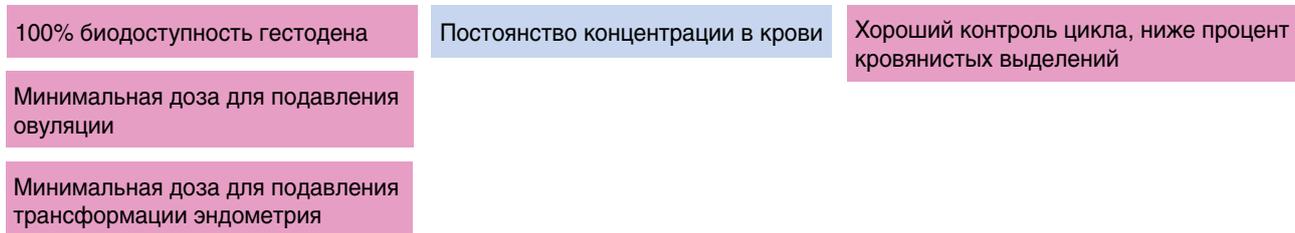


Рис. 4. Свойства гестодена

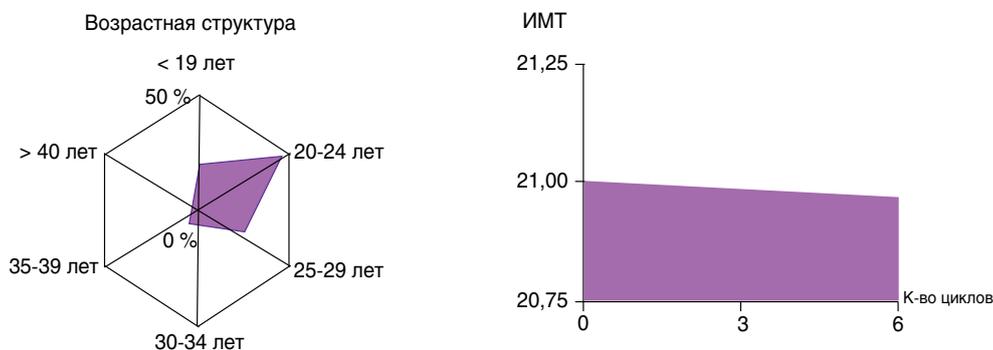


Рис. 5. Влияние гестодена на ИМТ (Lech M.M., Ostrowska L., 2002)

2. Подбирать КОК следует согласно конституциональным особенностям организма. Женщинам с эндоморфным конституциональным типом (преобладание эстрогенов) можно рекомендовать Линдинет 20.

3. Желательно, чтобы «стартовым» являлся препарат с минимальной гормональной нагрузкой на цикл приема, например Линдинет 20.

4. Необходимо определить, относится ли пациентка к категории лиц с избыточным весом или ожирением, а также выявить наличие предрасположенности к нарушению липидного и углеводного обменов.

5. Очень важно предупредить женщину о возможных колебаниях веса и методах решения этой проблемы.

6. Необходимо дать пациентке рекомендации относительно особенностей диеты, поддержания надлежащего уровня физической нагрузки.

7. При назначении КОК следует отдавать предпочтение препаратам, содержащим низкие дозы гормонов и прогестины последних поколений.

8. Повышение веса тела до 1 кг не является критичным для женщин и может наблюдаться даже без применения КОК. Польза от применения КОК (профилактика рака эндометрия, яичников, колоректального рака, уменьшение проявлений предменструального синдрома, лечение акне и себореи) намного выше риска незначительного повышения веса тела на фоне применения КОК.



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

# IV НАЦИОНАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

**11–12 ноября 2010, Киев**

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Заболевания щитовидной железы. Современные аспекты клинической тиреодологии;
- Новые возможности в лечении сахарного диабета;
- Современные подходы в лечении поражений нижних конечностей у больных с сахарным диабетом;
  - Метаболический синдром;
- Остеопороз: современные терапевтические подходы;

**Научные мероприятия форума проводятся ежедневно с 10:00 до 17:00**

Научная программа будет включать лекции, доклады, мастер-классы ведущих ученых, научные тематические симпозиумы и сессии, а также неформальные встречи и интервью. Видеоматериалы будут размещены на медицинском обучающем портале [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Участники симпозиума получают Сертификат  
Регистрация участников на сайте [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

## Информационные партнеры



Здоров'я України<sup>®</sup>  
МІДІА-ГРУПА

Оргкомитет: 000 «Нью Виво Коммуникейшн Групп» тел./факс +38 044 200 17 73,  
адрес: а/я 72, Киев, 03150, e-mail: [n.pryanykova@newvivo.com.ua](mailto:n.pryanykova@newvivo.com.ua)



# Застосування Дістрептази у жінок із позаматковою вагітністю та апоплексією яєчника

Г.І. Резніченко, д.м.н., професор кафедри акушерства та гінекології  
Запорізької медичної академії післядипломної освіти

В.В. Самсонова, Н.Ю. Резніченко, І.В. Петелько, Е.Б. Чуприна

Одне з пріоритетних завдань сучасної гінекології – надання якісної медичної допомоги жінкам при невідкладних станах, спричинених внутрішньочеревною кровотечею. У більшості випадків кровотеча виникає внаслідок позаматкової вагітності та апоплексії яєчника, що зумовлює необхідність проведення ургентних оперативних втручань [2, 4, 6, 11].

За даними різних авторів, частота операцій, пов'язаних із внутрішньочеревною кровотечею, не знижується і коливається від 64,2 до 76,5% [10, 13, 18].

Актуальність проблеми зумовлена особливостями клінічного перебігу позаматкової вагітності та апоплексії яєчника, труднощами ранньої діагностики, великим обсягом крововтрати та розвитком післяопераційних ускладнень. Наслідками цього є зниження якості життя, порушення репродуктивного здоров'я жінок, їхня інвалідизація, підвищення рівня летальності [1, 14].

Великий обсяг крововтрати під час оперативного втручання підвищує ризик розвитку гнійно-септичних ускладнень [9]. У зв'язку з цим виникають питання щодо тактики ведення післяопераційного періоду у даної когорти жінок.

На сьогоднішній день не розроблено чітких рекомендацій щодо профілактики та корекції можливих ускладнень післяопераційного періоду, проте останніми роками широкого розповсюдження набуло застосування фібринолітичної та протеолітичної терапії [8, 15]. Комплексна дія ензимних препаратів лежить в основі ключових клініко-фармакологічних феноменів і може бути практичним обґрунтуванням їхнього використання в комплексному лікуванні хворих у післяопераційному періоді [3, 16, 19].

Головними механізмами інтегрального клінічного потенціонування дії ензимних препаратів є бустер-ефекти [13, 17].

- Покращення умов транспортування етіотропних препаратів внаслідок:
  - поліпшення їх всмоктування та мікроциркуляції крові;
  - підвищення некролізу, розщеплення детриту та посилення ефекту санації;

– очищення клітинних мембран як хазяїна, так і збудника, збільшення їхньої проникності.

- Зниження кислотності у вогнищі запалення, що поліпшує умови для дії антибіотиків.
- Зміни властивостей мікробних біоплівки у присутності протеолітичних ферментів.

До тієї невеликої кількості універсальних ензимних засобів, що мають широкий спектр дії і які впевнено можна першочергово призначати на початку лікування в післяопераційному періоді у поєднанні з антибіотиками, належить препарат Дістрептаза.

Ректальні супозиторії Дістрептаза, виробництва польського заводу сироваток і вакцин BIOMED, містять 15 000 МО стрептокінази та 1250 МО стрептодорнази, а також допоміжні субстанції, що полегшують усмоктування і потрапляння активних компонентів у кровоносні судини та лімфатичне русло органів малого таза.

Стрептокіназа як базовий лікарський засіб успішно застосовується в хірургічній та терапевтичній практиці для лікування тромбозів позатазової локалізації. При використанні препарату у формі ректальних свічок системна тромболітична дія не розвивається, а тому ризик виникнення кровотеч будь-якої локалізації є мінімальним.

Стрептодорназа являє собою фермент ендонуклеазу, що руйнує ДНК у результаті її глибокої деполімеризації. Вона розриває міжмолекулярні зв'язки нуклеопротейдів відмерлих клітин і гнійних мас, полегшує резорбцію клітин і олігопротейнів, внаслідок чого вони повністю розчиняються; при цьому фермент не впливає на структуру та функцію здорових клітин.

Отже, механізм дії Дістрептази полягає саме у поєднанні двох активних компонентів – стрептокінази і стрептодорнази, що мають виражені тромболітичні та фібринолітичні ефекти, сприяють ліквідації сладж-синдрому, поліпшують мікроциркуляцію та зменшують набряк у вогнищі ураження за рахунок підвищення концентрації макрофагів, збільшують доступ антибактеріальних препаратів до джерела запалення.



Складові Дістрептази первинно не потрапляють у печінковий кровоток, а максимально концентруються у вогнищі запалення, в результаті чого знижується їхня системна дія та можливість розвитку побічних ефектів.

При тяжкому перебігу післяопераційного періоду Дістрептазу застосовують ректально по 1 свічці 3 рази на добу протягом 3 діб із подальшим призначенням по 1 свічці 2 рази на добу протягом 3 діб, а після того по 1 свічці 1 раз на добу протягом 3 діб. При легкому та середньому ступенях тяжкості процесу: по 1 свічці 2 рази на добу протягом 3 діб, далі по 1 свічці 1 раз на добу протягом 4 діб і після того по 1 свічці 2 рази на добу протягом 2 діб. Загальна тривалість лікування у середньому становить 9 діб. Дістрептаза повністю відповідає критеріям GMP.

Метою нашої роботи було вивчення застосування комбінованого препарату Дістрептаза для профілактики та зниження частоти ускладнень у післяопераційному періоді у жінок із позаматковою вагітністю та апоплексією яєчника (бустер-терапія).

### Матеріали та методи дослідження

Для отримання достовірних результатів нами було проведено обстеження 65 жінок, які перебували на лікуванні у гінекологічному відділенні протягом 2007-2010 рр. і були прооперовані з приводу позаматкової вагітності та апоплексії яєчника.

Групу порівняння становили 40 жінок: 18 – з апоплексією яєчника та 22 – з позаматковою вагітністю, які в післяопераційному періоді отримували стандартну терапію (антибактеріальну, інфузійну, дезінтоксикаційну, десенсибілізуючу). До дослідної групи ввійшли 25 хворих: 13 – з апоплексією яєчника та 12 – із позаматковою вагітністю. Вони додатково до стандартної терапії в післяопераційному періоді отримували Дістрептазу за 9-денною схемою.

Окрім того, були обстежені 24 здорові жінки тієї ж вікової групи, біохімічні параметри яких використовували для контролю.

Усі учасниці випробування були обстежені згідно зі стандартами, затвердженими наказами МОЗ України, що включали анамнестичні, клінічні, біохімічні, інструментальні, бактеріологічні методи дослідження. Усім пацієнткам було проведено лапаротомію; обсяг оперативного втручання залежав від загального стану жінки та величини крововтрати.

Додаткові методи дослідження включали визначення середніх молекул (СМ), що відображають рівень ендотоксикозу організму [7], проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ) і сорбційну спроможність еритроцитів (ССЕ) [5]. Вони були проведені у 20 жінок групи порівняння, у 25 – дослідної групи та у 24 здорових жінок тієї ж вікової групи, які становили контрольну групу за біохімічними показниками.

Для оцінки ефективності проведеної терапії вважували результати, отримані до проведення оперативного втручання та на 14-ту добу післяопераційного періоду. Їх обробили статистично з використанням стандартних комп'ютерних програм.

### Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі вікового цензу встановлено, що з позаматковою вагітністю 56% жінок були віком 21-30 років, а з апоплексією яєчника 38,7% – віком 21-30 років та 35,5% – віком 31-40 років. За масовими показниками, соматичним статусом групи не відрізнялися між собою. Для жінок з позаматковою вагітністю більш характерним було пізніше початок менархе, ніж з апоплексією яєчника (в 16 років 25% проти 0% відповідно) та середня тривалість мenses (4-5 днів) – 83,3% проти 46,1%. У той же час у хворих на апоплексію яєчника спостерігався більш ранній початок менархе, ніж в осіб із позаматковою вагітністю (в 11-12 років) – 15,4% проти 0% відповідно та довша тривалість мenses (6-7 днів) – 46,2% проти 16,7%. Як при позаматковій вагітності (58,3%), так і при апоплексії яєчника (53,8%) більшість жінок не мали в анамнезі пологів. У структурі гінекологічних захворювань у пацієнток при обох станах переважали хронічні запальні процеси придатків матки, кісти яєчника та ерозія шийки матки.

Основними скаргами при госпіталізації були біль у нижніх відділах живота з ірадіацією в пряму кишку, слабкість, синкопальні стани, нежить, дизурія, нудота та блювання, диспепсія, сухість у роті, кров'янисті виділення з піхви, а при обстеженні – порушення гемодинаміки та симптоми гострого живота.

У 58,3% жінок, оперованих з приводу позаматкової вагітності, крововтрата була менше 500 мл, у 25% – 600-700 мл, у 16,7% – понад 2500 мл. Під час оперативних втручань при апоплексії яєчника у 69,2% осіб крововтрата коливалась від 300 до 500 мл, у 30,8% – від 700 до 800 мл.

При дослідженні ПЕМ та ССЕ у жінок перед оперативним втручанням у порівнянні зі здоровими спостерігалось порушення функціонування мембран, що проявлялось зниженням ПЕМ і підвищенням ССЕ (табл. 1, 2).

У післяопераційному періоді у хворих відмічали зміни біохімічних показників, характерні для оперативного втручання. Як видно з таблиці 1, стандартне ведення хворих у післяопераційному періоді протягом двох тижнів не дає змоги нормалізувати порушену ПЕМ. У групі пацієнток зі стандартним лікуванням спостерігалось покращання показника ПЕМ, проте він залишався статистично достовірно гіршим, ніж у здорових жінок. У хворих, яким додатково до стандартної терапії призначали Дістрептазу, відбувалася повна нормалізація ПЕМ.

Результати дослідження СМ доводять наявність у жінок перед операцією суттєвих проявів ендотоксикозу, про що свідчать як порушення ПЕМ та ССЕ, так і підвищення рівня СМ (табл. 2). До складу препарату Дістрептаза входять речовини, що покращують проникність клітинних мембран і тим самим сприяють зменшенню проявів ендотоксикозу. Із таблиці 2 видно, що в жінок зі стандартним веденням через 2 тиж у порівнянні з показниками до операції рівень СМ і ССЕ знижувався. Проте тільки в групі хворих із застосуванням Дістрептази спостерігалось



Таблиця 1. Динаміка ПЕМ у хворих в перед- і післяопераційному періодах в залежності від методу лікування

| Показники                         | Групи обстежених жінок |             |                            |                           |                |
|-----------------------------------|------------------------|-------------|----------------------------|---------------------------|----------------|
|                                   | Здорові                | До операції | При стандартному лікуванні | Із включенням Дістрептази |                |
|                                   | Робочий розчин         | n = 24      | n = 45                     | n = 20                    | n = 25         |
| Робочі розчини для визначення ПЕМ | I                      | 2,4 ± 0,3   | 2,5 ± 0,2                  | 2,2 ± 0,3                 | 2,4 ± 0,2      |
|                                   | II                     | 4,1 ± 0,4   | 3,9 ± 0,2                  | 3,8 ± 0,4                 | 4,2 ± 0,3      |
|                                   | III                    | 15,3 ± 0,6  | 12,7 ± 0,5*                | 13,4 ± 0,7*               | 14,8 ± 0,5 •   |
|                                   | IV                     | 54,8 ± 1,1  | 45,6 ± 0,7*                | 47,8 ± 1,2*               | 52,0 ± 1,6 • ■ |
|                                   | V                      | 89,2 ± 0,8  | 82,1 ± 0,6*                | 84,6 ± 1,0*               | 87,4 ± 0,8 • ■ |
|                                   | VI                     | 92,7 ± 0,7  | 85,2 ± 0,8*                | 89,6 ± 1,1*               | 91,7 ± 0,8 •   |

- \* Достовірна різниця (p < 0,05) в порівнянні з групою здорових;
- Достовірна різниця (p < 0,05) в порівнянні з групою до лікування;
- Достовірна різниця (p < 0,05) в порівнянні з групою після стандартного лікування.

Таблиця 2. Динаміка рівня СМ і ССЕ у хворих в перед- і післяопераційному періоді в залежності від методу лікування

| Показники             | Групи обстежених жінок |                |                            |                           |
|-----------------------|------------------------|----------------|----------------------------|---------------------------|
|                       | Здорові                | До операції    | При стандартному лікуванні | Із включенням Дістрептази |
|                       | n = 24                 | n = 45         | n = 20                     | n = 25                    |
| Рівень СМ, 254 нм, уо | 0,348 ± 0,008          | 0,446 ± 0,016* | 0,408 ± 0,017*             | 0,361 ± 0,011 • ■         |
| Рівень СМ, 280 нм, уо | 0,154 ± 0,008          | 0,233 ± 0,014* | 0,204 ± 0,012*             | 0,169 ± 0,009 • ■         |
| ССЕ, %                | 34,8 ± 0,8             | 41,4 ± 0,9*    | 39,1 ± 0,9*                | 36,0 ± 0,7 • ■            |

- \* Достовірна різниця (p < 0,05) в порівнянні з групою здорових;
- Достовірна різниця (p < 0,05) в порівнянні з групою до лікування;
- Достовірна різниця (p < 0,05) в порівнянні з групою після стандартного лікування.

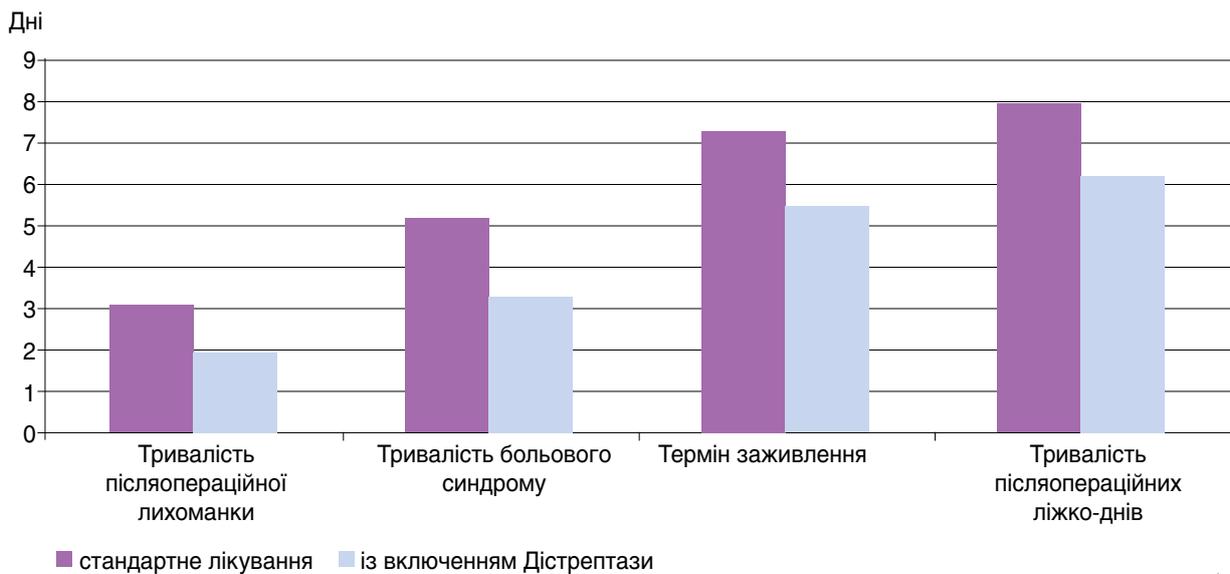


Рисунок. Клінічна ефективність застосування Дістрептази у хворих у післяопераційному періоді

# ДИСТРЕПТАЗА

СТРЕПТОКИНАЗА 15 000 МЕ + СТРЕПТОДОРНАЗА 1250 МЕ



(Стрептокіназа + Стрепторназа)  
(Streptokinasa + Streptodornasum)  
ДИСТРЕПТАЗА®  
СТРЕПТОКИНАЗА + СТРЕПТОДОРНАЗА



**УНИКАЛЬНИЙ ДУЕТ, ПОБЕЖДАЮЩИЙ ВОСПАЛЕНИЕ, СПАЕЧНУЮ БОЛЕЗНЬ, БЕСПЛОДИЕ!**

## ПРЕИМУЩЕСТВА:

- значительно повышает эффективность лечения ВЗОМТ (95,4%);
- усиливает действие АБ и других лекарственных средств;
- сокращает сроки терапии (на 34%);
- уменьшает рецидивы;
- предупреждает и лечит спаечный процесс, бесплодие;
- обладает отличной переносимостью и высоким уровнем безопасности (98%).

- купирование болевого синдрома в 2 раза быстрее;
- ликвидация дизурических явлений в 3 раза быстрее;
- случаев дисменореи в 2 раза реже;
- регрессия признаков воспаления по данным УЗД в 9 раз быстрее.

## ПОКАЗАНИЯ:

- острые и хронические воспаления придатков матки;
- эндометриты;
- послеоперационные инфильтративные поражения органов малого таза;
- профилактика спаечного процесса при любых оперативных вмешательствах.
- геморрой; парапроктит; периректальные свищи; гнойные каудальные кисты.



Производитель:  
БИОМЕД СЭРА ЭНД ВАСИНСЭС  
ПРОДАКТИОН ЛТД ЛЮБЛИН (Польша)

Представительство "Альпен Фарма АГ" Швейцария в Украине  
г. Киев, ул. Лесная 30а, 04075  
тел. +38 044 8 103  
www.alpenpharma.com

Р.с. № UA0527501/01 от 18.10.2005. Видання АБ № 48391 от 27.07.2008



достовірне зниження в сироватці крові концентрації СМ і ССЕ. Достовірна різниця виявлена і між групами хворих зі стандартним лікуванням, і з додатковим прийомом Дістрептази, однак тільки в останній групі жінок отримані результати наближалися до показників у здорових пацієнток.

Важливою була клінічна оцінка призначення Дістрептази у жінок в післяопераційному періоді. Отримані результати свідчать, що застосування Дістрептази у хворих з позаматковою вагітністю та апоплексією яєчника в післяопераційному періоді в порівнянні зі стандартним лікуванням сприяло скороченню тривалості післяопераційної лихоманки на одну добу, терміну больового синдрому та заживлення післяопераційної рани – майже на дві доби, тривалість післяопераційного ліжко-дня – на півтори доби (рис.).

Пацієнтки, яким призначали Дістрептазу, відмічали добру переносимість препарату, відсутність побічних реакцій та ускладнень.

### Висновки

- У жінок із позаматковою вагітністю та апоплексією яєчника перед операцією мають місце суттєві прояви ендотоксикозу, на що вказують зниження ПЕМ і підвищення ССЕ та рівня СМ.
- У післяопераційному періоді у хворих, які застосовували Дістрептазу, у порівнянні з групою зі стандартним лікуванням через 2 тиж достовірно знижується концентрація СМ в сироватці крові та ССЕ.
- Одним з основних проявів бустер-ефекту Дістрептази в післяопераційному періоді є відновлення функціонування клітинних мембран, про що свідчить повна нормалізація ПЕМ у жінок основної групи та зменшення ендотоксикозу.
- Застосування Дістрептази в післяопераційному періоді дозволяє полегшити його перебіг, зменшити тривалість післяопераційної лихоманки і больового синдрому, скоротити терміни заживлення і перебування хворих у стаціонарі.
- Отримані результати дозволяють рекомендувати Дістрептазу до широкого застосування у жінок із позаматковою вагітністю та апоплексією яєчника як доступний і високоефективний засіб, що сприяє суттєвому покращенню перебігу післяопераційного періоду.

Подальші дослідження необхідно спрямувати на вивчення впливу застосування Дістрептази після здійснення пластичних операцій жіночих статевих органів.

### Література

1. Айламазян Э.К. Влияние оперативного лечения на качество жизни гинекологических больных / Э.К. Айламазян, И.Ю. Васильева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – № 3. – С. 4-8.
2. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстренных состояниях в гинекологии / Э.К. Айламазян, И.Т. Рябцева. – Н. Новгород: НГМА, 1997. – 176 с.
3. Антибиотики и системная энзимотерапия: новые возможности повышения эффективности лечения: сб. реф. науч. статей. – СПб.: МАПО, 2006. – 104 с.

4. Стрижаков А.Н. Внематочная беременность / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова и др. – М.: Медицина, 2001. – 215 с.

5. Додхоев Д.С. Особенности проницаемости эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов у здоровых доношенных новорожденных детей и их матерей / Д.С. Додхоев // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, № 2. – С. 135-137.

6. Додхоева М.Ф. Внематочная беременность: вопросы эпидемиологии и этиологии / М.Ф. Додхоева, Х.Ш. Сабурова // Известия АН РТ. Отделение биологических и медицинских наук. – 2006. – № 4 (157). – С. 100-108.

7. Киреев С.С., Багмут Т.А., Курочкин М.Ю. Определение тяжести эндотоксикоза при критических состояниях у детей // Педиатрия. – 1997. – № 2.-С.88-89.

8. Кошкин В.М., Минаев С.В., Спесивцев Ю.А. Полиферментные препараты в хирургической практике. – СПб.: Человек, 2004. – 112 с.

9. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. – М., 2000. – 528 с.

10. Кулаков В.И., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г. Ургентная гинекология: новый взгляд // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – Вып. III. – Т. I. – С. 15-18.

11. Панкова О.Ю., Евсеев А.А., Бреусенко В.Г. и соавт. Диагностика и лечение апоплексии яичника // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов – 1998. – № 2. – С. 48-57.

12. Ремезов А.П., Кнорринг Г.Ю. Системная энзимотерапия как способ потенцирования эффекта антибактериальных средств. // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48. – № 3. – С. 30-33.

13. Ререкин И.А., Лупов В.И. Некоторые дифференциально-диагностические особенности острой гинекологической и хирургической патологии // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Материалы научно-практической конф. – Курск, 2001. – С. 103-105.

14. Салов И.А., Каушанская Л.В.. Параметры качества жизни женщин, перенесших внематочную беременность // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5. – № 4. – С. 531-533.

15. Системная энзимотерапия в гинекологии. / Сб. под ред. М.А. Репиной, Г.Ю. Кнорринга. – СПб.: Человек, 2002. – 112 с.

16. Системная энзимотерапия. Опыт и перспективы. / Под ред. В.И. Кулакова, В.А. Насоновой, В.С. Савельевой. – СПб.: Интер-Медика, 2004. – 264 с.

17. Тец В. В., Кнорринг Г. Ю., Артеменко Н. К. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49, № 12. – С. 9-13.

18. Штыров С.В., Панкова Ю.А., Евсеев А.А. Диагностика и лечение апоплексии яичников // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2005. – № 2. – С. 110-114.

19. Menzel E.J., Runge S. Enzyme als Immunomodulatoren. // Allgemeinmedizin. – 1990. – Bd. 19, № 1. – P. 140-143.



## Вирджиния Апгар

**В** современном мире состояние каждого ребенка на первых минутах жизни, в какой бы стране он ни появился на свет, обязательно оценивается по шкале Апгар. Этот простой метод начальной оценки состояния новорожденного, определяющий необходимость проведения реанимационных мероприятий, был предложен выдающейся американской женщиной-врачом, анестезиологом Вирджинией Апгар (1909-1974). Ее имя хорошо известно любому специалисту, связанному не только с анестезиологией, но и с акушерством. Тем, кому посчастливилось знать Вирджинию Апгар лично, она запомнилась как очень чуткий, отзывчивый и необыкновенно энергичный человек. Ее жизнь была наполнена совершенно разносторонними интересами – она являлась страстной болельщицей бейсбольной команды «Бруклин Доджерс», увлекалась глубоководной рыбалкой, филателией и весьма успешно занималась музыкой, прекрасно играя на виолончели и скрипке.

В 19-м веке в США ситуация с получением женщиной медицинского образования состояла не лучшим образом. Изменения в социальной и научной сферах были тесно связаны с эмансипацией – борьбой женщин за равноправие с мужчинами. Впервые американская женщина смогла получить диплом врача только в 1849 г., а уже в период 1848-1895 гг. были организованы 17 медицинских школ и 9 госпиталей для обучения женщин, желающих получить медицинское образование. Это дало определенные результаты, и к концу первого десятилетия 20-го века количество врачей женского пола составляло 6% среди всех специалистов. К сожалению, в дальнейшем ситуация с медицинским образованием женщин ухудшилась, поскольку многие из женских образовательных медицинских учреждений были закрыты из-за экономической нецелесообразности. В период с 1910 г. и до конца Второй мировой войны числилось всего несколько практикующих женщин-врачей, однако и они были очень ограничены в своей практической деятельности.

Анестезиология в тот период еще не была выделена в отдельную специальность, и во время проведения операций анестезиологическое пособие могли оказывать лица, не имеющие медицинского диплома или не обладающие специальными знаниями в этой области. Вскоре наступил тот критический момент, когда хирурги академического уровня признали, что дальнейшее успешное развитие хирургии невозможно без качественного и профессионального оказания анестезиологического пособия во время проведения хирургических операций. Из-за низкой заработной платы и непрестижности новой специальности было очень трудно заинтересовать врачей-мужчин заниматься анестезиологией. Между тем многие хирурги привыкли к присутствию в операционной женщин в качестве операционных сестер и потому считали, что женщина-врач могла бы стать идеальным врачом-



Вирджиния Апгар, незадолго до поступления в университет штата Висконсин, 1936 г.

анестезиологом. Например, в Учебнике по хирургии Alton J. Ochsner's, изданном в 1918 г., предлагалось в качестве анестезиолога привлекать к операции в первую очередь женщин (медицинскую сестру или женщину-врача при отсутствии сестры); затем по уровню предпочтения – ассистента (мужского пола) и только в крайнем случае – врача, специализирующегося в анестезиологии. Результатом такого гендерного подхода к выбору врача-анестезиолога явилось то, что женщин врачей-анестезиологов было значительно больше, чем женщин-врачей всех других специальностей (11-13 и 3-4% соответственно). В некоторых городах, например в Сан-Франциско, вплоть до конца 30-х годов подавляющее большинство практикующих врачей-анестезиологов составляли именно женщины. Более того, в период с 1922 по 1930 г. президентами национальных ассоциаций анестезиологов избирались только женщины. Первой такой женщиной, всецело посвятившей себя анестезиологии, была Мери-Элизабет Ботсфорд, работавшая анестезиологом в Сан-Франциско с 1897 г.

Выбор анестезиологии как специальности для доктора Апгар в контексте той исторической ситуации был вполне понятен. Она родилась в городе Вестфилд, штат Нью-Джерси, в весьма необычной семье. Ее отец был ученым и изобретателем. В подвале их дома была оборудована настоящая научная лаборатория, а на чердаке имелся небольшой телескоп, который отец Вирджинии собрал самостоятельно. В силу определенных



**В. Апгар проводит инструктаж медицинской сестры, 1959 г.**

причин семья Апгар постоянно нуждалась в деньгах, к тому же ее старший брат был тяжело болен. Атмосфера дома, пропитанная тягой к знаниям, желание помочь брату – все это пробудило в Вирджинии жажду заниматься медициной во что бы то ни стало. По окончании школы она решает продолжить образование в колледже Mt. Holyoke, Саут-Хедли, штат Массачусетс. В то время ей приходится жить только за счет скромной стипендии и разных подработок (например отлавливать котов для зоологической лаборатории).

В сентябре 1929 г. Вирджиния Апгар наконец достигает своей цели, поступив в медицинскую школу при Колумбийском колледже терапии и хирургии в Нью-Йорке. А месяц спустя в США начался период Великой депрессии. И без того не самое надежное финансовое положение девушки еще более пошатнулось. Тем не менее ей все-таки удалось продолжить обучение, одолжив денег у друга семьи. К моменту получения диплома о высшем медицинском образовании у нее накопилось долгов на сумму около 4 тыс. дол. По тем временам это была колоссальная сумма, в особенности для незамужней женщины, желающей стать хирургом.

Трудовую деятельность Вирджиния начала в октябре 1933 г. в качестве врача-интерна в хирургии и достаточно быстро достигла определенных успехов в этой области. Однако уже через год она вновь начала учиться, теперь чтобы стать анестезиологом. Что же заставило ее изменить свое решение? Первопричиной, скорее всего, следует считать экономическую проблему. Женщине-хирургу было гораздо труднее состояться в профессиональном плане, стать финансово независимой, быть принятой в хирургических кругах наравне с мужчинами. Кроме того, доктор Алан Уиппл, главный

хирург штата Колумбия, планировал поднять уровень анестезиологической помощи на надлежащую высоту, и Вирджиния Апгар, по его мнению, была наиболее подходящей кандидатурой, чтобы инициировать этот процесс. Несмотря на то что документально это никак не подтверждается, вероятно, анестезиология для Вирджинии Апгар была своеобразным шансом «застолбить» свободное поле деятельности, чтобы женщины-врачи имели возможность реализовать себя в профессиональном плане. В то время она вела личный дневник, страницы которого свидетельствуют о переживаниях молодого врача в период, когда она осваивала новую для нее специальность: «Сегодня впервые давала наркоз. В общем-то все прошло неплохо, но пациент долго не просыпался... Еще одна неприятность случилась сегодня – пациент едва не умер». Однако с такими трудностями сталкиваются практически все врачи в повседневной деятельности.

Кроме того, что Вирджиния переживала простые житейские трудности (например с жильем), в дневнике она описывает свое разочарование и отчаяние из-за того, что попросту не может посещать заседания ассоциаций врачей-анестезиологов, поскольку они обычно проводились в закрытых мужских клубах. Об одном из таких посещений она пишет с иронией: «Отличная встреча. Сумасшедший ужин, похож на холостяцкую вечеринку».

В 1938 г. Вирджиния Апгар вернулась в Колумбию уже в качестве заведующей отделом анестезиологии при отделении хирургии. К этому времени она вполне четко представляла себе концепцию подготовки персонала для будущего отделения анестезиологии. Основные моменты будущей программы обучения она почерпнула у своих учителей, в частности у Ральфа М. Вотерса. При первичном обучении студентов-медиков она ставила себе целью, во-первых, отобрать наиболее талантливых и способных молодых врачей, чтобы в дальнейшем сформировать штат отдела анестезиологии именно из них; во-вторых, было очень важно обеспечить адекватный уход за пациентами. Именно эти два обстоятельства являлись основополагающими и одинаково важными при подборе персонала. Однако вскоре молодая заведующая отделением столкнулась с новыми проблемами. Набирать персонал было очень трудно, нагрузки на работе были огромными, особенно когда началась Вторая мировая война. Хирурги по-прежнему считали себя главным действующим лицом в операционной и не хотели воспринимать анестезиологов в качестве равнозначных коллег в проведении операции, что, безусловно, было немаловажным в процессе лечения пациента. Кроме того, труд анестезиологов оплачивался на порядок ниже, чем работа хирурга. Несмотря на то что какие-то позитивные изменения все-таки произошли, они были малозаметны, и ситуация, по большому счету, не изменилась. Вскоре стало ясно, что само по себе обучение студентов-медиков только лишь основам анестезиологии и послеоперационному уходу за пациентами не может решить проблему в целом. Для подготовки квалифицированных кадров в области анестезиологии необходимо проходить последипломное обучение.



Итак, в период с 1946 по 1948 г. для развития этого нового направления активно стали привлекать ведущих специалистов в анестезиологии. С этой целью профессор Е.М. Пейпер оставляет работу в крупнейшем госпитале Бельвью штата Колумбия, чтобы возглавить сформированное к тому времени отделение анестезиологии, которое перестало считаться только лишь подразделением хирургического отделения.

Итак, доктор Аггар переходит работать в акушерскую анестезиологию – отрасль, которая в тот период времени находилась в довольно запущенном состоянии. Чтобы поднять ее на должный уровень, требовались хорошо подготовленные врачи-интерны. Возникла необходимость в разработке новых подходов и методик для эффективной работы. Именно в это время была разработана шкала Аггар. Сама идея ее создания родилась неожиданно, во время завтрака в кафетерии госпиталя. Один из студентов-медиков сделал случайное замечание о необходимости оценки состояния новорожденных. На это Вирджиния ответила: «Это же очень просто. Нужно сделать вот так». Она схватила первый попавшийся клочок бумаги и кратко записала пять пунктов шкалы, по которой необходимо оценивать общее состояние малыша при рождении. Позже, оказавшись в акушерском отделении, попробовала применить эту шкалу в практической деятельности. Для легкости запоминания необходимых критериев оценки состояния новорожденного, Вирджиния воспользовалась пятью буквами своей собственной фамилии:

- Appearance – внешний вид (цвет кожных покровов);
- Pulse (Heart Rate) – пульс ребенка (частота сердечных сокращений [ЧСС]);
- Grimace (Response to Stimulation) – гримаса, возникающая в ответ на раздражение;
- Activity (Muscle Tone) – активность движений, мышечный тонус;
- Respiration – дыхательные движения.

На 27-м ежегодном конгрессе анестезиологов (1952) Вирджиния Аггар впервые официально представила разработанную ею систему оценки состояния новорожденного на первых минутах жизни.

В настоящее время возможно применение самых различных методик детской реанимации. Тем не менее шкала Аггар до сих пор используется как стандартная система оценки состояния младенца. При участии педиатра Стенли Джеймса и анестезиолога-реаниматолога Дункана Холадея рациональность применения шкалы Аггар была научно обоснована, несмотря на различные трудности, обусловленные отсутствием необходимых технологий. Ученые доказали, что наличие гипоксии и ацидоза не являются нормальным состоянием для новорожденного, и при низкой оценке по шкале Аггар необходимо безотлагательно начинать лечение и коррекцию этих состояний. Также было выявлено, что применение циклопропана может привести к тяжелой депрессии новорожденного. После публикации этой информации частота использования этого препарата в акушерской практике заметно снизилась.

В 1959 г. доктор Аггар поступила в Школу национального здравоохранения Джона Хопкинса, чтобы



Вирджиния Аггар, 1966 г.

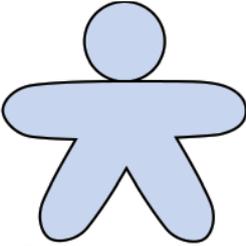
получить степень магистра в области общественного здравоохранения. Вирджиния надеялась, что во время обучения она сможет получить доступ к статистическим данным, которые помогут в исследованиях ее коллег Джеймса и Холадея. В это же время ей было предложено занять пост директора нового подразделения Национального фонда врожденных пороков. Никакого конфликта, связанного с этим назначением, не существовало. «Никто не говорит об отставке или о выходе на пенсию – заявила она. – Это совершенно новый поворот в моей карьере, и он весьма интересен для меня». Последние 15 лет своей жизни Аггар посвятила работе в Национальном фонде, приложив немало усилий для его успешной деятельности.

Вся жизнь доктора Аггар самым тесным образом переплеталась с историей того времени. Она не боялась изменять что-то в своей жизни, когда судьба вносила коррективы в ее планы. Когда она не смогла стать хирургом, то продолжила учебу. Сменив специальность, стала анестезиологом и начала работу в отрасли медицины, которая на тот момент больше всего нуждалась в притоке новых кадров. Раздел анестезиологии, касающийся вопросов акушерства, на то время был развит слабо, и именно благодаря Вирджинии Аггар в его развитии был совершен новый виток. Кроме того, она также занималась проблемой полиомиелита, и это заболевание было ликвидировано в то время, когда Аггар возглавляла Национальный фонд.

Доктор Вирджиния Аггар была уникальной и всесторонне развитой личностью. Именно такой осталась на страницах истории медицины талантливый врач-анестезиолог, а шкала Аггар, названная в честь ее автора, помогает спасти бесчисленное количество жизней новорожденных.



Таблица для оценки новорожденного по шкале Апгар

| Признаки   | Баллы  | 0 баллов  | 1 балл   | 2 балла  |
|--|--|---|--|--|
| <b>A – appearance</b><br>Внешний вид<br>(цвет кожных покровов)                 |  | <br>Генерализованная бледность или генерализованный цианоз | <br>Розовая окраска тела и синюшная окраска конечностей (acroцианоз) | <br>Розовая окраска всего тела и конечностей                |
|  | <b>P – pulse</b><br>Пульс (ЧСС за 1 минуту)        |   | Отсутствует  | < 100  |
| <b>G – grimace response</b><br>Мимический ответ (рефлексы и раздражительность) |  | <br>Не реагирует   | <br>Реакция слабо выражена (grimаса, движение)                       | <br>Реакция в виде движения, кашля, чиханья, громкого крика |
|  | <b>A – activity</b><br>Активность и мышечный тонус |   | <br>Отсутствуют, конечности свисают                                 | <br>Снижены, некоторое сгибание конечностей                |
| <b>R – respiration</b><br>Дыхание  |  | Отсутствует   | Нерегулярное, крик слабый (гиповентиляция)   | Нормальное, крик громкий   |

Подготовила Ольга Жигунова

## ДАЙДЖЕСТ

### Взаимосвязь между возрастом отца и оценкой новорожденного по шкале Апгар

Многочисленные данные свидетельствуют о негативном влиянии пожилого возраста отца на репродуктивную систему. Однако до сих пор не выяснена взаимосвязь между возрастом отца и физическим состоянием новорожденного, оцениваемым по шкале Апгар.

**Методы.** В своем анализе мы использовали данные когортного исследования, в которое вошли 70 347 супружеских пар и их детей, рожденных в результате первой одноплодной беременности. Сведения были взяты из базы данных фертильности Дании с 1980 по 1996 г. Данные об оценке по шкале Апгар были получены при обработке информации о детях, упоминаемых в Национальном регистре родов.

**Результаты.** Вероятность оценки новорожденного на первой минуте жизни в 1-3 балла составляла 1,64 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,08-2,48) для отцов в возрасте от 45 до 49 лет и 1,49 (ДИ: 0,76-2,94) для отцов старше 50 лет в сравнении с таковыми в возрасте от 20 до 29 лет ( $p = 0,011$ ).

Риск оценки новорожденного на пятой минуте жизни менее 7 баллов по шкале Апгар был выше у детей, рожденных от отцов, старше 45 лет ( $p = 0,178$ ).

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о незначительном влиянии возраста отца на оценку новорожденного по шкале Апгар.

Sun Y., Vestergaard M. et al.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16755265>

# Тематические спецвыпуски журнала для наших читателей

С сентября 2010 г. начинается подписка на журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» на 2011 г.



Те читатели, которые оформят подписку на первое полугодие 2011 г. (5 номеров), получат дополнительно специальный выпуск журнала «Гормональная терапия и контрацепция» – 2011 г.

В нем будут представлены материалы по особенностям назначения заместительной гормональной терапии; лечению гормонально-зависимых патологических состояний, бесплодия и невынашивания беременности; показаниям и выбору различных методов контрацепции.



Те читатели, которые оформят подписку, начиная со второго полугодия 2011 г. (5 номеров), получат дополнительно специальный выпуск журнала «Инфекции в акушерстве и гинекологии» – 2011 г.

В него будут включены материалы следующего характера: специфические и неспецифические инфекционные заболевания в практике акушера-гинеколога; диагностика и лечение заболеваний, передающихся половым путем; профилактика и лечение акушерско-гинекологического сепсиса и его осложнений.

При подписке на год (10 номеров) читатель дополнительно получит 2 специальных выпуска журнала: «Гормональная терапия и контрацепция», «Инфекции в акушерстве и гинекологии», а также Сборник клинических рекомендаций журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» – 2010.



Сборник клинических рекомендаций журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» – 2010 содержит современные европейские и американские руководства с комментариями и рекомендациями ведущих отечественных специалистов по следующим направлениям: гинекология, акушерство терапия, кардиология, эндокринология и др.

В 2011 г. предусмотрено 10 выходов журнала. Стоимость годовой подписки – 250 грн, на полугодие – 125 грн. Оформить подписку на наше издание вы можете в любом отделении связи по каталогу «Укрпочты» в разделе «Охорона здоров'я України. Медицина». Подписной индекс – 95404

Заполненную печатными буквами анкету и копию квитанции о подписке на полугодие/год присылайте до 31 декабря 2010 г., на второе полугодие – до 30 июня 2011 г. почтой по адресу: редакция журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины», ул. Светлицкого, 35а, г. Киев, 04123 или факсом: (044) 391-31-41, или на электронный адрес: [Arefieva@id-zu.com](mailto:Arefieva@id-zu.com) с пометкой «Получение спецвыпуска. Подписка».

## Реквизиты:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки», ЄДРПОУ 32775808, МОФ 322153 філія «Залізничне відділення Промінвестбанку в м. Києві» р/р 26000301362820, 01034, м. Київ, вул. Ярославів Вал, 21-П

## Анкета

Ф.И.О. \_\_\_\_\_  
Специальность \_\_\_\_\_  
Адрес на который вы желаете получить спецвыпуски и рекомендации:  
ул. \_\_\_\_\_ дом \_\_\_\_\_ кв. \_\_\_\_\_  
город (район, область) \_\_\_\_\_  
индекс \_\_\_\_\_  
контактный телефон (мобильный/домашний/рабочий с указанием кода города) \_\_\_\_\_



### Защита медицинского персонала от инфицирования ВИЧ и вирусными гепатитами

Риск инфицирования находящимися в крови патогенными агентами (гепатит В и С, ВИЧ) в результате непреднамеренного повреждения кожи загрязненным инструментом во время хирургических операций вполне реален.

Максимальная вероятность передачи возбудителя наблюдается в случаях повреждения кожи: 0,1-0,25% для ВИЧ и 0,5-4% для вируса гепатита С; при контакте слизистых: — 0,09 и 0,36% соответственно). Имеются данные о случае заражения при эксфолиации кожи. При контакте неповрежденной кожи с инфицированными жидкостями риск заражения не может быть оценен, поскольку данные отсутствуют.

Защитные свойства перчаточного барьера прежде всего проявляются «вытирающим» эффектом — загрязненное повреждающее устройство механически очищается при прохождении сквозь материал перчатки. Степень очищения наружной поверхности иглы оказывается максимальным уже при использовании одинарного слоя перчатки, при этом объем крови, вносимой при проколе полый иглой, уменьшается на 52% (по сравнению с проколом незащищенной руки). Вместе с тем надевание двух перчаток не дает дополнительной защиты от уколов полыми иглами. При этом не отрицается тот факт, что ношение двух пар перчаток в некоторых случаях может оказаться полезным.

Таким образом, перчатка может послужить лишь относительной защитой по отношению к повреждающим устройствам с простой геометрией (например шовные иглы), но не защитит в случае глубоких проколов полыми иглами или повреждений другими острыми предметами вроде лезвий скальпеля, пористых костных фрагментов и т.п. При этом важна целостность перчаток и отсутствие пор.

Среди всех несчастных случаев попадания крови максимальный риск заражения связан с уколами иглами. Так, риск инфицирования вирусом гепатита С оценивается в 0,5-3% и ВИЧ — в 0,3%. Хирургические халаты предупреждают контакт с кровью и жидкостями тела, лишь при условии, когда они не влажные.

При испытаниях хирургических перчаток на предмет устойчивости к повреждениям во время проведении манипуляций и операций различной степени сложности выявлено следующее. Разрывы перчаток чаще всего отмечались на пальцах (67%), на ладони (28%), на дорсальной поверхности кисти (5%), а также на не доминирующей руке (62%).

Из всех идентифицированных нарушений целостности перчаток 38% случаев были замечены хирургами, при этом они сопровождалась повреждениями кожи. В 33% случаев перчатка повреждалась иглами, в 5% — хирургической нитью. Незамеченными оставались 62% повреждений перчаточного барьера, и контакт кожи хирурга и жидкостей тела пациента продолжался вплоть до смены перчаток. Следует отметить, что у ведущих хирургов количество замеченных разрывов было вдвое больше, чем у ассистентов. Большинство

(73%) нарушений целостности перчаток было связано с глубокой хирургией, в основном с герниотомией; 27% — с проведением поверхностных операций.

Нарушений целостности перчаток при лапароскопических операциях практически не отмечалось.

В исследованиях *in vitro* моделировалась аварийная ситуация. Полые иглы и катетеры от 25G до 16G прикрепляли к шприцу вместимостью 1 мл, погружали на 2 см в вирусную суспензию. Кровь засасывали через иглу в шприц и выливали, оставляя каплю на кончике иглы, после чего шприц закрепляли на аппарате для уколов. Образцы перчаток прокалывали с заданными скоростью, глубиной и углом, не прилагая силы к поршню шприца. Переносимый объем крови собирали в микропробирку, заполненную 1,2 мл накопительной среды DMEM. Среда содержала 4% желатина для имитации плотности кожного покрова и во избежание капиллярного пассивного переноса.

После укола накопительная среда разжижалась при 37 °С, после этого ее наносили на сплошной клеточный монослой, культивируемый в чашке Петри. После двухчасовой инкубации к культуральной среде добавляли 1% человеческой сыворотки и инкубировали 3 дня, затем проводили визуальный подсчет бляшек. Число бляшек регистрировали и сопоставляли с количеством внесенных вирусов.

В результате исследования было доказано, что из всех изученных экспериментальных параметров наибольшее влияние оказывают диаметр иглы (как стандарт были определены размеры иглы 22 G) и глубина прокола (6 мм как наиболее характерная для повреждений при глубоком уколе). В то же время скорость прокалывания 15 см/с (характерная для обычного движения рук хирурга во время операции), угол прокола и степень растяжения перчатки (до 20%) имеют меньшее значение.

Следующим шагом в предупреждении вирусного загрязнения при прорыве перчаточного барьера является добавление активной защиты. Она может быть достигнута соединением дезинфицирующего агента с материалом перчаток. Для обеспечения более высокого уровня защиты разработаны перчатки G-VIR\* с включением капельного слоя жидкого дезинфицирующего средства, заключенного между двумя слоями эластомера.

Перчатки состоят из трех слоев. Внешний слой (толщиной 250 мкм) изготовлен из эластомера; промежуточный (толщиной 250 мкм) состоит из дезинфицирующей жидкости (смесь четвертичного аммония и хлоргексидина) в виде микрокапель. В каждой перчатке содержится около 8 мл раствора. Внутренний слой (толщиной 150 мкм) изготовлен из эластомера с инертным покрытием для более легкого надевания перчаток.

Благодаря специфическому многослойному расположению при случайном проколе или разрезе происходит высвобождение дезинфицирующей жидкости в месте повреждения, чем обеспечивается инактивация значительного количества заносимых вирусов.

*Jean-Louis Caillot, Eric J. Voiglio. Первое клиническое исследование новых подавляющих вирусы хирургических перчаток G-VIR; [www.g-vir.ru](http://www.g-vir.ru)*