Содержание

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Гипертрофическая кардиомиопатия и беременность: наследственные аспекты
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко и др. 17

Особенности восприятия боли у женщин
И.И. Лесной, Л.В. Климчук, И.Н. Лесная 68

АКУШЕРСТВО

Преконцепция: актуально и рационально
М.В. Майоров 12

Пути снижения акушерской агрессии
З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская 23

Верификация преждевременного излития околоплодных вод с помощью экспресс-теста Actim™PROM
С.В. Новикова, В.А. Туманова, А.П. Мельников 31

ГИНЕКОЛОГИЯ

Современные аспекты патогенеза синдрома овариальной дисфункции
Ю.К. Памфамиров, А.Н. Рыбалка, В.А. Заболотнов и др. 5

Гормональна контрацепція у жінок пізнього репродуктивного віку
А.С. Шатковська, О.Г. Шиманська 35

Эстрогены: биологические и фармакологические эффекты
Л.Д. Захурдаева 41

Особливості лікування хворих на хронічний кандидозний вульвовагініт у сучасних умовах
С.Я. Сольський, Л.С. Осипова, Т.В. Сольська..... 51

КАРДИОЛОГИЯ

Особенности ишемической болезни сердца у женщин
О.Н. Ковалева 46

РЕВМАТОЛОГИЯ

Сучасні підходи до лікування ревматоїдного артриту 57

МАММОЛОГИЯ

Ранняя диагностика спасает жизнь 67

ВЫДАЮЩИЕСЯ СОВРЕМЕННИКИ

Нобелівська премія з медицини – 2010 50

ПУТЕШЕСТВИЕ В ИСТОРИЮ

Игнац Земмельвайс – спаситель матерей 72

ДАЙДЖЕСТ

Увеличение продолжительности второго периода родов более опасно для матери, чем для новорожденного 71

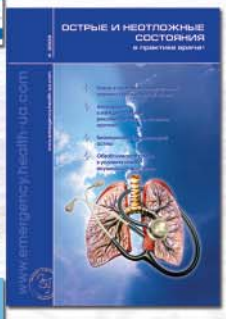
Медичні журнали для лікаря-практика

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

Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м.Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40; 585-61-21

Учредитель
Игорь Иванченко

Руководитель проекта
Татьяна Артюнина

Издатель
«Медицинские аспекты здоровья женщины»

Генеральный директор
Анастасия Чаплыженко

Медицинский директор
Валерий Кидонь

Отдел рекламы
Анастасия Чаплыженко
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 10.11.2010
Заказ № 10/11
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

© Иванченко И.Д., 2006.

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Бидер 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

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

Современные аспекты патогенеза синдрома овариальной дисфункции

Ю.К. Памфамиров, к.м.н., доцент; А.Н. Рыбалка, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологи
В.А. Заболотнов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Ю.А. Кучеренко, к.м.н., доцент;
О.В. Карапетян Кафедра акушерства и гинекологии № 1
Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского

Синдром овариальной дисфункции (СОД) – наиболее частое эндокринное расстройство репродуктивной функции у женщин, основными проявлениями которого являются хроническая ановуляция, олигоменорея и гиперандрогения. По данным разных авторов, частота этой патологии в общей популяции составляет от 6 до 10% [20, 22]. Несмотря на значительное количество предложенных теорий развития этого синдрома, причины и механизмы его возникновения до конца не раскрыты. Хотя общепринятой основой развития СОД считается хроническая ановуляция, обусловленная гиперпродукцией андрогенов и усилением их конверсии в эстрогены, традиционно к патогенетическим факторам относят нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, изменения со стороны яичников и надпочечников. Наряду с этим существует мнение, что причинами возникновения данного синдрома у пациенток репродуктивного возраста являются хроническая гиперинсулинемия, ингибирующее воздействие яичниковых пара-, аутокринных факторов роста и генетические дефекты [76].

Нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы

Ведущей является центральная теория патогенеза СОД, согласно которой данное патологическое состояние объясняется нарушениями образования нейротрансмиттеров в гипоталамической области, изменением цирхорального ритма выделения гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и, как следствие, количественными изменениями секреции гонадотропных гормонов – лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) [8, 44, 52, 54].

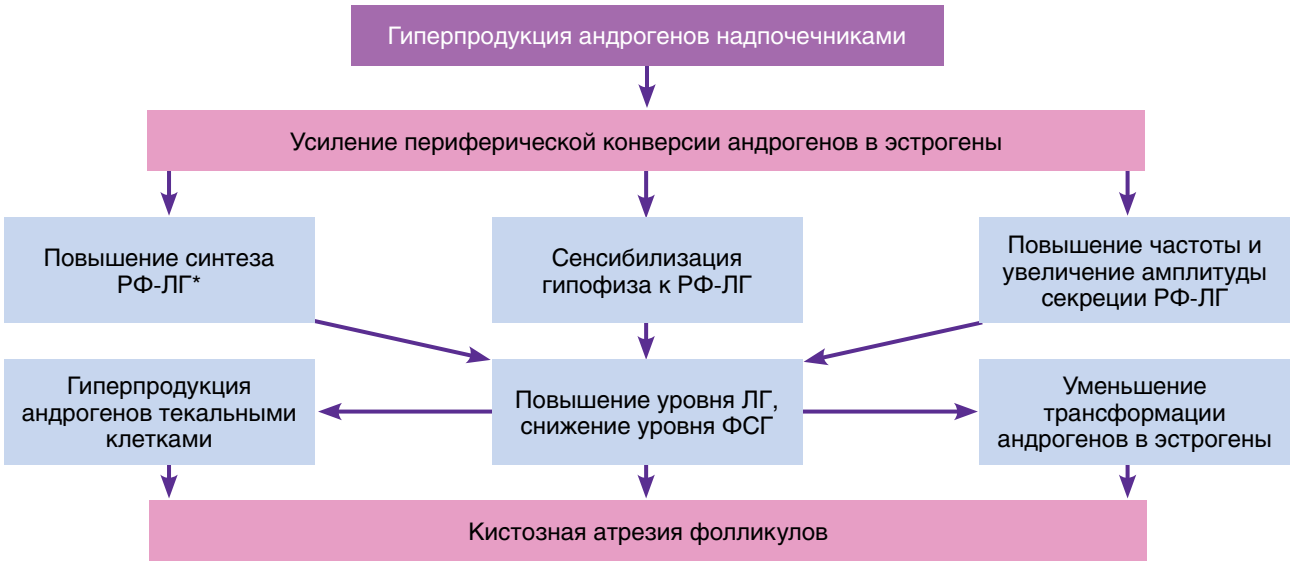
До середины 80-х годов прошлого века считалось, что пусковым механизмом в развитии синдрома является избыточный синтез андрогенов надпочечниками в период адренархе (дегидроэпиандростерона [ДГЭА], дегидроэпиандростерона-сульфата [ДГЭА-С], андростендиона) [76] в результате измененной чувствительности надпочечников к адренокортикотропному гормону (АКТГ) или под влиянием нейротрансмиттеров (β-эндорфинов, дофамина) (схема) [19, 47].

При достижении критической массы тела (особенно при превышении ее нормы) усиливается периферическая конверсия андрогенов в эстрогены, прежде всего в печени и жировой ткани [24, 41]. Повышение уровня эстрогенов, в первую очередь эстрона, приводит к гиперсенсибилизации гонадотропных гормонов гипофиза к действию ГнРГ. Под влиянием эстрона увеличивается продукция гипоталамусом ГнРГ, а также повышаются амплитуда и частота импульсов его секреции. В результате увеличивается выработка аденогипофизом ЛГ и нарушается соотношение ЛГ/ФСГ, что приводит к относительной недостаточности ФСГ [1, 64].

Увеличение продукции ЛГ и нарушение ритма его секреции приводит к повышению пролиферативной активности клеток внутренней теки фолликула и клеток стромы яичника и соответственно – к повышению в них синтеза андрогенов. Повышение секреции ЛГ гипофизом, судя по всему, не является первичным нарушением, поскольку в норме избыточная стимуляция ЛГ регулируется механизмом десенситизации рецепторов. Избыточное выделение ЛГ гипофизом, которое выявляют у большинства больных СОД, имеет вторичный характер – его роль заключается лишь в усилении интраовариального дефекта. Излишек андрогенов вызывает ускорение кистозной атрезии фолликулов, формирование мелких кист и утолщение капсулы яичников, что препятствует созреванию доминирующего фолликула [43]. Процесс кистозной атрезии овариальных фолликулов протекает на фоне атрофии гранулезы, связанной со снижением эффективности влияния ФСГ. Относительная недостаточность ФСГ приводит к снижению активности ФСГ-зависимой ароматазы в клетках гранулезы, в результате чего нарушается конверсия андрогенов в эстрогены [24].

Ингибин, концентрация которого повышена у пациенток с СОД, селективно тормозит высвобождение

Схема. Центральная теория патогенеза СОД (Yen S.C., 1980)



* РФ-ЛГ – рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона, люлиберин

ФСГ из передней доли гипофиза. Ингибин стимулирует синтез андрогенов, тогда как андрогены стимулируют его продукцию, замыкая тем самым один из порочных кругов патогенеза данного заболевания [52, 54].

Важную роль в обмене андрогенов играют кожа и печень, в которых андростендион превращается в тестостерон, а тот – в дигидротестостерон, обладающий наиболее выраженной андрогенной активностью [21, 24]. У женщин с избыточной массой тела дополнительными факторами риска развития гиперандрогении являются снижение синтеза тестостерон-эстрадиол-связывающего глобулина (ТЭСГ) и инсулинорезистентность (ИР) [43]. Избыточное поступление эстрогенов из экстрагландулярных источников вызывает нарушение цикличности и соотношения гонадотропных гормонов гипофиза, что поддерживает ановуляцию [3]. Таким образом, замыкается порочный круг. Представленные основы патогенеза СОД сегодня являются общепризнанными.

Существуют предположения, согласно которым усиление влияния ЛГ на яичники у больных СОД может быть вызвано нарушением опиоидергических и дофаминергических ингибиторных механизмов. Считается, что ведущим этиологическим фактором является стресс, приводящий к дефициту дофамина в гипоталамусе [62]. Так, повышение уровня серотонина и эндорфинов, а также дефицит дофамина в гипоталамусе способны уменьшать количество образующегося там ГнРГ. Одной из важнейших систем, регулирующих высвобождение ГнРГ, является эндогенный механизм, при котором модуляция частоты и амплитуды секреции этого гормона опосредована ингибирующим действием эндогенных опиоидов, взаимодействующих с дофамином. Вместе с тем увеличивается амплитуда и повышается частота цирхорального ритма выделения РФ-ЛГ, вследствие чего повышается синтез ЛГ, снижается секреция ФСГ и повышается секреция андрогенов. В экспериментальных исследованиях выявлено повышение уровня эндорфинов у женщин с гирсутизмом, аменореей, гиперандрогенией и ожирением.

До настоящего времени механизмы нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы не выяснены. По мнению некоторых авторов, в клинической практике изолированные нарушения функции яичников, надпочечников или гипоталамо-гипофизарной системы встречаются крайне редко. Обычно имеет место преимущественная дисфункция одной эндокринной железы с более или менее выраженными нарушениями сопряженных функций.

Помимо центральной теории патогенеза СОД, существуют и другие – «яичниковая» и «надпочечниковая». Клиническая картина данного синдрома во многом определяется избыточной продукцией андрогенов. Источник андрогенов в организме женщины – это надпочечники и яичники. Исходным соединением в биосинтезе андрогенов является холестерин, поступающий в организм человека с продуктами животного происхождения или синтезирующийся в печени. В норме андрогены образуются двумя основным метаболическими путями: превращаясь в Д5-андростендиол (преимущественно в надпочечниках) и Д4-андростендион (главным образом в яичниках). Основными андрогенами, продуцируемыми надпочечниками, выступают ДГЭА и ДГЭА-С; в яичниках синтезируются тестостерон и андростендион. Основная часть циркулирующих андрогенов связана с белком плазмы крови – секс-стероид- связывающим глобулином (СССГ). Концентрация СССГ в крови зависит от многих факторов, к которым относятся: кортизол, эстрогены, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1), энзимов цитохрома Р450с17 и др. Уровень СССГ в плазме повышается под действием эстрогенов и снижается под влиянием тестостерона и гиперинсулинемии. Поэтому у женщин с гиперандрогенией отмечается более низкая концентрация ТЭСГ, нежели у здоровых лиц. При снижении содержания ТЭСГ повышается уровень свободного тестостерона, который

тормозит созревание фолликулов и непосредственно влияет на функцию яичников. Кроме того, андрогены образуются в печени, мышцах, коже и жировой ткани (в результате периферического метаболизма). Периферическое превращение андрогенов ведет к трансформации низкоактивных андрогенов в более активные: из ДГЭА и ДГЭА-С в андростендион, тестостерон, дигидротестостерон и Д5-андростендиол. При увеличении объема жировой ткани повышается содержание свободного тестостерона и усиливается превращение андрогенов в эстрогены, что увеличивает секрецию ЛГ и подавляет продукцию ФСГ. Проявление гирсутизма в наибольшей мере зависит от андростендиона, тестостерона и дигидротестостерона [13, 16].

Синтез андрогенов неспецифически контролируется по принципу негативной обратной связи тропными гормонами гипофиза, которые отвечают за продукцию эстрогенов и кортизола.

Яичниковая теория

В 60-х годах прошлого века была сформулирована теория ферментативного дефекта, в основе которой лежит первичный генетически детерминированный энзимный дефект в яичниках. В норме синтез андрогенов в яичниках (тестостерона и андростендиона) осуществляется преимущественно в клетках внутренней теки фолликула. По данным Erickson и соавт., ароматизация тестостерона и андростендиона до эстрадиола и эстрона происходит в клетках гранулезы развивающегося доминантного фолликула [37]. Патогенез СОД в данном случае связывали с первичным ферментативным дефектом овариальной 19-гидроксилазы, который вызывает нарушение процесса ароматизации и блокирование превращения андрогенных предшественников в эстрогены. Ароматазная активность клеток гранулезы находится под контролем гипофизарного ФСГ [34, 72]. В организме происходит чрезмерное накопление тестостерона, андростендион образуется в меньших количествах, а продукция эстрогенов резко снижается.

Другой энзимный дефект – недостаточность Δ-5-3β-ол-дегидрогеназы. В этом случае процесс биосинтеза стероидов происходит путем накопления ДГЭА. Нарушение биосинтеза стероидов в яичниках обусловливает дисфункцию гипоталамо-гипофизарной системы (по механизму обратной связи). При этом изменения функции проходят на фоне имеющегося энзимного дефекта стероидогенеза и выражаются в нарушении циклической секреции гонадотропинов, что вызывает гиперплазию стромы, тека-ткани и клеток ворот яичников. Это приводит к тому, что в перечисленных структурах в избыточных количествах накапливаются андрогены – предшественники эстрогенов.

Гиперпродукция андрогенов в яичниках объясняется гиперплазией тека-ткани, происходящей под влиянием двух основных факторов [65]. Первый фактор – повышенный базальный уровень ЛГ, второй – повышенный уровень инсулина или ИПФР. Гиперинсулинемия при синдроме поликистозных яичников может усиливать влияние ЛГ на теку и строму и, следовательно, вызвать гиперандрогению, которая подавляет положительный механизм эстрогенной обратной связи и контроля секреции ЛГ.

Вместе с тем высокий уровень инсулина может прямо усилить или подавить положительный механизм эстрогенной обратной связи при данном заболевании. Корреляция между уровнем инсулина, гиперплазией тека-ткани и уровнем андрогенов в крови достаточно хорошо установлена.

При первичной энзимной недостаточности возможны восстановление овуляции при воздействии ФСГ, при применении клостилбегита, после проведения клиновидной резекции яичников с помощью введения ГнРГ и, наконец, появление спонтанной овуляции и наступление беременности у пациенток с СОД. Поэтому наличие первичного энзимного дефекта нельзя считать причиной овариальной андрогении при данной патологии.

Надпочечниковая теория

Роль надпочечников в развитии СОД до конца не выяснена. До сих пор неизвестны причины повышения синтеза андрогенов в сетчатой зоне коры надпочечников. Для объяснения данного процесса выдвигаются различные гипотезы. Прежде всего предполагается влияние центральных факторов, вызывающих гиперчувствительность надпочечников к действию кортикотропин-рилизинг-гормона [31].

Избыточная продукция андрогенов при патологии гипоталамо-гипофизарной системы обусловлена повышением синтеза АКТГ в передней доле гипофиза и функциональной активности коры надпочечников. При этом, наряду с гиперандрогенией, наблюдается увеличение продукции глюкокортикоидов, что ведет к формированию клинического симптомокомплекса гиперкортицизма. По мнению некоторых исследователей, повышенный синтез надпочечниками андрогенов в период менархе является инициирующим фактором нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции менструального цикла, приводящим к ановуляции и формированию СОД.

Вместе с тем существует теория об отдельной клинической форме СОД, при которой первичным звеном патогенетической цепи является надпочечниковая гиперандрогения [14]. В ее основе лежит предположение о наличии первичного энзимного дефекта стероидогенеза в надпочечниках, препятствующего нормальному синтезу эстрогенов в яичниках. По данным различных авторов, повышение концентрации ДГЭА-С в сыворотке выявляется в 25-60% случаев. Избыток надпочечниковых андрогенов блокирует циклическую выработку гонадотропинов гипофизом и одновременно способствует утолщению белочной оболочки яичников; при этом нарушается овуляция и происходит мелкокистозная дегенерация фолликулов. Патологически измененные яичники в свою очередь начинают продуцировать избыточное количество андрогенов. Большинство авторов сходится во мнении, что наиболее частым нарушением стероидогенеза в надпочечниках при СОД является дисрегуляция активности 17-гидроксилазы, 17-, 20-лиазы и цитохрома Р450с17.

Существует также гипотеза о том, что надпочечниковая гиперандрогения может быть связана не с дефицитом определенных ферментов, а с их патологически высокой активностью (например при усилении активности цитохрома Р450с17 вследствие воздействия на него инсулина и ИПФР).

Можно предположить, что в основе такой селективности лежит избыточное фосфорилирование серина в интрацитоплазматической части рецептора инсулина и структуре IRS-1 («кандидатные гены») [36]. Такое предположение служит обоснованием для еще одной теории развития СОД, согласно которой ведущим фактором возникновения синдрома является дефект в киназе, избыточно фосфорилирующей сериновые основания в рецепторах инсулина и цитрохроме Р450с17. При чрезмерном фосфорилировании серина снижается чувствительность инсулиновых рецепторов, т.е. развивается ИР. Вместе с тем повышение активности стероидогенного цитохрома вызывает манифестацию гиперандрогении и связанных с ней репродуктивных нарушений.

Отсутствие положительного эффекта от клиновидной резекции яичников и восстановление менструальной и репродуктивной функции у части больных на фоне лечения дексаметазоном подтверждают первично-надпочечниковый генез заболевания. В то же время Т.П. Яремчук (1995) исключает первичный энзимный дефект в надпочечниках при СОД [17].

Несмотря на противоречивость представленных данных, следует отметить, что гиперандрогения как при овариальном нарушении стероидогенеза, так и при нарушении стероидогенеза в надпочечниках, как правило, имеет смешанный характер. Сравнив содержание стероидов в крови пациенток, оттекающей от яичников и надпочечников, A. Milewicz и соавт. (1993) пришли к выводу, что источником гиперандрогении в трети случаев являются яичники, в трети – надпочечники, а в остальных случаях этот синдром носит смешанный характер.

Koskinen и соавт. (1996) на основе полученных проб крови непосредственно из надпочечниковых и яичниковых вен установили, что если в венозной крови надпочечников уровень ДГЭА в 100 раз выше, чем в периферической венозной крови, то для яичниковых вен характерен высокий концентрационный градиент тестостерона и андростендиона [58]. Эти данные в полной мере демонстрируют, что высокий уровень андрогенов у больных СОД обусловлен повышением активности как надпочечников, так и яичников.

В настоящее время яичниковая и надпочечниковая теории генеза данного синдрома утратили свое первоначальное значение и имеют все меньше сторонников. В результате многочисленных исследований накоплено достаточное количество фактов, свидетельствующих против данных концепций патогенеза.

В заключительном документе Роттердамского консенсуса (2003) впервые определена патофизиологическая и клиническая роль ИР в патогенезе СОД. Так, ИР наблюдается у 40-60% пациенток с данным заболеванием, имеющих как избыточную, так и нормальную массу тела [2, 5].

C.R. Khan (1976) и G.H. Burghen (1980) независимо друг от друга сообщили о сочетании гиперандрогении и гиперинсулинемии у женщин с СОД [23, 28, 56]. Была выдвинута гипотеза о существовании генетической предрасположенности к стимулирующему действию инсулина на синтез андрогенов в яичниках. Выделено несколько вариантов генетически обусловленной ИР (Khan C.R., 1976). Тип «А» характеризуется уменьшением количества рецепторов к инсулину либо снижением функциональной активности этих рецепторов. Тип «В» обусловлен наличием циркулирующих антител к инсулиновым рецепторам, нейтрализующих функциональную активность последних. Тип «С» возникает преимущественно за счет пострецепторных дефектов действия инсулина у больных на фоне ожирения.

В настоящее время данная патология рассматривается как одно из проявлений метаболического синдрома у женщин. В дополнение к избыточной массе тела у больных выявляется ряд признаков ИР – сахарный диабет (СД) 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия (низкий уровень липопротеинов высокой плотности в крови и высокий уровень триглицеридов) [32, 49].

Таким образом, ИР является одним из основных звеньев патогенеза данного синдрома. Механизм возникновения гиперандрогении и гиперинсулинемии практически не изучен. Теоретически возможна следующая взаимосвязь: гиперандрогения вызывает гиперинсулинемию, которая в свою очередь приводит к гиперандрогении (рис.).

ИР – это состояние, при котором наблюдается сниженный биологический ответ на уровне клеток печени и в инсулинозависимых периферических тканях (скелетных мышцах, жировой ткани) на нормальный или повышенный уровень секреции инсулина. Это приводит к возникновению вторичной гиперинсулинемии и гиперплазии тека-ткани яичников [36]. Однако чаще ИР определяют как состояние, которое сопровождается сниженным потреблением глюкозы тканями под влиянием инсулина, т.е. резистентностью клеток различных органов и тканей к гипогликемическому действию инсулина [59, 67].

Именно гиперинсулинемия, а не ИР, при СОД является одним из ключевых факторов, стимулирующих секрецию андрогенов яичниками [49]. Это подтверждает предположение о том, что подавление уровня андрогенов у женщин, принимавших агонисты ГнРГ, не сопровождается устранением ИР [75].

На основании полученных результатов исследований, посвященных роли инсулина в патогенезе данного синдрома, можно предположить следующую концепцию развития заболевания. Инсулин опосредованно, через рецепторы различных факторов роста, в основном через ИПФР-1, оказывает стимулирующее влияние на стероидогенез гранулезных клеток как нормальных, так и поликистозных яичников и обладает либо синергическим, либо стимулирующим взаимодействием с ЛГ [45, 57].

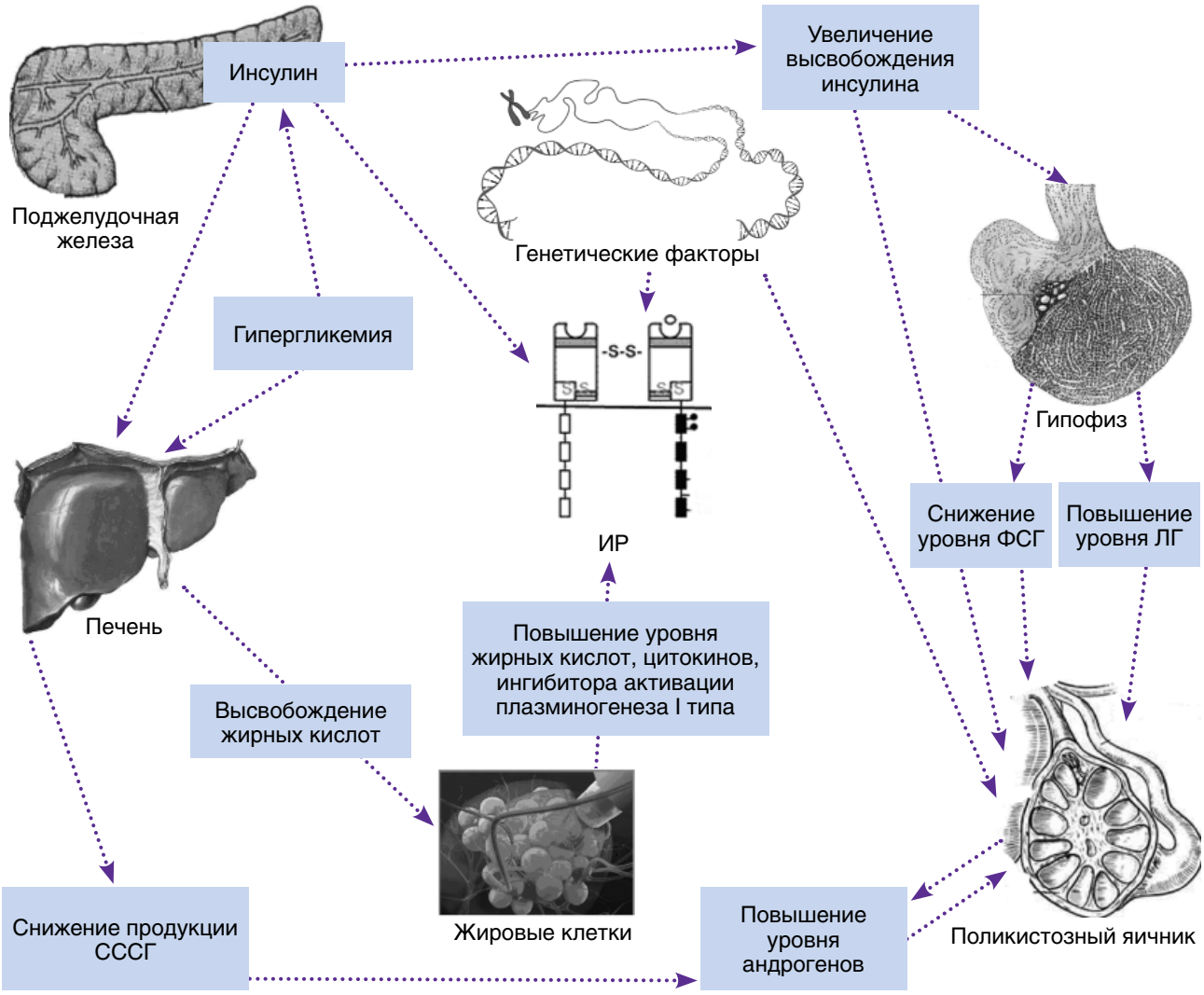


Рисунок. Патогенез СОД при ИР

Гиперинсулинемия влияет на преждевременную блокаду роста фолликулов, приводя к хронической ановуляции у женщин с СОД. Взаимодействие инсулина с ЛГ является ключевым моментом этого процесса. Инсулин также может способствовать увеличению ЛГ-индуцированной секреции андрогенов тека-клетками, что и объясняет наличие клинически выраженной гиперандрогении у больных ожирением и данным синдромом [66]. Андрогены содействуют атрезии фолликулов, которая характерна для этой патологии. Овариальная гиперпродукция тестостерона приводит к развитию гирсутного синдрома, фолликулярной атрезии и прекращению овуляции.

Установлено, что в состав молекулы инсулинового рецептора входит аминокислота серин. В условиях избыточного фосфорилирования серина снижается чувствительность инсулиновых рецепторов, т.е. развивается ИР. Вместе с тем повышение активности стероидного цитохрома Р450с17 вызывает манифестацию гиперандрогении и связанных с ней репродуктивных нарушений [7, 9]. Экспрессия и активация этого энзима регулируется такими факторами, как ЛГ, АКТГ, инсулин и ИПФР-1 [51, 63]. Наряду с гиперандрогенией, у больных снижена концентрация СССГ в крови. Регуляция циркулирующего СССГ инсулином является дополнительным механизмом, посредством которого инсулин влияет на состояние гиперандрогенемии. Снижение концентрации данного гормона является фактором риска развития СД 2-го типа. Это дает основание предположить, что снижение уровня СССГ в крови может свидетельствовать о субклинической или ранней стадии легкой ИР и компенсаторной гиперинсулинемии [50].

У пациенток с СОД может наблюдаться компенсаторная гиперэстрогения, несмотря на блокирование синтеза эстрогенов в яичниках за счет гиперсекреции в жировой ткани. В свою очередь гиперэстрогения приводит к формированию эстрогензависимой патологии.

В последнее время проведен ряд исследований, посвященных биологической роли лептина. Этот гормон влияет на пищевое поведение и оказывает пермиссивное действие относительно инициации полового созревания у животных. Лептин играет важную роль в регуляции репродуктивной функции. Существует так называемая обратная связь между уровнем данного

гормона в крови и аппетитом. Она заключается в угнетении аппетита через воздействие лептина на рецепторы в гипоталамусе, гипофизе и стволе головного мозга. В результате этого происходит каскад реакций с участием нейропептидов и увеличивается использование эндогенных жиров [73].

Данные об участии лептина в развитии метаболических и гормональных нарушений при СОД весьма противоречивы. Так, согласно результатам исследования, проведенного P. Brzechffa и соавт., K. Segal и соавт., значительная часть женщин в популяции при наличии СОД с гиперинсулинемией и ИР имеют повышенный уровень лептина. Кроме того, возникновение таких состояний связано с повышением концентрации данного гормона [27, 53, 55]. Вместе с тем в последних испытаниях в этой области не выявлено существенных различий показателей в уровнях лептина в исследуемых группах женщин с СОД и в группах контроля. Было установлено, что на количество лептина не оказывают влияния базальный уровень инсулина, содержание гонадотропинов и половых стероидов [46, 68, 77].

R.I. Zachow и A. Magffin продемонстрировали особенности воздействия лептина на стероидогенез клеток гранулезы. Так, было доказано подавляющее действие данного гормона на ИПФР-1, потенцированное повышением ФСГ-стимулированного синтеза эстрадиола клетками гранулезы, что может противодействовать созреванию доминантного фолликула и наступлению овуляции. Вероятнее всего, высокий уровень лептина снижает чувствительность тканей к действию эндогенного инсулина и приводит к развитию ИР при ожирении. Можно предположить, что лептин является фактором, не способствующим, но усугубляющим эндокринно-метаболические нарушения у больных СОД и ожирением [4, 25].

Изучение метаболических нарушений при СОД не только раскрывает патогенетические механизмы патологии, но и указывает на возможность воздействия на звенья патогенеза для восстановления функции яичников, фертильности, улучшения секреции и чувствительности к инсулину, нормализации углеводного обмена и липидного спектра крови.

Среди этиологических факторов, обусловливающих возникновение и развитие синдрома, наследственные – занимают первое место. Об участии генетических и средовых факторов в формировании СОД свидетельствует наличие семейной предрасположенности к возникновению этого заболевания: 35-67% матерей и 23-87% сестер пробандов имеют эту же патологию и семейный анамнез, отягощенный различными эндокринопатиями, нарушениями репродуктивной функции, СД [6, 35, 60].

Благодаря тому, что в 2000 г. завершилось секвенирование генома человека, появились предпосылки к изучению возможных генов-кандидатов, реализующих основные патогенетические механизмы заболевания. Перспективным направлением считается изучение генов энзимов, вовлеченных в стероидогенез и определяющих чувствительность к андрогенам, а также генов, которые участвуют в продукции и метаболизме инсулина [38, 42, 59].

Первыми попытками доказать роль генетического фактора в возникновении СОД стали цитогенетические испытания. Часть исследователей независимо друг от друга обнаружили то, что анеуплоидия Х-хромосомы чаще встречается именно у пациенток с данным синдромом. Причастность к этому Х-хромосомы подтверждается данными о связи делеции ее длинного плеча и мозаицизма с аномалиями числа и строения Х-хромосом у больных СОД и о возможном наследовании заболевания по доминантному типу, сцепленного с Х-хромосомой [69]. Такие изменения приводят к недостаточности гранулезных клеток и к увеличению атрезии фолликулов с гиперплазией тека-ткани.

Дерматоглифическое обследование женщин и рожденных ими детей подтверждает роль наследственного фактора в развитии патологии. Так, в исследовании выявлено, что характеристики папиллярного рисунка на пальцах рук пациенток с СОД свидетельствуют о том, что формирование кожного рисунка на ладонях у их потомства (у плодов обоего пола), также как и наследование энзимного дефекта в тканях яичников, по-видимому, происходят под действием аномальных генетически детерминированных факторов [10]. Отмечается, что СОД может быть унаследован не только по женской, но и по мужской линии.

В литературе описаны случаи развития СОД у родных сестер и даже у однояйцевых близнецов, а также у матерей и дочерей [11]. Ferriman и Purdie отметили, что ранняя андрогенная алопеция является заболеванием, поражающим пациентов обоего пола при измененной доминантной форме наследственной патологии. У женщин синдром поликистозных яичников может передаваться по мужской линии наследования [40]. Некоторые авторы рассматривают эту патологию как фенотипическое выражение различных хромосомных конституций, которые определяют гетерогенность клинических проявлений синдрома. При наличии симптомов гиперандрогении у женщин (олигоменорея, ановуляция, повышенный рост волос на теле, ультразвуковые и гормональные признаки СОД) и при ранней манифестации андрогенной алопеции у мужчин они рекомендуют проводить исследование на полиморфизм гена CYP11A.

Испытаниями S. Sam и K. Escobar-Morreale было доказано, что СОД не имеет моногенного или сцепленного с полом типа наследования, а, наиболее вероятно, носит характер многофакторного заболевания со значительным влиянием экзогенных факторов. К последним можно отнести малоподвижный образ жизни, избыток в рационе легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров, ожирение у женщины во время беременности, что в еще большей степени отражается на клиническом полиморфизме и разнообразии течения патологии [38, 69].

Дополнительные проблемы создает отсутствие однозначной трактовки так называемого мужского фенотипа заболевания, что крайне затрудняет проведение классических клинико-генеалогических исследований. Понятие «мужской фенотип СОД» было введено H.E. Cooper, который отметил избыточный рост волос

у мужчин [35]. Позже у некоторых лиц мужского пола были выявлены олигоспермия и высокий уровень секреции ЛГ, что послужило аргументом в пользу наличия генетической детерминанты и Х-сцепленного типа наследования патологии. Тем не менее большинство больных этим синдромом имели нормальный кариотип (46 XX). В дальнейших работах было установлено, что выявляемые цитогенетические аномалии (изменение числа хромосом) не опосредуют развитие СОД.

Семейное накопление клинических (олигоменорея, бесплодие, гирсутизм) и биохимических (СД 2-го типа, дислипидемия, артериальная гипертензия и атеросклероз) маркеров заболевания у женщин и мужчин на начальных этапах позволило H.E. Cooper [35] и J.R. Givens [48] выделить аутосомно-доминантный тип наследования патологии. В испытаниях близнецов 68% из них были конкордантны по СОД. Аналогичные данные получены в исследовании сестер (Legro R.S.): в семьях пациенток с данным синдромом у 22% их сестер выявили фактически полную клиническую картину заболевания [59, 70]. В датском исследовании с участием 3205 близнецов и их сестер было доказано, что формирование патологии на 79% обусловлено генетическими факторами и только на 21% – может быть результатом воздействия внешней среды. Эти данные указывают на генетическую природу метаболических компонентов патологии, что более характерно для полигенного наследования, со значительным влиянием со стороны факторов окружающей среды.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению генетической связи гиперандрогении, ИР, ожирения у женщин с СОД. Так, выявлено, что повышение активности ферментных систем (в особенности цитохрома P450c17) скорее всего связано с состоянием их дисрегуляции, чем с проявлением мутации гена CYP11A, кодирующего цитохром P450c17 [18]. ИР характерна для большинства пациенток с данным синдромом, чаще встречается у женщин с нарушениями жирового обмена. Предполагается как первичное влияние ИР и гиперинсулинемии на гиперплазию клеток theca interna и повышение уровня секреции андрогенных фракций в яичниках, так и существование единого патологического дефекта (серинового фосфорилирования) цитохрома P450c17 и инсулиновых рецепторов, которые одновременно приводят к развитию и ИР, и гиперандрогении. Кроме того, СОД часто выявляют у членов одной семьи, что позволяет говорить об участии наследственных факторов в развитии синдрома, а также генетическую предрасположенность к инсулинчувствительности у больных этой патологией. Возможно, данная гипотеза поможет объяснить, почему не у всех женщин с ожирением и гиперинсулинемией развивается СОД [23].

Молекулярные механизмы, приводящие к развитию ИР, до конца не изучены. Однако последние достижения в области молекулярной биологии позволили определить структуру гена INS, который кодирует инсулиновые рецепторы у пациенток с овариальной гиперандрогенией. Проведенный в 1994 г. широкомасштабный генетический поиск областей сцепленности генов с инсулинзависимым СД позволил обнаружить в геноме человека 12 локусов на 9 различных хромосомах, обусловливающих предрасположенность к заболеванию.

Вместе с тем следует отметить, что многолетние исследования генетических механизмов функциональной гиперандрогении при СОД не позволяют с уверенностью сделать выводы о генетическом этиопатогенезе заболевания.

На основе имеющихся данных о возможном наследовании патологии [6, 11, 70] логично предположить, что в основе возникновения синдрома могут лежать паракринные факторы, приводящие к изменениям в женских гонадах и нарушающие фолликуло- и стероидогенез. Одним из факторов, определяющим развитие гонад в раннем эмбриональном периоде, является антимюллеровский фактор (АМФ) [29, 34]. В доминантном фолликуле выработка эстрадиола настолько активна, что способна преодолеть ингибирующее воздействие физиологических концентраций АМФ на фолликулярный аппарат [15]. Известно, что при СОД нарушается процесс селекции доминантного фолликула. Кроме этого, наблюдается снижение активности ароматазы клеток гранулезы; клетки теки под действием высокого уровня ЛГ вырабатывают большое количество андрогенов. Повышенное содержание андрогенов в среде фолликулов нарушает их рост и препятствует селекции и созреванию доминантного фолликула [33]. Фолликулогенез останавливается на стадии небольших антральных фолликулов. В яичниках накапливается большое количество незрелых и атретических фолликулов. В них продукция эстрогенов менее активна, поэтому им не удается преодолеть ауто- и/или паракринное влияние АМФ и создать эстрогенную микросреду [26]. Экспериментами *in vitro* и *in vivo* было доказано, что АМФ нарушает стероидогенез в яичниках за счет угнетения активности ароматазы гранулезных клеток. Это ведет к снижению уровня вырабатываемого эстрадиола и повышению уровня тестостерона в гонадах [12]. АМФ ингибирует реинициацию мейоза ооцитов, уменьшает количество ЛГ-рецепторов на клетках гранулезы. Также он является антагонистом эпидермального фактора роста, который играет важную роль в процессах пролиферации гранулезных клеток и разрыва фолликула во время овуляции [30, 71, 74]. Таким образом, АМФ оказывает ингибирующее действие на все компоненты фолликула, влияя на процессы стероидо-, фолликуло- и оогенеза, нарушение которых наблюдается при СОД. О возможной роли АМФ в патогенезе синдрома свидетельствуют также данные M. Fallat и соавт., в которых выявлено повышение содержания АМФ в фолликулярном аппарате пациенток с этой патологией [39].

Резюмируя вышеизложенное, можно рассматривать АМФ как один из возможных внутрифолликулярных факторов, играющих роль в механизме развития СОД, гиперандрогении и хронической ановуляции.

Список литературы находится в редакции

Преконцепция: актуально и рационально

М.В. Майоров,
женская консультация городской поликлиники № 5, г. Харьков

Термин «преконцепция» (от англ. conception – оплодотворение яйцеклетки) появился сравнительно недавно и означает подготовку к беременности. В последнее время все чаще в кабинете акушера-гинеколога появляются супружеские пары с просьбой дать рекомендации относительно зачатия будущего наследника. Под этим подразумевается выявление возможного наличия у супругов различной патологии, препятствующей наступлению беременности или осложняющей ее течение: урогенитальных инфекций, гормональных нарушений, некоторых заболеваний внутренних органов, генетических аномалий и др. Вполне рациональным является заблаговременное и по возможности более полное устранение выявленных патогенных факторов.

Беременность, безусловно, – истинный подвиг: биологический, социальный, психологический и, даже исходя из реалий сегодняшнего дня, финансово-экономический. И чтобы этот подвиг был достойно вознагражден благополучными родами, предстоит немало потрудиться не только нам, эскулапам, но и самой будущей героине, а также ее супругу.

Беременность и роды, как написано во многих медицинских учебниках, – нормальный физиологический процесс. Однако это верно, на наш взгляд, только с философской или общебиологической точки зрения. Роды лишь венчают величайшее напряжение моральных, духовных, физических и прочих сил женщины на протяжении всей беременности, а также и до наступления таковой.

При беременности и во время родов все жизненно важные органы женского организма испытывают значительные нагрузки. С удвоенной энергией работают сердце, почки, печень; в большом напряжении находятся нервная, иммунная, эндокринная системы.

Как известно, praestat cautela quam medela (предостеречь лучше, чем исправлять – лат.), поэтому, планируя появление на свет ребенка, женщине стоит подумать и о собственном здоровье. Родителям желанного и здорового малыша необходимо пройти обследование еще до наступления беременности. При этом большое значение могут иметь данные о перенесенных инфекциях и результаты исследований на наличие заболеваний, заведомо создающих проблемы для будущего ребенка.

Следовательно, посетить акушера-гинеколога и пройти необходимое лабораторное обследование в идеальном случае нужно за 2-3 мес до наступления беременности. Под осознанно планируемой беременностью подразумевается не менее разумный подход к процессу подготовки к данному ответственному этапу в жизни. Объем необходимого лабораторного и инструментального обследования определяется на предварительной консультации у врача и зависит от состояния здоровья будущей матери. Полученные результаты женщине следует обсудить с акушером-гинекологом и при необходимости заблаговременно осуществить лечебные и/или профилактические мероприятия.

Подготовка к беременности должна включать:

1. Консультации врачей-специалистов различного профиля для выявления и лечения хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистая, респираторная патология, заболевания почек, недостаточность функции эндокринных желез (в т.ч. сахарный диабет), анемия, кариес, тонзиллит, вторичные иммунодефицитные состояния и т.д.

2. В отдельных случаях консультацию медицинского генетика. Особенно желательна такая консультация, когда возраст будущей матери старше 30 лет, будущего отца старше 40, а также при наличии в анамнезе рождения ребенка с врожденными пороками развития, самопроизвольных абортов (особенно на ранних сроках беременности), любых пороков развития у одного из супругов, при наличии в семьях каких-либо наследственных заболеваний, родственных отношений между супругами.

3. Выявление и лечение гинекологических заболеваний.

4. Выявление и лечение рецидивирующих форм генитального герпеса, его малосимптомных и атипичных форм (уретриты, проктиты, невралгическая боль в области таза и внизу живота, трещины, зуд, хронические эндоцервициты, эрозии шейки матки, вагиниты, эндометриты, сальпингоофориты).

5. Вирусолого-серологическое обследование для выявления TORCH-инфекций.

Примерный перечень анализов, которые целесообразно сдать на этапе подготовки к беременности.

- *Диагностика инфекций* (методом ПЦР) – выявление хламидий, микоплазм, уреаплазм, гонококков, вируса простого герпеса, папилломавируса человека, гарднерелл, цитомегаловируса, грибов рода *Candida*, стрептококков группы В, золотистого стафилококка и энтерококков, кишечной палочки.
- *Определение антител к вирусам, бактериям, простейшим в крови* (методом иммуноферментного анализа): IgG и IgM к простому герпесу, цитомегаловирусу, токсоплазмам, краснухе, хламидиям, вирусу Эпштейна – Барр. При исследовании наличия антител к вирусным инфекциям желательно определение авидности (уровня низкоавидных антител) – количественного показателя, отражающего степень выраженности иммунитета.
- *Бактериологический посев* – определение состояния нормальной микрофлоры влагалища и наличие условно-патогенной флоры. В некоторых случаях целесообразны бактериальные посевы мочи, кала, слизи из носа и зева.
- *Гормональное обследование*. Уровень гормонов репродуктивной системы исследуется в обязательном порядке у пациенток, имеющих проблемы с зачатием. Если же у женщины не было беременностей или попыток забеременеть, с этими анализами можно повременить. Кроме того, подлежит определению уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона (общего и свободного), кортизола, антимюллерова гормона, а также концентрации 17-кетостероидов в моче и др.
- *Исследование функции щитовидной железы* (показано женщинам, имеющим тиреоидную патологию, остальным – по желанию). Перечень анализов: определение уровня тиреотропного гормона, общего и свободного трийодтиронина, общего и свободного тироксина, тиреоглобулина, тироксин-связывающего белка, антител к рецепторам тиреотропного гормона.
- *Клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови* (исследование уровня общего белка, альбуминов, глобулинов, соотношения белковых фракций, альбумино-глобулинового коэффициента, концентрации билирубина и его фракций, печеночных трансаминаз, α-амилазы, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, гликолизированного гемоглобина; остальные анализы – по особым показаниям).
- *Иммунологическое обследование* – проведение полной иммунограммы (субпопуляции лимфоцитов + показатели гуморального иммунитета [уровни антител в крови] + показатели антимикробного иммунитета).
- *Выявление аутоантител*. При невынашивании беременности и бесплодии (если в анамнезе были выкидыши или имелись проблемы с зачатием; если же беременностей не было, то не обязательно): выявление антител к микросомальной фракции тироцитов, к тиреоглобулину, к тиреоидной пероксидазе, к рецепторам тиреотропного гормона, антифосфолипидных антител.
- *Гемостазиограмма*. Определяются основные показатели свертывания крови (развернутая коагулограмма), включая волчаночный антикоагулянт, D-димер.
- *Обследование* при иммуноконфликтной беременности *по группе крови и резус-фактору* на титр антител.

Мужчине целесообразно провести общий анализ эйякулята (спермограмму), а также определить группу крови и резус-фактор. Остальные анализы выполняются по индивидуальным показаниям, по назначению уролога (андролога).

Общеизвестно, что организм взрослого человека отнюдь не стерилен. Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся возбудителями острых, хронических и латентных инфекций, могут привести к внутриутробному инфицированию плода в случае, если иммунная система беременной и плацента окажутся несостоятельными. Неблагоприятное действие на плод и новорожденного оказывают возбудители инфекций, передающихся половым путем (сифилиса, гонореи, трихомониаза, хламидиоза, мико- и уреаплазмоза, кандидоза), листериоз, бруцеллез, стафило- и стрептококки, другие бактерии, а также агенты группы TORCH.

Согласно 27-му Международному конгрессу (Испания, 1997), в группу TORCH было решено включить ряд инфекций, имеющих у новорожденных сходную клиническую картину, – токсоплазмоз, краснуху, цитомегалию, герпетическую инфекцию. В подгруппу «другие» объединены врожденный сифилис, ветряная оспа, ВИЧ, а также инфекции, вызванные энтеровирусами и парвовирусом типа В19 .

В таблице перечислены опасные для ребенка инфекционные заболевания матери, которые часто протекают бессимптомно.

Итак, обследование супружеской пары закончено, выявленная патология успешно устранена. В чем же должна заключаться медикаментозная подготовка к беременности?

По мнению А.Н. Стрижакова и П.В. Буданова, рациональной основой оптимизации преконцепционной подготовки и ведения беременных является витаминотерапия. Высокая частота поливитаминной недостаточности у женщин, повышение потребности в витаминах во время беременности требуют назначения препаратов с витаминами не только во время беременности, но и в период подготовки к ней. Применение сбалансированного комплекса поливитаминов накануне, во время беременности, а также в период лактации приводит к снижению частоты осложнений беременности и уровня перинатальной заболеваемости.

Рождение здорового ребенка в современных условиях стало определенной проблемой. Так, у 80-85% новорожденных наблюдаются различные отклонения в состоянии здоровья. Особую тревогу у педиатров вызывает замедление физического, нервно-психического

Таблица. Некоторые опасные для плода инфекционные заболевания матери (Микушевич А.Ф.)

Заболевание	Симптомы	Опасность для матери и ребенка	Диагностика
Краснуха	Сыпь без зуда, увеличение лимфоузлов, повышение температуры	Глухота, нарушения зрения и психики, пороки сердца и др. Частота поражения плода в зависимости от срока гестации составляет до 90%	Выявление антител к вирусу краснухи в крови
Токсоплазмоз	Часто бессимптомное течение, болезненность в области печени	Поражения печени, сердца, мозга	Выявление антител к токсоплазме в крови
Листериоз, бруцеллез	Редкие инфекции	Привычное невынашивание беременности, выкидыши	Выявление антител к листериям, бруцеллам в крови
Хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз	Выделения из половых путей, боль внизу живота при мочеиспускании, половом акте. В ряде случаев симптомы могут отсутствовать	Бесплодие, преждевременные роды, поражения легких, глаз, мочевыводящей системы	Исследование методом ПЦР мазка из половых путей, выявление антител к хламидиям, микоплазме, уреаплазме в крови
Трихомониаз	Пенистые, обильные, зловонные выделения из половых путей	Преждевременные роды, гнойная инфекция (сепсис)	Посев мазков, взятых из половых путей
Гонорея	Гнойные выделения из половых путей, боль внизу живота	Поражения кожи, суставов, глаз, сепсис	Посев мазков, взятых из половых путей
Сифилис	Язвенные поражения половых органов, сыпь	Врожденный сифилис, пороки сердца, мертворожденность	Специальный серологический анализ крови
Герпес	Пузырьки, зудящие высыпания	Невынашивание беременности, сепсис	Исследование методом ПЦР мазка из половых путей, выявление антител к вирусу герпеса в крови
Цитомегаловирус	Бессимптомное течение	Уродства плода	Исследование методом ПЦР мазка из половых путей, выявление антител к цитомегаловирусу в крови

и репродуктивного развития детей. Например, за последние 10 лет в России зарегистрировано в четыре раза больше низкорослых детей и в два раза больше детей-инвалидов. Многие врожденные аномалии развития новорожденных являются следствием неправильного питания будущей матери, дефицита тех или иных питательных веществ. Кроме того, вызывают тревогу данные о распространенности дефицита витаминов у пациентов различных регионов, в т.ч. у беременных и кормящих женщин, а также у новорожденных и грудных детей.

Широкомасштабными эпидемиологическими исследованиями, выполненными Институтом питания Российской АМН, выявлены такие важные нарушения в пищевом статусе населения России, как избыточное потребление животных жиров, дефицит большинства витаминов (в т.ч. витаминов антиоксидантного ряда: С, Е, А и β-каротина), минеральных веществ (кальция, железа), микроэлементов (йода, фтора, селена, цинка), растительных и иногда животных белков, полиненасыщенных жирных кислот, выраженный дефицит пищевых волокон.

Дефицит витаминов группы В выявляется у 20-100% обследованных, аскорбиновой кислоты – у 13-50%, каротиноидов – у 25-94% при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е. Как ни парадоксально, но сегодня практически невозможно полностью обеспечить физиологическую потребность женского организма во всех витаминах. У подавляющего большинства обследованных (70-80%) наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов, т.е. полигиповитаминозные состояния, независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности пациентки.

Существующая дефицитная структура питания оказывает неблагоприятное влияние прежде всего на защитные системы организма, подавляя реакции его неспецифической резистентности, создавая и обусловливая формирование факторов риска любых заболеваний. Таким образом, недостаточное потребление витаминов является массовым и постоянно действующим фактором, оказывающим отрицательное воздействие на здоровье, развитие и жизнеспособность всей нации.

Дефицит витаминов перед наступлением беременности и тем более во время гестации, когда потребность женского организма в этих незаменимых пищевых веществах особенно велика, наносит ущерб здоровью матери и ребенка, повышает риск перинатальной патологии, увеличивает детскую смертность, является одной из причин недоношенности, врожденных уродств, нарушений физического и умственного развития детей.

Дефицит витаминов приводит к возникновению и развитию железодефицитной анемии. Так, обеспеченность витаминами С и B_2 влияет на всасывание и транспорт железа, фолиевая кислота и витамин B_{12} участвуют в синтезе гема, а витамин B_6 – в созревании эритроцитов. Недостаточность витамина B_6 нередко является одной из причин раннего токсикоза, а его адекватное поступление нормализует обмен триптофана и тем самым оказывает нейропротекторное действие. Кроме того, недостаток витамина B_6 вызывает задержку жидкости в организме.

Дефицит витаминов B_6, B_{12} и фолиевой кислоты сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови, который обладает не только цито-, но и нейротоксическим действием, а также увеличивает угрозу выкидыша. Однако каким бы сбалансированным ни было питание беременной и кормящей матери, полностью удовлетворить ее потребности за счет пищи в витамине D и фолиевой кислоте невозможно.

Дефицит фолата ведет к нарушению синтеза нуклеиновых кислот и белка, следствием чего является торможение роста и деления клеток, особенно в быстро пролиферирующих тканях (костном мозге, эпителии кишечника и др.). Дефицит фолиевой кислоты при беременности существенно повышает риск возникновения врожденных пороков, обусловленных дефектами нервной трубки (тяжелого порока развития нервной системы эмбриона), а также гипотрофии и недоношенности.

По данным многоцентровых исследований, у 80% женщин в возрасте от 18 до 40 лет содержание фолиевой кислоты находилось на субоптимальном уровне. В свою очередь, недостаток фолиевой кислоты в I триместре беременности является причиной возникновения дефектов нервной трубки. Закладка нервной трубки происходит между 22-м и 28-м днем гестации. К патологии ее закладки относятся менингоцеле, менингомиелоцеле, энцефалоцеле. Эти пороки встречаются в среднем у 15 из 1000 новорожденных. На сегодняшний день считается, что в возникновении этих изменений имеют значение как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Влияние факторов окружающей среды подтверждает географическая неоднородность встречаемости данной патологии, ее связь с социально-экономическим положением беременной. При повторном возникновении пороков развития нервной трубки следует предполагать генетические факторы. Тем не менее в обоих случаях назначение фолиевой кислоты играет большую роль в профилактике возникновения указанных пороков. Фолиевая кислота необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований и, следовательно, для нормального развития и дифференцировки тканей плода.

Основываясь на этих данных, во многих странах с целью профилактики риска возникновения пороков развития нервной трубки в преконцепционный период назначают фолиевую кислоту в дозе 0,4 мг/сут. При наличии в анамнезе у женщины рождения ребенка с патологией нервной трубки дозировку фолиевой кислоты рекомендуется повысить до 4 мг/сут.

Наиболее эффективным методом коррекции витаминной обеспеченности человека является регулярный прием поливитаминных препаратов профилактического назначения. При этом целесообразен прием не отдельных витаминов, а их комплексов, так как обычно отмечаются полигиповитаминозные состояния, при которых организм испытывает недостаток одновременно нескольких витаминов. Одновременное поступление витаминов по сравнению с раздельным или изолированным назначением каждого из них более физиологично, а их сочетание более эффективно.

В настоящее время имеется большое количество отечественных и зарубежных поливитаминных препаратов, специально предназначенных для беременных. Как правило, все они содержат полный набор витаминов в количестве, сопоставимом с рекомендуемыми нормами потребления. Препараты разработаны по такому принципу, что суточная доза (1 драже или таблетка) содержит 100% или даже несколько больше от рекомендуемого суточного потребления витаминов. Все витамины, входящие в их состав, по химической структуре и биологической активности полностью идентичны естественным, присутствующим в натуральных пищевых продуктах. Усвоение витаминов из фармпрепаратов зачастую выше, чем из продуктов, в которых они, как правило, находятся в связанной форме. Так, фолиевая кислота, содержащаяся в пищевых продуктах, усваивается в среднем в два раза хуже, чем чистый препарат этого витамина. Биологическая усвояемость витамина B_6 в продуктах питания растительного происхождения в зависимости от вида продукта составляет от 75 до 5%. Прием поливитаминных препаратов во время или после еды обеспечивает полное эффективное взаимодействие витаминов со всеми компонентами пищи.

Потребление поливитаминных препаратов, содержащих физиологические дозы, нельзя рассматривать как медикаментозное вмешательство. В этих препаратах витамины содержатся в профилактических дозах, т.е. в дозах, близких к физиологической потребности организма в витаминах. Витамины в этих препаратах не являются лекарством, а обеспечивают полноценность рациона и снижают риск их нехватки. Профилактика витаминной недостаточности у беременных направлена на обеспечение полного соответствия между потребностями в витаминах и их поступлением с пищей. Не вызывает сомнения, что поливитаминные препараты необходимо принимать в течение всей беременности, постоянно и без перерывов. Более того, их следует

начинать принимать обоим супругам за несколько месяцев до планируемого зачатия ребенка.

В последнее время появилось много препаратов, содержащих наряду с витаминами комплекс микроэлементов. Поскольку наиболее распространенными в нашей стране дефицитными минеральными веществами являются кальций, железо, магний и цинк, то предпочтение следует отдавать поливитаминным комплексам, содержащим именно эти минеральные вещества.

Проведение пре- и постнатальной профилактики дефицита витаминов повышает неспецифическую резистентность организма матери, снижает частоту осложнений беременности и улучшает показатели здоровья новорожденного. Результаты рандомизированного исследования показывают, что как минимум 75% случаев врожденных пороков развития ЦНС могли быть предотвращены, если бы женщины еще до зачатия ребенка и на ранних сроках беременности принимали фолиевую кислоту в дозе 800 мкг/сут.

Необходимо помнить, что прием витаминов в дозах, существенно превышающих физиологическую потребность, может привести к нежелательным побочным эффектам, а иногда и к тяжелой интоксикации. Подобные патологические состояния называют гипервитаминозами. Особенно опасно применение высоких доз витаминов D и A, что объясняется их высокой биологической активностью, относительно малой физиологической потребностью в них, быстрым всасыванием, отсутствием эффективных путей выведения из организма.

Не так давно было обнаружено, что высокие дозы витамина Е приводят к недоношенности новорожденных и вызывают расстройства их здоровья при рождении. Профессор Andrew Shennan, руководивший 2-летним исследованием в больнице Св. Томаса в Лондоне, указывает, что беременные могут подвергать риску своих нерожденных малышей, занимаясь самолечением с использованием высоких доз витамина Е (Gill C., 2006). В исследование вошли 2400 беременных с риском преэклампсии. Некоторые из них принимали по 250 мг витамина Е и 1000 мг витамина С ежедневно, начиная с 14-й недели беременности и до родов. У пациенток, употреблявших высокие дозы витаминов, эквивалентные тем, что содержатся в пищевых добавках, преэклампсия развилась быстрее и имела более серьезное течение. Родились мертвыми 19 детей у тех женщин, которые принимали витамин Е с пищевыми добавками по сравнению с 7 – из группы пациенток, не употреблявших этот витамин. Кроме того, вес новорожденных, чьи матери принимали витамины, в среднем был на 60 г меньше по сравнению с неупотреблявшими.

Однако преконцепция не ограничивается только приемом витаминов. Существуют вполне обоснованные и рациональные рекомендации для женщин не менее чем за 80 дней до планируемой беременности. Они заключаются: в исключении стрессов, строгом соблюдении «усиленного» здорового образа жизни (нормализации режима дня, правильного питания). Количество потребляемых растительных продуктов и свежевыжатых соков должно составлять не менее половины суточного рациона. Также необходим полный отказ от курения, приема алкоголя в любых количествах, лекарственных препаратов, прохождения рентгенологической диагностики (в т.ч. флюорографии), вакцинации, посещения бани и сауны.

Скрупулезное и правильное выполнение рекомендаций для преконцепционной подготовки всемерно способствует своевременному наступлению беременности, ее благополучному течению и успешному родоразрешению.

Литература

1. Комаровский Е.О. Начало жизни вашего ребенка. Книга для пап и мам. – Х.: Фолио, 1999. – 351 с.

2. Майоров М.В. Преконцепционная подготовка к беременности // Провизор. – 2007. – № 16. – С. 26-28.

3. Майоров М.В. Беременность и лактация: проблемы и особенности фармакотерапии // Провизор. – 2001. – № 11. – С. 19-22.

4. Майоров М.В. Антифосфолипидный синдром и акушерская патология: диагностика и лечение // Провизор. – 2002. – № 2. – С. 33-35.

5. Майоров М.В. Беременность без проблем. Профилактическая и лечебная фармакотерапия беременных. Вопросы целесообразности и безопасности. Линия здоровья – Х.: Фармитэк, 2005. – С. 45-52.

6. Майоров М.В. Беременность – не болезнь. Профилактические рекомендации врача. Линия здоровья. – Х.: Фармитэк, 2006. – С. 36-39.

7. Пестрикова Т.Ю. Островская О.В., Владимирова Н.Ю. и др. Обследование женщин при подготовке к беременности. ИП для врачей гинекологов. – Хабаровск, 2000.

8. Стоун Д., Эддлман К., Мари М. Беременность для чайников, пер. с англ. – Диалектика, 2004. – 379 с.

9. Эйзенберг А., Муркофф Х.Е., Хатавей С.Е. В ожидании ребенка. Руководство для будущих матерей и отцов, пер. с англ. – М.: АСТ, 1997. – 656 с.

10. Czeizel A.E. Periconceptional folic acid containing multivatamin supplementation. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1998, 78, 151–161.

11. Czeizel A.E., Dudas I., Firtz G. The effect periconceptional multivitamin–mineral supplementation for vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. Arch. Gynecol. Obstet. 1992, 251, 181–5.

12. Czeizel A.E, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. New Eng J Med 1992; 327: 1832-5.

13. Elwood M., Little J., Elwood J.H. Epidemiology and control of the neural tube defects. Oxfords: Oxford University Press, 1992.

14. Hort A., Brand H. Periconceptional multivitamin administration result in reduction of congenital abnormalities: adequate evidence for formulating national recommendations for Germany? Gesundheitswesen 1997, 59(4): 248-51.

15. Kirke P.N., Mills J.L., Whitehead A.S., Molloy A., Scott J.M. Methylenenetetrahydrofolate reductase mutation and neural tube defects. Lancet 1996; 248: 1037-8.

Гипертрофическая кардиомиопатия и беременность: наследственные аспекты

П.Н. Веропотвелян, к.м.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека;
Н.П. Веропотвелян, к.м.н., главный врач; А.А. Бондаренко
Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог
А.Л. Синица, к.м.н., заведующий кардиологическим отделением городской больницы № 9, г. Кривой Рог
О.О. Авксентьев, Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова, г. Днепропетровск

В последнее время большой интерес среди специалистов вызывает проблема гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) во время беременности. Заболевание проявляется гипертрофией левого желудочка без расширения камер сердца. Обструктивная ГКМП характеризуется асимметрической гипертрофией левых отделов сердца (преимущественно межжелудочковой перегородки [МЖП]; ее толщина может достигать более 33 мм), которая в сочетании с нарушением движения створок митрального клапана создает препятствие для тока крови в систолу в выходном тракте левого желудочка. При этом часто создается высокий градиент давления (ГД) между левым желудочком и аортой (субаортальный стеноз). Чем выше ГД, тем для жизни пациентки состояние опаснее. У беременных в связи с увеличением объема циркулирующей крови и снижением периферического сопротивления, как правило, повышается степень обструкции.

При необструктивной ГКМП наблюдается более или менее равномерная гипертрофия левого желудочка. При этом не выявляют нарушения оттока крови в выходном тракте левого желудочка, поэтому течение заболевания обычно благоприятное и длительное, в т.ч. и у беременных.

С.Р. Мравян и соавт. (2009) выделяют следующие формы ГКМП [1]:

- базальная обструкция – ГД в покое выше или равен 30 мм рт. ст. (2,7 м/с по данным допплерографии);
- лабильная обструкция со значительными спонтанными колебаниями внутрижелудочкового ГД без видимой причины;
- латентная (провоцируемая) обструкция – ГД в покое ниже 30 мм рт. ст., но при провокации (например при нагрузочной пробе или пробе Вальсальвы, вдыхании амилнитрита, введении изопротеренола) он становится выше или равен 30 мм рт. ст.

Указанные варианты относятся к обструктивной форме заболевания. Истинно необструктивная форма ГКМП характеризируется ГД ниже 30 мм рт. ст. и в покое, и при провокационной пробе. Примерно 30% пациенток вообще не предъявляют жалоб; внезапная смерть может быть первым и единственным проявлением заболевания. К группе риска относятся молодые женщины с тяжелыми формами аритмий. Изредка развиваются осложнения в виде инфекционного эндокардита и тромбоэмболии.

H. Nimura et al. (2002) [2] считают, что причиной ГКМП является мутация одного из 10 генов, кодирующих синтез сократительных белков (тяжелых цепей миозина, тропонина Т, тропомиозина и миозинсвязывающего белка С). В результате мутации нарушается расположение мышечных волокон в миокарде, что приводит к гипертрофии.

Генные мутации при ГКМП обусловлены в основном мутациями гена тяжелых цепей β-миозина, гена сердечного тропонина Т, гена α-тропомиозина и гена миозинсвязывающего белка С [18].

Ген тяжелых цепей β-миозина локализован на хромосоме 14 и кодирует синтез β-изоформы тяжелых цепей миозина, т.е. сократительных белков, образующих толстые нити саркомера, которые составляют 30% от всех белков сердца.

Е.Н. Амосова (1999) [19], Abchee et al. (1995) [20] отмечают, что в отличие от цепей α-миозина, которые представлены преимущественно в предсердиях, β-цепи экспрессируются главным образом в желудочках сердца, а мутации гена тяжелых цепей β-миозина (более 40 мутаций) обнаруживают в 30-50% семейных случаев ГКМП.

Ген сердечного тропонина Т, локализованный на хромосоме 1, кодирует синтез около 5% белков миофибрилл. Его 8 мутаций служат причиной нарушения соотношения белков саркомера и, как следствие, – развития ГКМП примерно в 15% пораженных семей (Watkins H. et al., 1995) [21-23].

Ген α-тропомиозина расположен на хромосоме 15, кодирует синтез около 5% белков миофибрилл и отвечает за связывание тонких нитей актина с тропониновым комплексом. Его мутации встречаются в 5% случаев семейной ГКМП.

Ген, локализованный на хромосоме 11, кодирует сердечную изоформу миозинсвязывающего белка С. Этот белок связывает тяжелые цепи миозина с образованием толстых нитей, а титин – с образованием эластических нитей. G. Bonne et al. (1995) [24] отмечают, что вследствие мутации этого гена наблюдались случаи ГКМП в двух семьях.

Следовательно, генетическая основа ГКМП гетерогенна, а в большинстве семей гены, ответственные за развитие данного заболевания, еще не идентифицированы. В то же время П.Х. Джанашия и соавт. (2000) [25] считают, что степень пенетрантности и экспрессивности наследуемого признака, т.е. предопределенность развития заболевания и степень его выраженности, значительно варьируются.

B.J. Maron et al. (1995) [3] установили, что частота ГКМП в общей популяции взрослых составляет 1:500. M.A. Pitton et al. (2007) [4] указывают, что у беременных данная патология наблюдается в 1-5% случаев. Чаще всего ГКМП выявляют лишь в подростковом периоде либо в возрасте 30-40 лет.

Риск внезапной смерти особенно высокий у женщин молодого возраста с выраженными клиническими признаками заболевания и наличием случаев внезапной смерти среди близких родственников [5]. Течение болезни тяжелое; подавляющее большинство пациенток не доживает до 50 лет с момента установления диагноза. В последние годы эта патология встречается все чаще.

B.J. Maron (2002) [6] так характеризирует клиническую картину ГКМП:

- высокий риск внезапной смерти, причиной которой являются желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков;
- прогрессирование одышки до выраженной боли в грудной клетке (напоминающей стенокардию или кардиалгию) и нарушения сознания, включая синкопе и пресинкопе на фоне сохраненной сократительной функции миокарда;
- в поздних стадиях – прогрессирование хронической сердечной недостаточности;
- фибрилляция предсердий и, как следствие, тромбоэмболические осложнения в сосудах большого круга кровообращения (инфаркт мозга, селезенки, почек, сосудов конечностей и т.д.).

При физикальном исследовании выявляют: перкуторное расширение границ сердца (больше влево); ослабление 1-го тона на верхушке, ритм галопа (иногда эмбриокардия); систолические шумы относительной недостаточности митрального и трикуспидального клапанов, более редко – диастолические шумы за счет относительного стеноза этих же клапанов, при легочной гипертензии шум Грэхема Стилла, склонность к гипотонии; тахикардию, нарушения ритма. В начальной стадии клиника сердечной недостаточности может быть выражена нерезко: женщины либо совсем не предъявляют жалоб, либо отмечают одышку при умеренной или значительной физической нагрузке. В дальнейшем, особенно на более поздних сроках беременности, одышка нарастает, появляются влажные хрипы в легких, увеличивается печень, появляются и нарастают отеки. Клиника хронической сердечной недостаточности может сопровождаться симптомами сердечной астмы и отека легких. Картину осложняют нарушения ритма, особенно мерцательная аритмия.

Е.П. Затикян (2004) [7] отмечает, что свойственное беременности повышение скорости кровотока и сократимости миокарда способно провоцировать повышение ГД и обструкцию выходного тракта левого желудочка (ОВТЛЖ), что встречается примерно в 30-50% случаев. Вместе с тем увеличение потребления кислорода может привести к ишемическим изменениям в гипертрофированном левом желудочке. Кроме того, R. Thaman et al. (2003) [8] указывают на наличие устойчивой желудочковой тахикардии, а также на вероятность внезапной смерти у беременных с ГКМП. При этом ни один из клинических симптомов не является предиктором развития осложнений во время беременности. В связи с этим, в соответствии с Постановлением Кабинета Министров Украины от 15.02.2006 г. № 144 [9], при диагностировании у беременной женщины ГКМП с выраженной ОВТЛЖ на ранних сроках беременность следует прервать путем искусственного аборта, на более поздних сроках – путем абдоминального родоразрешения.

При отказе пациентки от прерывания беременности, ее следует госпитализировать в отделение патологии беременности. Она должна находиться под наблюдением терапевта и кардиолога, и ей в это время необходимо проводить лечение и профилактику осложнений. Пациентку и ее родственников следует предупредить о том, что даже при благоприятном исходе беременности и родов возможен высокий риск более быстрого прогрессирования болезни в послеродовом периоде. Родоразрешение проводят с участием кардиолога и анестезиолога-реаниматолога.

Тем не менее в современной литературе авторы Y. Probst et al. (2002) [10], P. Ray et al. (2004) [11], D. Walker et al. (2007) [12] приводят случаи благополучного течения беременности и самопроизвольных родов у больных ГКМП.

Увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса у беременных зависит от динамики ОВТЛЖ [13]. У некоторых женщин в результате увеличения объема циркулирующей крови возникает одышка, которая купируется невысокими дозами диуретиков [13]. В 10-30% случаев у пациенток с умеренно или ярко выраженными симптомами заболевания во время беременности наблюдается ухудшение состояния, особенно при наличии ОВТЛЖ.

C. Autore et al. (2002) [5] изучали заболеваемость и смертность среди пациенток с ГКМП, проанализировав 199 беременностей у 100 женщин с этим диагнозом и сравнив материнскую смертность с аналогичным показателем в популяции. Также они произвели оценку заболеваемости ГКМП у 40 пациенток, наблюдавшихся в течение пяти лет после беременности.

Среди 100 больных ГКМП были зарегистрированы два случая летального исхода, связанные с беременностью. Эти пациентки относились к группе высокого риска: у одной имелась исходная выраженная ОВТЛЖ (ГД выше 115 мм рт. ст.), у другой – отягощенная наследственность (в семейном анамнезе имелось 8 смертей, связанных с ГКМП). Обе женщины заранее были предупреждены врачами о крайне нежелательной беременности.

Из 40 пациенток, которые наблюдались в течение пяти лет после первой беременности, 28 – исходно не имели симптомов, у 12 – имелись таковые. У 1 (4%) женщины без клинических симптомов и у 5 (42%) с клиническими проявлениями болезни сердечная недостаточность на фоне беременности прогрессировала до III-IV функционального класса ($p < 0,01$). Авторы считают, что в целом прогрессирование симптоматики, учащение эпизодов мерцания предсердий и синкопе встречаются нечасто. Аналогичная симптоматика наблюдалась у пациенток и до беременности. Следовательно, женщины молодого возраста с ГКМП способны перенести беременность без серьезных осложнений [5].

R. Thamaw et al. (2003) [8] из госпиталя Сент-Джорж (Великобритания) опубликовали результаты наблюдения за течением 271 беременности у 127 больных ГКМП. Ухудшение клинической картины заболевания во время гестации отмечали 10% пациенток, в 15% случаев женщины были родоразрешены путем кесарева сечения. В своем исследовании авторы отмечают, что только у 5,7% пациенток при обструкции левого желудочка ГД был выше 30 мм рт. ст. В то же время E.A. Ferguson et al. (2006) [14], T. Matthews, J.E. Dickinson (2005) [15], Pitton M.A. et al. (2007) [4] сходятся во взглядах о том, что при высоком ГД предпочтительным является оперативное родоразрешение под общей анестезией.

Региональная анестезия в основном противопоказана, но вместе с тем имеются сообщения об успешном проведении эпидуральной анестезии как при кесаревом сечении, так и при родах через естественные родовые пути [6]. В случае наличия у беременных ГКМП следует индивидуально подбирать вид необходимого обезболивания в каждом конкретном случае, принимая решение на консилиуме (с обязательным участием кардиолога и анестезиолога-реаниматолога). В таких случаях бригада специалистов проводит тщательное мониторирование гемодинамики и осуществляет контроль за введением препаратов, исключая большие перепады постнагрузки (колебания артериального давления [АД]) [1].

Специфического лечения ГКМП не существует; фактически проводится симптоматическая терапия осложнений. При развитии гипотензии предпочтение отдают мезатону, оказывающему α-адренергическое действие, что проявляется сосудосуживающим эффектом без усиления сократительной функции миокарда. Из-за вероятности снижения плацентарного кровотока на фоне введения мезатона рекомендуется воздерживаться от использования препарата до завершения второго периода родов.

М.М. Шехтман (2005) [16] рекомендует следующую терапию ГКМП. Для предотвращения внезапной смерти от аритмии, а также для уменьшения резистентности миокарда левого желудочка и пополнения его кровью используют амиодарон (кордарон): 200 мг 3-4 раза в день в первую неделю, затем 300 мг ежедневно с 2-дневным перерывом каждую неделю. Так как этот препарат содержит йод, его назначение во время беременности является нежелательным из-за влияния на развитие плода. Амиодарон показан при желудочковых аритмиях, в остальных случаях могут быть применены блокаторы кальциевых каналов (верапамил 120-240 мг в день). Лечение антикоагулянтами и антиагрегантами показано при мерцательной аритмии и тромбоэмболии (возникает у 15-45% больных).

Однако не все пациентки с ГКМП нуждаются в лечении. Неоправданно назначение указанных выше препаратов при заболевании легкой степени без аритмии, физикальных симптомов и наличия случаев внезапной смерти в семейном анамнезе. Прогноз для беременных при бессимптомной форме заболевания более благоприятен [16].

Согласно нашим исследованиям в области «генетической кардиологии», в течение 30 лет мы применяли клинико-генеалогический метод с целью выявления вероятной роли наследственных факторов в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний.

В терапевтическом отделении городской больницы № 3, кардиологическом центре городской больницы № 9 и Республиканском центре медицинской генетики и пренатальной диагностики (г. Кривой Рог) было обследовано 19 беременных в возрасте от 19 до 31 года с ГКМП.

Пробанд Татьяна С., 23 года, первобеременная, у которой до беременности в возрасте 21 года выявили ГКМП, обратилась на консультацию с целью прогнозирования здоровья потомства. При изучении семейного анамнеза в родословной пациентки установили случаи врожденной сердечной патологии (кардиомиопатию, миокардит, внезапную смерть брата в возрасте 32 лет; II степень родства). Объективное состояние женщины удовлетворительное, жалоб не предъявляла, физическую нагрузку переносила хорошо.

На всех аускультативных точках без четкого эпицентра выслушивался систолический шум, который не проводился на сосуды шеи. Частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 76 уд/мин, АД 115/65 мм рт. ст. Пациентка была обследована в Институте кардиологии им. М.Д. Стражеско АМН Украины, где у нее выявили выраженную гипертрофию миокарда левого желудочка без обструкции выходного тракта. В клинике акушерства и гинекологии (Киев) под руководством профессора Б.М. Венцковского у пациентки на сроке беременности 38 нед были проведены роды под медикаментозным обезболиванием; масса ребенка 3200 г, оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Женщина в удовлетворительном состоянии была выписана на 6-е сутки.

Пробанд Александра П., 22 года, первобеременная. В возрасте 12 лет во время занятий физкультурой у нее был эпизод обморока. Пациентка прошла обследование в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (Москва). Установлен диагноз: умеренно выраженный аортальный стеноз, выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка с обструкцией выходного тракта. При изучении родословной у родственников II и III степени родства выявлены различные заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) – дилатационная кардиомиопатия, трепетание предсердий и кровоизлияние в мозг. Случаев внезапной смерти не было. Осложнения, обусловленные состоянием ССС, во время беременности не отмечались. Пациентка родоразрешена на сроке беременности 39 нед путем кесарева сечения под общей анестезией. Масса ребенка 3350 г, оценка по шкале Апгар 9 баллов. Женщина вместе с ребенком была выписана в удовлетворительном состоянии.

Пациентка Ольга В. в возрасте 24 лет, первобеременная, на сроке беременности 22 нед в 1985 г. поступила в Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики. Обращение к специалистам было вызвано тем, что она страдает ГКМП. Впервые диагноз был установлен в возрасте 17 лет в Институте кардиологии им. М.Д. Стражеско АМН Украины. Из анамнеза выясненно, что у родственников пробанда I и II степени родства имелись различные заболевания ССС, однако случаями внезапной смерти родословная не отягощена. Диагноз: выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка без обструкции выходного тракта. Во время беременности ухудшения состояния отмечено не было. Пациентке рекомендовалось снижение физической активности для предотвращения риска развития тахикардии, а также обеспечение достаточного поступления жидкости для поддержания внутрисосудистого объема и венозного возврата. Женщина была родоразрешена в Институте педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины (Киев) на сроке 39 нед через естественные родовые пути; второй период родов проводили на левом боку. Также была проведена профилактика гипотензии; β-адреноблокаторы короткого действия не назначали, так как не наблюдалось стойкой тахикардии. Пациентка родила мальчика массой тела 3500 г, оценка по шкале Апгар 9 баллов. В послеродовом периоде во избежание возникновения кровотечения и последующей тахикардии провели соответсвующую трансфузионную терапию. Женщина была выписана вместе с ребенком на 6-е сутки в удовлетворительном состоянии.

К нам поступила пациентка Марта Л., 27 лет, первобеременная, ранее страдавшая бесплодием. Родословная женщины отягощена кардиологической патологией: двоюродный брат в возрасте 25 лет внезапно умер от острой сердечно-сосудистой недостаточности. Диагноз пациентки – обструктивная форма ГКМП – был установлен в возрасте 14 лет в Институте кардиологии в Литве. Осложнений со стороны ССС во время беременности не наблюдалось. Женщина родоразрешена на сроке беременности 39 нед путем кесарева сечения с применением общей анестезии в клинике профессора В.М. Садаускаса (г. Каунас). Пациентка родила девочку массой тела 3250 г, оценка по шкале Апгар 9 баллов.

Пациентка Зинаида Д. в возрасте 29 лет в 2006 г. с первой беременностью на сроке 21 нед обратилась с целью прогнозирования здоровья потомства. Мать пациентки страдала бесплодием, наступившая беременность у нее осложнилась гестозом во второй половине; роды были срочными, масса тела составила 2800 г. В раннем детстве наблюдалась участковым педиатором: изменений со стороны ССС у пациентки не выявлено, признаков недостаточности кровообращения не было. Семейный анамнез на сердечно-сосудистые заболевания не отягощен, среди родственников I и II степени родства случаев внезапной смерти не было.

При аускультации тоны громкие, ритмичные, на всех точках без четкого эпицентра выслушивался систолический шум, который не проводился на сосуды шеи. ЧСС 76-78 уд/мин, АД 115/65 мм рт. ст. В задненижних отделах легких справа дыхание умеренно ослаблено, выслушивались мелкопузырчатые влажные хрипы. Печень при пальпации безболезненная, не выступала из-под края реберной дуги; диурез не нарушен.

На ЭКГ было выявлено следующее: синусовый ритм, поворот электрической оси сердца правым желудочком вперед, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина МЖП 2,5 см); обструкция выходного тракта левого желудочка не выявлена. Во время беременности ухудшения состояния отмечено не было. В марте 2007 г. пациентка была родоразрешена через естественные родовые пути на сроке беременности 39 нед в специализированном акушерском стационаре (г. Воронеж). Ребенок женского пола, масса

при рождении 3500 г с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. Родильница выписана на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Пробанд Екатерина Т. в возрасте 27 лет, первобеременная, на сроке беременности 19 нед. Из анамнеза пациентки выявлено, что у родственников I и II степени родства различные заболевания ССС: двоюродная сестра в возрасте 32 лет внезапно умерла от острой сердечно-сосудистой недостаточности. Пациентку с 8-летнего возраста периодически беспокоит боль в области сердца, которая при физическом и эмоциональном напряжении была обусловлена относительной ишемией миокарда; редко отмечается одышка во время физической нагрузки.

У женщины впервые в возрасте девяти лет установлен диагноз: умеренно выраженный аортальный стеноз, обструктивная ГКМП. Медикаментозную терапию не проводили. На ЭКГ выявлены признаки гипертрофии левого желудочка в левых грудных отведениях (V5-V6) в виде комплексов типа QR; при динамическом наблюдении – иногда в виде комплексов типа qRS и QS в отведениях V1-V2. На ЭхоКГ отмечены аортальный стеноз с ГД 45 мм рт. ст., обструктивная ГКМП с ГД 108 мм рт. ст. Установлен окончательный диагноз: умеренно выраженный аортальный стеноз, выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка с обструкцией выходного тракта. Осложнений, обусловленных состоянием ССС, во время беременности не наблюдалось.

Пациентка родоразрешена на сроке беременности 39 нед с применением общей анестезии в ГУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН» (г. Санкт-Петербург). Масса ребенка 3450 г, оценка по шкале Апгар 9 баллов.

В родословной 13 беременных с ГКМП выявлены различные кардиальные патологии: кардиомиопатия, гипертоническая болезнь, трепетание предсердий, пороки сердца, инфаркт миокарда. В трех случаях отмечена внезапная смерть по материнской линии у родственников I, II, III степени родства (в трех поколениях: мать, отец, братья, сестры, дедушки, бабушки, дяди, тети, племянники, племянницы).

К сожалению, мы не имеем непосредственной информации от семей пациенток. Согласно опросу родственников, были установлены два летальных случая: внезапная смерть в III триместре беременности и через 37 ч после операции кесарева сечения. В пяти случаях наблюдались перинатальные потери.

Прерывание беременности по медицинским показаниям настойчиво предлагали 13 из 19 пациенткам с ГКМП, от которого они категорически отказались. В результате цитогенетического исследования у всех 19 женщин не выявлено нарушений числа и структуры хромосом, отклонений от нормального женского кариотипа, включая варианты полиморфизма.

Таким образом, родоразрешать беременных с ГКМП необходимо в специализированном родовспомогательном учреждении под наблюдением высококвалифицированных кардиолога, анестезиолога-реаниматолога, при постоянном мониторинге ЭКГ и АД. C. Oakley и соавт. (2007) [13] считают, что роды через естественные родовые пути при ГКМП безопасны, а кесарево сечение следует проводить только по акушерским показаниям.

Следует отметить, что результаты наших наблюдений согласуются с данными других авторов [1] о том, что с учетом риска повышения ГД во время родов самопроизвольные роды возможны у женщин без выраженной ОВТЛЖ (ГД до 30 мм рт. ст.) и клинических симптомов заболевания (одышки, приступов сердцебиения, головокружения, обмороков).

G. Comar, C.L. Errando (2005) [17] в своем исследовании отмечают, что в большинстве случаев родоразрешение проводится путем кесарева сечения под наркозом. Рекомендуется исключить использование простагландинов перед и во время родов из-за индуцируемой ими вазодилатации, повышающей ГД. Препараты окситоцина в терапии ГКМП обычно хорошо переносятся [1].

В большинстве случаев при ГКМП неонатальный прогноз благоприятен. Как отмечает ряд авторов (2002) [10], лишь у пациенток с клиническими симптомами этого заболевания более часто по сравнению со здоровыми женщинами происходят преждевременные роды (18 и 5% соответственно). Медико-генетическим консультированием подтверждена существенная роль в развитии ГКМП наследственных факторов, которые необходимо учитывать при пролонгировании беременности для определения группы риска.

Как указывает в монографии О.Т. Мутафьян (2003) [18], бурный прогресс генетики открывает большие возможности для точной доклинической диагностики ГКМП. Известно, что в большинстве случаев постановка этого диагноза базируется на данных ЭхоКГ и прежде всего на критерии W. Henry et al. (1973) [18] и S. Epstein et al. (1974) [18] (отношение толщины МЖП к толщине задней стенки левого желудочка > 1,3), который выявляют лишь у 77-80% больных, имеющих генетические маркеры этого заболевания. Вместе с тем данный критерий ЭхоКГ дает 6% ложноположительных результатов, выявляясь у здоровых людей (Solomon S. et al., 1993 [26]; McKenna W. et al., 1997 [27]). Поэтому при идентификации всех возможных мутаций генетический анализ позволит обнаруживать формы ГКМП с низкой пенетрантностью (особенно в детском и подростковом возрасте), а также поможет дифференциировать гипертрофию миокарда при системной артериальной гипертензии, ожирении, «спортивном сердце» и других заболеваниях, сопровождающихся компенсаторной гипертрофией миокарда.

Литература

1. Мравян С.Р., Петрухин В.А., Пронина В.П., Торшина З.В., Федорова С.И., Коваленко Т.С. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 6, 9. – С. 70-74.
2. Nimura H. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly / Nimura H., Patton K.K., McKenna W.J. et al. // Circulation. – 2002. – № 105. – P. 446-451.
3. Maron B.J. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary artery risk development in (young) adults. / Maron B.J., Cardin J.M., Flack J.M. et al. // Circulation. – 1995. – № 92. – P. 785-789.
4. Pitton M.A. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and pregnancy: anestesiological observations and clinical series / Pitton M.A., Petolillo M., Munegato E., Ciecarese A.A. et al. // Minerva Anestesial. – 2007. – № 73. – P. 313-318.
5. Autore C., Conte M.R., Piccininno M. et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyoopathy / Autore C., Conte M.R., Piccininno M. et al. // J Am Coll Cardial. – 2002. – № 40. – P. 1864-1869.
6. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyoopathy: a systematic review / B.J. Maron // JAMA. – 2002. – № 287. – P. 1308-1320.
7. Затикян Е.П. Врожденные и приобретенные пороки сердца у беременных. Функциональная и ультразвуковая диагностика / Е.П. Затикян. – М: Триада-Х, 2004. – 304 с.
8. Thaman R. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy / Thaman R., Varava A., hamid M.S. et al. // Heart. – 2003. – № 89. – P. 752-756.
9. Постанова Кабінет Міністрів України «Про реалізацію статті 281 Цивільного Кодексу України» від 15 лютого 2006 р. № 144. – К.
10. Probst V. Familial hypertrophic cardiomyopathy. French study of the duration and outcome of pregnancy / Probst V., Langlard J.M., Desnos M. et al. // Arch mal Cocur Yaiss. – 2002. – № 95. – P. 81-86.
11. Ray P. Recognition and management of maternal cardiac disease in pregnancy. / Ray P., Murphy G.J., Shutt L.E. // Brit J. Anaesth. – 2004. – № 93. – P. 428-439.
12. Walker D. Hyperthrophic obstructive cardiomyomyopathy and pregnancy: University College London Hospital experience. / [Walker D., Kaur N., Bell R., Walker F.] // Minerva Anestesial. – 2007. – № 73. – P. 485-486.
13. Edhy C. Heart disease and pregnancy / C. Edhy, C.A. Oakley // Warnes Blackwell Pub Inc. – 2007. – 253 p.
14. Ferguson E.A. Hypertrophic cardiomyopathy and caesarean section: intraoperative use of transthoracic echocardiography. / Ferguson E.A., Paech M.J., Veltman M.G. et al. // Int J. Obstet Anesth. – 2006. – № 15. – P. 311-316.
15. Matthews T. Consideration for delivery in pregnancies complicated by maternal hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Aust NZJ. / T. Matthews, J.E. Dickinson // Obstet Gynec. – 2005. – № 45. – P. 526-528.
16. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – М., 2005. – С. 83-93.
17. Comar C. Neuraxial anaesthesia in obstetrical patients with cardiac disease. / C. Comar, C.L. Errando // Curr Opin Anesthesial. – 2005. – № 18. – P. 507-512.
18. Мутафьян О.А. Кардиомиопатии у детей и подростков / О.А. Мутафьян. – СПб.: Диалект, 2003. – 272 с.
19. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии / Е.Н. Амосова. – К.: Книга плюс., 1999. – 421 с.
20. Abehee A.B. Rapid genetic screen for common myosin heavy chain mutations causing familial hypertrophic cardiomyopathy (abstr) / Abehee A.B., Greve G., Ifegwu J. et al. // JACC. – 1995. – Special Issue, 26 A.
21. Watkins H. A de novo mutation in b-tropomyosin that causes familial hypertrophic cardiomyopathy / Watkins H., Anan R., Coviello D. et al. // Circulation. – 1995. – № 91. – P. 2302-2305.
22. Watkins H. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy / Watkins H., Conner D., Thierfelder L. et al. // Nat. Genet. – 1995. – № 11. – P. 434-437.
23. Watkins H. Mutations in the genes for cardiac troponin T and b-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy / Watkins H., McKenna W., Thierfelder L. et al. // N. Engl. J. Med. – 1995. – № 332. – P. 1058-1064.
24. Bonne G. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy / Bonne G., Garrier L., Bercovici J. et al. // Nat. Genet. – 1995. – № 11. – P. 438-440.
25. Джанашия П.Х. Кардиомиопатии и миокардиты / Джанашия П.Х., Круглов В.А., Назаренко В.А., Николенко С.А. – М.: РГМУ, 2000. – 108 с.
26. Solomon S.D. Left ventricular hypertrophy and morphology in familial hypertrophic cardiomyopathy associated with mutations of the beta-myosin heavy chain gene / Solomon S.D., Wolf S., Watkins H. et al. // JACC. – 1993. – № 22. – P. 498-505.
27. Mc Kenna W. Diagnosis of arrythmogenic right ventricular disease. Evidence for an evolving disease / Mc Kenna W., Thiene G., Nava A., Fontalorian F. et al. // Europ. Heart Jorn. – 1996. – № 17. – P. 1717-1722.

Пути снижения акушерской агрессии

З.М. Дубоссарская, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии
Ю.А. Дубоссарская, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и педиатрии Днепропетровского медицинского института традиционной и нетрадиционной медицины

И как хотите, чтобы с вами поступали люди, так и вы поступайте с ними (Луки 6:31)

«Безопасное акушерство» – термин, закономерно идущий на смену выражению «безопасное материнство». Одна из целей развития тысячелетия ООН (2000) предусматривает снижение к 2015 г. уровня материнской смертности на 75% по сравнению с показателями 1990 г. В сентябре 2010 г. ВОЗ совместно с ЮНИСЕФ, Фондом ООН по народонаселению и Всемирным банком представила результаты исследования, свидетельствующие о том, что за 18 лет уровень материнской смертности снизился на 34% – с 546 тыс. в 1990 г. до 358 тыс. в 2008 г.

Статистические данные свидетельствуют о том, что более 500 тыс. женщин во всем мире умерло в связи с беременностью и родами, не выполнив предназначенную природой функцию – воспроизведение потомства (табл.). Следует при этом отметить, что каждый десятый случай материнской смертности в той или иной степени является следствием врачебных ошибок. Именно врачебные ошибки (настоящие или мнимые) становятся реальной опасностью для специалиста, подвергающегося не только юридическому преследованию и санкциям страховых компаний, но и прессингу общества. В целом в России количество судебных исков к врачам возросло за последние годы более чем в пять раз.

Уже прошло восемь лет с момента опубликования отчета Института медицины (Institute of Medicine, IOM) США, в котором впервые была названа цифра, известная теперь повсюду: от 44 до 98 тыс. человек в год погибают в лечебных учреждениях США вследствие предотвратимых медицинских ошибок. Выходит, что только ошибки, происходящие в больницах, уносят жизни стольких людей, что занимают 8-е место в списке самых важных причин смерти, т.е. больше чем рак молочной железы, СПИД и автомобильные аварии вместе взятые. Очевидно, что этот потрясающий результат вступает в противоречие с провозглашаемым этическим принципом «не навреди». В это огромное количество вошли только признаваемые всеми неблагоприятные последствия ошибочных, «неправильных» вмешательств, происшедших случайно или непреднамеренно.

Акушерство – динамически развивающаяся дисциплина, которая постоянно вбирает в себя новейшие достижения медицинской науки и практики. Это характерно для любой научной отрасли, однако при этом надо иметь в виду, что беременность и роды – физиологический процесс, а не совокупность диагнозов. Поэтому любые вмешательства в этой области должны предприниматься только в крайних случаях. В последние десятилетия отмечается большой информационный бум, что проявляется возникновением разноречивых теорий, представлений, предложений по тактике ведения беременности и родов. В этих условиях практическим врачам трудно, а порой и невозможно разобраться в целесообразности и пользе одних положений или, напротив, риске для матери и плода других. Перед специалистами возникает ряд вопросов: какова эффективность различных методов ведения беременности и родов, какова степень их агрессивности для матери и плода, как они влияют на здоровье ребенка в будущем?

На современном этапе развития акушерства существует целый ряд ошибочных, не обоснованных научно представлений и подходов. Их последствия в большинстве случаев можно охарактеризовать как проявления акушерской агрессии, что иногда становится нормой ведения беременности и родов, и, к сожалению, не всегда с благоприятным исходом (Радзинский В.Е., 2005). В 2007 г. внимание общественности США было привлечено к использованию сульфата магния при угрозе преждевременных родов. Данный препарат якобы снижает сократительную активность матки, т.е. является токолитиком. Между тем восемь лет назад был опубликован обзор, обобщивший 23 клинических испытания, в которые были включены

Таблица. Причины материнской смертности в мире в 2000 г. (Радзинский В.Е., 2004)

Беременность	Роды	Послеродовой период (42 дня)
Аборты – 80 000	Гестозы – 110 000	Сепсис – 130 000
Внематочная беременность – 40 000	Кровотечения – 130 000	
Другие причины – 50 000 (экстрагенитальные заболевания, эмболия околоплодными водами и др.)		
Медицинские ошибки – 50 000		

более 2000 женщин (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2002). Было научно доказано, что сульфат магния не только не обладает выраженным токолитическим действием и, следовательно, не предотвращает преждевременные роды, но даже почти в три раза повышает перинатальную смертность. Однако и в настоящее время многие врачи продолжают эту вредную практику. Только в США вследствие применения сульфата магния гибнет приблизительно 2-5 тыс. новорожденных ежегодно.

Как ни парадоксально, но в существовании подобной практики «виноваты» устаревшие стандарты. Традиционно стандартом правильного лечения являлся образ действий профессионально подготовленного врача – специалиста в конкретной области. В соответствии с этой традицией рассматривается и деятельность отдельно взятого специалиста. В противопоставление этому архаичному представлению о «правильном лечении» практические рекомендации с конца прошлого века строятся на принципах доказательной медицины. Вместе с тем (как видно на примере использования сульфата магния для предотвращения преждевременных родов) и через 20 лет от начала процесса разработки доказательных рекомендаций в практике лечения сохраняются необоснованные и даже вредные вмешательства.

К сожалению, явление акушерской агрессии существует и в странах СНГ, в т.ч. в Украине. Например, в российских родильных домах у новорожденных широко использовали фенобарбитал, якобы с целью уменьшения желтухи, а фактически – для того чтобы создать «спокойную» атмосферу в палатах. До недавних пор родильные дома были подобны местам заключения с ограничительным режимом. Хорошо известно, что это не приводит к улучшению исходов у рожениц и новорожденных, а, наоборот, излишне травмирует их (Власов В.В., 2007). Внедрение современных перинатальных технологий в Украине (индивидуальные родильные залы, партнерские [семейные] роды, грудное вскармливание, демедикализация беременности, применение принципов безопасного материнства) делает возможным дальнейшее улучшение качества оказания акушерской и перинатальной помощи. Однако причиной частых неблагоприятных исходов беременности и родов для матери и плода в немалой степени является так называемая акушерская агрессия.

Акушерская агрессия – ятрогенные, научно необоснованные действия, направленные якобы на пользу, а в результате приносящие матери и плоду только вред. Это приводит к увеличению осложнений беременности и родов, росту перинатальной, младенческой и материнской заболеваемости и смертности. Эти действия основаны исключительно на ощущениях врача, их необходимость не имеет никакой доказательной базы. Акушерская агрессия – прямая причина 10% материнской смертности и 50-70% перинатальной заболеваемости и смертности в мире (Костин И.Н., 2009). В связи с этим возникает закономерный вопрос о так называемом безопасном акушерстве.

Безопасное акушерство – это совокупность научно обоснованных подходов, основанных на достижениях современной науки и практики. Общая цель безопасного акушерства в первую очередь заключается в снижении материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Современные социально-экономические условия выдвигают новые требования к организации здравоохранения. При этом такой показатель, как качество оказываемых услуг, становится одним из важнейших факторов, определяющих деятельность любого лечебного учреждения. Охрана материнства и детства является основной составляющей государственной политики ввиду значимости вопроса рождения здоровых детей. Важнейшими показателями этой составляющей являются: репродуктивное здоровье населения; рождаемость; безопасность родов; низкий уровень материнской, перинатальной, младенческой заболеваемости, инвалидности и смертности. Важную роль в формировании этих показателей играет социально-экономическая фактор. В системе медицинского обеспечения матерей и новорожденных, а также в целом в отрасли происходят структурные изменения, обусловленные демографическими процессами, экономической ситуацией в Украине, изменениями подходов к предоставлению медицинской помощи населению, в частности переориентацией первичной медико-социальной помощи на основы общей практики/семейной медицины и внедрением современных перинатальных технологий.

Развитие системы рыночных отношений изменило социальное поведение пациенток и способствовало становлению социального контроля качества оказания медицинских услуг. Поэтому важнейшей особенностью современного здравоохранения является усиление тенденций правовой регламентации медицинской деятельности. Одним из направлений правовой реформы в здравоохранении должны стать определение мер ответственности за неисполнение или формальное исполнение законодательства для всех органов здравоохранения, участвующих в обеспечении конституционного права граждан на получение соответствующей медицинской помощи, а применительно к врачу-гражданину – обеспечение его конституционных прав и профессиональной деятельности, включая страхование ответственности.

Риск развития неблагоприятных исходов беременности и родов или развития правовых конфликтов сопровождает «заинтересованные стороны» – врача и пациентку – с первых дней беременности, а иногда распространяется и на период прегравидарной подготовки.

Источниками агрессии в акушерстве являются не только акушеры-гинекологи, но и сама беременная, члены ее семьи и общество в целом. Агрессия со стороны беременной заключается в психологическом инфантилизме женщин или молодых людей, которые не готовы ни к брачному союзу, ни к воспитанию ребенка, а настроены только на получение удовольствия от жизни и не способны принять на себя ответственность за здоровье и судьбу своего будущего ребенка. Поэтому угроза прерывания беременности, гестозы как реакция дезадаптации организма на беременность

являются прямым следствием этой агрессии со стороны беременной – незаинтересованность в ребенке, отсутствие чувства материнства в детородном возрасте. Полное отсутствие чувства материнства, безразличное отношение к будущему ребенку также проявляются в курении, приеме алкоголя и наркотиков во время беременности. В родах неготовность к материнству может проявляться аномалиями родовой деятельности.

Поддержка семьи, безусловно, имеет колоссальное значение в перинатальном периоде, улучшая акушерские показатели. Она способствует снижению акушерской агрессии. Заметно огромное влияние, которое оказывает присутствующий партнер, на положительные результаты родов. Родственники не только принимают участие в родах, но и имеют свободный доступ к послеродовой палате, помогают женщине осуществлять уход за новорожденным, что способствует формированию у них сознательных семейных чувств и ответственности за ребенка. Кроме создания максимально благоприятных условий для женщины и ее будущего ребенка, такая организация ведения родов дает возможность предупреждать распространение госпитальных инфекций в роддомах. К сожалению, не всегда чувства между супругами столь велики, чтобы допустить отца ребенка к родам, поэтому женщина боится поделиться своей радостью и счастьем рождения ребенка со своим близким человеком, мужем.

Проблемы общества в целом также важны: известный уровень бедности среди населения, особенно среди многодетных семей, предопределяющий повышение перинатального риска; проблемы нежелательной беременности; низкий уровень зарплат и социальная незащищенность медработников, прежде всего в сельской местности, и др.

Врачебная акушерская агрессия возможна на всех этапах оказания помощи при беременности, в родах и в послеродовом периоде.

Элементы акушерской агрессии в женской консультации (Радзинский В.Е., 2004) таковы:

- полипрагмазия;
- необоснованное извращение оценки биоценоза влагалища по результатам малоинформативных анализов без наличия кольпита или бактериального вагиноза;
- многочисленные дополнительные исследования без наличия показаний;
- ранняя дородовая госпитализация (по диагнозу, сроку беременности, степени риска) и недостаточное использование стационар-замещающих технологий.

Ненавязчивая акушерская агрессия нередко начинается с первой же явки беременной в женскую консультацию. Это относится к лишним, порой дорогостоящим исследованиям и анализам, а также к назначению необоснованного лечения. Применение стандартного комплекса препаратов (витаминных и минеральных комплексов, биологически активных добавок и т.п.) зачастую заменяет патогенетически обоснованную терапию. Так, например, при угрожающем прерывании беременности во многих случаях без соответствующего обследования назначают прогестерон и его аналоги, гинипрал и другие β-адреномиметики, что в России обходится в сумму свыше полумиллиарда рублей (Радзинский В.Е., 2006). Акушерская агрессия включает и рутинные назначения беременным комплекса так называемой метаболической терапии (актовегин, курантил, эссенциале, раствор глюкозы, кокарбоксилаза, аскорбиновая кислота), которая также не является обоснованной.

Отдельно следует сказать о биотопе влагалища – самой незащищенной от врачебных действий области репродуктивной системы. Стало повсеместным стремление врача выявить наличие любых видов инфекций во влагалищном содержимом и назначить при этом неадекватное лечение (дезинфектанты, мощные антибиотики без определения чувствительности к ним и т.д.). Как известно, природа не терпит пустоты, поэтому без восстановления нормальной микрофлоры влагалища после антибактериальной терапии микробная ниша быстро заселяется условно-патогенными микроорганизмами, на которые, в лучшем случае, было направлено лечение (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, грибы и др.), но уже с антибактериальной резистентностью. Проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) сопровождается получением немалого количества ложноположительных результатов, заставляющих врача принимать те или иные «агрессивные» решения. Поэтому в США это исследование проводят в шесть раз реже, чем в России, по той причине, что оно «слишком дорого и сверхинформативно». С целью избавиться от стремления «лечить анализы» с 2007 г. в США было запрещено даже проведение бактериоскопического исследования у беременных, у которых отсутствуют жалобы. В Украине скрининг многих перинатальных инфекций также не проводится без наличия клинических проявлений заболевания у беременной. Изучение эволюции состава биотопа половых путей за последние десятилетия дает следующие результаты: у каждой второй здоровой женщины репродуктивного возраста в содержимом влагалища можно выделить гарднереллы и кандиды, у каждой четвертой – кишечную палочку, у каждой пятой – микоплазмы. Если количество колониеобразующих единиц (КОЕ) этих возбудителей не превышает 10^5/мл влагалищного секрета, а количество КОЕ лактобактерий составляет более 10^7/мл, и при этом нет клинических проявлений воспаления, женщина считается здоровой и ни в каком лечении не нуждается. Этой важной информации качественная ПЦР не дает, она информативна только при обнаружении микроорганизмов, которые должны отсутствовать во влагалище здоровой женщины (бледная трепонема, гонококки, трихомонады и др.).

Еще одним проявлением акушерской агрессии в женских консультациях является необоснованно широкое проведение дополнительных методов исследования. Речь идет о многочисленных ультразвуковых исследованиях и кардиотокографиях при наличии физиологически протекающей беременности. Методы пренатальной диагностики должны использоваться в сроки беременности, регламентированные Приказом

МЗ Украины от 28.12.2002 г. № 503 «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

Каков же выход из данной ситуации? Стратегия риска – выделение групп женщин, у которых беременность и роды могут осложниться дистресс-синдромом плода, акушерской или экстрагенитальной патологией. Эти риски должны оцениваться по степени значимости в течение не только всей беременности, но, что очень важно, и во время родов (интранатальный прирост). В основе многих родов, имевших неблагоприятные исходы как для матери, так и для плода, лежит недооценка или игнорирование интранатальных факторов риска (патологический прелиминарный период, наличие мекония в околоплодных водах, аномалии родовой деятельности и др.).

Элементы акушерской агрессии в акушерских стационарах (Радзинский В.Е., 2004):

1. Отделение патологии беременных:
- полипрагмазия;
- программированные роды при незрелой шейке матки;
- использование эстрогенов для подготовки родовых путей;
- необоснованная амниотомия.

2. Родильный блок:
- необоснованные родовозбуждение, родостимуляция (окситоцин в 45-60% родов), амниотомия, использование неразрешенного препарата сайтотек (мизопростол);
- пособие Кристеллера;
- рассечение промежности при высоко стоящей головке, стремление к малым разрезам (в 67% случаях продолжаются в разрывы промежности);
- 25% излишних кесаревых сечений и 15% не произведенных при высоком перинатальном риске, преобладание экстренных кесаревых сечений над плановыми и запланированными;
- неадекватное лечение гестозов и акушерских кровотечений (экстирпация матки вместо перевязки сосудов).

В родильном доме важна информационная поддержка – разделение ответственности между медицинским персоналом и женщиной. Все процедуры следует обсуждать с пациенткой и ее партнером. При этом информация должна быть правдивой, но полностью исключать запугивание. Общаться с женщиной необходимо на понятном ей языке, без применения специальной медицинской терминологии. На каждую медицинскую процедуру следует оформлять информированное согласие пациентки.

Внедрение современных перинатальных технологий в Украине, включая открытость родильных домов, партнерские (семейные) роды, создание условий для естественного поведения роженицы, самостоятельный выбор положения во время родов, ведение партограммы, отказ от пособий по защите промежности, поддержку тепловой цепочки, обеспечение условий для заселения кожи и желудочно-кишечного тракта новорожденного аутохтонной флорой матери, совместное пребывание матери и ребенка в стационаре, раннюю выписку из роддома при благоприятном течении послеродового периода, привело к значительному снижению акушерской агрессии. За последние годы в Украине индивидуальные родильные залы созданы во всех родильных домах; количество партнерских родов увеличилось с 2% в 2004 г. до 52%, а в отдельных регионах до 79% в 2009 г.; родильные дома на грудном вскармливании составляют 98%, благодаря этому частота нормальных родов возросла с 32,4% в 2002 г. до 63,3% в 2009 г.

Однако требует пересмотра тактика ведения пациенток в конце III триместра беременности, которая заключается в необоснованной госпитализации в отделение патологии беременных. Большая часть (80%) беременных, нуждающаяся в лечении, может успешно пользоваться услугами дневного стационара в женских консультациях, экономя средства родильного стационара и не отрываясь от семьи. У женщины, необоснованно госпитализированной в отделение патологии беременности в конце периода гестации, один путь – в родильный блок. Считается, что у этой пациентки различными методами должна быть подготовлена шейка матки, затем следуют амниотомия и родовозбуждение. Необходимо подчеркнуть, что амниотомия при незрелой шейке матки значительно повышает частоту осложнений в родах (в 16 раз) и операции кесарева сечения (в 6 раз). Экспертные оценки показывают, что каждое четвертое кесарево сечение является результатом акушерской агрессии.

Не находит должного понимания внедрение элементов новых перинатальных технологий. Так, применение дезинфектантов у практически здоровых беременных не оставляет шанса ни одному биотопу (лобковому, промежностному, влагалищному) выполнить свои защитные функции в родах и послеродовом периоде.

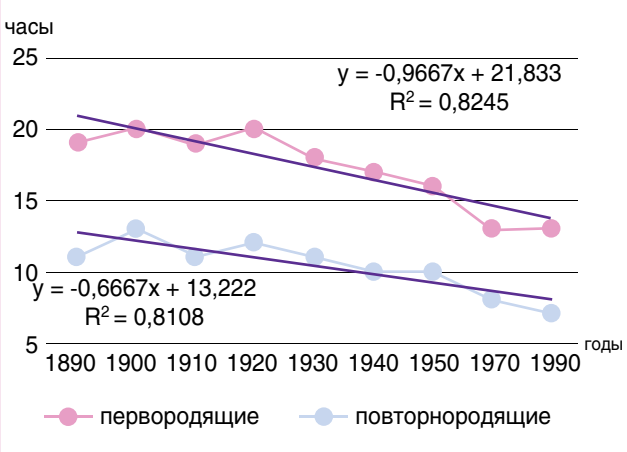


Рис. 1. Динамика средней продолжительности родов в часах в конце XIX и на протяжении XX в. (Радзинский В.Е., 2004)

Нельзя оставить без внимания вечный вопрос о средней продолжительности родов. По данным литературы, продолжительность родов у перво- и повторнородящих в конце XIX в. составляла в среднем 20 и 12 ч соответственно, а к концу XX в. – 13 и 7 ч (рис.1). Анализируя временные параметры этой величины,

можно считать, что в среднем на каждое десятилетие продолжительность родов у первородящих уменьшалась почти на 1 час, у повторнородящих – на 40 минут. Что же изменилось за это время? Генетически детерминированный, веками отлаженный физиологический процесс родов? – Вряд ли. Антропометрические показатели женского организма, в частности родовых путей? – Нет. Закономерный процесс развития научной мысли? – Несомненно! Разумеется, большинство достижений акушерской науки и практики имеет благородную цель – снижение показателей перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. При этом анализ современного состояния акушерства показывает, что мы зачастую сами загоняем себя в тупик. Почему средние в мире значения длительности родов являются отправной точкой принятия чаще всего скоропалительных и в большинстве случаев неправильных решений у конкретной беременной (частота использования утеротонических препаратов в мире достигает 60%, и это только учтенные данные), а критерием правильного течения родов стало время, а не динамика родового процесса? Проведенные исследования свидетельствуют о том, что женщины, начинающие родовой акт в родовспомогательном учреждении, имеют более короткую продолжительность родов по сравнению с теми, кто поступает в середине первого периода родов. Следует отметить, что у первой группы рожениц чаще регистрируют осложненные роды, которые характеризуются большим количеством всевозможных вмешательств, в т.ч. операций кесарева сечения.

Истинных цифр использования в родах запрещенных пособий (метод Кристеллера) не знает никто. Оценку акушерской ситуации с применением пособия Кристеллера Э. Бумм описал еще в 1917 г., подчеркнув, что этот метод является самым агрессивным и опасным вмешательством в родах. В настоящее время по предложению Французской ассоциации акушеров-гинекологов в Европейском союзе рассматривается вопрос о лишении врача права заниматься акушерской практикой во всех странах сообщества, если он заявит о применении им кристеллеровского пособия. Доложенная на Всемирном конгрессе Международной федерации акушеров-гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) в 2006 г. эта инициатива вызвала горячее одобрение делегатов. Ретроспективный анализ родов, завершившихся травмами новорожденных, их реанимацией, включая ИВЛ, свидетельствует о главной ошибке: применение метода Кристеллера вместо не произведенного вовремя оперативного родоразрешения.

Строгих ограничительных рамок требуют вопросы оказания акушерского пособия с использованием эпизиотомии. Стремление к уменьшению длины разреза приводит к прямо противоположному результату: до 80% так называемых малых эпизиотомий превращаются в банальные разрывы промежности. Поэтому вместо резаной раны приходится ушивать рваную. В результате возникает несостоятельность мышц тазового дна у женщин молодого возраста. Установлено, что эпизиотомия при дистресс-синдроме плода не является радикальным методом ускорения родов, а при высоко стоящей головке эта операция вообще не имеет смысла. Поэтому растущее количество случаев несостоятельности мышц тазового дна является следствием не только плохого восстановления промежности, но и так называемого щадящего, а зачастую ненужного ее рассечения.

Заявление этического комитета FIGO в 2001 г. гласит:

- врач не имеет права причинять любой вред своим пациентам и отвлекать медицинские ресурсы на выполнение процедур, безопасность которых для здоровья сомнительна;
- врач не имеет права выполнять вмешательства, для которых нет медицинских и этических показаний.

Это в полной мере должно быть отнесено и к операции кесарева сечения. Попытки врачей искусственно ускорить физиологическое течение родов, проведение рутинных кардиотокографий в родах приводят к необоснованному повышению частоты оперативных вмешательств, в т.ч. кесарева сечения.

До настоящего времени загадкой акушерства являются гестозы. Современные научные исследования подошли уже, казалось бы, к последнему барьеру патогенетической цепочки этого осложнения беременности – к иммунологии и генетике, но до сих пор целостная картина развития гестоза отсутствует. Ценой незнания являются жизни тысяч женщин, погибающих в мире и в частности в Украине. В структуре материнской смертности у нас в стране гестозы составили в 2008 г. 10,7%, в 2009 – 3,1%. Как это ни покажется странным, но гестозы, вероятно, – достаточно управляемая причина материнской смертности, и решение этого вопроса заключается в своевременной диагностике и адекватном лечении. Конечно, о лечении мы говорим условно – единственным успешным методом терапии этого осложнения беременности является ее своевременное прерывание. Главная задача состоит в том, чтобы не допустить возникновения эклампсии, от которой, собственно, и умирают беременные. Золотым стандартом лечения являются терапия в соответствии со степенью тяжести преэклампсии и родоразрешение по показаниям. Для этого необходимо определить степень тяжести гестоза, длительность лечения и выбрать метод родоразрешения. От правильного решения этих вопросов зависит безопасность пациентки и врача.

Как известно, лидирующее место среди причин материнской смертности в мире и в Украине занимают акушерские кровотечения. В структуре материнской смертности в Украине в 2008 г. это осложнение составило 26,7%, а в 2009 г. – 11,5%. До сих пор не стихают дискуссии по поводу количества и качества инфузионной терапии для восполнения кровопотери в акушерской практике. Старые воззрения по этому вопросу сейчас оцениваются критически. Уже не вызывает сомнений, что приоритетом инфузионной терапии является качественный состав переливаемых растворов. Особенно это касается инфузионной терапии у женщин с поздними гестозами, при которых гипергидратация может привести к печальным последствиям.

А отказ от таких «агрессивных» инфузионных сред, как желатиноль, 5% альбумин, реополиглюкин и др., значительно снижает риск развития ДВС-синдрома. Гидроксиэтилкрахмал, 0,9% раствор натрия хлорида должны быть основными инфузионными средами. Но это является только частью проблемы успешного лечения акушерских кровотечений. Основные же моменты должны включать правильную оценку количественного (объем) и качественного (нарушение свертывающей системы) компонентов кровопотери, своевременную и адекватную инфузионно-трансфузионную терапию, своевременное и адекватное хирургическое лечение (органосохраняющая тактика) и постоянный аппаратный и лабораторный контроль витальных функций и гомеостаза. Основными причинами летальности при массивных акушерских кровотечениях является нарушение вышеперечисленных моментов (запоздалый неадекватный гемостаз, неверная тактика инфузионной терапии, нарушение этапности оказания помощи). Как ни странно, но даже такая банальная вещь, как оценка объема кровопотери, может сыграть решающую роль в исходе лечения самого кровотечения. К сожалению, оценка кровопотери практически всегда имеет субъективный характер. Своевременное лечение гипотонического кровотечения с использованием всех необходимых компонентов позволяет успешно справиться с ситуацией уже на консервативном этапе оказания акушерской помощи. Обязательным условием является своевременная диагностика кровотечения. Многие судебные дела, возбужденные по поводу случаев материнской смертности, связаны именно с этим моментом. Затем необходимы тщательная оценка объема кровопотери и расчет программы инфузионно-трансфузионной терапии (в зависимости от массы тела женщины) и ее коррекция в процессе лечения. Большое значение имеет многокомпонентная терапия, предусматривающая инвазивное вмешательство (ручное обследование стенок матки или ее бимануальная компрессия – забытые методы Снегирева и Соколова), применение системы для внутривенного введения растворов, использование утеротоников, контроль за гемодинамическими и гемостазиологическими показателями, и, что немаловажно, постоянную оценку кровопотери в процессе лечения. В последнее время в России широкое применение для остановки гипотонического кровотечения получил внутриматочный гемостатический баллон. Назвать этот метод новым нельзя, так как первое упоминание о применении подобного рода средств относится к середине XIX в. (1855 г.), однако использование современных материалов и растворов позволило еще раз обратиться к этому методу. По данным литературы, его эффективность составляет до 82%. Следующим фактором, часто приводящим к печальным исходам родов, является решение о переходе от консервативного к оперативному этапу лечения акушерского кровотечения. В большей степени он касается психологии врача: любыми способами оттянуть лапаротомию и удаление матки. В России в 2001 г. было произведено 3600 экстирпаций матки, но после увеличения судебных разбирательств по поводу удаления детородного органа, которое превысило таковое по случаям материнской смертности, количество экстирпаций уменьшилось более чем в два раза и составило в 2002 г. 1700 операций при такой же частоте гипотонических кровотечений. Какие имеются возможности остановки кровотечения на хирургическом этапе? Последовательность действий выглядит следующим образом:

- введение простенона или окситоцина в мышцу матки;
- ишемизация матки путем наложения зажимов и лигатур на сосудистые пучки;
- наложение на матку гемостатических компрессионных швов Б-Линча (B-Lynch) и Перейры;
- перевязка внутренних подвздошных артерий;
- ангиографическая эмболизация;
- и лишь затем ампутация или экстирпация матки.

В основе тактики лечения акушерских кровотечений всегда должен лежать органосохраняющий принцип. Это противоестественно, если женщина, поступившая в родильный стационар, выписывается без детородного органа. Конечно, есть исключения из правил, но то, что органосохраняющая тактика должна стать при лечении акушерских кровотечений приоритетом, сегодня не вызывает сомнений.

Еще одной причиной материнской смертности в мире и в Украине в частности являются аборты, а именно их осложнения. Несмотря на снижение за последние десятилетия в нашей стране абсолютного числа абортов, в структуре материнской смертности они составили в 2008 г. 9,3%, а в 2009 – 3,8%. К сожалению, под влиянием социально-экономических факторов аборты все еще остаются методом регуляции рождаемости в Украине. Однако, начиная с 2001 г., рождаемость у нас начала расти, частота родов превысила частоту абортов, что, бесспорно, положительно влияет на решение демографических проблем в стране (рис. 2). Эта позитивная тенденция сохранилась и в 2009 г., рождаемость продолжала расти и составила 11,1 случая на 1000 человек населения. Кроме того, за последний год приостановлен показатель отрицательного прироста населения. Однако сравнительно со странами Евросоюза, где прирост населения составляет +4,1 на 1000 человек населения, в Украине – -4,2 на 1000.

Современная ситуация в сфере воспроизводства населения Украины характеризуется длительной депопуляцией с существенным ухудшением качественных характеристик здоровья населения, прежде всего репродуктивного. Послеабортные осложнения в Украине включают невынашивание беременности (ежегодные потери около 36 тыс. нерожденных детей), а также бесплодие – в стране зарегистрировано более 1 млн бесплодных пар. Частота женского бесплодия за последние годы в Украине возросла с 2,9 случая на 1000 женщин фертильного возраста в 2001 г. до 3,7 случая в 2009 г.

Нельзя исключить, что широкое применение многочисленных прерываний беременности является одной из причин увеличения рождаемости детей с массой тела более 4000 г, доля которых прогрессивно возрастает в последние годы.

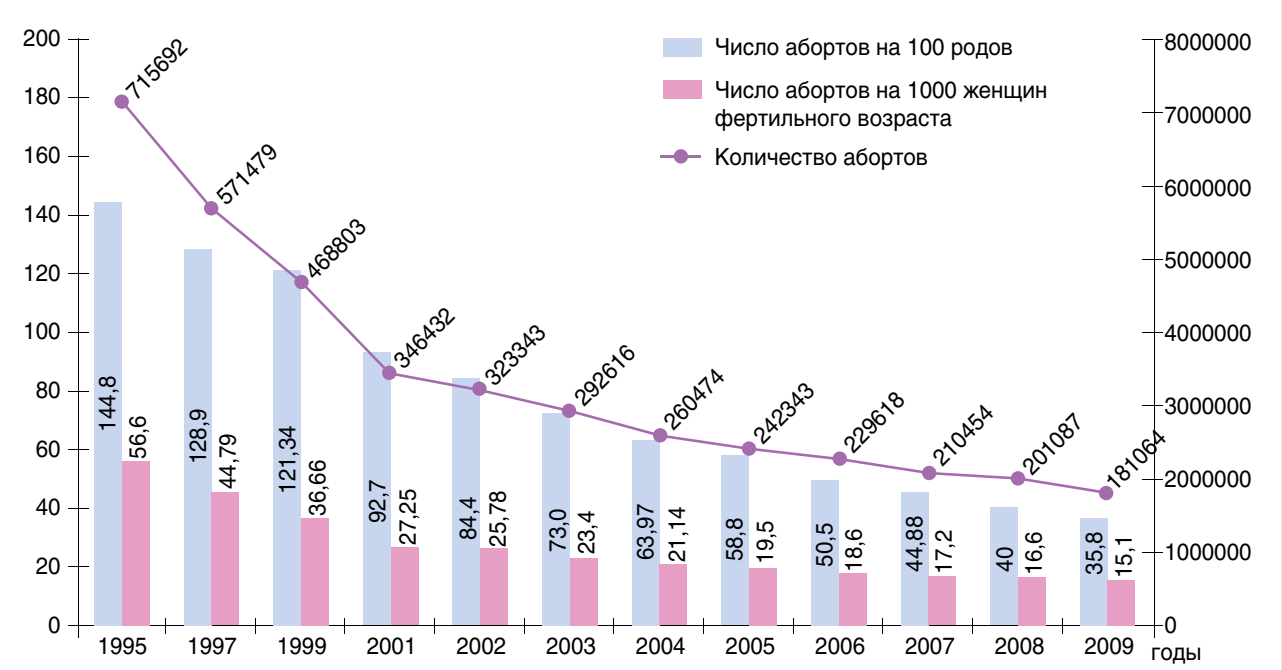


Рис. 2. Медицинские аборты в Украине за период с 1995 по 2009 г. (Коломейчук В.Н., 2010)

Борьба с материнской смертностью была и, конечно, останется приоритетом в работе акушерской службы, однако развитие системы медицинского страхования и рыночных отношений изменят социальное поведение и менталитет пациенток. Их осведомленность о современных методах родовспоможения, как это ни парадоксально, иногда ставит в неловкое положение некоторых врачей, не утруждающих себя самообразованием. Речь идет о современных перинатальных технологиях – комплексе мероприятий, основанных на доказательной медицине. Не внедрять их там, где это возможно, – это, мягко говоря, недальновидно, а в некоторых ситуациях и преступно (вспышки нозокомиальных инфекционных заболеваний).

Мы уже упоминали выше, что каждый десятый случай материнской смерти в мире происходит по вине врача. Как же обезопасить пациентку, а также и самого врача от последствий некомпетентных действий? Самый дешевый, но чрезвычайно эффективный способ – разработка соответствующих стандартов и клинических протоколов оказания медицинской помощи, основанных на принципах доказательной медицины, что и сделано под эгидой Министерства здравоохранения Украины. В современном информационном мире без этого работать уже невозможно. В первую очередь речь идет о протоколах лечения акушерских кровотечений, ведения беременных с поздними гестозами, преждевременным излитием околоплодных вод и др., в дальнейшем – по каждой акушерской ситуации. Повышение безопасности акушерской помощи возможно только посредством изменения культуры и качества профессиональной деятельности, в т.ч. путем использования пациентоцентрического подхода и открытого обсуждения врачебных ошибок с целью выяснения и устранения их причин. Таким образом, доказательная медицина является основным путем к повышению качества и безопасности акушерской помощи.

Острую актуальность приобретает проблема врачебной агрессии в связи с широким внедрением в практику здравоохранения вспомогательных репродуктивных технологий. Большое количество супружеских пар, нуждающихся в дорогостоящей программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и других репродуктивных технологиях, подлежит тщательному обследованию, превентивной коррекции иммунного статуса, своевременному лечению сексуально-трансмиссивных инфекций, тщательному генетическому обследованию для прогнозирования возможных патологических зачатий и развития врожденных пороков развития плода. Всего за период с 2002 по 2009 г. в Украине на лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий по государственному заказу направлено 3730 женщин. В настоящее время продолжаются научные дискуссии и клинические исследования по применению антагонистов и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в комбинации с рекомбинантными гонадотропинами для разработки новых протоколов стимуляции яичников и оптимизации лечения бесплодия методом ЭКО. Мнения ученых и практикующих врачей-репродуктологов различаются, отсутствует единая точка зрения относительно предпочтительности протокола стимуляции суперовуляции, в частности применения рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона в сочетании с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Не всегда пациентки получают исчерпывающую информацию о сохраняющей терапии после ЭКО или интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов. Каждый медицинский центр репродукции человека (их в Украине около 25) имеет свою точку зрения относительно доз и форм гестагенов, которые применяют для сохранения индуцированной беременности. При применении репродуктивных технологий достаточно высок риск развития синдрома гиперстимуляции яичников и не всегда исчисляется экономичность метода в пользу пациентки,

что диктует необходимость более четкой юридической регламентации как для защиты пациентки, так и для предупреждения очередных обвинений в сторону врача.

Общеизвестно, что в странах с развитой системой страховой медицины проблема акушерской агрессии не столь остра, поскольку страховка компаний требует детального анализа необходимых оперативных вмешательств, а также применения дорогостоящих диагностических и лечебных мероприятий. К сожалению, в нашей стране ни один из трех предлагаемых проектов Закона Украины «Об обязательном государственном социальном страховании» пока не нашел понимания в Верховном Совете. Таким образом, снижение акушерской агрессии является актуальной задачей акушерско-гинекологической службы, что подразумевает продолжение работы по разработке и внедрению новейших технологий, клинических протоколов и стандартов оказания акушерско-гинекологической и неонатологической помощи на основе доказательной медицины, повышение профессиональных знаний специалистов и совершенствование нормативно-правовой базы в сфере охраны здоровья матерей и детей.

Литература

1. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.
2. Жаркин Н.А. Гуманизация ведения беременности и родов [Электронный ресурс]: http://www.naturalbirth.ru/
3. Камінський В.В. У центрі уваги - впровадження перинатальних технологій // Здоров'я України. – 2006. – Тем. номер. – С. 66.
4. Костин И.Н. Акушерская агрессия в современных лечебно-профилактических учреждениях родовспоможения [Электронный ресурс]: http://www.naturalbirth.ru/
5. Моісеєнко Р.О. Вплив загальнодержавних програм на формування здоров'я населення України // Здоровье женщины. – 2006. – № 4 (28). – С. 33-36.
6. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 901 Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Переношена вагітність».
7. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 906 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції».
8. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 № 624 Клінічний протокол з акушерської допомоги «Нормальні пологи».
9. Проблемы этики в репродукции человека. – В кн.: Теория и практика гинекологической эндокринологии / Под ред. проф. Дубоссарской З.М. – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2005. – С. 25-31.
10. Радзинский В.Е., Кузнецова О.А, Алиев И.А., Сохова З.М. Спорные вопросы в акушерстве // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. –С. 59-62.
11. Радзинский В.Е., Костин И.Н. Безопасное материнство // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 29-32.

Перечень вопросов

для самоподготовки и самооценки знаний врачей-курсантов к клинической лекции «Пути снижения акушерской агрессии»

1. Как вы понимаете термин «акушерская агрессия»?
2. Какие пути снижения акушерской агрессии используются в вашем лечебном учреждении?
3. Применим ли Этический кодекс врача Украины для улучшения качества оказания помощи матерям и детям?
4. Каковы ваши предложения по реализации Концепции перинатальной помощи в Украине, предложенной Президентом Украины В. Януковичем?

Дорогие коллеги!

Вот и закончился заочный этап нашего цикла тематического усовершенствования «Экстрагенитальная патология в акушерстве и гинекологии». Мы признательны всем врачам, которые высылали свои ответы на вопросы к лекционному материалу. Наконец пришло время нашей встречи – очной части цикла. С 6 по 17 декабря 2010 г. мы проведем его на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии.

Для получения бесплатных путевок пришлите нам до **15 ноября 2010 г.** запрос с указанием фамилии, имени, отчества; города и лечебного учреждения, в котором вы работаете, и контактного телефона по электронному адресу: yulianna_dnepr@bigmir.net или по факсу: (0562) 685 307. Будем рады встрече и не сомневаемся в ее эффективности для практического здравоохранения.

Заведующая кафедрой, Заслуженный деятель науки и техники Украины,
профессор З.М. Дубоссарская

Верификация преждевременного излития околоплодных вод с помощью экспресс-теста Actim™PROM*

С.В. Новикова, В.А. Туманова, А.П. Мельников, Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва

Частота преждевременных родов в различных странах колеблется от 4 до 12% и не имеет тенденции к снижению. При этом в 35% наблюдений независимо от срока гестации происходит разрыв плодных оболочек до начала схваток. Распространенность этого осложнения беременности в популяции составляет 4,5-6,0%, при этом его влияние на тактику ведения беременности и на ее исход значительно [2, 3].

Угроза преждевременных родов является клинической манифестацией осложненного течения беременности. У пациенток с фетоплацентарной недостаточностью симптомы угрозы прерывания беременности встречаются в 63,6% наблюдений.

В то же время у 14,2% женщин симптоматика сохраняется на протяжении всех трех триместров беременности, а преждевременные роды происходят лишь в 7,4% случаев [1].

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) до 37 нед беременности связан с повышением частоты хориоамнионитов. Длительность безводного промежутка коррелирует с частотой послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний у матери, а также повышает риск развития гипоксически-ишемических и инфекционных осложнений у плода и новорожденного. Итогом является повышение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Если воды изливаются до 20 нед беременности, шансы рождения жизнеспособного ребенка резко снижаются. В связи с этим при подозрении на излитие или снижение объема околоплодных вод показано проведение тщательного обследования. Особенно актуально выполнение быстрой и точной диагностики, что может существенно повлиять на акушерскую тактику.

Среди клинических методов диагностики не теряет своего значения осмотр шейки матки и влагалища при помощи зеркал. Перед осмотром беременная должна в течение 20-30 мин лежать в горизонтальном положении на спине. Вначале осматривают задний свод влагалища. Если передних околоплодных вод нет, то пациентку просят потужиться или покашлять. В случае наличия ПРПО при кашле или натуживании из наружного зева шейки матки вытекают околоплодные воды. Влагалищное исследование проводить не следует.

Существует несколько методик, позволяющих исследовать влагалищное содержимое:

- микроскопия сухого мазка для обнаружения кристаллизации в форме ветви папоротника или древовидной структуры, что подтверждает наличие околоплодных вод;
- определение pH выделений с помощью тест-полоски, окрашивание которой в сине-зеленый (pH 6,5) или синий (pH 7,0) цвет с большой вероятностью свидетельствует о наличии в исследуемом материале околоплодных вод;
- цитологическое исследование влагалищного содержимого, при котором можно обнаружить чешуйки эпидермиса плода и капельки жира;
- биохимическое исследование влагалищного содержимого подтверждает присутствие околоплодных вод при наличии фибронектина плода, пролактина, α-фетопротеина (α-ФП) и плацентарного лактогена;
- ультразвуковое определение величины заднего столба околоплодных вод или амниотического индекса, что позволяет оценить объем околоплодных вод.

Однако на результаты теста, основанного на определении pH влагалищного содержимого, может влиять наличие во влагалище крови, мочи, спермы или антисептика. Тест кристаллизации не допускает прикосновения пальца к препарату или попадания на стекло физиологического раствора. Интерпретация биохимических исследований бывает затруднена из-за отсутствия четких ориентиров, поскольку уровень гормонов в околоплодных водах изменяется в течение беременности, что очевидно на примере α-ФП. Цитологическое исследование мазка влагалищного содержимого требует применения специальных красителей. При обнаружении выраженного маловодия при эхографии следует учитывать, что его

* «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», 2007, т. 6, № 5

причиной могут быть внутриутробная инфекция, фетоплацентарная недостаточность, а также пороки развития плода (агенезия почек).

В связи с этим необходимость применения надежного экспресс-теста для диагностики ПРПО не вызывает сомнения.

Для более чувствительной и специфичной диагностики ПРПО финская компания Oy Medix Biochemica разработала иммунохроматографический тест на определение протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1). Тест выпускается под торговым названием Actim™PROM. В последние годы он признан удобным рутинным тестом и с успехом применяется в акушерских стационарах многих европейских стран. По рекомендации ассоциаций акушеров-гинекологов Германии, Австрии и Японии, он является золотым стандартом диагностики.

Концентрация ПСИФР-1 в амниотической жидкости в 100-1000 раз выше, чем в материнской сыворотке. В норме этот белок не содержится в цервикально-вагинальном секрете. При наличии ПРПО амниотическая жидкость с высокой концентрацией ПСИФР-1 попадает в вагинальный секрет. Для проведения теста Actim PROM во время исследования с помощью стерильного вагинального зеркала дакроновым тампоном отбирают пробу вагинального секрета, который затем экстрагируют буферным раствором. Если в пробе содержится ПСИФР-1, то его можно обнаружить при помощи тестовой полоски.

Тест основан на принципах иммунохроматографии. При этом используют два различных типа моноклональных антител против ПСИФР-1 человека. Первый тип связан с голубыми латексными частицами, второй – нанесен непосредственно на несущей мембране, где при положительном результате теста появляется видимая полоса. При погружении тестовой полоски в экстракт пробы она забирает часть жидкости, которая начинает подниматься по ней вверх. Если проба содержит ПСИФР-1, то он связывается антителами, зафиксированными на латексе, которые в свою очередь фиксируются в зоне нанесений антител второго типа на несущей мембране. Таким образом, в тестовом поле появляется голубая полоса (положительный результат), если проба содержит больше ПСИФР-1, чем пороговое значение (25 мкг/л). Вторая голубая полоса является контрольной и свидетельствует о том, что тест был выполнен правильно.

Нами были обследованы 45 пациенток на сроках беременности от 18 до 38 нед (средний гестационный срок 31,1 ± 4,5 нед). Гестационный срок определяли по дате последней менструации, который подтверждался данными УЗИ, проведенного в начале II триместра беременности. Возраст обследованных колебался в пределах 17-38 лет, составляя в среднем 25,5 ± 5,3 года. Первые роды предстояли 37 женщинам, повторные – 8. У 12 беременных анамнез был отягощен наличием искусственного и самопроизвольного абортов (у 9 и 3 пациенток соответственно).

Все участницы исследования имели отягощенный инфекционный анамнез. Так, вирус папилломы человека выявлен у 3 женщин, кондиломы промежности – у 3, герпесвирусная и цитомегаловирусная инфекции – у 26, бактериальный вагиноз – у 20, кольпит – у 29, многоводие – у 5, заболевания почек – у 14, бронхиальная астма – у 14 пациенток.

В проведенном испытании оценивали:

- время от начала подтекания околоплодных вод до поступления в стационар;
- наличие кровянистых выделений;
- время последнего полового акта.

Методы, которые применялись при обследовании беременных всех групп:

- кардиотокография;
- комплексное УЗИ;
- Actim PROM тест.

У десяти пациенток (первая группа) целостность плодных оболочек не была нарушена. При обычном визите на прием к акушеру-гинекологу на сроке гестации от 18 до 37 нед при осмотре шейки матки с помощью стерильных зеркал дакроновым тампоном касались области наружного зева для получения пробы. Из анамнеза было известно, что четверо беременных за 10-12 ч до исследования имели половое сношение. Результаты пробы во всех наблюдениях были отрицательны.

Десять пациенток, составивших вторую группу, находились в акушерском отделении в течение 3-6 сут и имели клинически подтвержденный ПРПО. У троих из них наблюдались мажущие кровянистые выделения, срок гестации составлял от 36 до 38 нед. Всем беременным был проведен тест Actim PROM. Результаты теста были позитивными во всех наблюдениях. Регулярная родовая деятельность развилась в течение 2-4 ч после излития околоплодных вод. Продолжительность родов – от 7 до 11 ч.

Исследуемые третьей группы (25 женщин) были госпитализированы в стационар с подозрением на ПРПО. На момент поступления клинической верификации получено не было. У пяти беременных показанием для включения в данную группу явилось маловодие, диагностированное при проведении УЗИ. Другие возможные причины этого состояния (плацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, аномалии развития плода) были исключены. У четырех женщин срок беременности составил 17-19 нед, у восьми – 33-34 нед, у 13 лиц – 37-38 нед.

У женщин с небольшим сроком беременности в момент ПРПО шейка матки была не изменена, кровянистые выделения из половых путей и боль в животе отсутствовали. У двух пациенток половой акт произошел за 3-4 ч до появления подозрения на ПРПО. У троих женщин результаты проведенного теста были положительны, а у одной – сомнительны. В последнем случае определялись две полоски, но интенсивность окраски одной из них была снижена. Однако у всех женщин развились схватки:

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 інсуліно-подібний фактор росту (фПЗІФР-1).

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

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

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 8850/2009 від 11.08.09

при положительном тесте через 4-5 ч, а при ложноотрицательном – через 6 ч. Развитию схваток в данном случае предшествовал повторный эпизод подтекания околоплодных вод в количестве 200 мл. Результат повторного теста сомнения не вызывал.

На сроке беременности 33-34 нед разрыв плодных оболочек произошел у пяти женщин, находившихся дома. У троих из них воды излились после полового сношения. К моменту поступления в стационар после начала подтекания вод прошло 3-4 ч. Во всех наблюдениях шейка матки была сохранена, наружный зев сомкнут. Клинические признаки подтекания околоплодных вод в момент поступления в стационар не обнаружены, но по данным УЗИ определялось маловодие. Симптомы начавшихся преждевременных родов отсутствовали. Результаты проведенного теста во всех наблюдениях были положительными. В ближайшие 3-4 ч развилась регулярная родовая деятельность. Роды происходили на фоне эпидуральной аналгезии продолжительностью от 12 до 19 ч.

В трех наблюдениях преждевременное излитие околоплодных вод на сроке 33-34 нед произошло у пациенток с привычным невынашиванием беременности, обусловленной истмико-цервикальной недостаточностью. В одном наблюдении на сроке 15-16 нед была выполнена хирургическая коррекция. При проведении влагалищного исследования подтекания околоплодных вод не было зафиксировано. Во всех наблюдениях предлежание плода было головным, и на головке плода определялись околоплодные оболочки. Проведенный тест Actim PROM был положительным во всех наблюдениях. Швы с шейки матки были сняты, после чего развилась регулярная родовая деятельность. Продолжительность родов составила 7-9 ч.

У лиц с доношенной беременностью (13 пациенток) также отсутствовало визуальное подтверждение излития вод, родовая деятельность не развилась. Во всех наблюдениях при влагалищном исследовании определялись околоплодные оболочки, а у четверых – были жалобы на мажущие выделения из половых путей. Результаты проведенного теста были положительными у 12 беременных, находившихся в родильном доме. В одном случае при интерпретации теста возникли сомнения из-за различной интенсивности окраски полос. Эта пациентка поступила в стационар через 5 ч после начавшегося подтекания вод. Роды во всех 13 наблюдениях были срочными и самопроизвольными продолжительностью 6-8 ч, с длительностью безводного промежутка 9-11 ч. Лишь у беременной с ложноотрицательным тестом длительность безводного промежутка составила 16 ч. Дети родились в удовлетворительном состоянии.

Следовательно, при проведении теста Actim PROM истинноположительные результаты были получены в 33 наблюдениях, истинноотрицательные – в 10, ложноотрицательные – в 2 случаях.

Чувствительность теста составляла 94,3%, специфичность – 100%, положительный прогностический результат – 100%, отрицательный – 83,3%.

Таким образом, тест Actim PROM является быстрым, удобным и неинвазивным способом диагностики преждевременного излития околоплодных вод, на результаты которого не влияет наличие спермы, крови, белей. В отличие от многих диагностических методик, применяющихся в медицине и имеющих высокую чувствительность, но низкую специфичность, тест Actim PROM высокоспецифичен и имеет высокий (100%) положительный предсказательный результат. Для повышения чувствительности теста важно соблюдать временной интервал от момента излития вод до проведения теста. В связи с этим желательно, чтобы тест проводили сразу после возникновения подозрения на разрыв плодных оболочек.

Литература

1. Новикова С.В. Автореф. дис. д. мед. н. – М., 2005. – 47 с.

2. Ходжаева З.С. Сидельникова В.М. Эффективность применения новых диагностических гестов для определения начала родовой деятельности и несвоевременного излития околоплодных вод // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 6(1). – С. 47-50.

3. Rutanen E.-R., Karkkainen T.H., Lehtowrta J. et at. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Ciinika Chimica Ada 253 (1996); 91-101.

***

Гормональна контрацепція у жінок пізнього репродуктивного віку

А.С. Шатковська, к.м.н., доцент кафедри; О.Г. Шиманська, к.м.н.
Кафедра акушерства та гінекології ФПО
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

З і збільшенням тривалості життя у сучасному суспільстві нагальною постала проблема покращання якості життя жінок старшої вікової групи. У процесі старіння репродуктивної системи спочатку знижується фертильність, тобто формується недостатність жовтого тіла, та збільшується кількість ановуляторних циклів, хоча спорадичні овуляції трапляються до менопаузи. Відомо, що фертильність жінок після 40 років на 50% нижча, ніж в осіб віком до 35 років. Якщо жінці пізнього репродуктивного віку все ж удається завагітніти, то для неї ймовірний більш несприятливий перебіг, ніж у молодших жінок. За даними американських авторів, у США рівень смертності, пов'язаний із вагітністю (смертність на 100 000 народжених живими), серед жінок старше 40 років у п'ять разів вищий, ніж у жінок 25-29-річного віку. У США 2006 р. було зареєстровано 304 випадки самоабортів на 1000 живонароджених дітей серед жінок старше 40 років. Це співвідношення було найбільшим у порівнянні з іншими віковими групами. Саме тому особливо важливим є питання вибору ефективної контрацепції для жінок пізнього репродуктивного віку.

Незважаючи на те, що клімактеричний період є закономірним процесом у жіночому організмі, у 40-70% осіб він супроводжується патологічними симптомами (вазомоторними, психоемоційними та ін.). Подекуди ці симптоми з'являються у жінок у перименопаузальному періоді. Тому використання гормональної контрацепції (переважно комбінованих форм естроген-прогестинових контрацептивів) в осіб пізнього репродуктивного віку є шляхом до вирішення багатьох проблем [5].

Оскільки жінкам пременопаузального віку ми не рекомендуємо застосування комбінованих оральних контрацептивів (КОК) зі вмістом етинілестрадіолу (ЕЕ) понад 35 мкг, то високодозовані препарати не розглядали.

Однокомпонентні прогестинові препарати для контрацепції жінкам пізнього репродуктивного віку слід використовувати в тому випадку, коли є протипоказання до прийому естрогенів, а також за відсутності клінічних проявів дефіциту естрогенів [2, 3]. Недоліком цієї групи препаратів є нижча ніж у КОК контрацептивна ефективність. Саме про таку їхню особливість потрібно обов'язково повідомити пацієнтку.

На фармацевтичному ринку України однокомпонентні прогестинові контрацептивні засоби представлені ексклютоном та чарозеттою (табл. 1).

Застосування КОК у жінок пізнього репродуктивного віку пов'язано з певними ризиками.

Так, літній вік та ожиріння є факторами ризику для **венозної тромбоемболії** (ВТЕ) у таких пацієнток. Ризик розвитку ВТЕ при використанні КОК жінками старше 39 років різко підвищується. У цій віковій групі дане захворювання зустрічається в чотири рази частіше, ніж у підлітків. На фоні прийому КОК ризик ВТЕ підвищується майже удвічі серед жінок як з ожирінням, так і без нього. Таким чином, особи старшого репродуктивного віку, які мають надлишкову вагу, повинні застосовувати КОК з обережністю. У цьому випадку перевагу варто надавати препаратам, що містять прогестини, або внутрішньоматковим спіралям (табл. 2).

Дослідженнями зарубіжних учених доведено, що саме естрогенний компонент КОК є головною причиною ризику венозного тромбозу. При цьому ризик виникнення тромбозу прямо пропорційно залежить від вмісту естрогену в препараті [4, 5]. Разом із тим прогестиновий компонент КОК також може бути чинником ризику розвитку ВТЕ. Наприклад, КОК, що містять дезогестрел (мерсилон, новінет, три-мерсі), асоціюються з удвічі вищим ризиком ВТЕ у порівнянні з препаратами із вмістом левоноргестрелу (ригевідон, мікрогінон, триквілар, три-регол) та норгестимату (сілест).

Вітчизняні науковці погоджуються із твердженням, що КОК зі вмістом ЕЕ нижчим 35 мкг та з прогестинами 2-го покоління (левоноргестрелом) пов'язані з найнижчим ризиком розвитку ВТЕ [2].

Використання оральних контрацептивів (ОК), паління та гіпертензія є синергічними факторами ризику розвитку **інфаркту міокарда й інсульту**. Таким чином, жінки пізнього репродуктивного віку, які палять або страждають на гіпертонію, не повинні застосовувати КОК.

У великому випадок-контроль дослідженні, що грунтувалося на результатах організації медичного обслуговування США (HMOs), не виявлено ніяких даних щодо підвищення ризику розвитку інфаркту міокарда або інсульту серед жінок старшого репродуктивного віку, які приймають ОК зі вмістом ЕЕ дозою нижче 50 мкг [6].

У нещодавному проспективному дослідженні, здійсненому у Швеції за участю 1761 пацієнтки віком 40-49 років, підтверджено важливість прийому КОК із дозою ЕЕ нижче 50 мкг [6]. У порівнянні з жінками, які ніколи не використовували ОК, в осіб, які раніше приймали КОК дозою нижче 50 мкг ЕЕ, не виявлено

Таблиця 1. Оральні гормональні контрацептиви, що рекомендуються для використання у жінок пізнього репродуктивного віку

Тип контрацептивів	Щоденна доза гормонів	Спосіб застосування	Особливості кровотеч	Примітка
Монофазні комбіновані естроген-прогестинові препарати				
Джаз	ЕЕ 20 мкг Дроспіренон 30 мкг	Використовувати з 1-го дня менструації по 1 табл. на ніч щодня протягом 28 днів; потім без перерви розпочати прийом таблеток із нової упаковки	Кровотеча під час прийому таблеток-плацебо (4-й ряд)	Рекомендується жінкам із гіпер-андрогенією, акне, схильністю до набряків
Ярина	ЕЕ 30 мкг Дроспіренон 30 мкг	Використовувати з 1-го дня менструації по 1 табл. на ніч щодня протягом 21 дня, потім тиждень перерви, далі – прийом таблеток із нової упаковки	Кровотеча у дні без прийому таблеток	Рекомендується жінкам із гіпер-андрогенією, акне, схильністю до набряків
Діане 35	ЕЕ 35 мкг Ципротерону ацетат 20 мкг	– // –	– // –	Рекомендується жінкам із проблемною шкірою, зі схильністю до акне
Жанін	ЕЕ 30 мкг Дієногест 20 мкг	– // –	– // –	Рекомендується жінкам із вираженою гіперандрогенією та проблемною шкірою, зі схильністю до акне
Логест	ЕЕ 30 мкг Гестоден 75 мкг	– // –	– // –	
Марвелон	ЕЕ 30 мкг Дезогестрел 150 мкг	– // –	– // –	
Мерсилон	ЕЕ 20 мкг Дезогестрел 150 мкг	– // –	– // –	
Мікрогінон	ЕЕ 30 мкг Левоноргестрел 150 мкг	– // –	– // –	
Мінізистон*	ЕЕ 30 мкг Левоноргестрел 125 мкг	– // –	– // –	
Новінет	ЕЕ 20 мкг Дезогестрел 150 мкг	– // –	– // –	
Регулон	ЕЕ 30 мкг Дезогестрел 150 мкг	– // –	– // –	
Ригевідон	ЕЕ 30 мкг Левоноргестрел 150 мкг	– // –	– // –	
Сілест	ЕЕ 35 мкг Норгестимат 250 мкг	– // –	– // –	
Фемоден*	ЕЕ 30 мкг Гестоден 75 мкг	– // –	– // –	

Тип контрацептивів	Щоденна доза гормонів	Спосіб застосування	Особливості кровотеч	Примітка
Двофазні комбіновані естроген-прогестинові препарати				
Клімонорм*	Естрадіолу валеріат 20 мкг 9 драже Естрадіолу валеріат 20 мкг + левоноргестрел 150 мкг 12 драже	Приймати з 5-го дня менструації по 1 табл. на ніч щодня протягом 21 дня, потім перерва на тиждень, далі – прийом таблеток із нової упаковки	Кровотеча у дні без прийому таблеток	
Клімен*	Естрадіолу валеріат 20 мкг 11 драже Естрадіолу валеріат 20 мкг + ципротерону ацетат 10 мкг 10 драже	– // –	– // –	Рекомендується жінкам із вираженою гіперандрогенією
Цикло-прогінова*	Естрадіолу валеріат 20 мкг 11 драже Естрадіолу валеріат 20 мкг + норгестрел 5 мкг 10 драже	– // –	– // –	Рекомендується жінкам із вегетосудинними, психоемоційними та метаболічними порушеннями
Дивіна*	Естрадіолу валеріат 20 мкг 11 драже Естрадіолу валеріат 20 мкг + медроксипрогестерону ацетат 100 мкг 10 драже	– // –	– // –	Рекомендується жінкам із гіперпластичними процесами в ендометрії
Трифазні комбіновані естроген-прогестинові препарати				
Клайра	Естрадіолу валеріат 30 мкг 2 табл. Естрадіолу валеріат 20 мкг + дієногест 20 мкг 5 табл. Естрадіолу валеріат 20 мкг + дієногест 30 мкг 17 табл. Естрадіолу валеріат 10 мкг 2 табл. Плацебо 2 табл.	Приймати з 1-го дня менструації по 1 табл. на ніч щодня протягом 28 днів, потім без перерви розпочати прийом таблеток із нової упаковки	Кровотеча під час прийому плацебо	
Триновум*	ЕЕ 35 мкг + норетистерон 500 мкг 7 табл. ЕЕ 35 мкг + норетистерон 750 мкг 7 табл. ЕЕ 35 мкг + норетистерон 1000 мкг 7 табл.	Приймати з 5-го дня менструації по 1 табл. на ніч щодня протягом 21 дня, потім тиждень перерви, далі – прийом таблеток із нової упаковки	Кровотеча у дні без прийому таблеток	
Однокомпонентні прогестинові препарати				
Континуїн*	Етинодіолу діацетат 500 мкг	По 1 табл. на ніч щодня без перерви	Можуть з'являтися мажучі кров'янисті виділення зі статевих шляхів	
Мікролют*	Левоноргестрел 30 мкг	– // –	– // –	
Мікронор*	Норетистерон 350 мкг	– // –	– // –	
Оврет*	Норгестрел 75 мкг	– // –	– // –	
Ексклютон	Лінестринол 500 мкг	– // –	– // –	
Чарозетта	Дезогестрел 75 мкг	– // –	– // –	

* Відсутні відомості щодо реєстрації в Україні.

Таблиця 2. Гормональні контрацептиви, що рекомендуються для використання у жінок пізнього репродуктивного віку (Kaunitz A.M., 2008)

Тип контрацептивів	Щоденна доза гормонів	Спосіб застосування	Особливості кровотеч	Частота вагітностей (протягом першого року застосування), %
Комбіновані естроген-прогестинові контрацептиви				
Трансдермальний пластир (ортоЕвра)	ЕЕ 20 мкг Норелгестромін 150 мкг	Один пластир на тиждень протягом 3 тиж. Далі на тиждень зняти. Після цього цикл використання повторити	Кровотеча на час зняття пластиру	8
Вагінальне кільце (новаринг)	ЕЕ 15 мкг Етоногестрел 120 мкг	Установити кільце на 3 тиж. Зняти на один тиждень. Після цього цикл використання повторити	Кровотеча після зняття кільця	8
Контрацептиви, що містять тільки прогестин				
Внутрішньоматкова спіраль, що виділяє левоноргестрел (мірена)	Близько 20 мкг	Використовується до 5 років	Через рік після встановлення спіралі в 20-50% користувачів настає аменорея	0,1
Імплантат, що виділяє етоногестрел (імплан-нон)	Спочатку 60-70 мкг; після 3 років використання – 25-30 мкг	Використовується до 3 років	Спочатку можуть спостерігатися непостійні, нечасті, нетривалі кровотечі; через 3 міс після введення в 14-20% користувачів настає аменорея	< 1
Ін'єкційний медроксипрогестерону ацетат (депо-форма)				
Депо-провера	150 мг внутрішньом'язово	Кожні 3 міс	Спочатку непрогнозовані кровотечі та кровомазання; через рік після введення в 50% користувачів настає аменорея	3
Depo-SubQ Provera	104 мг підшкірно	Кожні 3 міс	Спочатку непрогнозовані кровотечі; через рік після введення в 50% користувачів настає аменорея	< 1

підвищеного ризику виникнення інфаркту міокарда за період їхнього використання протягом 11 років. Крім того, початок застосування ОК в 30-річному віці або пізніше не асоціювався з підвищенням ризику інфаркту міокарда у порівнянні з початком прийому КОК у більш молодому віці [4].

Вітчизняні вчені рекомендують у жінок передменопаузального періоду обмежувати вміст ЕЕ до 20 мкг з метою запобігання негативного впливу на серцево-судинну систему [2].

З огляду на підвищений ризик серцево-судинних захворювань, асоційованих із цукровим діабетом (ЦД), серед жінок у передклімактеричний період і після менопаузи було б логічно також обмежити прийом КОК особам із ЦД молодше 35 років, які не мають в анамнезі гіпертензії, судинних захворювань або нефропатії. Зарубіжні науковці вважають, що тільки препарати прогестинового ряду та внутрішньоматкові контрацептиви є найкращою альтернативою для цих жінок. Зважаючи на те, що низькодозовані КОК 3-го покоління (гестоден, дезогестрел, норгестимат, дієногест, дроспіренон) мають мінімальний вплив на вуглеводний обмін, ми час від часу можемо рекомендувати їх жінкам із неускладненим перебігом ЦД (якщо інші методи контрацепції є неприйнятними) [2].

У великому дослідженні методом випадок-контроль застосування ОК асоціювалося з ризиком виникнення інсульту, що був удвічі вищим у пацієнток із мігренню, ніж у жінок, які не страждали на це захворювання. За даними керівництва Американського коледжу акушерів і гінекологів та ВООЗ, жінкам старшого репродуктивного віку з мігренями рекомендовано використання тільки препаратів прогестинового ряду та внутрішньоматкових контрацептивів (табл. 3) [6].

Існує обгрунтована настороженість відносно можливого підвищення ймовірності ризику раку молочної залози (РМЗ) при використанні гормональних контрацептивів. Однак у великому когортному

дослідженні за участю понад 1 млн британських жінок використання ОК, що у більшості випадків містили 50 мкг ЕЕ, не асоціювалося з підвищенням ризику РМЗ навіть серед тих, хто використовував контрацептиви протягом тривалого часу [6]. Ризик також не підвищувався при застосуванні контрацептивів на момент випробування або декількома декадами раніше.

У дослідженні «Жіноча контрацепція та репродуктивний досвід» (Women's Contraceptive and Reproductive Experiences [CARE] Study) [6], проведеному методом випадок-контроль, не виявлено підвищення ризику інвазивного раку або РМЗ *in situ* серед осіб, які на даний час приймають або приймали раніше ОК, у порівнянні з жінками, які ніколи їх не використовували. Також не встановлено істотної залежності між використанням ін'єкційного медроксипрогестерону ацетату (депо-форми) або імплантованих контрацептивів та ризиком виникнення РМЗ. У цьому випробуванні брали участь пацієнтки, які почали використовувати ОК після 40 років.

Потенційне підвищення ризику розвитку РМЗ, пов'язане з уживанням гормональних контрацептивів, у першу чергу стосується жінок, які мають обтяжений сімейний анамнез відносно РМЗ. Разом із тим наявні дослідження свідчать про те, що спадковість не повинна розглядатись як протипоказання до використання жінками старшого репродуктивного віку естроген-прогестинових контрацептивів або тих, що містять лише прогестин. Відповідно до даних масштабного дослідження, проведеного в Канаді [6], вживання ОК жінками віком 49 років зі спадковою схильністю до РМЗ не було причиною підвищення ризику цього захворювання. Інформації щодо мутацій гена BRCA, які можуть стати причиною виникнення РМЗ, немає.

Неконтрацептивні ефекти

У США найбільша кількість захворювань на гістеректомій припадає на жінок віком 40-44 років. Хірургічне видалення матки, а також вишкрібання зазвичай роблять жінкам цієї вікової групи при тяжких менорагіях, що пов'язані з міомою матки або аденоміозом. Використання ОК може відновити менструальний цикл у жінок старшого репродуктивного віку з дисфункціональними матковими кровотечами. Крім того, приймаючи ОК, жінки як із сильними менорагіями, так і зі звичайними менструаціями повідомили про зменшення менструальних крововтрат.

Використання внутрішньоматкової спіралі, що виділяє левоноргестрел, ефективно усуває менорагії, зокрема пов'язані з фіброзними пухлинами й аденоміозом. Деякі спеціалісти для лікування менорагій рекомендують ін'єкції медроксипрогестерону ацетату (депо-форми), однак даних на користь цього підходу є недостатньо.

Клінічний досвід також доводить, що використання ОК зменшує вираженість вазомоторних симптомів у жінок перименопаузального віку, хоча цей аспект поки що мало вивчений. Результати одного подвійного

Таблиця 3. Основні рекомендації щодо використання контрацептивів у жінок ≥ 35 років відповідно до факторів ризику

Фактор ризику	Вказівки	
	АКАГ* та ВООЗ	Вітчизняна наука
Ожиріння	Доцільно використовувати внутрішньоматкові контрацептивні засоби або препарати зі вмістом лише прогестинів. Це може бути безпечнішим, ніж прийом КОК	Внутрішньоматкові контрацептивні препарати, засоби з використанням лише прогестинів або КОК, що містять дроспіренон [1, 2]
Паління	Доцільно використовувати внутрішньоматкові контрацептивні засоби або препарати зі вмістом лише прогестинів	Немає даних
Гіпертонія	– // –	Внутрішньоматкові контрацептивні препарати, засоби з використанням лише прогестинів, а також КОК, що містять фітоестрогени, які позитивно впливають на артеріальний тиск [1-3]
ЦД	– // –	Внутрішньоматкові контрацептивні засоби, препарати зі вмістом лише прогестинів, а також низькодозовані КОК 3-го покоління (містять гестоден, дезогестрел, норгестимат, дієногест, дроспіренон), якщо інші методи контрацепції є неприйнятними [2]
Мігрень	– // –	Внутрішньоматкові контрацептиви, засоби контрацепції зі вмістом лише прогестинів, а також низькодозовані КОК [1]
Відсутність вищеперерахованих факторів ризику	Здорові жінки, які не палять і раціонально використовують КОК, можуть продовжувати їх прийом до 50-55 років, зваживши ризики й переваги. Для жінок ≥ 40 років ризик серцево-судинних захворювань підвищується з віком і може підвищуватися при використанні КОК. За відсутності інших клінічних протипоказань КОК можна приймати до настання менопаузи	За відсутності клінічних протипоказань КОК, а також контрацептиви, що містять лише прогестини, можна використовувати до настання менопаузи [1-3]

* АКАГ – Американський коледж акушерства та гінекології

сліпого дослідження свідчать про те, що тяжкість та частота проявів вазомоторних симптомів знижувались удвічі серед жінок перименопаузального віку при використанні ОК із вмістом естрогенного компоненту 20 мкг у порівнянні з групою осіб, які приймали плацебо [6].

У ході дослідження серед пацієнток перименопаузального віку з вазомоторними симптомами, які використовували оральний кон'югований кінський естроген дозою 1,25 мг щоденно та внутрішньоматкову спіраль, що містить левоноргестрел, було виявлене значне послаблення вазомоторних симптомів. У більшості учасниць дослідження настала аменорея, ні в однієї з них не було відмічено гіперплазії ендометрія. У плацебо-контрольованому дослідженні було доведено, що в результаті застосування ін'єкційного медроксипрогестерону ацетату (депо-форми) спостерігалося послаблення вазомоторних симптомів в осіб у менопаузі.

З віком у жінок щільність кісткової тканини (ЩКТ) зменшується. Так, дані рандомізованого дослідження свідчать, що використання ОК збільшує ЩКТ у осіб старшого репродуктивного віку. Крім того, у випробуванні, проведеному серед шведських жінок у постменопаузальному віці методом випадок-контроль, доведено, що внаслідок прийому ОК ризик перелому стегна у них знижувався на 25%. Більш значне зниження ризику було виявлено серед осіб, які використовували ОК після 40 років, і серед тих, хто приймав ці препарати протягом тривалого часу. Аналіз даних дослідження організації «Ініціатива жіночого здоров'я» (Women's Health Initiative, WHI), навпаки, не підтвердив зниження ризику переломів серед жінок постменопаузального періоду, які раніше вживали ОК [6].

Використання медроксипрогестерону ацетату (депо-форми) дозою 150 мг для внутрішньом'язового або дозою 104 мг для підшкірного введення пов'язують зі зменшенням ЩКТ. Однак у жінок, які приймали цей препарат раніше, у т.ч. в тих, хто почав використовувати медроксипрогестерону ацетат (депо-форму) після 40 років, ЩКТ була такою ж, як і в осіб, які ніколи його не приймали.

У жінок, які застосовують ОК з низьким вмістом естрогенного компоненту , ризик виникнення епітеліального раку яєчників у майбутньому на 50% нижчий, ніж у жінок, які ніколи їх не приймали. Значна тривалість прийому цих препаратів пов'язана з більшим захистом. Використання ОК знижує ризик раку яєчників як у носіїв, так і в осіб, які не є носіями гена РМЗ (BRCA).

Результати великого дослідження показують, що застосування контрацептивів із вмістом естрогенного компоненту понад 35 мкг приводять до зниження ризику раку ендометрія на 50%. При цьому зростає захист проти цього захворювання при тривалому застосуванні ОК і зберігається принаймні протягом трьох декад після припинення прийому препарату. Використання медроксипрогестерону ацетату (депо-форми) знижує ризик виникнення раку ендометрія на 80% [6].

Прийом ОК впливає на зниженням ризику колоректального раку приблизно на 20%. На відміну від захисту проти раку яєчників і ендометрія, захист проти колоректального раку, пов'язаний із використанням ОК, не збільшується після їхнього тривалого використання. Прийом ОК протягом останніх п'яти років пов'язують із більшим захистом проти колоректального раку, ніж при більш ранньому використанні.

Оскільки в Україні рандомізованих мультицентрових подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, що стосуються проблем використання КОК у жінок пізнього репродуктивного віку, досі не проводилось, у даній публікації ми спираємося на результати, що були отримані американськими вченими.

Висновки

Здорові жінки старшого репродуктивного віку без ожиріння та шкідливих звичок можуть безпечно використовувати комбіновані низькодозовані естроген-прогестинові контрацептиви. До переваг цієї контрацепції можна віднести її ефективність, зменшення нерегулярних кровотеч і вазомоторних симптомів, пов'язаних із переходом у період перименопаузи.

Доступні епідеміологічні дані свідчать про потенційні тривалі ефекти вищезгаданої терапії, а саме зниження ризику:

- виникнення переломів серед жінок постменопаузального періоду;
- розвитку раку яєчників;
- розвитку раку ендометрія;
- розвитку колоректального раку.

Для жінок старшого репродуктивного віку, які палять або страждають на ожиріння, гіпертонію, ЦД, мігрень тощо, ризик серцево-судинних захворювань, пов'язаний із прийомом КОК, перевищує переваги від застосування цих препаратів. Для осіб цієї категорії показане використання засобів, що містять виключно прогестини, або внутрішньоматкових засобів чи бар'єрних методів контрацепції. Незалежно від прийому інших контрацептивів заохочується використання презервативів усіма жінками для запобігання виникнення інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Література

1. Практическая гинекология: руководство для врачей / В.К. Лихачев. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 664 с.

2. Фармацевтична опіка при використанні засобів контрацепції: навч. посібн. / [Вдовиченко Ю.П., Войтенко Г.М., Білай І.М. та ін.]. – К.: Книга плюс, 2010. – 176 с.

3. Шахламова М.Н., Давыдов А.И. Заместительная гормональная терапия // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – № 3 (19). – С. 81-84.

4. Drif J. Risks and benefits of hiht & low-dose oral contraceptive pills // Gynecological Forum. – 2000. – Vol. 5, № 4. – P. 16-20.

5. Petitti D.B. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives // Medicine. – 2003. – Vol. 349. – P. 1443.

6. Andrew M. Kaunits, Hormonal contraception in Women of Older Reproductive Age. – The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE. – 2008. – P. 1262-1270.

Эстрогены: биологические и фармакологические эффекты

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

Эстрогены в переводе с греческого – живость, яркость, род. Женщина с преобладанием эстрогенов – это воплощение яркости натуры и живости ума, женственна и энергична, обладает хорошими организаторскими способностями, бурным темпераментом и высокой половой активностью.

Эстрогены – общее собирательное название подкласса стероидных гормонов, производимых в основном фолликулярным аппаратом яичников у женщин. В небольших количествах эстрогены производятся также яичками у мужчин и корой надпочечников у представителей обоих полов. Из различных биологических жидкостей человека выделено более 30 видов эстрогенов. Основными из них считаются три: эстрон (E_1), 17-β-эстрадиол (E_2) и эстриол (E_3). Эстрадиол и некоторое количество эстрона синтезируются в яичниках. Эстрон и эстриол образуются преимущественно в печени из эстрадиола, а также в других тканях из андрогенов, главным образом из андростендиона (Майоров М.В., 2005) (рисунок).

Интенсивность образования эстрогенов в женском организме претерпевает значительные колебания в зависимости от фазы менструального цикла. В фолликулярной (начальной) фазе они образуются в фолликулах яичников, после овуляции – в лютеиновой (секреторной) фазе, уже в меньших количествах – в гранулярных клетках желтого тела.

Синтез эстрогенов в фолликулах регулируется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), действие которого на яичник опосредуется циклическим аденозин-монофосфатом (цАМФ), причем сами эстрогены подавляют высвобождение ФСГ. Таким образом, реализуется механизм обратной связи гипоталамо-гипофизарной системы и периферических структур.

В клетках органов-мишеней (матка, влагалище, мочеиспускательный канал, молочные железы, печень, гипоталамус, гипофиз) эстрогены образуют комплекс со специфическими рецепторами. Комплекс рецептор-лиганд взаимодействует с эстроген-эффекторными элементами генома и специфическими внутриклеточными белками, индуцирующими синтез мРНК, белков и высвобождение цитокинов и факторов роста. Это определяет проявление биологического эффекта на клетки, ткани, органы-мишени и организм в целом.

Эстрогены оказывают сильное феминизирующее влияние на организм. Они стимулируют развитие матки, маточных труб, влагалища, стромы и протоков молочных желез, пигментацию в области сосков и половых органов, формирование вторичных половых признаков по женскому типу; регулируют рост и закрытие эпифизов длинных трубчатых костей. Они способствуют цикличному отторжению эндометрия, которое сопровождается менструальным кровотечением. В больших концентрациях эстрогены могут вызывать гиперплазию и кистозно-железистое перерождение эндометрия, подавлять лактацию, угнетать резорбцию костной ткани, стимулировать синтез ряда транспортных белков (тироксинсвязывающий глобулин; транскортин; трансферрин; протеин, связывающий половые гормоны) и фибриногена. Кроме того, эстрогены оказывают прокоагулянтное действие на свертывающуюся систему крови за счет индукции синтеза в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), а также снижают концентрацию антитромбина III.

Эстрогены оказывают антиатеросклеротическое действие, повышают содержание липопротеидов высокой плотности, снижают содержание липопротеидов низкой плотности и холестерина; при этом уровень триглицеридов повышается.

Эстрогены модулируют чувствительность рецепторов к прогестинам и симпатическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры, стимулируют переход внутрисосудистой жидкости в ткани и вызывают компенсаторную задержку в организме натрия и воды.

После менопаузы в организме женщины эстрогены образуются в незначительных количествах. Снижение уровня эстрогенов в организме сопровождается у многих женщин сосудодвигательной и терморегулирующей нестабильностью (приливы крови к коже лица), расстройствами сна, а также прогрессирующей атрофией органов мочеполовой системы. Вследствие дефицита эстрогенов в постменопаузальном периоде у женщин развиваются остеопоротические изменения, главным образом позвоночника.

Эстрогены обладают как весьма положительными и полезными свойствами, так и потенциально неблагоприятными эффектами (например способствуют развитию гиперплазии эндометрия, заболеваний молочных желез). Именно поэтому так важен индивидуальный подбор препаратов, содержащих эстрогены, с непременным учетом имеющихся показаний и противопоказаний.

Какие же бывают эстрогены?

Эстрогены и их синтетические аналоги можно классифицировать следующим образом:

- природные стероиды (эстрадиол, эстрон, эстриол);
- эфиры и конъюгаты природных эстрогенов (эстрадиола валерат, эстропипат, полиэстрадиола

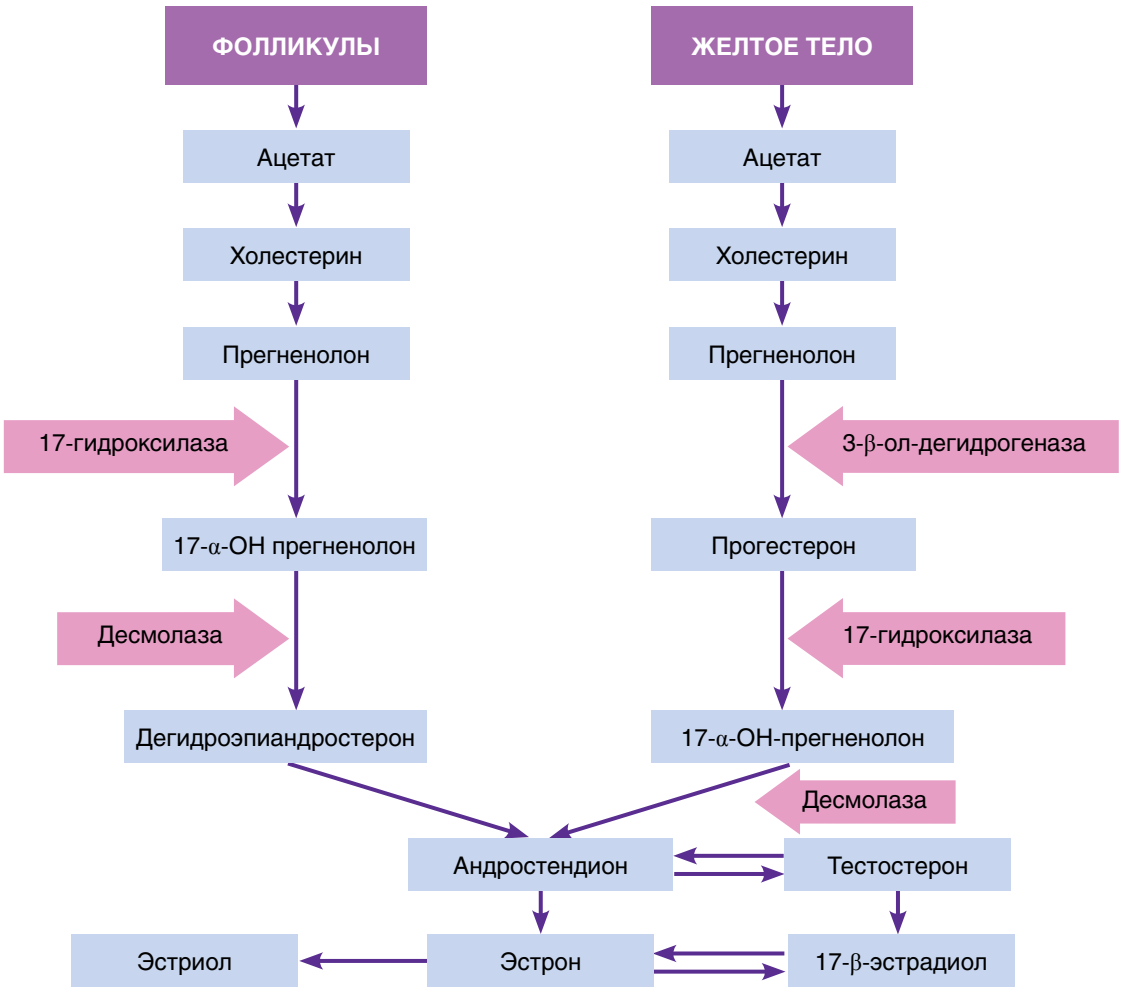


Рисунок. Биосинтез женских половых гормонов в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла (Бороян Р.Г., 1999)

фосфат, коньюгированный эстроген, эстрадиола бензоат, эстрадиола дипропионат);

- синтетические стероиды (этинилэстрадиол, местранол, квинэстрол);
- синтетические вещества нестероидной структуры (диэтилстилбестрол, диенэстрол, бензэстрол, гексэстрол, метэстрол, металенестрил, хлоротрианизен).

Этинилэстрадиол

Фармакологическое действие – эстрогенное, анаболическое, гиполипидемическое. Этинилэстрадиол взаимодействует со специализированными эстрогенными рецепторами в клетках-мишенях. Быстро абсорбируется через слизистые оболочки и кожу. Подвергается гепатоэнтеральной рециркуляции, сопровождающейся эффектом «первого прохождения» через печень, где подвергается окислению с образованием 2-ОН-этинилэстрадиола и 2-метоксиэтинилэстрадиола и последующему глюкуронидированию и сульфированию. Метаболиты неактивны, выводятся с мочой и с желчью. В зависимости от физиологического состояния (беременность, отдельные фазы овариально-менструального цикла, возраст и другие условия) скорость выведения значительно варьирует. В маточных трубах, шейке матки, влагалище, наружных половых органах, выводящих протоках молочных желез этинилэстрадиол усиливает пролиферацию эпителия. Повышает чувствительность мышц матки и труб к возбуждающим их моторику веществам. Оказывает гипохолестеринемическое действие, повышает содержание в крови β-липопротеидов. Повышает чувствительность к инсулину, улучшает утилизацию глюкозы. В высоких дозах задерживает воду и натрий в организме, тормозит эритропоэз. В больших дозах лучше, чем биоидентичные эстрогены, снижает, а в малых – активирует секрецию ФСГ гипофиза. Обладает слабым анаболическим влиянием. В определенных условиях проявляет контрацептивные свойства (является составной частью ряда пероральных контрацептивных средств). Этинилэстрадиол оказывает биологические эффекты по принципу: минимальные дозы – максимальные эффекты.

Натуральные или синтетические эстрогены: что это значит?

Сегодня термины «натуральный» и «синтетический», порой, приводят в замешательство не только пациенток, но и врачей. У многих слово «синтетический» ассоциируется с понятием «искусственный», а это не всегда верно. Синтетический – продукт, получаемый в процессе синтеза в лаборатории, а не из биологического организма. Таким образом, этинилэстрадиол, эстрадиола валерат,

эстриол – синтетические эстрогены, поскольку получены путем синтеза. Оправданным является употребление термина «биоидентичный», а не «натуральный», если речь идет об эфирах и конъюгатах (например об эстрадиола валерате). Биоидентичные гормоны производят в лабораторных условиях в процессе синтеза.

Таким образом, в настоящее время можно синтезировать биоидентичный эстрадиол, который организм больше не вырабатывает. Следует обратить внимание, что основная цель применения биоидентичных гормонов – это восполнение дефицита собственного гормона. В данном случае биоидентичный гормон замещает недостающее действие собственных гормонов по принципу «ключа» (биоидентичный гормон-рецептор). Точные копии гормонов человеческого организма, синтезированные в лабораторных условиях, – это гумилин (инсулин) и кортизон (кортизол).

Натуральные эстрогены получают из биологического материала (например из мочи животных). Отрицательной характеристикой натуральных эстрогенов является их гетерогенность по отношению к человеческому организму. Другими словами, натуральные или конъюгированные эстрогены – это, например, натуральная смесь эстрогенов, вырабатываемая организмом жеребой кобылы. Смеси натуральных эстрогенов содержат некоторые виды эстрогенов, не присутствующие в организме человека, – более сильнодействующие, чем человеческий 17-β-эстрадиол. Эти гормоны являются естественными для лошади, но не для человеческого организма; также они не обеспечивают достаточного уровня 17-β-эстрадиола, который вырабатывался организмом женщины перед менопаузой. В результате эти «дополнительные» эстрогены могут негативно влиять на организм женщины в целом.

Еще одним примером эстрогенов служат препараты, которые содержат натуральные эстрогены (генистеин и др.), получаемые из сои, красного клевера и многих других растений. Они являются натуральными веществами, поскольку происходят из биологических растительных источников. Однако эти компоненты не могут заменить естественные для организма женщины гормоны, так как организм не производит такие вещества и не имеет энзимов, которые могли бы преобразовать изофлавоны генистеина или клевера в 17-β-эстрадиол. Эти молекулы по-другому воздействуют на рецепторы к эстрогенам и не оказывают такого защитного действия на сердце, мозг и костную систему, как 17-β-эстрадиол. Более того, если женщина попытается принимать активные гормоны только растительного происхождения, то ни она, ни врач не смогут точно определить необходимую дозу, поскольку стандартная доза не установлена. В данном случае, когда речь идет о натуральных эстрогенах, они не всегда являются естественными для организма женщины.

Биоидентичные эстрогены

17-β-эстрадиол

Препараты, содержащие 17-β-эстрадиол, получают из соевых бобов и плодов дикого сладкого картофеля. Молекулы этих растений обрабатывают в лабораторных условиях, чтобы создать молекулы, идентичные тем, которые вырабатывают яичники женщин в период наступления менопаузы.

Высокая концентрация биоидентичных эстрогенов может соперничать с собственным эстрадиолом за рецепторы организма. При определенных обстоятельствах (например при избытке биоидентичных эстрогенов) они могут вмешаться в процессы образования эстрадиола в организме. Именно по этой причине биоидентичные эстрогены преимущественно входят в препараты заместительной гормональной терапии (ЗГТ), которые назначают женщинам с недостатком собственных эстрогенов для восполнения биологических эффектов. Также обязательным является циклическое добавление к эстрадиола валерату прогестагенов, что позволяет избежать гиперплазии эндометрия. Эти эстрогены быстрее метаболизируются в печени и в меньшей степени подавляют овуляторную активность, что неудобно при их использовании с целью контрацепции в препаратах в качестве комбинированных оральных контрацептивов (КОК), так как не достигается необходимый уровень контроля цикла. В результате рандомизированного двойного слепого исследования двух КОК, содержащих одинаковый прогестерон, но разные эстрогены, было выявлено, что изменения в характере менструаций и аменореи значительно чаще наблюдались на фоне применения биоидентичных эстрогенов (WHO Task Force, Contraception, 1980). КОК с биоидентичными эстрогенами не имеют преимуществ в сравнении с синтетическими аналогами (Kovacs L. et all, 1983). Снизить процент кровотечений прорыва можно за счет дополнительного введения эстрогенов в начале и в конце приема таблеток, однако на фоне четырехфазного КОК с содержанием эстрадиола валерата кровотечения прорыва все же отмечались у 12-14% женщин (Мансур Д., 2009). При сравнении четырехфазного КОК с эстрадиола валератом и комбинации 20 мкг этинилэстрадиола с 100 мкг левоноргестрела было установлено, что на фоне приема четырехфазного КОК уменьшение менструальноподобного кровотечения до 4 дней отмечалось у 19,4% женщин, а на фоне КОК – у 7,7% (Ahrendt H.-J. et all, 2009). Однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения, поскольку режимы приема были разными (четырехфазный КОК содержал 26 активных таблеток, а КОК с этинилэстрадиолом – 21), т.е. сравнивали пролонгированный режим приема гормональных препаратов с циклическим. Известно, что при использовании КОК в пролонгированном режиме процент кровотечений отмены будет ниже, чем в циклическом.

Эстриол

Эстриол – самый слабый эстроген, вырабатываемый плацентой во время беременности; у небеременных женщин его уровень обычно невысок. Исследованиями установлено, что этот гормон не оказывает выраженного благотворного влияния на костную систему, сердце и мозг, как эстрадиол.

Эстрон

Этот тип эстрогена вырабатывается в жировых тканях из андрогенов, а именно из андростендиона. Высокий

уровень эстрона повышает риск заболевания раком груди и матки, метаболически он менее активен, чем эстрадиол. У женщин с лишним весом уровень эстрона выше, чем эстрадиола, поэтому применение средств, содержащих эстрон, усиливает дисбаланс и даже замедляет обмен веществ. Действие эстрона обусловливает повышение веса у женщин, склонных к полноте или с ожирением.

Эстрадиола валерат

Эстрадиола валерат – предшественник 17-β-эстрадиола. Это не натуральный, а биоидентичный гормон. Применение эстрадиола валерата в дозе 2 мг в течение 21 сут не угнетает овуляцию и практически не влияет на эндогенное образование гормонов, т.е. не подавляет работу яичников и синтез эстрогенов в организме женщины. Поэтому использование данной схемы оправданно для препаратов ЗГТ с целью восполнения дефицита эстрогенов, особенно на фоне хронической ановуляции. Известно, что пероральное применение эстрогенов вызывает повышение синтеза белков (в т.ч. ренина), что в некоторых случаях может привести к повышению артериального давления.

Фармакологическое действие эстрадиола валерата наиболее изучено при использовании его в качестве ЗГТ при гипоэстрогенных состояниях. Его фармакокинетика и фармакодинамика идентичны таковым для этинилэстрадиола (Dusterberg & Nishino, 1982; Timmer & Geurts, 1999). Биологический эффект от применения 2 мг эстрадиола валерата сопоставим с приемом 4-20 мкг этинилэстрадиола. Он оказывает специфическое эстрогенное действие: вызывает пролиферацию эндометрия; стимулирует развитие матки и вторичных женских половых признаков при их недоразвитии; смягчает и устраняет общие расстройства, возникающие в организме женщины на почве недостаточной функции половых желез в климактерическом периоде или после проведения гинекологических операций. Тщательный и систематический контроль за состоянием здоровья требуется при наличии сопутствующей патологии: сахарного диабета, артериальной гипертензии, варикозного расширения вен, рассеянного склероза, эпилепсии, хореи, порфирии, тетании, ранее перенесенного флебита, ожирения. Согласно инструкции к применению, пациенткам необходимы регулярные гинекологические обследования при назначении препаратов, содержащих эстрадиола валерат.

Фармакокинетика (применение 2 мг эстрадиола валерата в течение 21 дня). После перорального приема данный препарат быстро и полностью абсорбируется. Он проходит через печень и в некоторой степени подвергается энтерогепатической рециркуляции. Эстрадиола валерат расщепляется на эстрадиол и валериановую кислоту. Эстрадиол метаболизируется до эстрона, эстриола, эстрона сульфата. Только около 3% эстрадиола биодоступно после перорального приема эстрадиола валерата. Поэтому в препаратах эстрадиола валерата обычно содержится более 1 мг, в то время как этинилэстрадиола – 0,02-0,03 мг. В свободном виде циркулирует только 1-1,5% эстрадиола; 30-40% – в комплексе с глобулином, связывающим половые гормоны. Метаболиты эстрадиола так же выводятся через гепатобилиарную систему. После многократного приема наблюдается повышение концентрации эстрадиола в сыворотке приблизительно в два раза по отношению к однократному приему. Средний уровень эстрадиола составляет от 15 (30 пг/мл) (минимальный уровень) до 30 (60 пг/мл) (максимальный уровень). Концентрация эстрона в семь раз выше в сыворотке крови в сравнении с однократным приемом. Уровни эстрадиола и эстрона нормализуются уже через 2-3 дня после прекращения приема препарата. При применении в пролонгированном режиме уровень эстрона не снижается.

Эстрадиола валерат в четырехфазном КОК имеет такую же фармакокинетику; при этом уровень эстрадиола в сыворотке меняется и в зависимости от фазы цикла составляет от 90 пг/мл или 180 пг/мл (Мансур Д., 2010). Необходимо учитывать тот факт, что период полувыведения эстрадиола валерата составляет 2-3 дня, поэтому на фоне приема данной комбинации гормонов не происходит снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови на 26-й и 28-й день приема таблеток из упаковки, т.е. эстрадиола валерат постоянно находится в организме (в отличие от режима приема таблеток 21 + 7, где имеется 7-дневный безгормональный интервал).

Эстрадиола валерат входит в состав препаратов ЗГТ и четырехфазного КОК. При проведении ЗГТ с включением 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста (28 активных таблеток) в период перименопаузы значительно повышается риск нерегулярных прорывных кровотечений, что может быть связано с циклической гормональной активностью яичников. Иными словами, данная комбинация снижает активность яичников не в полной мере. Эстрадиола валерат, как упоминалось выше, не подавляет работу яичников и синтез эстрогенов в организме женщины, а диеногест является прогестином с преимущественным периферическим действием. Диеногест и эстрадиола валерат в меньшей степени подавляют циркадные ритмы синтеза ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ). При этом диеногест имеет низкий антиовуляторный индекс – 1 мг/цикл, в то время как левоноргестрел и 3-кетодезогестрел – 0,06 мг/цикл. Соответственно требуется более высокая доза для трансформации эндометрия (6 мг/цикл) в сравнении с 3-кетодезогестрелом (2 мг/цикл). Именно поэтому прием препаратов, содержащих 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста (28 активных таблеток), следует начинать не ранее, чем через год после наступления менопаузы, когда у женщины развивается гипоэстрогения и стойкая ановуляция из-за отсутствия активности яичников. Метаболизм эстрадиола валерата происходит быстрее, чем этинилэстрадиола в КОК. Поскольку у эстрадиола валерата отсутствует этинильная группа, он быстро выводится из организма, и это повышает вероятность возникновения прорывных кровотечений на фоне приема КОК с биоидентичными эстрогенами.

Следует отметить, что влияние эстрадиола валерата наиболее изучено при использовании препаратов в ЗГТ, однако нет достаточной обоснованной доказательной базы о влиянии на организм женщины эстрадиола

валерата в составе КОК. Нельзя интерпретировать полученные данные, касающиеся профиля безопасности эстрадиола валерата на органы-мишени при проведении ЗГТ с ожидаемыми результатами использования КОК с эстрадиола валератом, поскольку исследования в основном проводились среди пациенток с гипоэстрогенией и ановуляцией, а применение КОК рекомендуется лицам с высокой яичниковой активностью в активный репродуктивный период.

Необходимы дополнительные крупномасштабные исследования для оценки влияния эстрадиола валерата в составе КОК на метаболические процессы у женщин, склонных к полноте или с ожирением, так как основным метаболитом эстрадиола валерата является эстрон. При использовании этого гормона лица, склонные к полноте или с ожирением, нередко предъявляют жалобы на увеличение веса. У этой категории пациенток обычно выше уровень эстрона, чем эстрадиола. Поэтому применение средств, содержащих эстрон, усиливает дисбаланс и замедляет обмен веществ. По этой же причине требуются дополнительные исследования и той категории женщин, которой контрацепцию назначают на фоне сопутствующей дисгормональной патологии молочных желез, так как высокий уровень эстрона повышает риск развития рака груди и матки (Глюк М., 2010).

Необоснованным также будет проводить аналогию профиля безопасности воздействия на органы-мишени между монофазными КОК с этинилэстрадиолом и четырехфазным КОК с эстрадиола валератом, поскольку они содержат разные эстрогены, имеют разную фазность и соответственно по-разному воздействуют на репродуктивную функцию. Так, известно, что трехфазные КОК, в отличие от монофазных, не рекомендуется назначать женщинам с целью контрацепции при функциональных кистах яичников, нарушениях менструального цикла, поскольку они в меньшей степени подавляют ФСГ и ЛГ. На данный момент нет убедительных данных, которые бы свидетельствовали о преимуществе КОК, содержащих эстрадиола валерат, над КОК с этинилэстрадиолом (отсутствуют долгосрочные, 4-5-летние эпидемиологичесие исследования о потенциальном риске возникновения рака молочной железы, а также тромбозов, негативном воздействии на печень и т.д.). На фоне приема КОК, содержащих эстрадиола валерат, отмечались лучшие показатели уровня D-димера, липидного профиля. Вместе с тем у пациенток в контрольной группе также все изменения параметров находились в пределах нормы, т.е. профиль безопасности КОК с этинилэстрадиолом не отличался от таковых с эстрадиола валератом. Это первые исследования *in vitro*. Какими же могут быть клинические результаты – покажет время. Известно только одно, что инструкции по применению всех КОК аналогичны, и переносимость между КОК с эстрадиола валератом/диеногестом и этинилэстрадиолом/левоноргестрелом сопоставимы (Parke S., Junge W., Mellinger U., et al., 2008). При применении препаратов, содержащих эстрадиола валерат, отмечаются те же побочные эффекты, что и при использовании других КОК. В исследовании Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a phase III trial (Эффективность и безопасность новых КОК: 3-тья стадия клинического исследования) (2009), проведенном в Германии, Австрии и Испании у здоровых женщин в возрасте 18-50 лет, было выявлено, что 10,2% участниц по каким-то причинам прекратили прием четырехфазного КОК с эстрадиола валератом, а у 19,8% – были выявлены различные побочные эффекты.

Главным неудобством при использовании многофазных комбинаций остаются трудности, которые возникают при пропуске таблеток, в отличие от монофазных КОК. В случае пропуска таблеток с 18-го дня необходимо начать прием таблеток из новой упаковки с 1-й таблетки и использовать дополнительные меры контрацепции в течение 9 дней. В этот период адаптация к препарату проходит снова. Комбинации эстрадиола валерата в препаратах КОК требуют проведения многолетних крупномасштабных исследований, так как раньше эстрадиола валерат назначали пациенткам, страдающим гипоэстрогенией, а не с целью контрацепции. По этой же причине требуется проведение дополнительных исследований у подростков и у женщин с гиперполименореей, избыточным весом в возрасте старше 35 лет, в периоде перименопаузы. Это связано с тем, что у этой категории пациенток часто наблюдается исходное состояние гиперэстрогении, а эстрадиола валерат (в отличие от этинилэстрадиола) в меньшей степени подавляет активность яичников. Основным его метаболитом является эстрон, концентрация которого способна повышаться с последующим приемом таблеток. Информация о том, что эстрадиола валерат в меньшей степени влияет на функцию печени, систему гемостаза и т.д., основана на лабораторных данных, которые существенно не отличались от результатов контрольных групп, принимавших КОК с этинилэстрадиолом. Она не подтверждена клиническими и эпидемиологическими исследованиями и поэтому является пока только научной гипотезой.

Выводы

Биоидентичные эстрогены представляют большой интерес для дальнейшего изучения. Появление новых режимов и комбинаций расширяет возможности их использования, так как раньше они применялись в основном в препаратах для проведения ЗГТ, а в настоящее время начали использоваться с целью контрацепции. На сегодняшний день наиболее изученными являются препараты ЗГТ. КОК с биоидентичными эстрогенами на данное время не имеют преимуществ, которые были бы доказаны клиническими и эпидемиологическими исследованиями. Поэтому показания и противопоказания к их использованию должны быть идентичны таковым для других КОК, содержащих этинилэстрадиол. Неудобство применения многофазных КОК в сравнении с монофазными заключается в их более низком комплайенсе (за счет разной дозировки гормонов в таблетках и трудностей, возникающих при пропуске таблеток в разные дни приема) (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, 2009).

Особенности ишемической болезни сердца у женщин

О.Н. Ковалева, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета

По данным ВОЗ, основной причиной заболеваемости и смертности населения является сердечно-сосудистая патология, от которой ежегодно умирают более 17,5 млн человек во всем мире и около 2 млн человек в странах Европейского региона. Экономические потери, обусловленные кардиоваскулярными заболеваниями, составляют свыше 192 млрд евро ежегодно.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, к немодифицируемым факторам сердечно-сосудистого риска относят пол и возраст. Это положение базируется на результатах эпидемиологических и клинических исследований. Гендерные аспекты кардиологии нашли отражение в международных программах, однако следует отметить, что в них более пристальное внимание уделяется мужчинам. Многие годы участие женщин в рандомизированных клинических трайлах было сведено до минимальных показателей. Дисбаланс такой направленности постепенно нивелируется, и подтверждением тому служит перечень исследований, главными действующими лицами которых выступают женщины с сердечно-сосудистой патологией. В 2004 г. Американским обществом кардиологов была разработана программа Red in Women (Акцент на женщин). В 2005 г. Европейское общество кардиологов создало программу Women at Heart (Женщины в сердце) с целью инициации и координации исследований, а также образовательных мероприятий с фокусом на патологию сердца у лиц женского пола. Достаточно обширная информация о сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) у женщин нашла отражение в материалах конференции Европейского общества кардиологов The Policy Conference of the European Society of Cardiology. В них суммированы имеющиеся данные по этому вопросу и предложены приоритеты и рекомендации по улучшению стратификации, диагностики и лечения кардиальной патологии [1].

Представляют интерес опубликованные в 2009 г. результаты наблюдений, проводимых с участием 74 886 медицинских сестер в возрасте от 38 до 63 лет в период с 1984 по 2004 г. в рамках программы Nurses' Health Study [2].

На основании проведенных исследований было сделано заключение, что существуют гендерные отличия распространенности, клинической манифестации и прогрессирования ССЗ и цереброваскулярных заболеваний. Так, в Европе эта патология является причиной смерти 43% мужчин и 55% женщин, причем показатель смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) составляет 21 и 23% соответственно. Инсульт является более частой причиной смерти у женщин, чем у мужчин – 18 и 11% соответственно. Следует обратить внимание и на то, что на долю рака молочной железы приходится 3% смертности, т.е. эта патология поражает одну десятую часть женщин из общего количества тех, кто болеет ССЗ.

Существенное значение в качестве профилактической меры по снижению уровня ССЗ как у женщин, так и мужчин имеет идентификация факторов риска (ФР) и их контроль. В связи с тем, что распространенность ФР остается достаточно высокой в популяции, это является основанием для широкого внедрения мероприятий по их первичной и вторичной профилактике.

В соответствии с оценочной шкалой SCORE значительным ФР является курение. По нашим данным, среди больных гипертонической болезнью курение наблюдается у 8,6% женщин и у 30,4% мужчин [3]. Следует отметить, что у женского населения неблагоприятным в плане будущих сердечно-сосудистых событий рассматривается сочетание курения с применением пероральных контрацептивных препаратов [4].

У женщин старше 45 лет чаще, чем у мужчин, выявляется артериальная гипертензия (АГ) с преобладанием изолированного повышения систолического артериального давления (АД) [5].

Еще одним существенным ФР ИБС является дислипидемия. Установлено, что пик повышения уровня общего холестерина (ХС) у женщин приходится на возрастной период 55-65 лет, т.е. десятилетием позже, чем у мужчин [6].

По результатам проведенного нами исследования, атерогенная направленность показателей липидного обмена среди пациентов, страдающих гипертонической болезнью, с возрастом значительно более выражена у мужчин, чем у женщин [7].

Установлено, что у женщин наиболее информативным является уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), концентрация которого с возрастом

постепенно снижается. Именно поэтому первоначальное снижение этого показателя у пациенток с АГ следует считать важным маркером нарушений липидного обмена и прогностическим критерием развития атеросклероза.

В последние годы распространенность сахарного диабета (СД) повышается как у мужчин, так и у женщин. Риск ИБС, ассоциированный СД, выше у женщин, чем у мужчин. Однако после проведения метаанализа частоты смертности больных ИБС было выявлено, что гендерное влияние СД 2-го типа по сравнению с другими ФР ССЗ не столь существенно [8].

Было доказано, что частота выявления ФР в различных возрастных группах женщин отличается от таковой у мужчин. В процессе старения в крупных артериях наблюдаются уплотнение внутренней оболочки, атрофия мышечного слоя, уменьшение количества эластических и увеличение количества коллагеновых волокон, что обусловливает сужение просвета сосудистой стенки. В результате повышаются скорость распространения пульсовой волны, общее периферическое сосудистое сопротивление, что вызывает повышение АД. Вместе с тем уменьшаются количество функционирующих капилляров на единицу площади и диаметр капиллярных петель, усиливаются агрегационные свойства форменных элементов крови. Наблюдаются возрастное снижение автоматизма синусового узла, процессов реполяризации и деполяризации, замедление проводимости. Снижается чувствительность барорецепторов к изменению уровня АД. Эти изменения снижают адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы и вызывают повышение кардиального риска.

Гендерные особенности клинической манифестации ИБС были изучены в нескольких исследованиях, но их весьма сложно интерпретировать, поскольку наблюдения проведены в различных клинических группах с использованием неодинаковых критериев включения и исключения.

Несмотря на то, что возраст является существенным ФР для обоих полов, к моменту возникновения первых клинических проявлений ИБС женщины на 10 лет старше своих партнеров.

Уникальным считается исследование Euro Heart Survey of Stable Angina, проведенное в период с 2002 по 2003 г., в котором на мультифакториальном уровне изучали гендерные особенности стабильной стенокардии, начиная от первичных проявлений до реваскуляризации [9]. В этом исследовании из 3779 пациентов, включенных в наблюдение с впервые выявленной стабильной стенокардией, женщины составляли 42%. Установлено, что им реже выполняли функциональные нагрузочные пробы, коронарографию. У пациенток с ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом реже проводили вторичную профилактику ИБС (аспирином и статинами).

У женщин имеется тенденция к атипичному болевому синдрому при ИБС или эквивалентным проявлениям стенокардии в виде боли в животе, одышки, необъяснимой слабости [10]. В связи с тем, что начало заболевания у них приходится на более поздний возраст, чем у мужчин, сформировавшаяся к этому времени сопутствующая возрастная патология может маскировать ангинозный синдром [11].

Гендерные отличия выявлены и в манифестации острого коронарного синдрома, включая инфаркт миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST на ЭКГ и нестабильную стенокардию [12]. При проведении гендерного анализа ФР, а также регрессионного было установлено, что принадлежность к мужскому полу представляет собой детерминанту развития острого коронарного синдрома даже после исключения таких ФР, как возраст, курение, АГ, СД, ранее перенесенный ИМ. Представляет интерес исследование, проведенное на протяжении 2000-2001 гг. с участием 14 271 больного из 25 стран [13]. В период скрининга участникам был поставлен диагноз «острый коронарный синдром». В процессе обследования (демографического, клинического, биохимического, электрокардиографического, ангиографического) у 10 484 пациентов были выявлены острый ИМ и нестабильная стенокардия. Среди пациентов младше 65 лет женщин было меньше, в то время как в старшей возрастной группе в частоте случаев возникновения ИМ половых различий не было. Среди женщин младше 65 лет диагноз «нестабильная стенокардия» при выписке отмечался чаще, чем у мужчин аналогичного возраста, однако эти различия не наблюдались в старшей возрастной группе. Более того, у лиц женского пола нередко обнаруживают «немую» ишемию миокарда. В связи с этим число несвоевременно диагностируемого ИМ у женщин встречается чаще, чем у мужчин. У 65% мужчин и 57% женщин проведена ангиография, у больных старше 65 лет это исследование выполнено у 49 и 38% соответственно. В целом, более чем у 90% обследованных выявлен стеноз коронарных артерий. У молодых женщин в 13% случаев на ангиограммах обнаружен стеноз сосудов менее 50%, количество молодых мужчин с аналогичным показателем составило 5%. Частота поражения трех коронарных сосудов или левой коронарной артерии значительно повышается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. В то же время среди женщин такое поражение коронарных артерий встречается реже, чем у мужского населения, независимо от возраста. Эти данные были подтверждены при проведении внутрисосудистого УЗИ. В результате было установлено, что у женщин с нестабильной стенокардией и ИМ без элевации сегмента ST не выявлено значительного поражения коронарных артерий. Это дало основание предположить микрососудистую эндотелиальную дисфункцию и отсутствие стенозирующего атеросклероза [14].

Такие наблюдения могут отражать различные патофизиологические этапы процесса развития атеросклеротических поражений коронарных артерий. Основное морфологическое проявление дестабилизации атерогенеза заключается в разрыве атеросклеротической бляшки, но иногда тромб формируется на участке сосуда с поврежденным эндотелием в виде эрозии. Такой вариант более характерен для пациентов молодого возраста и для женщин [15].

Следует отметить, что тесты с дозированной физической нагрузкой, которые обычно используются для диагностики ИБС, у женщин менее точны [16]. У молодых пациенток с предполагаемой ИБС дозированная физическая нагрузка может дать ложноположительный результат [17].

При анализе данных у женщин, которым была проведена коронарная реваскуляризация, отмечалась более высокая в сравнении с мужчинами частота сопутствующей патологии (АГ, СД, гиперхолестеринемии). Вместе с тем даже если преобладают дополнительные ФР, то у пациенток отмечаются более благоприятные исходы после проведения аортокоронарного шунтирования [18].

Несмотря на то, что ИБС у лиц женского пола развивается позже, чем у мужчин, ее течение является более тяжелым, с большим количеством осложнений. Так, в остром периоде ИМ в женской популяции чаще встречаются левожелудочковая недостаточность, нарушения ритма и проводимости. Исходы после госпитализации по поводу ИМ более тяжелые у женщин, особенно в молодом возрасте. Также для них характерна более высокая смертность во время пребывания в стационаре [19].

Вместе с тем на большой популяционной выборке пациентов с острым коронарным синдромом в Северной Европе и Средиземноморье установлено следующее. Несмотря на то, что у женщин наблюдались более тяжелое клиническое течение этого заболевания и более высокая смертность, после исключения характеристик, которые отмечались до развития острых коронарных событий, было сделано заключение об отсутствии влияния пола на смертность [20].

Сердечная недостаточность – главная причина госпитализации больных ИБС. При этом частота данного осложнения практически одинакова у мужчин и женщин, однако существуют гендерные отличия, обусловленные возрастным фактором. Проявления сердечной недостаточности увеличиваются в старших возрастных группах. Тем не менее эта симптоматика чаще встречается у молодых мужчин, в то время как отчетливая манифестация сердечной недостаточности появляется у женщин старше 75 лет. Поскольку у лиц женского пола продолжительность жизни более высокая, чем у мужчин, в процентном отношении женщин с сердечной недостаточностью в старших возрастных группах больше, и в дальнейшем эти показатели будут повышаться.

Для объяснения механизмов, определяющих гендерные особенности сердечно-сосудистой патологии, следует рассмотреть кардиопротективные свойства эстрогенов, точкой приложения которых могут быть эндотелий сосудов и кардиомиоциты. Помимо прямых влияний эстрогены действуют опосредованно через нейрогуморальные системы и метаболические процессы.

Доказано, что сердце человека и ряда экспериментальных животных служит мишенью действия женских половых гормонов. Идентифицированы специфические участки связывания эстрогенов в сердце и крупных сосудах, в частности в коронарных артериях. Прямой сосудистый эффект эстрогенов (снижение сердечного выброса в сочетании с вазодилатацией) объясняет более низкий уровень АД у женщин репродуктивного возраста. Антиаритмический эффект эстрогенных гормонов проявляется в устранении пароксизмальных форм нарушений сердечной деятельности. Кроме того, эстрогены обладают свойствами антиоксидантов, антагонистов кальция, α_2-адреноблокаторов и способностью уменьшать инсулинорезистентность. Дефицит эстрогенов обусловливает уменьшение вазодилатации коронарных и периферических артерий, нарушение синтеза катехоламинов (повышение уровня норадреналина и адреналина в крови наряду с повышением частоты сердечных сокращений), нарушение чувствительности периферических тканей к инсулину с последующим развитием метаболического синдрома.

Дефицит эстрогенов может вызывать становление и прогрессирование ряда механизмов, которые могут привести как к развитию АГ, так и повышению риска ИБС.

К ним относятся следующие:

- ухудшение эластических свойств артерий;
- повышение активности ренина плазмы, уровня ангиотензина II в крови (за счет повышения его высвобождения из яичников), а также чувствительности рецепторов к ангиотензину II;
- повышение плазменного уровня эндотелина-1, который является мощным вазоконстриктором и увеличивает реабсорбцию натрия почками;
- нарушение функции эндотелия сосудов (снижение способности к вазодилатации, уменьшение образования оксида азота, увеличение оксидативного стресса);
- повышение чувствительности к соли;
- повышение инсулинорезистентности, снижение чувствительности к инсулину, гиперинсулинемия.

Результаты последующих исследований свидетельствуют, что наличие у женщин повышенного АД (особенно систолического), обусловленного изменением уровня эстрогенов, повышает риск смертности от ИБС в 10 раз, а также значительно повышает – от инсульта. До менопаузы у женщин в сравнении с мужчинами того же возраста частота возникновения ИБС в 4-6 раз ниже, а при ИБС риск развития ИМ в 2 раза ниже. Значительно ниже и риск внезапной смерти аритмического генеза.

При проведении аутопсии женщин, у которых зафиксирована коронарная смерть, а также старше 50 лет, умерших от других причин, выявлено следующее. У лиц в мено- и постменопаузе отмечался разрыв атеросклеротической бляшки с тромбозом, в то время как для молодых и женщин в пременопаузе более характерна эрозия. Это подтверждает предположение, что эстрогены способствуют стабилизации бляшки [21].

Наступление менопаузы ассоциируется с атерогенными нарушениями в липидном профиле сыворотки крови в связи со снижением активности механизмов гормональной защиты от нарушений метаболизма. Однако эти данные противоречивы. Так, многочисленные результаты свидетельствуют о том, что с менопаузой связано повышение уровня общего ХС, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение ХС ЛПВП. Эти изменения рассматриваются как проявления менопаузального метаболического синдрома. При этом уровень ХС ЛПНП у женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин соответствующего возраста. Наряду с

этим имеются данные о том, что наступление менопаузы не влияет на уровень общего ХС, а также что уровень АД и сывороточное содержание ХС ЛПНП имеют тенденцию к повышению с возрастом, но без скачкообразного повышения после менопаузы. По результатам проспективного популяционного Гетерборгского исследования, переход из пременопаузального в постменопаузальное состояние, сопровождавшийся повышением в крови уровня общего ХС, ХС ЛПНП и снижением ХС ЛПВП, не ассоциировался с повышением АД. Таким образом, подтверждается наличие связи между повышением сердечно-сосудистого риска у женщин с менопаузой, однако характер и выраженность этой связи требует дальнейшего изучения.

Не менее важным следствием гипоэстрогенемии является нарушение функционирования систем, играющих особую роль в дестабилизации атеросклеротического процесса, – провоспалительных систем, состояния гемостаза и функции эндотелия. У женщин независимо от уровня АД до наступления менопаузы менее выражено влияние старения на функцию эндотелия, что определяет относительно менее высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. В менопаузе уровень провоспалительных цитокинов повышается. Так, уровень С-реактивного белка значительно повышается в постменопаузе в результате увеличения секреции провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и находится в прямой корреляции с тяжестью ИБС. Повышение уровня С-реактивного белка более 3 мг/л является независимым предиктором ССЗ в популяции. Особого внимания заслуживают изменения, возникающие после хирургически вызванной менопаузы. Так, у женщин, перенесших тотальную овариэктомию с гистерэктомией, отмечено двукратное повышение риска ИБС по сравнению с таковым у лиц после естественной менопаузы. В исследовании Nurses' Health Study было установлено, что двусторонняя резекция яичников приводит к росту возникновения ИБС в 1,7 раза. У пациенток с АГ на фоне хирургической менопаузы (радикальная овариэктомия в репродуктивном возрасте) повышается риск заболеваний сердечно-сосудистой системы как вследствие удлинения периода менопаузы, так и более выраженной гипоэстрогенемии, обусловливающей целый каскад реакций эндокринных желез и тканей, влияющих на функцию сердечно-сосудистой системы [2].

У женщин в хирургическом климаксе в первые три года после операции развивается метаболический синдром, у 2/3 – диагностируют АГ, ремоделирование и диастолическую дисфункцию левого желудочка, формирующиеся в первый год после операции [22].

Таким образом, в связи с увеличением продолжительности жизни перед обществом стоит серьезная задача сохранения здоровья, работоспособности и социальной активности женщин. Гендерные отличия в манифестации и течении ИБС необходимо учитывать в клинической практике. При оценке результатов диагностических тестов и их прогностической ценности следует принимать во внимание гендерные особенности.

Литература

1. Stramba-Badiale M. et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the Policy Conference of the European Society of Cardiology // European Heart J. – 2006. – № 27. – P. 994-1005.
2. Fung T.T. et al. Mediterranean Diet and Incident of and Mortality from Coronary Heart Disease and Stroke in Women // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 1093-1100.
3. Н.И. Питецкая, О.Н. Ковалева. Распространенность основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин с артериальной гипертензией // Врачебная практика. – 2007. – № 3. – С. 70-73.
4. Castelli W.P. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology and risk among users of oral contraceptives who smoke // Am J. Obstet Gynecol. – 1999. – Vol. 180. – P. 349-356.
5. Mosca L. et al. American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 672-693.
6. Kannel W.B. Metabolic risk factor for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study // Am. Heart J. – 1987. – Vol. 114. – P. 413-419.
7. Питецкая Н.И. Динамика липидного обмена как прогностический критерий развития атеросклероза у женщин с АГ // Проблеми екології та медицини. – 2007. – Т. 2. – № 3-4. – С. 7-9.
8. Kanaya A.M. et al. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analyses // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 1737-1745.
9. Daly C.A. et al. Euro Heart Survey investigators. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of stable angina //Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 996-1010.
10. Douglas P.S., Ginsburg C.S. The evaluation of chest pain in women // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1311-1315.
11. Bello N. et al. Epidemiology of coronary heart disease in women // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2004. – Vol. 46. – P. 287-295.
12. Elsaesser A., Ham C.N. Acute coronary syndrome: the risk of being female // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 565-567.
13. Rosenberg A. et al. Sex age and clinical presentation of acute coronary syndromes // European Heart J. – 2004. – № 25. – P. 663-670.
14. Al-Khalili F. et al. Intracoronary ultrasound measurement in women with myocardial infarction without significant coronary lesions // Coron. Artery Dis. – 2000. – № 11. – P. 579-584.
15. Forb A. et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death // Circulation. – 1996. – № 93. – P. 1354-1363.
16. Miller T.D. et al. Assessment of the exercises electrocardiogram in women versus men using tomographic myocardial perfusion imaging as the reference standard // Am. J. Cardial. – 2001. – № 87. – P. 868-873.
17. Mieres J. U. et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus Statement from the cardiac-imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association // Circulation. – 2005. – № 111. – P. 682-696.
18. Jacobs A.K. Coronary revascularization in women, 2003 Sex revisited // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 375-377.
19. Gottlieb. S. et al. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: a prospective observational Community-based Study, Israili thrombolytic survey group // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2484-2490.
20. Hasdai D. et al. Effect of gender on outcome of acute coronary syndrome // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 91. – P. 1466-1469.
21. Burke A.P. et ai. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis // Am. Hearty. – 2001. – Vol. 141 (suppl. 2). – P. 558-562.
22. Скибицкий В.В. и соавт. Особенности кардиоваскулярных и метаболических нарушений у женщин после овариэктомии. Кардиология. – 2007. – № 10. – С. 63-67.

Нобелівська премія з медицини — 2010

Лауреатом Нобелівської премії з фізіології та медицини 2010 р. став британський учений Роберт Едвардс (Robert G. Edwards), який розробив принцип екстракорпорального запліднення (In Vitro Fertilization, IVF). Його відкриття зробило можливим лікування безпліддя – захворювання, на яке страждає велика частина людства, в т.ч. понад 10% усіх подружніх пар у світі.

Р. Едвардс почав працювати над проблемою штучного запліднення ще на початку 50-х років минулого століття. Він зрозумів, що запліднення поза тілом жінки може стати одним із способів лікування безпліддя. Раніше інші вчені довели, що яйцеклітини кроликів при додаванні сперматозоїдів можуть бути запліднені в пробірках, даючи при цьому життя потомству. Едвардс вирішив дослідити, чи подібні методи можуть бути застосовані щодо людських яйцеклітин. Виявилося, що останні мають зовсім інший життєвий цикл, ніж у кроликів. У багатьох експериментальних випробуваннях, проведених спільно з кількома колегами, науковець зробив ряд фундаментальних відкриттів. Він з'ясував механізми дозрівання людських яйцеклітин, регулюючий вплив різних гормонів на цей процес, визначив період, в який яйцеклітини найбільш сприйнятливі до запліднюючих сперматозоїдів. Р. Едвардс також дослідив умови, за яких сперматозоїди активуються та мають потенціал для запліднення яйцеклітини. Зусилля вченого увінчалися успіхом 1969 р., коли людська яйцеклітина вперше була запліднена в пробірці.

Роберт Едвардс народився 1925 р. в Манчестері (Великобританія). Після служби в армії в роки Другої світової війни він вивчав біологію в Уельському університеті в Бангорі, а також в Единбурзькому університеті в Шотландії, де 1955 р. отримав ступінь доктора філософії, захистивши дисертацію на тему ембріонального розвитку в мишей. Після цього в 1958 р. Р. Едвардс став науковим співробітником Національного інституту медичних досліджень у Лондоні, де й почав свої досліди, що стосувалися процесу запліднення у людей.

Незважаючи на це досягнення, суттєва проблема залишалася невирішеною – запліднена яйцеклітина після одного клітинного поділу далі не розвивалася. Едвардс зробив припущення про те, що яйцеклітини, які визріли в яєчниках перш ніж їх вилучили для проведення IVF, будуть більш придатними для запліднення, і тому почав шукати можливі шляхи для отримання таких статевих клітин у безпечний спосіб.

Згодом учений, залучившись підтримкою гінеколога Патріка Степту (Patrick C. Steptoe), перевів метод IVF з площини експерименту в практичну медицину. П. Степту був одним із піонерів лапароскопічної хірургії, яка на той час тільки впроваджувалась і викликала численні суперечки. Цей спосіб дав змогу досліджувати яєчники з допомогою оптичного приладу. Степту за допомогою лапароскопу проводив аспірацію яйцеклітин із яєчників, після чого Едвардс розміщував їх у клітинній культурі з додаванням сперматозоїдів. Тепер запліднена яйцеклітина ділилася декілька разів, розвиваючись у ранній ембріон, що містив вісім клітин.

Хоча попередні результати дослідження були багатообіцяючими, Британська рада з медичних досліджень вирішила не фінансувати продовження даного проекту. Разом із тим дослідження стало темою для жвавого обговорення, численних суперечок, різкої критики та неприйняття з боку релігійних лідерів, фахівців з етики та деяких учених. Однак приватні пожертви дали змогу продовжити роботу.

Отже, Р. Едвардс і П. Степту, проаналізувавши рівень гормонів у пацієнток, змогли визначити найкращий момент для запліднення і максимізувати шанси на успіх. У 1978 р. подружжя Леслі та Джон Браун звернулися по допомогу до спеціалістів після дев'яти років невдалих спроб завести дитину. Леслі було проведено процедуру IVF, і коли запліднена яйцеклітина розвинулась у ранній ембріон, що містив вісім клітин, то його вживили місіс Браун. Так, 25 липня 1978 р. на світ з'явилася здорова дитина, Луїза Браун, народжена через кесарів розтин після повного терміну вагітності. Відтоді лікування безпліддя за принципом IVF перейшло з розряду мрій і припущень до реальності, що поклало початок новій ері в медицині.

Едвардс і Степту заснували клініку Борн-хол (Bourn Hall Clinic) у Кембриджі (Великобританія) – перший у світі центр для лікування безплідних подружніх пар за методом IVF.

Сьогодні IVF-терапію використовують в усьому світі. За період свого становлення вона зазнала декількох важливих удосконалень. Наприклад, було відкрито, що один сперматозоїд може бути внесений за допомогою мікроін'єкції безпосередньо в яйцеклітину в чашці з культуральним середовищем. Цей підхід мав значення для покращання лікування чоловічого безпліддя. Крім того, зрілі яйцеклітини, що підходять для IVF, можуть бути визначені за допомогою ультразвуку та аспіровані тонкою голкою, а не лапароскопічним доступом.

Лікування безпліддя методом IVF є безпечним і ефективним. Запліднення яйцеклітин у такий спосіб у 20-30% випадків приводить до настання вагітності. Ускладненням можуть стати передчасні пологи, але це трапляється досить рідко, особливо коли матері вживляють тільки одну яйцеклітину. Подальшими дослідженнями доведено, що діти, народженні після IVF-терапії, є здоровими. Сьогодні відкриття Р. Едвардса є реальністю і приносить надію в родини безплідних пар у всьому світі.

Особливості лікування хворих на хронічний кандидозний вульвовагініт у сучасних умовах

С.Я. Сольський, к.м.н., доцент кафедри акушерства та гінекології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця
Л.С. Осипова, к.м.н., доцент кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Т.В. Сольська, к.м.н., головний імунолог клінічної лікарні «Феофанія»

Інфекційні захворювання піхви як традиційно запального, так і дисбіотичного характеру становлять чималу клінічну проблему в акушерській і гінекологічній практиці, оскільки вони стрімко поширюються і мають великий вплив на якість життя жінок різного віку. Крім того, наявність цих захворювань призводить до хронізації запальних процесів внутрішніх статевих органів, погіршує їхній прогноз, скорочує період стійкої ремісії хронічних захворювань матки та її придатків. Вважається, що найчастіше причиною вульвовагінітів є кандидозна інфекція, яку виявляють у 75% жінок репродуктивного віку.

За даними ВООЗ, п'ята частина населення планети страждає або хоча б один раз перенесла одну з форм кандидозу, а більш ніж половина – є носієм грибів цього роду. Підвищення даної захворюваності, що спостерігається останнім часом, пов'язане в першу чергу з тим, що ця інфекція є опортуністичною. У більшості випадків – це ендогенна інфекція, що зумовлює відмінність кандидозу від інших опортуністичних мікозів. Кандидозна інфекція вражає перш за все організм людини, ослаблений впливом різноманітних несприятливих чинників: екології; широким вжитком хімічних речовин у побуті та на підприємствах; застосуванням різних медикаментозних препаратів, особливо антибіотиків та імунодепресантів [1-3, 5].

У даний час проблема лікування кандидозного вульвовагініту (КВВ) набула великого значення. Сьогодні ця нозологія посідає друге місце серед усіх інфекцій піхви, частота виникнення КВВ протягом останніх 10 років підвищилася майже удвічі. Його діагностують більше ніж у 50% пацієнток віком до 25 років. За даними багатьох дослідників, у 75% жінок репродуктивного віку протягом життя відбувається хоча б один епізод КВВ. Збудник його – гриби *Candida spp.*, найчастіше *Candida albicans* (за даними різних досліджень – від 65 до 95%), у решті випадків – інші види грибів цього роду [5, 11, 12]. Другий після *C. albicans* збудник КВВ – *Candida glabrata*, частота виділення якого у хворих становить 15-30%. *C. glabrata* значно частіше виявляється при КВВ на фоні цукрового діабету, а також ВІЛ-інфекції. Кандидоз, спричинений *C. glabrata*, здебільшого має хронічний рецидивуючий перебіг. Він може бути викликаний змішаними інфекціями – *C. albicans* і *Candida krusei* чи *C. albicans* та *Candida lusitania*.

Переважання грибів *C. albicans* на слизових оболонках пов'язують з активним прилипанням дріжджових клітин цього виду до епітелію, що найбільше виражене при температурі 37 °С і pH 7,3. Досить високий ступінь адгезії спостерігається і в слабокислих середовищах (pH 6,0). Таким чином, умови організму сприяють активній колонізації слизових оболонок *C. albicans*, де цей гриб розмножується на поверхні клітин у вигляді дріжджової фази. Помірну адгезивну активність мають гриби *Candida tropicalis*, слабку – *Candida parapsilosis*, практично не прилипають *Candida guilliermondii*, *C. krusei* та *Candida pseudotropicalis* [4, 5].

Разом із тим слід зазначити, що епідеміологія кандидозної інфекції за останні півтора-два десятиріччя дуже змінилася. Так, якщо у 70-80-х роках минулого століття понад 90% усіх кандидозів (будь-якої локалізації) були викликані *C. albicans,* то тепер епідеміологічна картина виглядає наступним чином: 54,3% кандидозів спричинені грибами *C. albicans*; 16,4% – *C. glabrata*; 14,9% – *C. parapsilosis*; 8,2% – *C. tropicalis*; 1,6% – *C. krusei*; 4,6% – іншими видами грибів роду *Candida* (Pfaller M.A., Jones R.N. et al., 1997-1998).

Підвищення частоти виникнення як урогенітального кандидозу, так і кандидозу іншої локалізації є відображенням рівня здоров'я населення в цілому. Вкрай рідко дане захворювання розвивається в абсолютно здоровому організмі. Кандидоз, у т.ч. урогенітальний, може бути звичайним (або навіть обов'язковим) супутником багатьох станів і патологій – ендокринної, інфекційної, онкологічної, –

особливо на фоні імунодефіциту. Факторами ризику розвитку цієї патології є, зокрема, захворювання з порушенням імунологічних реакцій та застосування кортикостероїдів, що чинять імуносупресивну дію, а також антибіотиків, що мають негативний вплив на мікрофлору [1, 5, 10]. Серед сучасних антибактеріальних препаратів група цефалоспоринів (особливо цефтріаксон) більшою мірою сприяє росту грибів роду *Candida*, ніж, наприклад, аміноглікозиди.

Окрім загальновідомих факторів ризику, властивих розвитку всіх форм кандидозу, в анамнезі хворих часто має місце патологія з дисфункцією імунної системи (переважно Т-клітинної ланки) або з імунодефіцитом – захворювання органів травлення, порушення вуглеводного обміну та діяльності ендокринних залоз (цукровий діабет, інколи з прихованим перебігом, гіпофункція яєчників, вагітність, застосування гормональних препаратів). КВВ може виникати в осіб, які тривалий час приймали антибіотики у зв'язку з різними захворюваннями не лише статевих органів, але й іншої локалізації, наприклад при пневмонії. У виникненні цієї форми кандидозу важливу роль також відіграють інфекційні, запальні, гормонозалежні захворювання жіночих статевих органів, які створюють «дистрофічний грунт» для вторинної колонізації грибів *Candida spp*. (дисфункція яєчників, аднексити, ендоцервіцити, крауроз вульви, лейкоплакія), а також нераціональне використання внутрішньоматкових контрацептивів. Крім того, велике значення має залізодефіцитна анемія, зумовлена гіперменструальним синдромом на фоні гіперестрогенії [3, 13, 16, 18].

Останнім часом спостерігається висока частота виникнення кандидозу, що передається статевим шляхом. У зв'язку з цим підкреслюється доцільність профілактичного лікування партнерів жінок, хворих на КВВ. В осіб з ослабленою імунною системою відмічається високий ризик генералізації кандидозу, а саме розвитку кандидозного пієлонефриту.

На думку Т.Ф. Татарчук і співавт. (2003), зміни на рівні мікробіоценозу, порушення імунного та гормонального статусу слід розглядати не тільки як причини розвитку хронічного урогенітального кандидозу, але й як його можливі наслідки. Так, дисфункції нейроендокринної та імунної систем можуть спричинити розвиток хронічного рецидивуючого процесу, а розлади функціонування цих систем виникають як наслідок наявності хронічної кандидозної інфекції. Порушення в імунній системі при кандидозній інфекції можуть не лише призвести до розвитку ендокринних автоімунних захворювань, а й впливати на метаболізм гормонів, їхню біоактивність, синтез нейромедіаторів та нейротрансмітерів в ЦНС (Sobel J.D., 1994; Заболотна В.І. та співавт., 2000).

Отже, порушення імунного статусу є основою для розвитку хронічного кандидозу, що в свою чергу викликає подальші розлади в імунній системі та нейроендокринній регуляції, які, за визначенням K.A. Ginsburg (1995), є синдромом кандидозної поліендокринопатії.

Підтвердженням небажаного впливу кандидозної інфекції на гормональний гомеостаз є виявлення у 75% жінок із хронічним рецидивуючим урогенітальним кандидозом патологічних станів, пов'язаних із дисфункцією яєчників. Дослідженнями Т.Ф. Татарчук і співавт. (1999) доведено, що наявність хронічного рецидивуючого урогенітального кандидозу є фактором високого ризику розвитку передменструального синдрому. Позитивній динаміці клінічних проявів останнього сприяє системне лікування кандидозу (Венцковская И.Б. та співавт., 2001).

На сучасному етапі існують два основні підходи до лікування кандидозної інфекції:

- використання етіопатогенетичної протикандидозної терапії, основне місце в якій належить новим протигрибковим засобам, зокрема Мікосисту (флуконазолу);
- комплексний метод лікування, що включає використання сучасних протигрибкових препаратів у комплексі з імунотерапією.

А.Ю. Сергеєвим і співавт. (2001) виділено два клінічні типи хронічного КВВ, резистентного до лікування сучасними антимікотиками. Перший тип – істинна (немікробіологічна) резистентність. Це хронічний рецидивуючий кандидоз як синдром, що виник на фоні дефектів імунітету і профілю сенсибілізації до антигенів гриба, за умови, що *C. albicans* є єдиним збудником даного захворювання. У такому разі мікробіологічна резистентність до антимікотиків у пацієнтів відсутня.

Другий тип можна умовно назвати неістинною резистентністю. Він зумовлений збудниками грибів роду *Candida* (окрім виду *C. albicans*), при цьому лікування проводилося за традиційними стандартними схемами без урахування етіології інфекції (ністатин, місцеві імідазольні антимікотики, трохи згодом флуконазол). Відсутність ефекту від застосування низьких доз системних і місцевих лікарських засобів змушує хворих на кандидоз *non albicans* часто змінювати препарати, без достатніх підстав приймати інші засоби, які не належать до етіотропної терапії, та проходити додаткові обстеження. Безсистемне лікування потенціює істинну мікробіологічну резистентність до антимікотиків, що призводить до хронічного перебігу кандидозної інфекції [13].

За результатами 20 тис. досліджень, проведених в 1997-1998 рр. у 40 клініках 26 країн світу (Meis J., Petrou M., Bille J. et al., 2000), чутливість видів *Candida spp*. до флуконазолу *in vitro* наступна: *C. albicans* – 99%, *C. glabrata* – 67%, *C. tropicalis* – 90%, *C. parapsilosis* – 94%, *C. krusei* – 26%.

Оскільки мікробіологічна картина в етіології КВВ останніми роками значно змінилася та враховуючи вищенаведені дані стосовно чутливості різних видів грибів роду *Candida*, чимало спеціалістів вважають,

що для лікування ускладнених форм цього захворювання необхідно збільшувати тривалість терапії антимікотиками, зокрема флуконазолом (Мікосистом) [5, 8, 14, 18].

У клінічній практиці лікарі нерідко звертають увагу на те, що одна і та ж хімічна речовина, виготовлена у вигляді ліків різними фармацевтичними компаніями, проявляє себе по-різному. Слід зазначити, що існує чимало компаній, які, випускаючи генеричні препарати, не відслідковують небажані явища після їх прийому. Більше того, вони не поспішають вказати в інструкції всі з'ясовані в результаті клінічних досліджень побічні реакції, і таким чином відповідальність за них лягає на оригінальний препарат [4, 8, 19]. Одним із негативних чинників такого стану є те, що субстанції для генериків часто виготовляють у країнах, малодоступних для контролю за якістю виробництва лікарських засобів.

Якість генериків залежить також від допоміжних речовин (наповнювачів, барвників, коректорів смаку і т.ін.). Вимоги до них повинні бути такі ж, як і до активної субстанції. В основному вони стосуються вивчення реологічних властивостей, розчинності та кінетики розчинення, гранулометричної кривої, проведення тестів на стабільність та ін. Будь-які зміни у складі допоміжних речовин або оболонки препарату можуть суттєво вплинути на його якість, біодоступність, призвести до токсичних або алергічних ефектів [4, 13, 18].

Препарат Мікосист – один із добре вивчених та ефективних генеричних лікарських засобів флуконазолу. Даний препарат дозволено до застосування в США і 2004 р. внесено до реєстру FDA, причому не лише за складом діючої речовини, а саме як лікарську форму.

Взявши до уваги вищесказане, слід зазначити, що до протигрибкового препарату Мікосист (флуконазол) мають високу чутливість усі види грибів роду *Candida*, крім *C. krusei*, чутливість якого залежить від дози лікарського засобу. Найбільш чутливим є вид *C. albicans*, тому препаратом вибору при кандидозних ураженнях слизової оболонки є саме Мікосист (флуконазол).

Рецидивуючу форму КВВ діагностують за наявності більше чотирьох епізодів захворювання на рік. Чимало авторів вказують на те, що ця патологія розвивається ендогенно і зумовлена не лише властивостями збудника, а й ослабленням резистентності організму.

Важливу роль у розвитку КВВ відіграють імунодефіцитні стани. Клітинні фактори імунітету беруть участь у захисті організму від кандидозної інфекції. Іноді кандидоз розглядають як один із проявів імунологічної недостатності, особливо Т-клітинної ланки. Сьогодні з'ясована важлива роль нейтрофільного фагоцитозу та функції натуральних кілерів у захисті від кандидозу [10, 11].

У комплексній терапії хворих на КВВ ми застосовували Мікосист (флуконазол), який має здатність специфічно інгібувати синтез грибкових стеролів, необхідних для побудови клітинної мембрани грибів, та імунотропний препарат Гропринозин.

Гропринозин є високоефективним імуномодулятором широкого спектра дії. Він посилює диференціювання пре-Т-лімфоцитів, стимулює індуковану мітогенами проліферацію Т- і В-лімфоцитів, підвищує функціональну активність Т-лімфоцитів, у т.ч. їхню здатність до утворення лімфокінів. Препарат сприяє активації натуральних кілерів (навіть у здорових людей) і макрофагів як до фагоцитозу, так і до процесінгу та презентації антигену. Завдяки цьому після його прийому в організмі збільшується число антитілопродукуючих клітин. Гропринозин стимулює синтез інтерлейкінів 1 і 2, мікробіцидність, експресію мембранних рецепторів, здатність реагувати на лімфокіни та хемотаксичні фактори [20-22]. Таким чином, препарат має тимозиноподібну дію, активує переважно клітинний імунітет, особливо ефективний в умовах клітинного імунодефіциту.

Мета дослідження полягала у вивченні ефективності комплексного застосування протигрибкового препарату Мікосист і препарату для імунокорекції Гропринозин при лікуванні КВВ та для запобігання його рецидивів.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 64 жінки з хронічним КВВ віком від 18 до 55 років. Їм проводили мікологічне дослідження вагінальних виділень із посівом матеріалу на поживне середовище Сабуро. При бактеріологічному дослідженні виділень із піхви в усіх пацієнток були виявлені гриби роду *Candida*. Крім того, всім їм проводили комплексне імунологічне обстеження для визначення: числа Т-лімфоцитів за допомогою тесту моноклональних антитіл CD3+; субпопуляційного складу Т-лімфоцитів CD4+ і CD8+; кількості натуральних кілерів CD16; функціональної активності Т-лімфоцитів за допомогою реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з лімфоцитарним мітогеном (ЛМ); кількості В-лімфоцитів CD19; рівня циркулюючих імунних комплексів (Digeon M. et al., 1977). Контрольну групу для імунологічних досліджень становили 20 здорових жінок.

Хворі були розподілені на дві групи. Пацієнтки першої групи (35 осіб) отримували в комплексній терапії Мікосист за наступною схемою: по 150 мг двічі з інтервалом у 48 год, пізніше (починаючи з 7-го дня від початку лікування) по 50 мг щоденно протягом тижня, а також по 150 мг 1 раз на місяць у перший день менструації протягом 6 міс та Гропринозин: 50 мг/кг маси тіла на добу протягом 7-10 днів. Добову дозу Гропринозину ділили на 3-4 прийоми. Даний препарат можна застосовувати і за спрощеною схемою: 500 мг (1 табл.) на 10 кг маси тіла на добу. Отже, якщо вага пацієнтки – 60 кг, вона приймала 6 табл. Гропринозину на добу (2 табл. 3 рази на добу), якщо 80 кг – 8 табл. на добу (2 табл. 4 рази на добу). Жінки другої групи (29 осіб) отримували Мікосист за тією ж схемою, як і першої.

Спостереження за пацієнтками проводили протягом року. Жінки першої групи ще додатково отримували профілактичний імуномодулюючий курс

Таблиця 1. Показники Т-клітинної ланки імунної системи у хворих на КВВ до і після лікування (M ± m)

Показники	Контрольна група (n = 20)	Строки обстеження	Перша група (Мікосист + Гропринозин) (n = 35)	Друга група (Мікосист) (n = 29)
CD3+, %	61,3 ± 1,8	а б	39,5 ± 1,3^{x} 63,7 ± 1,4^{жо}	38,3 ± 1,2^{x} 47,8 ± 2,1^{xжо}
РБТЛ з ЛМ, %	76,0 ± 2,5	а б	49,7 ± 2,1^{x} 75,2 ± 0,7^{жо}	50,4 ± 1,7^{x} 57,3 ± 1,5^{xжо}
CD4+, %	38,2 ± 1,4	а б	19,7 ± 0,7^{x} 35,4 ± 0,6^{жо}	20,2 ± 0,9^{x} 24,1 ± 0,9^{xжо}
CD8+, %	27,1 ± 1,4	а б	12,6 ± 0,6^{x} 26,1 ± 0,4^{o}	13,0 ± 0,4^{x} 25,5 ± 0,8^{o}
CD4+/CD8+	1,71 ± 0,15	а б	1,23 ± 0,09^{x} 1,77 ± 0,06^{o}	1,28 ± 0,08^{x} 1,22 ± 0,09^{xж}
CD16, %	13,2 ± 1,1	а б	8,7 ± 0,9^{x} 12,9 ± 1,3^{жо}	9,1 ± 1,2^{x} 10,3 ± 1,3^{xжо}

а – обстеження до лікування, б – обстеження після лікування; х – різниця між групою здорових осіб та хворими на КВВ вірогідна ($p < 0,05$), ж – різниця між основною та контрольною групами достовірна ($p < 0,05$); о – різниця результатів до та після лікування достовірна ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники гуморального імунітету у хворих на КВВ до та після лікування

Показники	Контрольна група (n = 20)	Строки обстеження	Перша група (n = 35)	Друга група (n = 29)
CD19, %	27,0 ± 1,2	а б	26,9 ± 1,6 25,1 ± 1,2	27,4 ± 1,9 26,5 ± 1,4
ЦІК, одиниці оптичної густини	96,4 ± 8,2	а б	173,6 ± 10,3^{x} 102,1 ± 3,9^{жо}	187,1 ± 9,4^{x} 142,9 ± 7,5^{xжо}

а – до лікування, б – після лікування; х – різниця між групою здорових осіб і обстеженими достовірна ($p < 0,05$), ж – різниця між основною і контрольною групами вірогідна ($p < 0,05$); о – різниця результатів до та після лікування вірогідна ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Результати клінічного перебігу хронічного КВВ при застосуванні різних схем лікування

Симптоми	Строки обстеження	Перша група (Мікосист + Гропринозин) (n = 35)		Друга група (Мікосист) (n = 29)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Печія в піхві	а б	35 2	100,0 5,7	29 6	100,0 20,69
Свербіж	а б	33 4	94,3 11,4	28 7	96,6 24,11
Наявність виділень	а б	35 9	100,0 25,7	29 13	100,0 44,8
Дизуричні явища	а б	21 –	60,0 –	19 1	65,5 3,45
Санація мазків	а б	– 35	– 100,0	– 27	– 93,1

а – до лікування, б – після лікування.

Таблиця 4. Наявність рецидивів КВВ у жінок в різні строки спостереження

Показники	Перша група (Мікосист + Гропринозин) (n = 35)		Друга група (Мікосист) (n = 29)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
К-сть рецидивів через 6-8 тиж	–	–	5	17,3
К-сть рецидивів через 1 рік	2	5,7	9	31,0

Гропринозином по 50 мг/кг маси тіла (3-4 прийоми на добу) протягом 7-10 днів; курс проводили з частотою 1 раз на 3-5 міс, тобто 3-4 рази на рік.

У всіх хворих до початку лікування спостерігалися клінічні симптоми КВВ: виділення із статевих шляхів, свербіж (його посилення під час сну або після статевого акту), відчуття печії та подразнення в ділянці статевих органів. При кольпоскопії виявлялася картина дифузного кольпіту. У 57 (89,06%) пацієнток із 64 показники нормальної мікрофлори були значно порушені. У них висівалася супутня умовно-патогенна або патогенна мікрофлора (*Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Proteus vulgaris*) та був значно знижений уміст лактобактерій.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані стосовно динаміки імунологічних показників у хворих на КВВ, до комплексної терапії яких входив Гропринозин, і у пацієнток, які одержували традиційну терапію Мікосистом, подані в таблицях 1 і 2.

Аналіз змін клітинного імунітету обстежених свідчить, що до лікування кількість Т-лімфоцитів як в першій, так і в другій групі була вірогідно меншою, ніж у здорових осіб. Під час лікування Гропринозином у жінок першої групи достовірно збільшилася кількість Т-лімфоцитів, і після терапії ці показники вже не відрізнялися від норми. У пацієнток другої групи вміст Т-лімфоцитів теж підвищився, однак до кінця лікування був нижчим за норму. Такі ж зміни відбувалися і в динаміці функціонального стану Т-лімфоцитів (в реакції РБТЛ з ЛМ) (табл. 1). У жінок обох груп до лікування була достовірно зменшена кількість CD4+ і CD8+ у порівнянні з групою здорових осіб ($p < 0,05$).

У ході дослідження виявлено зміни і в субпопуляційному складі Т-лімфоцитів. У хворих обох груп до лікування була вірогідно зменшена кількість CD4+ і CD8+, причому пригнічення Т-лімфоцитів, які виконують хелперну функцію, було більш значущим, що призвело до зниження імунорегуляторного індексу (співвідношення CD4+/CD8+). Після лікування у пацієнток, які одержували в комплексній терапії Гропринозин, відновилися кількісні значення субпопуляцій Т-лімфоцитів і був усунутий їхній дисбаланс (нормалізувався імунорегуляторний індекс). У жінок, яким проводили традиційну терапію Мікосистом, відновлювалися лише значення CD8+, а імунорегуляторний індекс залишався зниженим. Така ж динаміка спостерігалася і стосовно кількості натуральних кілерів. Зміни деяких показників гуморальної ланки імунітету наведені в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, показники В-лімфоцитів (CD19) у хворих обох груп на початку та в кінці лікування достовірно не відрізнялися від відповідних показників у здорових осіб. Кількість циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у всіх пацієнток була значно вищою за норму до лікування. Після терапії показники нормалізувалися тільки у тих жінок, у комплексному лікуванні котрих використовували Гропринозин.

Ефективність лікування оцінювали за результатами клініко-лабораторних тестів на 10-12-й день та через 6-8 тиж (табл. 3), а наявність рецидивів – через 6-8 тиж і через 1 рік від початку лікування (табл. 4).

Слід зазначити, що вже на 2-3-й день терапії у хворих обох груп зменшувалися симптоми захворювання: кількість виділень, відчуття печії та подразнення статевих органів. Після проведеного лікування у цих пацієнток виявлено зниження ступеня колонізації супутньою умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою.

У всіх жінок першої групи, які одержували Мікосист та Гропринозин, уже після першого курсу лікування відзначалася санація мазків. Двом пацієнткам із другої групи, які одержували тільки Мікосист, було призначено повторний курс лікування. У жодної хворої з першої групи не спостерігалися рецидиви через 6-8 тиж, а у другій – вони мали місце у п'яти (17,3%) жінок. Однак кількість умовно-патогенної та патогенної мікрофлори навіть у пацієнток із рецидивами була значно меншою, ніж перед першим курсом лікування. За наявності рецидиву жінки отримували повторний курс протигрибкової терапії. Особливо цікавими є результати спостережень через рік: у пацієнток першої групи, яким проводили корекцію імунологічної реактивності Гропринозином, кількість рецидивів КВВ була меншою в 4,5 рази, ніж у жінок, яким таку терапію не застосовували.

Висновки

Запропоновані підходи до лікування хронічного КВВ є ефективними, але схема із застосуванням Гропринозину в комплексній терапії є більш раціональною, сприяє усуненню вторинного імунодефіциту, що значно поліпшує клінічний перебіг захворювання та запобігає рецидивам кандидозної інфекції.

Використання імуномодулятора Гропринозин у комплексному лікуванні хворих на КВВ з метою корекції імунологічної реактивності дає змогу в 4,5 рази зменшити кількість рецидивів порівняно з контрольною групою пацієнток.

У сучасних умовах (з урахуванням змін в епідеміології кандидозної інфекції) тривалість курсів антимікотиків повинна бути більшою, ніж раніше.

Враховуючи високу ефективність запропонованих схем, можна рекомендувати застосування препаратів Мікосист та Гропринозин для лікування невагітних жінок, хворих на КВВ.

Література

1. Айзятулов Р.Ф. Комплексная терапия кандидозной инфекции урогенитального тракта и ее осложнений (методические рекомендации для врачей дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, урологов) / Р.Ф. Айзятулов. – Донецк, 2004. – 12 с.

2. Айзятулов Р.Ф. Сексуально-трансмиссивные заболевания (этиология, клиника, диагностика, лечение): иллюстрированное руководство / Р.Ф. Айзятулов. – Донецк: Каштан, 2004. – 400 с.

3. Байрамова Г.Р. Кандидозная инфекция. Полиеновые антибиотики в лечении вагинального кандидоза / Г.Р. Байрамова // Гинекология. – 2000. – № 6, Т. 3. – С. 212-14.

4. Кисина В.И. Зависимость клинической картины кандидозного вульвовагинита от видового состава грибов Candida и эффективность флуконазола при первичной и рецидивирующей кандидаинфекции / [Кисина В.И., Степанова Ж.В., Мирзабекова М.А., Курчавов В.А.] // Гинекология. – 2000. – № 6, Т. 2. – С. 193-5.

5. Клінічна мікологія: навчальний посібник для лікарів / За ред. проф. Л.А. Болотної. – Х.: Контраст, 2004. – 96 с.

6. Клінічна мікологія: навчальний посібник для лікарів / За ред. проф. Л.А. Болотної. – Х.: Контраст, 2004. – 96 с.

7. Ковальчук Л.В. Система цитокинов и комплемента и современные методы иммунологического анализа / [Ковальчук Л.В., Ганковская Н.В., Хорева М.В., Соколова Е.В.] – М.: Московский медицинский государственный университет. – 2001. – 38 с.

8. Коляденко В.Г. Протигрибкові засоби: сучасне та майбутнє / Коляденко В.Г., Короленко В.В., Бондур В.В. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2004. – № 3(14). – С. 49-57.

9. Коляденко В.Г. Шляхи підвищення ефективності системної терапії мікозів шкіри та її придатків з урахуванням особливостей життєдіяльності і патоморфозу патогенних грибів / [Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Коган Б.Г., Кравченко А.В.] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2001. – № 2-3. – С. 62-67.

10. Лебедева Т.Н. Иммунитет при кандидозе (обзор) / Т.Н. Лебедева // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 4-16.

11. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза (клиническая лекция) / В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2001. – № 6, Т. 3. – С. 201-205.

12. Серов В.Н. Рациональная терапия влагалищной инфекции / В.Н. Серов // Гинекология. – 2005. – № 2(7).

13. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – М.: Бином-пресс, 2003. – 440 с.

14. Bingham J.S. What to do with the patient with recurrent vulvovaginal candidiasis / J.S. Bingham // Sex. Transm. Inf. – 1999. – № 75. – P. 225-7.

15.Causes of chronic vaginitis: analisis of a prospective database of affected women. Obset ginecol. 2006, 108(5)-P.1185-1191.

16. Chronic vulvovaginal candidosis // N. Engl. J Med. – 2004. – № 44. – P. 17-21

17. Granger S.E. The etiology and pathogenesis of vaginal candidosis: an update / S.E. Granger // Br. J. Clin. Bact. – 1992. – V. 46, № 4. – P. 258-9.

18. Horowitz B.J. Mycotic vulvovaginitis: a broad overview / B.J. Horowitz // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – V. 165, № 4. – P. 1188-92.

19. Mikamo H. Penetration of Oral Fluconazole into Gynecological Tissues / [Mikamo H., Kawazoe K., Sato Y., Izumi K., Ito T.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1999. – Vol. 43, № 1. – P. 148-51.

20. Deborah M. Campoli Richards, Eugene M. Sorkin, Rennie C.Heel. Inosine Pranobex. A Preliminary Review of its Pharmacodinamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy // Drugs. – Vol. 32, N 5. – P. 382-424.

21. Corey L. Effect of isoprinosine on cellular immune responce in initial genital herpes virus infection / [Corey L., Chiang W.T., Stamm W.E., Brewer L.] // Abstract. Clinical Research. – 1989. – 27, 41A.

22. Hersey P. Effect of isoprinosine on interleukin 1 and 2 production and on suppressor cell activity in pokeweed mitogen stimulated cultures of B and T cells / [Hersey P., Bindon C., Bradly M., Hasic T.] // International Journal of Immunopharmacology. – 1994. – N 6. – P. 321-328.

***

Сучасні підходи до лікування ревматоїдного артриту

Останніми роками увага багатьох учених прикута до проблеми ревматичних захворювань. Сьогодні ревматична патологія є однією з найпоширеніших у світі – посідає третє місце після захворювань органів кровообігу та травлення і охоплює понад 4 млн (10%) чоловік (Коваленко В.Н., 2002; Шуба Н.М., 2004). Левову частку серед ревматологічних недугів становить ревматоїдний артрит (РА) – одне з найбільш інвалідизуючих та поширених захворювань сполучної тканини (близько 1% – у світі, 0,4% – в Україні) (Felson D.T. et al., 1995; Коваленко В.М. та співавт., 2002). У світі нараховується до 63 млн хворих на РА (Гринь В.К. та співавт., 2005). Майже третина пацієнтів із РА протягом 20 років стає інвалідами (Lodder M.C. et al., 2001), а виживаність при тяжкому перебігу вісцеральних проявів протягом п'яти років не перевищує 50% (Prior P. et al., 1994). Тільки в Україні налічується близько 125 тис. хворих на РА [1]. Поширеність РА серед українців становить 340 випадків на 100 тис. чоловік дорослого населення, причому захворювання вражає переважно людей працездатного віку (20-50 років). Жінки віком до 50 років хворіють на РА в 3-4 рази частіше, ніж чоловіки, в більш пізньому віці ці відмінності нівелюються. Перебіг даного захворювання набагато тяжчий у жінок у порівнянні з чоловіками, у яких ремісія настає частіше, а клінічні прояви в період загострень менш виражені (Коваленко В.Н., 2001).

Труднощі своєчасної діагностики РА зумовлені неспецифічністю його ранніх ознак, непомітним початком із повільним прогресуванням артриту, а також нестійким ураженням суглобів на початку захворювання. Саме через ці причини пацієнти протягом тривалого часу не звертаються по допомогу до фахівців. Однак ретельний аналіз клінічної картини хвороби та раціональне використання можливостей сучасної лабораторно-інструментальної бази здебільшого дають змогу поставити правильний діагноз та своєчасно провести адекватне лікування [2].

Етіологія

РА – це хронічне прогресуюче системне захворювання сполучної тканини з ураженням суглобів (переважно дрібних) за типом ерозійно-деструктивного поліартриту з формуванням пухлиноподібної гіперплазії синовіальної оболонки – панусу, який інвазивно проростає та руйнує суглобовий хрящ і прилеглу кістку.

Причинні фактори РА остаточно не з'ясовані. Свого часу значну популярність отримала інфекційна теорія походження РА, проте дотепер немає переконливих даних на користь безпосередньої участі мікроорганізмів у розвитку цієї хвороби [2]. Активно вивчається роль герпесвірусів та вірусу Епштейна – Барр (EBV) (Середюк Н.М., 2006), що персистує в В-лімфоцитах, здатний викликати гуморальну відповідь і, можливо, є тригером імунокомплексного синдрому у хворих на РА (Balandrand N. et al., 2003). У розвитку захворювання важливу роль відіграє спадкова схильність. Усе більше прихильників отримує гіпотеза, згідно з якою розвиток РА стимулюється активацією В-лімфоцитів у генетично схильному до цієї хвороби організмі з гаплотипом класу II головного комплексу гістосумісності – HLA DR4, DW4, DW10 [2].

У розвитку РА певну роль відіграють статеві гормони, що виражається підвищенням захворюваності серед жінок, а також позитивним впливом вагітності на перебіг недуги та її загостренням після переривання вагітності чи у післяпологовому періоді при грудному вигодовуванні (гіперпролактинемія). Крім того, участь статевих гормонів у розвитку РА підтверджується впливом екзогенних естрогенів (пероральних контрацептивів), що проявляється у зниженні ймовірності виникнення даного захворювання на фоні їхнього прийому (Балабанова Р.М., Шекшина Е.В., 2007).

Патогенез

Дискусійним залишається питання патогенезу РА, яке досі недостатньо вивчене. Власне запалення синовіальної оболонки (синовіт) та деструкція хряща – це результат агресії з боку цитокінів та інших медіаторів запалення. Вважають, що у розвитку ревматоїдного синовіту беруть участь три механізми – неімунний, апоптозний та імуногенетичний (Середюк Н.М., 2006).

Найсуттєвіші аспекти патогенезу РА полягають у наступному. На появу невідомого антигену та переробку його макрофагами судини синовії реагують підвищенням проникності, внаслідок чого активовані Т-лімфоцити виходять за межі судинного русла. При цьому збільшується продукція речовин міжклітинної взаємодії – цитокінів. При РА переважає продукція цитокінів із прозапальною деструктивною дією – фактора некрозу пухлини α (ФНП-α), інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ-1, ІЛ-6, γ-інтерферону та ін. Продукція цитокінів забезпечує хемотаксис і накопичення в підсиновіальній тканині нових форменних елементів, що утворюють змішані Т-, В-клітинні лімфоцитарні інфільтрати. В-лімфоцити через трансформацію у плазматичні клітини забезпечують продукцію антитіл; при РА – це антитіла до власного агрегованого γ-глобуліну (ревматоїдні фактори [РФ]), що можуть поглинатися макрофагами. Процеси клітинної взаємодії та фагоцитозу в синовії, прилеглих структурах і синовіальній рідині супроводжуються руйнуванням клітин. Це призводить до викиду значної кількості біологічно активних речовин (цитокінів, простагландинів, металопротеїназ), посилюючи запалення і деструкцію суглобових тканин. Цитокінова стимуляція синовії, ендотеліальних клітин і фібробластів спричиняє проліферацію синовіальної тканини, розростання капілярної мережі та

колагенізацію. Порожнина суглоба зменшується, утворена грануляційна тканина (ревматоїдний панус) руйнує хрящ і вростає у субхондральну кістку, руйнуючи її, що рентгенологічно виявляється кістковими ерозіями. Отже, заміщення нормальних структур суглоба новоутвореною сполучнотканинною структурою призводить до деформації та порушення його функцій [2].

Клінічні прояви РА

Дане захворювання може дебютувати такими клінічними варіантами:

- поліартритом зі стійкими симетричними ураженнями суглобів, переважно дрібних суглобів кистей і стоп (у 52% хворих);
- моно- або олігоартритом із переважним ураженням великих суглобів – колінних, гомілковостопних, променевозап'ястних (у 20% пацієнтів);
- поліартритом за інфекційно-алергічним типом, що характеризується рецидивуючим, порівняно короткочасним і повністю оборотним ураженням суглобів (у 10% хворих);
- поліартритом із лихоманковим синдромом (тривале підвищення температури тіла до 38-39 ˚С), але без ознак запалення внутрішніх органів (вісцеритів) (у 10% пацієнтів);
- поліартритом із наявністю вісцеритів (у 8% хворих).

На початкових стадіях РА найчастіше уражаються проксимальні міжфалангові й п'ястнофалангові суглоби, рідше – колінні, променевозап'ястні та ін. Якщо РА починається з ураження ліктьових, плечових, колінних суглобів, то одночасно або через кілька тижнів до процесу долучаються й дрібні суглоби кистей і стоп. У деяких хворих артрити великих суглобів можуть переважати протягом кількох місяців і навіть років (моно-, олігоартрит), а потім із подальшими епізодами загострення до запального процесу приєднуються й інші суглоби, що є типовим для даного захворювання.

Одним із найпоширеніших проявів РА є відчуття ранішньої скутості. У деяких пацієнтів вона триває не більше 30-60 хв, в інших – зберігається протягом усього дня.

Больовий синдром при РА зазвичай наростає поступово, охоплюючи нові суглоби без послаблення больових відчуттів у місцях попереднього ураження. При цьому спостерігається посилення відчуття болю вранці й зменшення ввечері та в першій половині ночі. При вираженому загостренні процесу біль у суглобах турбує і в нічний час, посилюючись при активних рухах. Він може також виникати у стані спокою. Крім того, характерна стійка і згинальна контрактура дистального міжфалангового суглоба.

До суглобів, які найбільш часто вражаються при РА, належать:

- II і III п'ястнофалангові;
- проксимальні міжфалангові;
- променевозап'ястні та колінні;
- ліктьові й гомілковостопні.

Суглоби, які ніколи не вражаються при РА:

- дистальні міжфалангові;
- I п'ястнофаланговий суглоб (великого пальця кисті);
- проксимальний міжфаланговий суглоб мізинця [2].

Діагностика

Американською ревматологічною асоціацією були запропоновані діагностичні критерії РА (1987):

1. Ранкова скутість протягом 1 год.
2. Артрит ≥ 3 суглобових зон (набряк м'яких тканин і випіт, виявлені в ≥ 3 суглобових зонах: праві й ліві міжфалангові, п'ястнофалангові, ліктьові, колінні, гомілковостопні, плюснефалангові суглоби).
3. Артрит суглобів кисті (припухлість променевозап'ястних, п'ястнофалангових і проксимальних міжфалангових суглобів).
4. Симетричний артрит (одночасне залучення до патологічного процесу однакових суглобових зон по обидва боки тіла: білатеральне ураження проксимальних міжфалангових, п'ястнофалангових або плюснефалангових суглобів, можливо без абсолютної симетрії).
5. Діагностовані лікарем підшкірні ревматоїдні вузлики на виступаючих ділянках кісток, розгинальних поверхнях або біля суглобів.
6. Виявлення підвищеної концетрації РФ у сироватці крові будь-яким методом, при якому позитивний результат у контрольній групі становить < 5% пацієнтів.
7. Рентгенологічні зміни, типові для РА, на рентгенограмі кисті й зап'ястя в передньозадній проекції: ерозії, чіткий остеопороз кісток ураженого суглоба і безпосередньо прилеглих до нього кісток. Зміни, характерні для остеоартрозу, не враховуються.

Для встановлення діагнозу РА необхідна наявність будь-яких чотирьох із наведених критеріїв. Критерії 1-4 повинні спостерігатися протягом не менше шести тижнів. Чутливість критеріїв становить 91,2%, специфічність – 89,3% (Ганджа І.М. і співавт., 1996).

У визначенні активності РА й динаміки його перебігу провідну роль відіграють лабораторні показники. Основним серологічним маркером даного захворювання є наявність у сироватці і синовіальній рідині РФ, синтез якого відбувається насамперед у плазматичних клітинах синовіальної оболонки. Зважаючи на це, на початку захворювання (протягом кількох місяців, рідше – років), особливо при відносно доброякісних формах його перебігу, РФ може виявлятися лише в синовіальній рідині або у вільному вигляді (визначається за допомогою латекс-тесту і реакції Ваалера – Роузе) або у вигляді включень у цитоплазму нейтрофілів. Надалі РФ виявляють у 70-80% випадків РА.При цьому висота його титрів у сироватці крові, як правило, корелює зі ступенем активності, швидкістю прогресування, а також наявністю позасуглобових проявів захворювання. Діагностично значущі титри РФ у сироватці крові для реакції Ваалера – Роузе становлять 1:32 і більше, для латекс-тесту – понад 1:20. РФ можуть виявити і у здорових осіб (5% випадків), а також у 20-30% пацієнтів із дифузними захворюваннями сполучної тканини (системним червоним вовчаком, дерматоміозитом, вузликовим поліартеріїтом тощо) [2]. Тому останніми роками виділено ряд автоантитіл, які тісно корелюють із РА: антикератинові антитіла, антиперинуклеарний фактор, антитіла до РА-33-антигену, антицитрулініновані антитіла (Мурадянц А. та співавт., 2004). Антицитрулініновані антитіла виявлють за допомогою імуноферментного

аналізу, використовуючи в ролі антигену іммобілізований на твердій фазі циклічний цитрулінований пептид (Александрова Е.Н. і співавт., 2004). Чутливість антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП) становить 82%, специфічність – 90% (Александрова Е.Н. і співавт., 2004). Важливим є те, що аЦЦП виявляють у 34-69,4% пацієнтів із РА, серонегативних за РФ. Це є свідченням безсумнівної діагностичної цінності цього серологічного маркера, оскільки дає змогу запідозрити РА у сумнівних випадках або у серонегативних за РФ пацієнтів (Борткевич О.П., Білявська Ю.В., 2008).

Для РА типова помірна нормохромна анемія, вираженість якої залежить від ступеня активності захворювання. У більшості хворих на РА виявляється збільшення ШОЕ, причому зазвичай спостерігається паралелізм між ступенем клінічної активності хвороби та підвищенням цього показника. Здебільшого виявляється нормальна кількість лейкоцитів; лейкоцитоз – при суглобово-вісцеральних формах РА (у разі приєднання інфекції або лікування глюкокортикоїдами); лейкопенія – при синдромі Фелті, лікуванні імунодепресантами тощо.

У клінічній практиці широко використовуються неспецифічні біохімічні показники активності запального процесу:

- підвищення рівня α_2-глобулінів – ознака деструкції сполучної тканини та гострої фази процесу (норма 8-9%);
- гіпергамаглобулінемія свідчить про підвищення активності та тяжкість процесу (норма до 18%);
- підвищення рівня фібриногену в крові пропорційно активності та тяжкості процесу (норма 0,005 г/л);
- наявність С-реактивного білка (СРБ), характерного для гострої фази процесу, що відображає його динаміку.

Тест ревматоїдної розетки буває позитивним приблизно в 70% випадків РА, проте не має специфічності, а відтак, і самостійного значення. Антинуклеарні антитіла виявляють у 30%, вовчакові LE-клітини – в 5-10% випадків при тяжкому перебігу захворювання.

При дослідженні синовіальної рідини у хворих на РА виявляють підвищений вміст нейтрофілів, фагоцитів, пухкого муцинового згустка, низький рівень комплементу.

За допомогою біопсії синовіальної оболонки виявляють ранні ознаки запалення, що дає змогу виявити ознаки локальної патології, у той час як клінічна картина відображає лише загальну реакцію організму на РА.

Одним із найбільш надійних методів діагностики, оцінки ступеня тяжкості й динаміки розвитку патологічного процесу є рентгенологічний. Ранньою рентгенологічною ознакою ураження кистей і стоп є білясуглобовий (субхондральний) остеопороз. За наявності випоту суглобова щілина розширена, виникає нечіткість контурів суглобів. Ерозії (узури) суглобових поверхонь найчастіше виявляють на головках п'ясткових і плеснових кісток, особливо на голівці V плеснової кістки. Анкілози та підвивихи в суглобах є найпізнішими проявами РА, причому спочатку відбувається анкілозування кісток зап'ястка та передплесни.

За допомогою артросонографії (УЗД суглоба) на ранніх стадіях РА виявляють субклінічний синовіт, періартикулярний набряк, гроноподібне потовщання синовіальної оболонки до 4-6 мм (панус) із вираженою васкуляризацією. На пізніх стадіях захворювання під час УЗД суглобів знаходять прогресивне зменшення висоти суглобових хрящів (при цьому товщина панусу сягає 10-12 мм; вираженість васкуляризації варіює), узурацію субхондральної кістки, фіброзування та анкілози.

Серед інструментальних методів магнітно-резонансна томографія (МРТ) має найвищу чутливість щодо виявлення кісткових ерозій, остеонекрозів, оцінки стану хряща, сухожилків, м'язів, інших м'яких тканин, візуалізації кісткового мозку. Ці переваги є особливо важливими при діагностиці раннього РА. Проте сьогодні методики з проведення та оцінки результатів цього дослідження ще не стандартизовані, що становить значну проблему.

Під час термографічного дослідження суглобів у пацієнтів з РА виявляють термоасиметрію, нерівномірну плямисту гіпертермію, що охоплює періартикулярні тканини і суглоби залежно від вираженості проліферативно-ексудативних змін. При переважному ураженні дрібних суглобів кистей із наявністю виражених деформацій та анкілозів спостерігається симптом термоампутації [2].

Алгоритм діагностики РА представлений на схемі 1 (Яременко О.Б., 2006).

Лікування

За останні десятиріччя відбувся суттєвий прогрес у фармакотерапії ревматичних захворювань, зокрема РА. Так, у кінці 90-х років XX ст. спостерігалося широке упровадження у клінічну практику селективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)-2, а початок XXI ст. асоціюється з розробкою та початком клінічних досліджень біологічних агентів (Насонова В.А., 2008).

Мета лікування РА полягає в зменшенні болю та скутості, досягненні контролю над запаленням, збереженні здатності пацієнтки до виконання повсякденних функцій та до праці, попередженні руйнування суглобів. Своєчасне терапевтичне втручання, що відповідає тяжкості захворювання, здатне не лише зменшити симптоми, а й сповільнити прогресування РА. Ідеальною метою, до якої слід прагнути, є досягнення ремісії захворювання (Яременко О.Б., 2006).

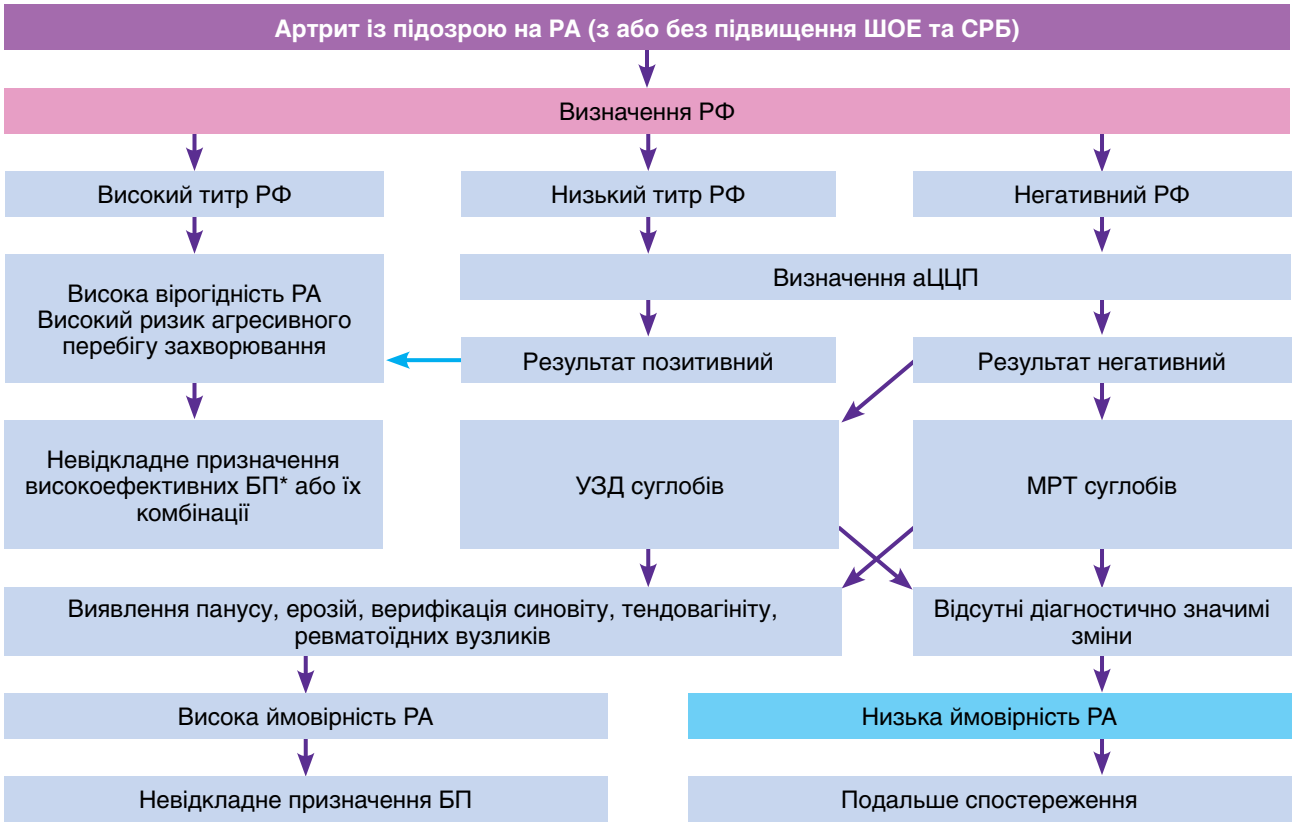
Американська колегія ревматологів (1987) розробила наступні критерії ефективності та очікувані результати лікування РА (Ганджа І.М. та співавт., 1996):

- ранкова скутість не перевищує 15 хв;
- відсутні слабкість, біль у суглобах у спокої, при пальпації або рухах;
- відсутня припухлість м'яких тканин навколо суглобів або суглобових піхв;
- ШОЕ (за Уестергреном) < 30 мм/год у жінок і < 20 мм/год у чоловіків.

Наявність ≥ 5 критеріїв свідчить про клінічну ремісію РА [1].

Для досягнення бажаного ефекту слід використовувати комплексний підхід. Він включає навчання пацієнтки, її

Схема 1. Алгоритм діагностики РА на ранніх стадіях



* БП – базисні препарати.

активну та регулярну співпрацю з лікарем-ревматологом, застосування різних груп лікарських засобів, локальної терапії, екстракорпоральних методів лікування, а за необхідності – хірургічної корекції суглобів, фізіотерапії, ЛФК, санаторно-курортного лікування, медичної та соціальної реабілітації. Загальний план ведення хворих на РА представлений на схемі 2 (Яременко О.Б., 2006).

Із самого початку захворювання пацієнтку необхідно поінформувати про особливості перебігу та лікування РА, обговорити з нею доцільність зміни стилю життя і можливо характеру професійної діяльності. Попередження неадекватних навантажень на запалені суглоби, використання різних адаптивних пристроїв, протезування та фізичні вправи полегшують симптоми захворювання, покращують функціональний стан опорно-рухового апарату і загальний стан здоров'я хворих. Достатній відпочинок зменшує характерну для активного РА слабкість, а тимчасовий спокій уражених суглобів послаблює симптоми запалення.

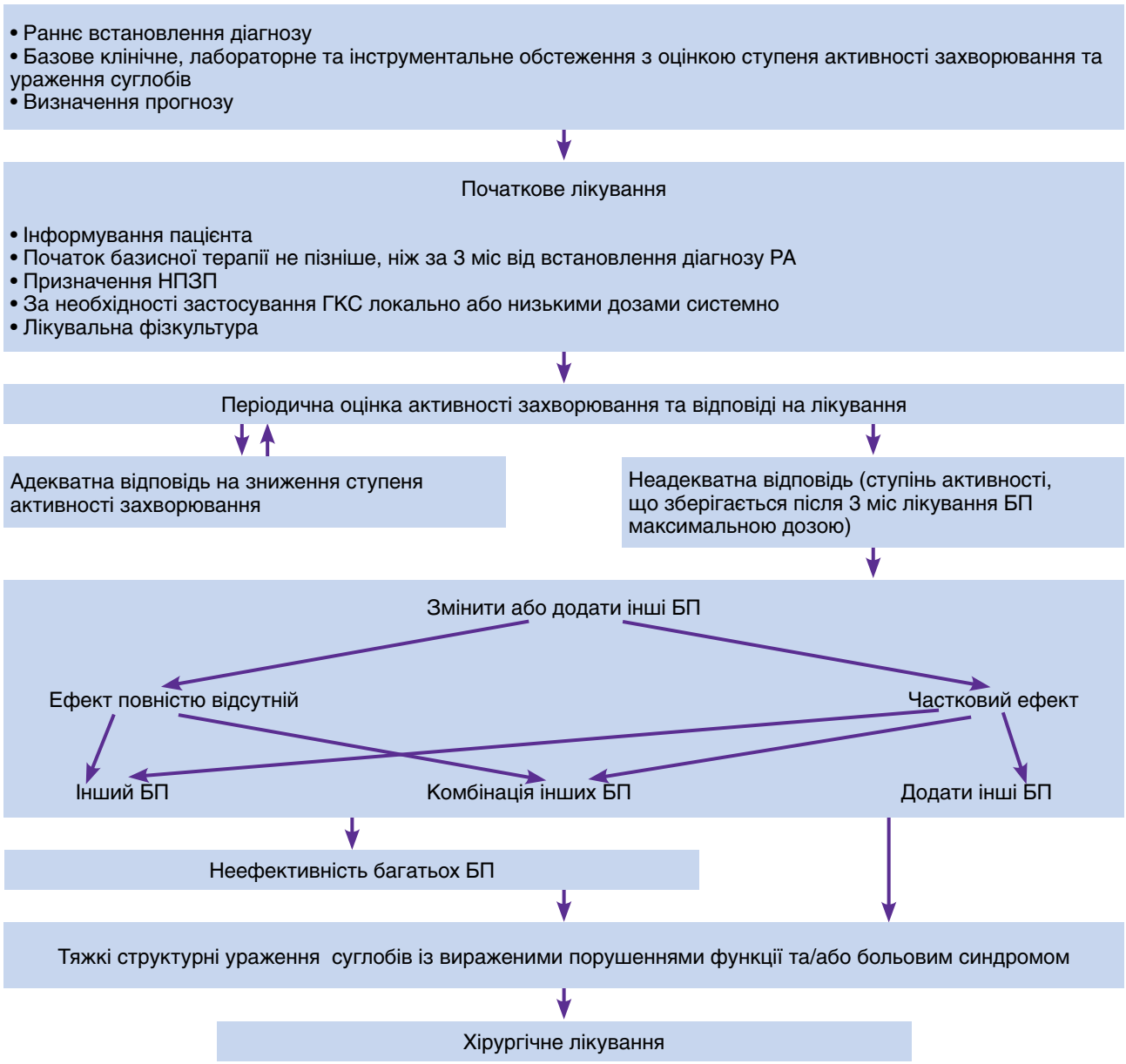
Основу лікування РА становить медикаментозна терапія, що базується на застосуванні БП, які модифікують перебіг захворювання, і біологічних агентів. Як патогенетичну та симптоматичну терапію призначають глюкокортикостероїди (ГКС) та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Вибір режиму лікування, в першу чергу базисної терапії, залежить від оцінки прогнозу РА. Несприятливими прогностичними факторами РА вважаються: початок захворювання в молодому віці, високі титри РФ, підвищення ШОЕ, припухлість більше 20 суглобів, позасуглобові прояви РА і наявність аЦЦП (Яременко О.Б., 2006).

Базисні препарати

Одним із найважливіших напрямків фармакотерапії РА є призначення БП – групи лікарських засобів, що сприяють розвитку повільного терапевтичного ефекту, пригнічуючи клінічні, біохімічні та імунологічні прояви патологічного процесу. Класичні БП належать до різних класів хімічних сполук і включають амінохінолінові препарати, препарати золота, D-пеніциламін, сульфаніламіди, цитостатичні імуносупресанти, а також біологічні агенти (Насонов Е.Л., 2007). При використанні цих лікарських засобів уповільнюються темпи деструкції/дегенерації суглобів, а також зберігаються ознаки ремісії протягом декількох місяців після відміни препарату у зв'язку з кумуляцією [3].

Найбільш важливою та принциповою вимогою до лікування РА є початок базисної терапії якомога раніше, відразу після встановлення діагнозу (бажано не пізніше ніж за 3 міс від початку захворювання). Ключовим моментом, від якого значною мірою залежить успіх усього подальшого лікування, є вибір першого БП. Науково обгрунтованих рекомендацій щодо прийняття цього рішення при ранньому РА не існує. Відповідно до рекомендацій Американської колегії ревматологів, до уваги береться головним чином активність захворювання. Якщо вона низька або помірна (відсутні структурні ураження суглобів, не виявляються РФ і аЦЦП), лікування можна починати з гідроксихлорохіну або сульфасалазину; якщо висока – перевага надається метотрексату, лефлуноміду або комбінації БП. У цілому пропонується вибирати стартовий БП, виходячи з найменшого

Схема 2. План ведення хворих на РА



латентного періоду від початку його прийому до розвитку клінічного ефекту (Яременко О.Б., 2006).

Так, на ранніх стадіях захворювання, особливо при суглобовій формі з повільно прогресуючим перебігом, а також профілактично у пацієнток із підозрою на РА використовують **амінохінолінові препарати**, доповнюючи їх НПЗП. Цю групу препаратів можна призначати при суглобово-вісцеральній формі РА, особливо в разі ревматоїдного ураження нирок, що є протипоказанням до призначення кризотерапії (препаратів золота).

З огляду на повільну імунодепресивну дію цих лікарських засобів їх застосовують протягом років (добова доза хлорохіну – 0,25 г, гідроксихлорохіну – 0,2-0,4 г) з перервами в 1-2 міс. Зазвичай ці препарати приймають одноразово, після вечері. При суглобово-вісцеральній формі РА, а також деяких ускладненнях (амілоїдоз) їхні дози потрібно підвищувати.

Препарати золота застосовують при суглобовій формі РА середньої тяжкості з накопиченням ексудату в суглобах без ознак місцевої деструкції. Лікування кризанолом починають із пробної дози – 0,5 мл 5% масляного розчину з інтервалом у 7 днів. При хорошій переносимості переходять на введення 1-2 мл 5% або 0,5-1 мл 10% розчину (17-34 мг золота) 1 раз на тиждень на початку лікування, а згодом – на 1 ін'єкцію в 2-3 тиж протягом 1-1,5 року до досягнення сумарної дози 0,8-1,2 г золота. У разі неефективності першого курсу лікування препаратами золота повторний курс, як правило, також малоефективний. Кращі результати зафіксовано при меншій тривалості захворювання.

Ауранофін застосовують у таблетках по 0,003 г, добова доза 0,006 г; тривалість лікування – від 6 міс до 1 року. Препарат ефективний при РА з помірною активністю за наявності системних проявів у вигляді міокардиту, дифузного інтерстиціального фіброзу легенів, лімфаденопатії, лихоманки, ревматоїдних вузликів.

Тривале застосування препаратів золота здатне загальмувати прогресування РА, а в окремих випадках сприяти відновленню кісткової структури, незважаючи на ерозійний процес у кістках.

У разі прогресування захворювання, неефективності амінохінолінових препаратів і протипоказань до кризотерапії для базисної терапії може бути використано **D-пеніциламін** середньою добовою дозою 0,3-0,45 г. Ефект здебільшого спостерігається через 8-12 тиж, за його відсутності протягом 4-5 міс препарат слід відмінити.

Сульфаніламіди (сульфасалазин і салазопіридазин) призначають по 2,0-3,0 г/доб у 4 прийоми протягом кількох місяців і навіть років при лікуванні РА з вісцеральними проявами, особливо при нефропатії, коли наявність білка в сечі є протипоказанням до лікування препаратами золота і D-пеніциламіном. Сульфопрепарати малотоксичні, їх застосування можливе навіть у період вагітності. Сульфасалазин і салазопіридазин призначають зростаючою дозою від 0,5 до 2,0 г/доб протягом кількох місяців або років. За відсутності ефекту протягом 2 міс дозу препаратів підвищують до 3 г/доб. Поступове її підвищення сприяє толерантності до препарату з боку ШКТ.

Цитостатичні імунодепресанти застосовують при системних і вісцеральних проявах РА (особливо множинних), торпідному перебігу процесу, псевдосептичному синдромі, а також за відсутності протипоказань до їхнього використання. Позитивний терапевтичний ефект цих препаратів зумовлений їхньою гальмуючою дією на імунні реакції внаслідок пригнічення активності імунокомпетентних клітин. Для лікування хворих на РА використовують дві групи цитостатиків:

- антиметаболіти, що блокують синтез нуклеїнових кислот (метотрексат, азатіоприн);
- алкілуючі препарати, які депонують нуклеопротеїди (циклофосфамід, хлорбутин).

Метотрексат призначають по 7,5-15 мг/тиж (2,5 мг тричі з перервою в 12 год). Для зниження побічних ефектів препарату використовують фолієву кислоту по 1-2 мг/доб через 24 год після застосування метотрексату до наступного його прийому.

Азатіоприн початковою добовою дозою 100-150 мг (підтримуюча доза 50 мг) приймають переважно при суглобових проявах РА.

Циклофосфамід застосовують при суглобово-вісцеральній формі РА, починаючи з добової дози 0,05 г; через місяць її підвищують до 0,1-0,15 г, а досягнувши лікувального ефекту (через 1,5-2 міс) переходять на підтримуючу (0,05-0,1 г/доб) дозу.

Хлорбутин використовують при тяжких, частіше при суглобово-вісцеральних, формах РА добовою дозою 0,01 г.

Для зменшення гостроти перебігу та прогресування захворювання призначають лефлуномід, починаючи зі 100 мг один раз на добу протягом 3 днів із переходом на підтримуючу дозу препарату – 20 мг один раз на добу. За умов поганої переносимості дозу знижують до 10 мг один раз на добу. Лікувальний ефект починає проявлятися через 4 тиж і може посилюватися протягом 4-6 міс від початку лікування. Терапію лефлуномідом можна поєднувати з постійним прийомом НПЗП і низьких доз ГКС [2].

При вираженій клінічній картині РА (поєднання високої активності, наявності структурних уражень суглобів та виявлення РФ і аЦЦП в крові) призначають **біологічні агенти** – лікарські засоби, виготовлені із застосуванням біотехнологій. Вони здійснюють спрямоване блокування ключових ланок запалення за допомогою антитіл або розчинних рецепторів цитокінів, а також інших біологічно активних речовин. Суттєвою відмінністю цієї групи препаратів від базисних є більш потужний та селективний пригнічувальний вплив на синтез різних протизапальних цитокінів (Насонов Е.Л., 2007; Коваленко В.М. та співавт., 2008).

Залежно від напрямку впливу того чи іншого препарату лікування біологічними агентами представлене наступними напрямками:

- В-клітинною терапією: ритуксимаб (анти-CD20), окрелізумаб (анти-CD20), епратузумаб (анти-CD22), белімумаб (анти-BAFF);
- Т-клітинною терапією: ефалізумаб (анти-CD11a), алефасепт (анти-CD-2), абатасепт (анти-CD80/86);
- антицитокіновою терапією: інфліксимаб (антагоніст ФНП-α [анти-ФНП-α]), етанерсепт (анти-ФНП-α), тоцилізумаб (анти-ІЛ-6р), анти-ІЛ-10, анти-ІЛ-17;
- комплементспрямованою терапією: екулізумаб (анти-С5а/С5b-9).

Основні зареєстровані у світі біологічні агенти для лікування РА такі: анти-ФНП-α (інфліксимаб, адалімумаб, етанерсепт), анти-CD20 (ритуксимаб), анти-ІЛ-1 (анакінра), костимуляція за участі CD80, CD86, CD28 – абатасепт [3].

Першим запровадженим у клінічну практику лікарським засобом, що являє собою моноклональні антитіла до ФНП-α, є інфліксимаб. Препарат застосовують шляхом тривалих (не менше 2 год) внутрішньовенних інфузій дозою 3 мг/кг; після першої інфузії інфліксимаб вводять на 2-му і 6-му тижні, а потім – один раз на 8 тиж.

Етанерцепт – рекомбінантний людський розчинний рецептор ФНП-α, що зв'язує та нейтралізує розчинний і клітиннозв'язаний ФНП-α. Препарат вводять підшкірно по 25 мг двічі на тиждень.

Інфліксимаб і етанерцепт можуть використовуватися як у монотерапії, так і в поєднанні з іншими БП. Перспективним є застосування моноклональних антитіл до В-лімфоцитів (ритуксимаб) [2].

Найчастіше терапія біологічними агентами супроводжується розвитком побічних явищ, таких як:

- підвищення ризику розвитку інфекцій (туберкульоз [ТВС], реактивація латентної ТВС-інфекції, опортуністичні інфекції [лістеріоз, гістоплазмоз]);
- розвиток інфузійних реакцій (переважно помірні, частіше при застосуванні анти-ФНП-α);
- підвищення ризику малігнизації (розвиток лімфоми, раку шкіри, меланоми, раку легенів у пацієнток-курців, а також за наявності обструктивної хвороби легенів);
- розвиток гематологічних порушень (панцитопенії, апластичної анемії);
- серцево-судинні порушення (погіршання симптоматики хронічної серцевої недостатності, прискорення розвитку атеросклеротичного ураження судин);
- пульмонологічні порушення (рідко інтерстиціальне захворювання легенів);

- розвиток гепатиту (за наявності супутнього вірусного гепатиту, погіршання його перебігу);
- автоімуноподібний синдром (індукований вовчаковий синдром);
- неврологічні порушення (демієлінізуючі синдроми, неврит зорового нерва, хвороба Паркінсона);
- псоріатичне ураження шкіри [3].

Глюкокортикостероїди

Кортикостероїди характеризуються вираженою протизапальною та імуносупресивною дією. Це дає змогу розглядати їх як засіб протизапальної та базисної терапії, що передбачає комплекс лікувальних заходів, спрямованих на основні патогенетичні ланки РА. Препарати цієї групи інгібують як цитокіни, так і індуцибельну (прозапальну) форму ЦОГ. У результаті цього вони чинять швидку, виражену протизапальну та знеболюючу дію, сприяють збереженню функціональної активності, а також сповільнюють структурне ураження суглобів. Інгібуюча дія ГКС на цитокіни приводить до пригнічення вироблення гострофазових реактантів, підвищення рівня гемоглобіну, нормалізації температури, зменшення загальної слабкості, підвищення апетиту (Яременко О.Б., 2006).

До показань для призначення кортикостероїдів хворим на РА слід віднести: високу активність патологічного процесу; неефективність НПЗП; суглобово-вісцеральну форму РА з гарячковим синдромом, нефритом, кардитом, серозитами; швидко прогресуючий перебіг захворювання з множинним ураженням суглобів.

Залежно від тяжкості захворювання застосовують два варіанти терапії ГКС:

- курсове призначення з початковою дозою (залежно від ступеня активності процесу) від 15 до 80 мг на добу і повільним її зниженням після досягнення клінічного ефекту;
- пульс-терапія (внутрішньовенне крапельне введення по 1 г преднізолону три дні поспіль).

При суглобовій формі РА з переважним ураженням великих суглобів доцільним є внутрішньосуглобове введення кортикостероїдів [2].

Відповідно до прийнятої на даний час стратегії лікування РА, ГКС використовують, головним чином, як «міст-терапію», призначаючи їх при високій активності захворювання на кілька місяців до настання ефекту від БП з подальшим поступовим зниженням дози аж до її відміни. У цей період їх можна застосовувати внутрішньосуглобово, внутрішньом'язово або *per os* (в останньому випадку – залежно від вихідної активності захворювання дозою 2,5-15 мг на день в перерахунку на преднізолон). Відносно безпечною в плані розвитку побічних ефектів вважається добова доза преднізолону ≤ 7,5 мг – традиційно прийнятий фізіологічний поріг. При вираженій запальній активності ревматоїдного процесу іноді доводиться розділяти добову дозу кортикостероїдів на два прийоми через їхню відносно нетривалу симптоматичну дію. Однак такий режим рекомендується застосовувати протягом короткого періоду часу з метою уникнення формування залежності від препарату, пролонгування терапії та підвищення ризику розвитку побічних ефектів. Хворим на ревматоїдний васкуліт рекомендується призначати преднізолон початковою дозою 40-60 мг/доб.

ГКС не повинні застосовуватися як єдиний компонент лікування РА, хоча для певної частини хворих (зазвичай це люди похилого віку) з неефективністю чи непереносимістю всіх БП це може стати неминучим (Яременко О.Б., 2006).

Серед кортикостероїдних препаратів при лікуванні РА використовуються гідрокортизон/кортизол (у флаконах по 0,075 і 0,15 г); преднізон (табл. по 0,005 г); преднізолон (табл. по 0,005 г, в ампулах по 30 мг); метилпреднізолон (табл. по 0,004 г, в ампулах по 0,04 і 0,25 г); тріамцинолон (табл. по 0,004 г і 0,001 г); дексаметазон (табл. по 0,0005 г, у ампулах 4 мг в 1 мл); бетаметазон (табл. по 0,0005 г); дипроспан в ін'єкціях по 1 мл (ампула містить 2 мг β-метазону динатрію фосфату і 5 мг β-метазону дипропіонату). Застосовувати кортикостероїди необхідно одночасно із солями калію, антигіпертензивними та сечогінними засобами. Обмеженнями для призначення кортикостероїдів є виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у фазі загострення, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба з тяжким перебігом, недостатність кровообігу IIБ-III ступеня, активний ТВС, виражений остеопороз, психоз.

Хворим на РА з метою імуномодуляції рекомендовано застосування інтерферонів, що стимулюють фагоцитоз, підвищують активність нативних клітин-кілерів, пригнічують проліферацію лімфоцитів. Реаферон призначають за такою схемою: 1 млн МО через добу протягом 1 міс, а потім по 1-2 млн МО на тиждень протягом 3-6 міс.

Новим напрямом у лікуванні хворих на РА є застосування методу системної ензимотерапії, що грунтується на кооперативній комплексній терапевтичній дії цілеспрямовано створених сумішей гідролітичних ферментів рослинного та тваринного походження. Ферментні суміші, що складаються переважно з протеаз, характеризуються протизапальною, протинабряковою та імуномодулюючою дією, що особливо важливо на перших стадіях захворювання для запобігання фіброзним змінам у суглобі.

Основним показанням до застосування еферентних методів імунокоригуючої дії (гемосорбція, плазмаферез, лімфоцитоферез), що мають виражений вплив на імунозапальні реакції при РА, є неефективність попереднього медикаментозного лікування РА, у тому числі й базисної терапії [2].

НПЗП

Провідною групою, яка широко застосовується для симптоматичного лікування РА, є НПЗП – лікарські засоби різної хімічної структури з протизапальною, анальгезуючою, жарознижувальною та антитромбоцитарною дією. При цьому вони не мають наркогенного потенціалу і здійснюють вплив на весь спектр основних клінічних симптомів, характерних для ревматичних захворювань.

Знеболювальний ефект ненаркотичних анальгетиків розвивається зазвичай через 0,5-2 год після їх прийому і проявляється переважно при помірному больовому синдромі. Засоби цієї групи практично неефективні при відчуттях болю, зумовленого тяжкою травмою, порожнинними оперативними втручаннями та ін.

Анальгезуючий ефект НПЗП є перш за все наслідком їх протизапальної дії, тобто пов'язаний, з одного боку, зі зменшенням утворення медіаторів запалення, які проявляють властивості алгогенних речовин (кінінів, простагландинів, цитокінів, нейропептидів та ін.), а з іншого – зі зменшенням набряку тканин у вогнищі запалення та послабленням механічного стиснення ноцицепторів у ньому.

Ключовим моментом у протизапальній дії НПЗП є інгібування ними ЦОГ – ферменту, що регулює біотрансформацію арахідонової кислоти в простагландини, простациклін і тромбоксан. Ідентифіковано дві основні ізоформи ЦОГ – ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Ці ізоферменти відіграють різну (хоча й перехресну) роль у регуляції багатьох фізіологічних, адаптаційних і патофізіологічних процесів, що відбуваються в організмі людини [4].

У тканинах організму міститься ЦОГ-1 – фермент, який регулює синтез простагландинів, що захищають від ушкодження слизову оболонку травного тракту та нирок. Саме інгібіцією цієї ізоформи пояснюють характерні побічні реакції з боку ШКТ, що спостерігаються при терапії НПЗП. У нормі концентрація ЦОГ-2 в тканинах дуже низька; різке підвищення активності цієї ізоформи ферменту виявляють у вогнищі запалення. При цьому ЦОГ-2 відіграє важливу роль у синтезі простагландинів із прозапальною активністю. На сьогоднішній день також відомо, що ЦОГ-2 – це «структурний» фермент у тканинах мозку, нирок, кісток та ін. (Насонов Е.Л., 2001; Дроздов В.Н., 2005). Як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2 каталізують синтез простагландинів із арахідонової кислоти, які беруть участь в роботі ЦНС, імунної, серцево-судинної, травної, репродуктивної та інших систем організму.

Тому в залежності від селективності відносно різних форм ЦОГ була прийнята наступна класифікація НПЗП (Frolish J., 1997):

- неселективні інгібітори ЦОГ (диклофенак, ібупрофен та ін.);
- селективні інгібітори ЦОГ-1 (низькі дози ацетилсаліцилової кислоти);
- переважно селективні інгібітори ЦОГ-2 (німесулід, мелоксикам та ін.);
- високоселективні (специфічні) інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб та ін.).

В ієрархії класичних НПЗП за протизапальним і знеболюючим ефектом лідером, безумовно, є диклофенак натрію – золотий стандарт при лікуванні ревматичних захворювань, зокрема РА [5].

Метою симптоматичної терапії пацієнток із ревматичними захворюваннями є покращання якості їх життя внаслідок усунення болю і підтримки рухової активності. Препарат повинен забезпечувати досягнення максимально швидкого ефекту і бути представленим у різних лікарських формах (таблетки, капсули, розчин для ін'єкцій, супозиторії). При такій хронічній патології, як РА, доцільне тривале застосування лікарських засобів. Це зумовлює необхідність сприятливого профілю безпеки препарату з урахуванням супутньої патології пацієнтки. Усім перерахованим вище вимогам відповідає препарат Наклофен (діюча речовина – диклофенак натрію).

Наклофен – це НПЗП із вираженим протизапальним, анальгетичним та жарознижувальним ефектом. Механізм дії пов'язаний з інгібуванням ЦОГ і порушенням внаслідок цього синтезу простагландинів. Блокуючи синтез простагландинів, Наклофен усуває або значною мірою знижує ступінь вираженості симптомів запалення. Диклофенак знижує індуковану простагландинами підвищену чутливість нервових закінчень до механічних подразників і біологічно активних речовин, які утворюються у вогнищі запалення. Препарат сприяє зниженню температури тіла, запобігаючи дії простагландинів на гіпоталамічну ділянку – центр терморегуляції; знижує концентрацію простагландинів у менструальній крові та інтенсивність болю при первинній дисменореї. Під час лікування диклофенаком знижується концентрація простагландинів у сечі, слизовій оболонці шлунка та синовіальній рідині. При лікуванні РА препарат інтенсивно проникає в порожнину суглобів, зменшує біль у спокої і при русі, сприяє збільшенню обсягу рухів в уражених суглобах, зменшує ранкову скутість та набряклість суглобів.

Наклофен випускається у вигляді кишечнорозчинних таблеток (диклофенак натрію 50 мг), розчину для ін'єкцій (диклофенак натрію 75 мг), супозиторіїв (диклофенак натрію 50 мг), капсул (Наклофен Дуо містить 75 мг диклофенаку натрію), таблеток пролонгованої дії (Наклофен Ретард містить 100 мг диклофенаку натрію).

З клінічної точки зору безумовною перевагою диклофенаку є наявність декількох лікарських форм (таблетки, капсули, супозиторії, розчин для внутрішньом'язового введення), що дає можливість проводити індивідуальний підбір терапії.

На жаль, існування різних фармацевтичних форм диклофенаку не виключає можливості виникнення проявів системних побічних реакцій. Здатність НПЗП блокувати синтез захисних простагландинів у слизовій оболонці шлунка іноді зумовлює розвиток виразок, ерозій та шлунково-кишкових кровотеч (Вікторов О.П., 2009). Доведено (Белоусов Ю.Б. та співавт., 2004), що 50% усіх гострих шлунково-кишкових кровотеч спричинені прийомом НПЗП, 84% з них – використанням безрецептурних форм. З іншого боку, необхідність підвищення безпеки лікування, а також актуальність зручності терапії для пацієнтів стимулюють створення нових форм лікарських засобів, використання яких сприяє активному, звичному способу життя.

Перевагами нових сучасних фармацевтичних форм, в т.ч. диклофенаку, є зручність прийому, можливість застосування лікарської форми без участі медичного персоналу, швидкість настання аналгетичного ефекту та тривала протизапальна дія. Одним із таких інноваційних препаратів є Наклофен Дуо компанії КРКА – диклофенак у формі капсул, що містять 25 мг гранул рапідної (швидкодіючої) і 50 мг гранул пролонгованої форми препарату. Оригінальна за технологією виготовлення лікарська форма „дуо" забезпечує захист ШКТ, швидкий аналгетичний ефект і тривалу знеболювальну та протизапальну дію цього лікарського засобу (Вікторов О.П., 2009).

Завдяки невеликому розміру гранул, вони проходять через пілоричний сфінктер набагато швидше, ніж

наклофен® дуо
диклофенак
Капсулы

наклофен®
диклофенак
Раствор для инъекций
Таблетки
Таблетки пролонгированного действия
Суппозитории
Гель

Уникальная форма эффективного нестероидного противовоспалительного средства.

Состав: **Наклофен дуо**: 1 капсула содержит 75 мг диклофенака (25 мг в гранулах с кислотоустойчивой оболочкой, 50 мг в гранулах пролонгированного высвобождения). **Наклофен**: 3 мл раствора для инъекций (1 ампула) содержит 75 мг диклофенака натрия. 1 кишечно-растворимая таблетка пролонгированного действия содержит 50 мг диклофенака натрия. 1 таблетка пролонгированного действия содержит 100 мг диклофенака натрия. 1 суппозиторий содержит 50 мг диклофенака натрия. 1 г геля содержит 11,6 мг диэтиламониевой соли диклофенака (эквивалентных 10 мг соли диклофенака натрия). **Показания:** заболевания, лечение которых требует противовоспалительного и/ или обезболивающего действия: воспалительные, дегенеративные, внесуставные и метаболические ревматические заболевания и другие болевые состояния. **Противопоказания:** Пептическая язва. Повышенная чувствительность к диклофенаку. Применение противопоказано пациентам, у которых предыдущий прием салицилатов или других нестероидных противовоспалительных средств вызвал ухудшение течения бронхиальной астмы, крапивницу или острый ринит. Детский возраст до 14 лет. **Меры предосторожности:** пациенты с тяжелым нарушением функции печени или почек требуют более частого контроля и коррекции дозы. **Беременность и кормление грудью:** применять только в случае, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода. В последнем триместре беременности и во время кормления грудью прием диклофенака не рекомендуется. **Нежелательные эффекты:** Возможны нежелательные эффекты со стороны ЖКТ. Очень редко возможны пептическая язва или кровотечение в ЖКТ. Другие нежелательные эффекты могут наблюдаться в виде исключения. **Передозировка:** Специфического антидота нет. Лечение проводится симптоматическое. **Упаковка и лекарственные формы:** **Наклофен дуо**: 20 капсул по 75 мг. **Наклофен**: 5 ампул по 75 мг/3 мл, 20 таблеток по 50 мг, 20 таблеток пролонгированного действия по 100 мг, 10 суппозиториев по 50 мг; только по рецепту врача. 60 г геля; отпускается без рецепта.
За более детальной информацией обращайтесь в представительство.

Представительство в Украине, ул. Старонаводницкая 13, секция В–Г, 3 Этаж, 01015 Киев, а/я 42, Тел. (044) 569 28 38, Факс (044) 569 28 48, E-mail: ukraine@krka.biz

KRKA

Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели– созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

звичайні таблетки. Особливість Наклофену Дуо полягає в тому, що його активна речовина розміщена в значній кількості гранул, забезпечуючи його рівномірний розподіл по всьому травному тракту. Це дає змогу уникнути високих локальних концентрацій активної речовини в шлунку, і далі – по ходу травного каналу і таким чином досягти кращої переносимості препарату. Отже, переваги препарату Наклофен Дуо можна коротко охарактеризувати так: швидкий ефект, тривала дія.

На початку лікування призначають по 1 капсулі 1-2 рази на добу. При вираженій симптоматиці, особливо в ранкові години, добову дозу (2 капсули) можна приймати за один прийом або через короткий проміжок часу. Підтримуюча доза – 1 капсула на добу.

Можна поєднувати застосування Наклофену Дуо із Наклофеном у таблетках або супозиторіях (по 50 мг диклофенаку відповідно).

Пацієнткам із РА, які погано переносять пероральне застосування препарату, можна призначати його у формі супозиторіїв; початкова доза становить 100-150 мг/доб зазвичай по 1 ректальному супозиторію 2-3 рази/доб. Звичайна підтримуюча доза – 1 супозиторій 50 мг 2 рази на добу. Супозиторії не показані для застосування у дітей.

Дозу Наклофену (розчин для ін'єкцій) слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної дози, і застосовувати протягом найкоротшого терміну. Препарат не рекомендовано вводити більше двох днів. У разі необхідності лікування можна продовжити пероральним прийомом препарату. Внутрішньом'язово Наклофен вводять у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза звичайною дозою, що становить 75 мг/доб (1 ампула). У тяжких випадках (наприклад коліки) добову дозу можна підвищити до 2 ін'єкцій по 75 мг з інтервалом в декілька годин (по 1 ін'єкції у кожну сідницю).

Протипоказаннями до застосування препарату Наклофен є підвищена чутливість до диклофенаку або його компонентів, саліцилатів або інших НПЗП, яка проявляється у вигляді бронхіальної астми, кропив'янки, риніту; пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки в активній формі, шлунково-кишкова кровотеча; вік до 14 років. Можливі побічні ефекти з боку ШКТ (нудота, біль у животі, діарея, закріп, диспепсія, метеоризм), проте відміняти терапію Наклофеном немає необхідності. При призначенні НПЗП особам із виразковою хворобою в анамнезі бажано додати до терапії препарати інгібітори протонної помпи.

Для лікування РА використовується також локальна терапія: внутрішньосуглобове введення препаратів (тріамцинолон по 10-40 мг один раз на тиждень, депомедрол 20-80 мг один раз на тиждень, гідрокортизон 100-125 мг один раз на тиждень), локальна екстрасуглобова терапія (черезшкірна електроанальгезія, фізіотерапія, голкорефлексотерапія, лазерна терапія тощо), синовектомія лікарськими препаратами.

Диметилсульфоксид (димексид) використовують як у вигляді нашкірних аплікацій (20-50% розчин), так і внутрішньосуглобових ін'єкцій (2-5 мл 20% розчину) в комбінації з гідрокортизоном (12,5-25 мг). Препарат здатний проводити через непошкоджену шкіру інші лікарські засоби.

Внутрішньосуглобово можуть вводитися такі препарати:

- інгібітори протеолітичних ферментів – апротинін 20 тис. Од або трасилол 40 тис. Од (гальмують вихід та інгібують дію лізосомальних протеолітичних ферментів, що приводить до зменшення проявів синовіту);
- препарати базисної терапії – циклофосфамід 100-200 мг залежно від величини суглоба курсом 3-5 ін'єкцій із тижневими інтервалами; кризанол 50 мг один раз на тиждень.

Медикаментозна синовектомія – це неоперативна деструкція запаленої оболонки шляхом одноразового введення в порожнину суглоба клінічно активної або радіоактивної речовини, здатної руйнувати синовіальну тканину. Цей метод лікування застосовується при хронічних синовітах великих суглобів (здебільшого колінних), що не піддаються звичайній терапії. Як правило, при цьому використовують препарати осмієвої кислоти.

За наявності вираженого ексудативного компонента запалення хворим рекомендують ультрафіолетове опромінення на ділянку уражених суглобів еритемними дозами, що має протизапальну, знеболювальну та десенсибілізуючу дію.

У випадках розвитку РА з переважно суглобовою формою і проліферативними змінами в суглобах ефективною є ультразвукова терапія з дією на уражені суглоби і відповідні їм паравертебральні рефлексогенні зони (шийно-грудний і попереково-крижовий відділи хребта). Пацієнткам із мінімальною активністю запального процесу за наявності проліферативних явищ у суглобах із м'язовими контрактурами показано лікування синусоїдальними модульованими струмами, які знімають м'язовий спазм, мають знеболювальну дію, поліпшують кровообіг і трофічні процеси в м'язах і тканинах суглобів. Електрофорез лікарських препаратів, що характеризуються протизапальною і знеболювальною дією, проводять через 7-10 днів від початку активної медикаментозної терапії. При поєднанні РА з артеріальною гіпертензією можна використовувати поле УВЧ.

У випадках прогресуючого моно- і олігоартриту (переважно при суглобовій формі РА) може бути застосована хірургічна корекція патологічних змін у суглобах. Показання до хірургічного лікування залежать від характеру прогресування захворювання та його ускладнень. Наприклад, прямим показанням до оперативного втручання є розрив сухожиль і стиснення серединного нерва. Основним видом хірургічного лікування РА є протезування колінних і кульшових суглобів, а в терапії уражень дрібних суглобів кистей, стоп, променевозап'ястних суглобів частіше застосовують синовектомію, артродез і артропластику [2].

Підсумовуючи все зазначене вище, можна із впевненістю сказати, що сучасний лікар-ревматолог має достатній арсенал лікарських засобів, які при правильному призначенні здатні істотно зменшити біль, покращити функціональну активність суглобів, стан пацієнток із РА і якість їхнього життя в цілому.

***

Список літератури знаходиться в редакції
Підготувала Марина Малєй

Ранняя диагностика спасает жизнь

Профилактическая оздоровительная программа по ранней диагностике рака молочной железы «Обследуй себя и оставайся здоровой», проводимая компанией «Бионорика АГ» вот уже второй год, пользуется в Украине большой популярностью. Для подведения основных итогов работы, а также обсуждения дальнейших шагов в рамках данных мероприятий 5 октября в Киеве состоялась пресс-конференция с участием председателя правления компании «Бионорика АГ», профессора Михаэля Поппа и Натальи Кличко, которая поддержала социальную инициативу компании и выступает послом по вопросам женского и детского здоровья в Украине.

По данным Центра медицинской статистики Министерства здравоохранения Украины, смертность от рака молочной железы в нашей стране продолжает повышаться. Так, в 2007 г. этот показатель составил 49,3% из 15 319 случаев заболевания, в 2008 – 49,8% из 15 350, в 2009 – 50,39% из 15 274. На сегодняшний день рак молочной железы является ведущим онкологическим заболеванием среди пациенток в возрасте от 30 до 45 лет (26,8%) (Национальный институт рака Украины, 2009). Эксперты ВОЗ отмечают, что болезнь охватывает все большее число женщин моложе 45 лет, 30% которых умирают от этой онкологической патологии. Среди причин недуга можно выделить стресс, нарушение биологических ритмов (например вследствие работы в ночную смену), уменьшение числа беременностей, сокращение времени грудного вскармливания, Чернобыльскую катастрофу и др. Почти ежечасно в Украине от рака молочной железы умирает одна женщина. Как показывает клинический опыт, большинство из них можно было бы спасти, если бы злокачественное образование удалось распознать на ранних стадиях. Согласно Национальным статистическим данным Украины, 30-40% женщин страдают мастопатией, что повышает у них риск возникновения рака молочной железы в 3-5 раз, а при определенных формах локализации доброкачественных образований – в 5-30 раз.

С октября 2009 по май 2010 г. фирма «Бионорика АГ» во второй раз инициировала в Украине общенациональную социальную кампанию по профилактике рака молочной железы. В 56 городах страны около 15 тыс. женщин приняли участие в 256 семинарах, в ходе которых они получили информацию о методах ранней диагностики заболевания от ведущих гинекологов и маммологов страны. Им всем была предоставлена возможность непосредственно во время семинара пройти бесплатное обследование. В результате было выявлено, что из 1211 женщин, прошедших обследование на предмет наличия новообразований в молочной железе, более трети (38,2%) получили от врачей настоятельную рекомендацию немедленно пройти подробное маммографическое обследование. При этом было установлено, что большинство участниц акции старше 45 лет никогда не посещали маммолога. Вместе с тем практически никто из них не знал, какие методики ранней диагностики можно применять самостоятельно. В целом в рамках двух аналогичных общенациональных программ, организованных фирмой «Бионорика АГ»,

40 тыс. женщин уже получили информацию о методах ранней диагностики рака молочной железы от ведущих специалистов и прошли соответствующее обучение.

По словам Михаэля Поппа, вторая волна этой акции охватила еще большее количество участниц, нежели первая. Цель программы, как и прежде, состояла в том, чтобы убедить украинских женщин уделять достаточное внимание собственному здоровью – регулярно осуществлять визиты к врачу, а также проходить профилактическое обследование молочной железы. В случае своевременной постановки диагноза данное заболевание поддается лечению.

Также Михаэль Попп отметил, что проведение научных исследований и разработка новых лекарственных средств позволили компании «Бионорика АГ» занять достойное место на фармацевтическом рынке и укрепить свои позиции в качестве одного из лидеров по производству фитопрепаратов. Последние созданы на основе доказательной медицины, обладают высокой эффективностью и в отличие от химико-синтетических лекарственных средств практически не вызывают побочных эффектов. Например, Мастодинон – комплексный препарат растительного происхождения, используемый для лечения мастопатии (фактора риска рака молочной железы), мастодинии и предменструального синдрома, имеет доказанную эффективность и безопасность, хорошую переносимость, не содержит синтетических гормонов. Большое значение компания «Бионорика АГ» придает клиническим и фармакологическим испытаниям своих препаратов. Докладчик также проинформировал слушателей о намерении совместного проведения с украинскими специалистами исследований и программ скрининга, соответствующих международным стандартам, для поиска новых подходов к применению лекарственных растений в ряде важных областей медицины, в частности урологии и гинекологии.

Подводя итог сказанному выше, следует обратить внимание врачей на целесообразность проведения санитарно-просветительской работы среди пациенток с целью информирования их о технике самообследования, необходимости регулярных визитов к специалисту для профилактики и ранней диагностики рака молочной железы. Следует помнить, что визит к врачу, непосредственное общение с ним, консультация мотивируют пациенток пройти профилактические обследования и уменьшить их страх в случае установления данного диагноза. Для тысяч женщин Украины реализация общенациональных социальных программ фирмы «Бионорика АГ» является первым шагом к тому, чтобы они более серьезно и более ответственно подходили к проблеме собственного здоровья.

***

Особенности восприятия боли у женщин

И.И. Лесной, к.м.н.; Л.В. Климчук
Отдел анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака
И.Н. Лесная, психолог

Боль – одна из наиболее частых жалоб пациентов в клинической практике, поскольку является симптомом различных заболеваний. Она может приводить к определенным осложнениям, связанным как с ней самой, так и с ее лечением. Именно поэтому своевременные диагностика и лечение болевого синдрома считаются важной терапевтической задачей. Притом боль является наиболее частой причиной снижения качества жизни пациентов при различных патологиях и может быть как основным, так и единственным симптомом заболевания.

По данным ВОЗ, масштаб распространения болевого синдрома в экономически развитых странах мира вполне сопоставим с пандемией. Эпидемиологические исследования последних лет, проводимые в США, Англии, Франции, Норвегии, Дании, Финляндии, Швеции, Испании, России и других странах, свидетельствуют о том, что от боли страдает от 7 до 64% населения, при этом от хронической боли – от 8 до 45% .

Способность переживать боль является важнейшим защитным механизмом, который обеспечивает выживание, обучение и адаптацию живых организмов к изменяющимся условиям внешней среды. Боль не только подает сигнал о тканевом повреждении, но также вызывает рефлекторные и поведенческие реакции, предупреждающие развитие повреждающего воздействия. В более широком смысле боль является сторожем, который ограждает нас от вредных воздействий и предупреждает о нарушениях, возникающих внутри самого организма.

Ключевая роль в восприятии боли принадлежит структурам головного мозга, которые представляют собой сложную систему, анализирующую и модифицирующую болевые импульсы. На особенности восприятия и переносимости боли оказывают влияние этнические особенности, демографические факторы, возраст, пол пациента.

При изучении вопросов, связанных с болевыми синдромами, важно разграничить понятия острой и хронической боли. Так, острая боль служит симптомом какого-либо повреждения. Хроническая боль, напротив, является не симптомом, а собственно болезнью, при которой решающее значение имеет не столько морфологическое повреждение тканей, сколько дефект ее восприятия или другая дисфункция психических процессов. По данным Международной ассоциации по изучению боли, хронической принято считать боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления и длится не менее 3 мес. В настоящее время хроническую боль рассматривают как самостоятельное заболевание, в основе которого лежат патологический процесс в соматической сфере и первичная или вторичная дисфункция периферической и центральной нервной систем. Неотъемлемым признаком хронической боли является формирование эмоционально-личностных расстройств. Она может быть вызвана только дисфункцией в психической сфере, т.е. относиться к идиопатической или психогенной боли. Психогенная хроническая боль наиболее распространена и наиболее сложна для диагностики и лечения. Для пациентов, страдающих хронической болью, характерно чувство страха во время острого болевого приступа, которое сменяется подавленностью и ипохондрией, сосредоточенностью исключительно на своих ощущениях и функционировании собственного организма. Нарушается нормальный ритм сна, больные иногда полностью теряют интерес к социальной активности. Боль становится доминирующим переживанием в их жизни.

Природа разделила людей в зависимости от особенностей восприятия болевого синдрома. Мужчины и женщины воспринимают и переносят боль поразному. Из хирургической практики известно, что лица женского пола независимо от возраста в первые дни послеоперационного периода чаще жалуются на боль, чем мальчики и мужчины. При проведении стоматологических процедур также отмечено, что женщины испытывают более интенсивные болевые ощущения, чем мужчины. При воздействии одинаковых по интенсивности болевых раздражителей у женщин больше выражен объективный показатель боли (расширение зрачка).

В настоящее время изучение возрастных и половых различий в восприятии боли является одним из новых подходов к проблеме терапии боли. При проведении общественных опросов были выявлены значительные различия в восприятии боли в зависимости от пола. Женщины по сравнению с мужчинами более подвержены головной боли. Они чаще жалуются на боль в суставах, в области живота, на фибромиалгию, височно-челюстную боль и боль в нижней области спины. По сравнению с мужчинами у лиц женского пола чаще отмечается разнообразная временная и рецидивирующая, сильная и продолжительная боль. Сегодня проводятся исследования по изучению половых различий активации мозга при болевой стимуляции различными веществами.

В формировании болевого синдрома, его проявлении и особенности восприятия важную роль играют не только гендерные различия, но и изменения, происходящие с индивидом на протяжении жизненного цикла (т.е. его социальный статус). Изменения социальной роли в связи со вступлением в брак, разводом, появлением в семье детей, получением образования, профессиональной занятостью, выходом на пенсию, вдовством часто сопровождаются сдвигами в психологическом статусе. Все эти изменения на биологическом, психологическом и социальном уровнях определяют особенности психологического переживания боли представителями обоих полов.

Существуют половые различия и в сфере эмоционально-аффективного отношения к боли, и в оценке болевых ощущений независимо от формы болевого синдрома.

Анализ различий эмоционально-аффективного отношения к боли (исследование проводили на поликлинической базе Института рефлексотерапии Федерального научного клинико-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Росздрава) свидетельствует, что мужчины проявляют более выраженную аффективную реакцию при определении сильной боли, тогда как женщины демонстрируют умение сдержанного переживания этих ощущений. Однако оценка резко изменяется при боли высокой интенсивности (боль «очень сильная», «невыносимая»). Женщины характеризуют такую боль как изматывающую, изводящую, мучительную, вызывающую неопределенный страх и боязнь смерти. Мужчины, напротив, проявляют эмоциональную сдержанность при переживании этой боли и определяют ее как мешающую, раздражающую, надоевшую, мучающую.

В одном из исследований с участием 98 пациентов, страдающих хронической болью, была организована программа реабилитации, включающая физиотерапию, психологическую коррекцию и трудотерапию. Сразу же по завершении программы лица обоих полов продемонстрировали снижение интенсивности боли, однако три месяца спустя женщины сообщили о тех же самых болевых ощущениях, которые беспокоили их до начала курса восстановительных процедур. У мужчин же восприятие боли осталось на том же уровне, который отмечался сразу после курса реабилитации. Такие результаты прекрасно демонстрируют различные стратегии, которыми пользуются мужчины и женщины, чтобы справиться с болью. В то время как лица женского пола имеют склонность концентрироваться на эмоциональных аспектах восприятия боли, мужчины уделяют больше внимания самим физическим ощущениям, которые они испытывают. Иными словами, у лиц разного пола абсолютно различные подходы к боли. Если мужчина прежде всего думает о том, как от боли поскорее избавиться или как с ней жить дальше, то женщины «ныряют» в болевые ощущения с головой и не думают возвращаться.

Кроме различий в восприятии болевых ощущений, у мужчин и женщин существуют различия в когнитивных и поведенческих адаптационных механизмах, помогающих справиться с нею. Женщины используют более разнообразные способы адаптации к болевым ощущениям. Например, они могут применять (сознательно и бессознательно) тактику драматизации с целью получения социальной поддержки. Лица женского пола лучше умеют заранее подготовить себя к боли, тогда как мужчины начинают об этом думать, лишь когда уже испытывают боль. Кроме того, установлено, что анальгетики по-разному влияют на мужчин и женщин в зависимости от их физического и эмоционального состояния, а также от их отношения к болезни. Различия проявляются и в уровнях страха, связанного с «предсказанием» боли. Эти опасения и беспокойство дополнительно эмоционально окрашивают болевые ощущения женщин. Также важно учитывать неоднозначное влияние биологических, психологических и социальных факторов на разных этапах жизненного цикла у мужчин и женщин (периоды роста, развития, пубертатный период и старение). Кроме того, для женщин характерны гормональные изменения – менархе, беременность, деторождение, лактация, менопауза. При некоторых болевых состояниях у лиц женского пола описаны различия в восприятии боли в зависимости от периода жизни. Кроме того, у женщин различные формы боли изменяются в зависимости от фазы менструального цикла (Bradshaw et al., 2000). Прогестерон ассоциируется с аналгезией и анестезией, потому что некоторые болевые состояния (мигрень) проходят или ослабевают при беременности или в середине лютеиновой фазы менструального цикла, а другие типы боли ослабевают у животных во время лактации (когда уровень прогестерона повышен). Эстрогены могут усиливать заживление ран, но также могут вызывать аналгезию, поскольку некоторые болевые состояния усиливаются после менопаузы, когда уровень эстрогенов снижается (например суставная и вагинальная боль) (Ashcroft et al., 1997). Наиболее частой жалобой, с которой женщины обращаются к врачу, является боль внизу живота. Важно, что практически всякая подобная боль возникает в результате раздражения болевых рецепторов (ноцицепторов).

Medusa, Arnold Bocklin, 1878

Среди причин, вызывающих подобную ноцицептивную боль, можно отметить послеоперационные состояния, воспалительные процессы придатков, болезненные менструации (альгодисменорею), а также овуляторный синдром. Кроме того, не исключается воздействие психогенного фактора, особенно на фоне депрессии или проблем в сексуальной сфере. В психологических исследованиях было описано влияние эмоционального состояния на особенности восприятия боли. Невысокий уровень эмоционального напряжения, по мнению некоторых исследователей, способствует лучшей переносимости боли, тогда как высокий уровень эмоциональной лабильности (чаще всего именно у женщин) и депрессивное состояние не только могут усиливать болевые ощущения, но часто становятся причиной их возникновения.

Данные современных исследований свидетельствуют о неоднозначной связи между полом пациента и вероятностью возникновения боли. Для женщин более характерны множественные болевые синдромы (несколько видов боли), их распространенность определяется видом (или видами) боли и нередко зависит от возраста. Для боли в спине различия в распространенности у женщин и мужчин невелики, и данные о влиянии пола и возраста противоречивы. Распространенность таких синдромов, как боль в суставах, фибромиалгия, с возрастом несколько повышается у представителей обоих полов (особенно до 65 лет), при этом у женщин такие состояния встречаются намного чаще. Высокая распространенность этих болевых синдромов объясняется изменением восприятия боли с возрастом (повышением чувствительности к боли по мере старения организма). Важно знать, какие биологические, психологические и социальные изменения, непосредственно связанные с процессом старения, оказывают защитное влияние в отношении развития этих болевых синдромов. Особую роль в структуре многочисленных видов болевых синдромов играют мигрень и темпоромандибулярный синдром, более характерные именно для женщин. Их распространенность с возрастом представляет обратную U-образную зависимость с пиком в репродуктивные годы. Именно наличие этого пика дает возможность предположить возможную связь между возникновением болевых синдромов и факторами, имеющими место в молодые и зрелые годы и утрачивающими влияние в старости. Так, уже давно высказывалось предположение о роли гормональных факторов в развитии мигрени. В последние годы доказана роль гормонального статуса в формировании темпоромандибулярного синдрома. Тот факт, что большая часть болевых синдромов распространена именно среди лиц женского пола, указывает на возможное участие в их развитии генетически детерминированных гендерных особенностей. Среди них, например, – более высокая чувствительность к восприятию болевого стимула у женщин (они фиксируют стимулы, не воспринимаемые мужчинами), определенные когнитивные половые различия (порог восприятия болевого стимула у женщин ниже) и даже последствия разных подходов к воспитанию мальчиков и девочек («мальчики не плачут»). В силу того, что этот вопрос до сих пор мало изучен, необходимы дальнейшие исследования для оценки степени влияния биологических, психологических и социальных факторов на распространенность и течение болевых синдромов у мужчин и женщин.

Воздействие боли на человека имеет эмоциональные, физические, экономические и социальные последствия как для него самого, так и для его семьи и общества в целом.

Имеющиеся данные о половых различиях при восприятии боли доказывают, что для повышения эффективности противоболевой терапии и реализации тактики индивидуального подхода важно учитывать особенности восприятия боли у мужчин и женщин. Именно поэтому задача разработки дифференцированной оценки боли с учетом половых различий является актуальной психологической проблемой в клинике боли.

Литература

1. Аверкина Н.А., Филатова Е.Г. Психологические факторы при хронической болезни // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – № 12. – С. 21-27.

2. Адашинская Г.А, Мейзеров Е.Е. Многомерный вербально-цветовой болевой тест. – М.: Федеральный науч. клинико-эксперим. центр традиц. методов диагностики и лечения МЗ РФ. – 2004. – 47 с.

3. Адашинская Г.А. Цветовой выбор как метод оценки боли у пациентов с различными формами болевого синдрома: автореф. на соиск. уч. ст. канд. психол. наук. – М., 2003. – 24 с.

4. Барабанщиков В.А. Перцептивный процесс как форма психического развития // Проблемы психологии восприятия: традиции и современность. – М., 1995. – С. 5-13.

5. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. Вейна А.М. – М.: МЕДпресс, 1999. – 365 с.

6. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли (руководство для врачей). – М.: Медицина. – 2004. – 141 с.

7. Кулачев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows. – М.: Информатика и компьютеры. – 1999. – 123 с.

8. Мейзеров Е.Е., Решетняк В.К., Таулуев А.М. и др. Соматосенсорные вызванные потенциалы и их динамика у больных невралгией тройничного нерва в процессе рефлексотерапии // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1986. – № 12. – С. 1795-1798.

9. Адашинская Г.А., Королева М.В., Мейзеров Е.Е. – М.: НИИ традиц. метод. лечения МЗ РФ. – М., 1996. – 24 с.

10. Павленко С.С. Эпидемиология боли (обзор) // Неврологический журнал. – 1999. – № 1.

11. Пузин М.Н., Кушлинский Н.Е., Рушапов М.И., Селезнева А.Н. Роль биологических активных веществ в реализации болевого синдрома (обзор) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1989. – Т. 89, вып.11. – С. 129-135.

12. Хвостов А.Ш., Елшанский С.П. Категориальная структура интрацептивного словаря при различных заболеваниях // Клиническая психология: материалы 1-й Междунар. конф. памяти Б.В. Зейгарник 12-13 октября 2001. – М., 2001. – С. 269-270.

13. Хвостов. А.Ш. Психология телесности. – М.: Смысл, 2002. – 287 с.

14. Холмогорова А., Гаранян Н. Соматизация, история развития, культуральные и семейные аспекты, объяснительные и психотерапевтические модели // Московский психотерапевтический журнал. – 2000. – № 2. – С. 5-49.

15. Averbuch M., Katzper M. Gender and the placebo analgesic effect in acute pain // Clin. Pharmacol. Ther. – 2001 Sep; 70 (3): 287-91.

16. Buchbaum M.S., Davis G.S., Coppola R. et. al. Opiate pharmacology and individual differences. II. Somatosensory evoked potentials // Pain. – 1981. – Vol. 10. P. 367-377.

17. Froehlich F., Thorens J., Schwizer W., Preisig M., Kohler M., Hays R.D., Fried M., Gonvers J.J. Sedation and analgesia for colonoscopy: patient tolerance, pain, and cardiorespiratory parameters. // Gastrointestinal. Endoscopy. 1997; 45(1): 1-9.

18. Gear R.W., Gordon N.C., Heller P.H., Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine.// Neuroscience Letters. 1996; 205(3): 207-9.

19. Gordon N.C., Gear R.W., Heller P.H., Paul S., Miaskowski C., Levine J.D. Enhancement of morphine analgesia by the GABAB agonist baclofen. // Neuroscience 1995;69(2): 345-9.

20. Keefe F.J., Lefebvre J.C., Egert J.R., The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. // Pain 2000 Sep;87(3): 325-34.

21. Keogh E., Hatton K., Ellery D. Gender, coping and the perception of pain // Pain, 2000.,Vol. 85,N 1, pp. 225-230(6)

22. Mercado A.C., Carroll L.J., Cassidy J.D., Cote P. Coping with neck and low back pain in the general population. // Health Psychol. 2000 Jul; 19(4): 333-8.

23. Paulson E., Minoshima S., Morrow T.J., Casey K.L. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans // Pain 1998. 76(1-2): 223-9.

24. Taylor H., Curran N.M. The Nuprin pain report. New York: Louis Harris and Associates; 1985.

25. Unruch A.M. Gender variations in clinical pain experience // Pain. – 1996. – Vol.2. – P. 123-161.

26. Unruh A.M., Ritchie J., Merskey H. Does gender affect appraisal of pain and pain coping strategies? // Clin. J Pain 1999 Mar; 15(1): 31-40.

27. Verhaak P.F., Kerssens J.J., Dekker J., et al. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. // Pain 1998 Sep; 77(3): 231-9.

28. Von Korff M., Dworkin S.G., LeResche L., Krueger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. // Pain 1988; 32: 33-40.

ДАЙДЖЕСТ

Увеличение продолжительности второго периода родов более опасно для матери, чем для новорожденного

По мнению специалистов Американского колледжа акушеров и гинекологов, затяжной период изгнания повышает риск неблагоприятных исходов не только для новорожденного, но и для матери. Он считается затяжным, если не было достигнуто никакого прогресса в родах в течение 3 ч у первородящих или в течение 2 ч у повторнородящих женщин с применением регионарной анестезии, а также в течение 2 и 1 ч соответственно без применения таковой.

Учеными был представлен анализ данных о неблагоприятных материнских и неонатальных исходах, обусловленных особенностями течения второго периода родов у 4126 первородящих женщин. При увеличении его продолжительности снижается шанс спонтанных вагинальных родов с 85,2% при длительности периода изгнания менее 1 ч до 8,7% при его продолжительности более 5 ч. Без учета влияния других факторов анализ данных свидетельствует, что длительность второго этапа была достоверно связана с развитием хориоамнионита, разрывами промежности III или IV степени, атонией матки и необходимостью применения гемотрансфузии или других способов восполнения ОЦК . С внесением поправок на особенности течения родов увеличение периода изгнания связывали с хориоамнионитом (отношение шансов [ОШ] 1,60), III или IV степенью разрыва промежности (ОШ 1,44) и атонией матки (ОШ 1,31).

Пересмотр тактики ведения родов в плане сокращения периода изгнания в основном касается матерей, для которых его удлинение означает, например, повышение вероятности риска травмы промежности в обмен на потенциальную возможность избежать кесарева сечения. При отсутствии доказательств возможных рисков для плода решение, позволяющее сократить потужной период родов до срока не более 3 ч, должно быть принято с учетом интересов матери.

В исследовании PEOPLE представлены результаты родов 1862 первородящих женщин, которым во втором периоде проводили эпидуральную анестезию. Был проведен анализ материнских и неонатальных исходов в зависимости от продолжительности периода изгнания. Относительно 1-го часа периода изгнания с каждым последующим часом снижалась вероятность спонтанных вагинальных родов и рождения ребенка без признаков асфиксии (с 1-го до 2-го часа скорректированное ОШ 0,4; со 2-го до 3-го часа – 0,1; более 3 ч – 0,3).

По истечении 2 ч второго периода родов значительно повышался риск развития осложнений у матери (послеродовых инфекционных осложнений и кровотечений). В то же время длительность потужного периода не ассоциировалась ни с низкой оценкой новорожденных по шкале Апгар на 5-той минуте жизни, ни с показателями pH крови, ни с родовой травмой, ни с возникновением необходимости перевода ребенка в отделение интенсивной терапии новорожденных.

По мнению авторов вопрос о проведении оперативного вагинального родоразрешения должен обсуждаться через 2 ч от начала второго периода. При ограничении его до 2 ч возможно снижение риска возникновения послеродового кровотечения, являющегося главной причиной материнской заболеваемости и смертности.

Таким образом получены доказательства того, что удлинение второго периода родов незначительно влияет на неонатальные и значительно ухудшает материнские исходы. Именно поэтому необходимо провести проспективное рандомизированное контролируемое исследование оперативных вагинальных родов в сравнении с выжидательной тактикой, чтобы окончательно решить вопрос о том, какой способ ведения родов действительно приводит к лучшим результатам.

Dr. Dwight J. Rouse et al. Longer second-stage labor is worse for mothers than for newborns. Am J Obstet Gynecol 2009.

Игнац Земмельвайс – спаситель матерей

Австрийский акушер и хирург, венгр по происхождению, Игнац Филипп Земмельвайс (Semmelweis, Ignaz Philipp) – один из родоначальников антисептики в медицине. Он сформулировал инфекционную теорию родильной горячки (послеродового сепсиса) и получил ее подтверждение экспериментальным путем.

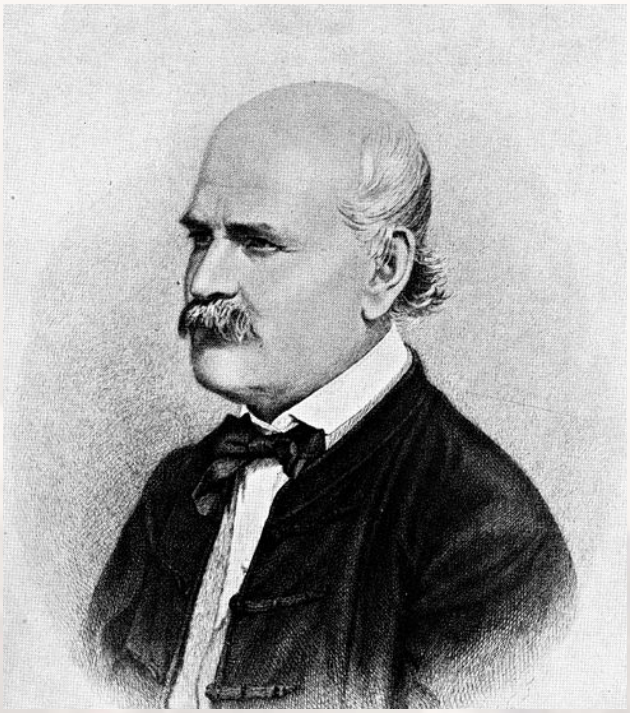
Родился Игнац Земмельвайс в 1818 г. в венгерском городе Пеште и был пятым ребенком в семье преуспевающего коммерсанта. По окончании начальной школы и католической гимназии в Буде (Офен) Игнац поступил в Пештский университет на курс философии. Через два года по настоянию отца он переехал в Вену, чтобы продолжить образование в школе права. Однако юридическая карьера не очень прельщала юношу – ему больше нравилась медицина. Родители не стали препятствовать такому выбору сына, и он начал учиться в высшей медицинской школе при Венском университете. После года обучения вернулся в Венгрию, продолжив образование в Пештском университете. Однако очень низкий уровень преподавания медицины на родине вынудил Земмельвайса снова переехать в Вену. Его учеба совпала с началом возрождения естественных наук в Австрии. В Венском университете в то время работала целая плеяда известных ученых-медиков – Рокитанский, Шкода, Гебра, – которые оказали большое влияние на формирование взглядов Игнаца.

В 1844 г. по окончании медицинского факультета Венского университета он получил звание магистра акушерства и гинекологии, представив работу De vita plantarum, а также получил специализацию по хирургии.

К 1846 г. Земмельвайс уже дважды прошел практический курс акушерства в Первой акушерской клинике и потому обратился к директору этого учреждения профессору Клейну с просьбой о предоставлении ему места ассистента. Его приняли, но, как оказалось, лишь временно – предшественнику Игнаца доктору Брейту продлили договор еще на два года. К счастью, год спустя Брейт получил профессорскую кафедру в Тюбингене, и место ассистента окончательно было закреплено за Земмельвайсом.

При Венском госпитале было два родильных дома. Первый, которым руководил Клейн, предназначался для практических занятий врачей и студентов; во Втором, руководимом Бартшем, обучались акушерки. Оба они обслуживали преимущественно беднейшие слои населения Вены, поскольку были бесплатными.

Доктору Земмельвайсу бросился в глаза огромный разрыв в количестве заболевших и умерших рожениц в этих двух отделениях. В первый месяц



его работы в клинике из двухсот рожениц умерли тридцать шесть. Молодой врач пришел в ужас. Он никогда не предполагал, что столько женщин вынуждены платить собственной жизнью за рождение ребенка. Еще больше его потрясло то, что все врачи считали такое положение вполне нормальным. Согласно учениям того времени, женщины погибали от «атмосферно-космической» эпидемии, вызываемой невидимыми «миазмами», борьба с которыми была совершенно безнадежной. Никто не задумывался над тем, что в соседней клинике этого же госпиталя смертность была в несколько раз ниже. Условия были одинаковые, разве что в клинику Бартша не допускались студенты. Версии причин высокой смертности по мнению коллег Земмельвайса были совершенно абсурдными. Одни убеждали Игнаца, что Первая клиника пользуется дурной славой и роженицы, поступая туда, испытывают страх. Другие обвиняли в заболевании католического священника, который ходил с колокольчиком и расстраивал роженицам нервы. Говорили об особом контингенте этой клиники, состоявшем преимущественно из бедных пациенток. Заявляли о грубом исследовании рожениц студентами и о стыдливости женщин, поскольку им приходилось рожать в присутствии мужчин...

То, что в Первой клинике роженицы умирают чаще, было широко известно жителям столицы. Многие женщины умоляли Земмельвайса направить их во Вторую клинику, которая была и без того переполнена. Нередко беременные предпочитали

рожать на улице, причем смертность после уличных родов была ниже, чем в клинике Клейна. Этот факт особенно озадачил доктора.

В то время родильная лихорадка становится постоянным спутником родов и по смертности из всех болезней занимает первое место; в то же время клиника Клейна – первое место среди всех родильных домов Европы по количеству умерших рожениц. По данным статистики, за 60 лет в XIX веке в одной только Пруссии от этой патологии умерли 363 624 роженицы, т.е. больше, чем за этот же период от оспы и холеры вместе взятых. Смертность 10% рожениц считалась вполне нормальной, а в отдельные годы родильная лихорадка уносила до 30% и более жизней женщин, рожавших в клиниках. Предполагалось, что эта болезнь носит эпидемический характер, при этом существовало около 30 теорий ее происхождения. Вскрытия всегда показывали одну и ту же картину – смерть наступила от сепсиса.

Проблема родильной лихорадки тогда стояла так же остро, как сегодня перед человечеством стоит проблема рака и сердечно-сосудистых заболеваний, а Земмельвайс оказался в ее эпицентре. Он подсчитал, что за период 1840-1845 гг. смертность в Первой клинике была в три раза, а в 1846 г. даже в пять раз выше, чем во Второй. По данным статистики, в клинике Клейна смертность достигала 31%. В течение одного года в ней из 4010 рожениц умерли 459 (11,4%), в то время как в клинике Бартша из 3754 рожениц – лишь 105 (2,7%).

Между тем методика родовспоможения в обеих клиниках была одинаковой. В чем же крылась причина высокой смертности? Более двух лет Земмельвайс мучительно думал над этим вопросом, непрерывно наблюдая смерть рожениц. И наконец пришел к странному, на первый взгляд, выводу: в клинике профессора Клейна работают студенты, которые приходят на роды непосредственно из анатомического театра и ухаживают за роженицами, даже не вымыв рук. Они и являются переносчиками болезни. А во Второй клинике работают только акушерки, которые в прозекторской не бывают! Сравнивая статистику смертности в двух родильных учреждениях, он сделал заключение, что причиной этого является неаккуратность врачей, которые после вскрытия трупа беззаботно направляются оперировать больных, исследовать рожениц, принимать роды нестерильными руками и в нестерильных условиях.

Один из учеников Земмельвайса через 13 лет после открытия истинных причин родильной лихорадки писал: «Анатомический театр является единственным местом, где студенты могут встречаться и проводить время в ожидании вызова в акушерскую клинику. Чтобы убить время, они нередко занимаются на трупах или с препаратами... А когда их вызывают в клинику на противоположной стороне улицы, они отправляются туда, не проделав никакой дезинфекции, часто даже просто не вымыв руки... При таком положении роженицы могут с тем же успехом рожать прямо в морге. Студенты переходят улицу, вытирая руки, еще влажные от крови, носовыми платками, и прямо идут обследовать рожениц... Вполне понятно, почему на собрании врачей клиники медицинский инспектор Граца воскликнул: «В сущности говоря, акушерская клиника представляет собой не что иное, как учреждение для массовых убийств...». По статистике, с введением патологической анатомии как обязательной дисциплины смертность от родильной лихорадки повысилась в клиниках в пять раз, и эти данные имелись у Земмельвайса.

Несмотря на всю очевидность происходящего, само по себе предположение Игнаца было настолько неожиданным, не вмещающимся в рамки тогдашних канонов медицины, что о проверке его теории не могло быть и речи. А без подтверждения эксперимента эта гипотеза в те времена казалась наивной и иррациональной. Однако, по сути, к моменту появления Земмельвайса в клинике условия для эксперимента уже были созданы. Клиника была разделена на два отделения, в одном практиковались студенты, в другом – акушерки. На занятиях студенты препарировали трупы, а акушерки занимались на муляжах. Там, где проходили практику студенты, смертность стабильно была много выше, чем в отделении, где работали акушерки. И молодому врачу с его пытливым умом и непредвзятым отношением к работе оставалось лишь отметить и проанализировать этот факт.

Его догадки подтвердились благодаря случайности. В конце 1846 г., после новой волны смертности, клинику посетила очередная официальная комиссия. Проверяющие, не зная истинных причин заболевания, приняли решение, которое с точки зрения царивших тогда представлений о болезни было абсолютно абсурдным, но именно оно стало доказательством правоты Земмельвайса. Было предложено вдвое уменьшить количество практикующих в клинике студентов-иностранцев, поскольку их подозревали в грубом обращении с женщинами во время обследования. В результате смертность за три месяца снизилась в семь (!) раз.

Свою теорию Игнац решил подтвердить экспериментально. Вместе со своим другом доктором Lautner`om, ассистентом Рокитанского, он произвел девять опытов на кроликах, вводя им в кровь выделения из матки заболевших рожениц. В результате все кролики погибли.

Точки над «i» расставила смерть близкого друга Земмельвайса профессора судебной медицины Якоба Колетшки (1847). Его случайно ранил скальпелем студент при проведении вскрытия – профессор тяжело заболел и вскоре умер. Один из биографов Земмельвайса писал: «Смерть Колетшки Земмельвайс перенес исключительно тяжело. Но на него подействовала не столько сама смерть друга, сколько тот факт, что он умер от ранки, порезавшись при вскрытии трупа; причем, что очень важно, трупа женщины, умершей

Грегорио ди Берголо Кальви
«Земмельвайс с учениками»

от родильной лихорадки. Поэтому Земмельвайс решил тщательным образом изучить протокол вскрытия трупа Колетшки». Вскрытие показало точно такую же картину, как и вскрытия женщин, умерших от родильной лихорадки. «В том возбужденном состоянии, в котором я тогда находился, – вспоминал Игнац, – мне вдруг с неопровержимой ясностью пришло в голову, что болезнь, от которой умер Колетшка, идентична той, от которой на моих глазах умерло столько женщин... Эти мысли преследовали меня и днем, и ночью... Постепенно стала выкристаллизовываться уверенность в том, что его смерть и смерть многих сотен женщин, сведенных в могилу родильной лихорадкой, имеет одну и ту же причину... Заболевание и смерть Колетшки были вызваны трупными веществами, занесенными в кровеносные сосуды... И здесь передо мной неизбежно возник вопрос: а разве не может быть так, что женщины, погибшие от этой же болезни, заболевали именно при попадании трупных веществ в сосуды? Ответ напрашивался сам собой: разумеется, да! Ибо профессора, ассистенты и студенты немало времени проводили в морге за вскрытием трупов, и трупный запах, очень долго сохраняющийся на руках, свидетельствует о том, что обычное мытье рук водой с мылом еще не удаляет всех трупных частичек. Чтобы обезвредить руки полностью, я начал использовать для мытья хлорную воду». Он писал своим коллегам: «Я хочу разбудить совесть тех, кто еще не понимает, откуда приходит смерть, и признать истину, которую узнал слишком поздно...».

В мае 1847 г. Игнац Земмельвайс ввел в родильном доме обязательную обработку рук раствором хлорной извести перед осуществлением родовспоможения. По его настоянию антисептической обработке стали подвергаться также все инструменты и принадлежности. Иоханн Клейн скептически отнесся к этому нововведению, однако возражать не стал. Результаты его очень скоро дали о себе знать. Так, уже в первый месяц после внедрения правила о мытье рук смертность рожениц в акушерской клинике упала в несколько раз.

Земмельвайс намеревался представить эти результаты в виде специальных таблиц. Однако Клейн запретил ему публиковать статистику снижения смертности при внедрении стерилизации рук, отметив, что посчитает такую публикацию доносом.

Примерно через год в этой клинике произошел новый ужасный случай. Разрешения от бремени ожидали тринадцать женщин, лежавших в одном ряду. Казалось, им ничто не угрожает, поскольку персонал теперь привык тщательно мыть руки. Тем не менее двенадцать женщин умерли одна за другой. В живых осталась только та роженица, с которой молодой врач начал обход. Позже он вспомнил, что у пациентки был нарыв, к которому он прикасался руками при обследовании, а после поочередно обследовал остальных женщин. Земмельвайс предположил, что причиной заболевания и смерти рожениц могло стать гнойное воспаление. Тогда он распорядился применять дезинфекцию рук перед обследованием каждой новой пациентки. В результате в 1848 г. в клинике, где он работал, примерно из трех с половиной тысяч рожениц умерли только сорок пять.

Игнац Земмельвайс предвидел резонанс, который должно было вызвать его открытие, – ведь главной причиной болезни он объявлял самих врачей. Нетрудно было догадаться, как отнесутся к этому коллеги. Поэтому поначалу он хотел внедрить свой метод наиболее деликатным путем – через частные письма во все известные ему клиники Европы. Лишь после завоевания признания его идеи должны были стать доступными широкой публике.

Земмельвайс и его ученики стали посылать письма в различные европейские родильные дома с описанием новой методики и результатов ее применения, а также обратились к ученым с мировым именем – Вирхову, Симпсону и др. К сожалению, это лишь вызвало раздражение в медицинских кругах. В глазах мировой профессуры он был молодым и малоопытным провинциальным врачом, слишком мелкой фигурой для того, чтобы учить и, более того, чего-то требовать. Кроме того, его открытие резко противоречило большинству тогдашних теорий. Именно поэтому его письма не производили на мировую медицинскую общественность практически

никакого действия. В сущности, все оставалось по-прежнему: врачи не дезинфицировали руки, пациентки умирали, и это считалось нормой.

Открытие Земмельвайса, по сути, являлось приговором акушерам всего мира, продолжавшим работать старыми методами. Оно превращало врачей в убийц, своими руками в буквальном смысле заносящих инфекцию. Это и явилось основной причиной, по которой методика Земмельвайса была резко и безоговорочно отвергнута. Несмотря на то, что смертность в клинике резко снизилась, в 1849 г. место ассистента профессора Клейна занял Карл Браун, приверженец «атмосферно-космической» теории родильной горячки; Игнац Земмельвайс за «вызывающую деятельность» был уволен.

Специально для получения права преподавания в медицинской школе Земмельвайс выступил с двумя публичными лекциями о родильной горячке, которые были восприняты с большим интересом на заседаниях общества венских врачей под председательством Карла Рокитанского. По мнению самого автора, наконец-то он сам «созрел» для того, чтобы лично сделать официальное сообщение о причинах родильной горячки и мерах ее профилактики. К сожалению, несмотря на огромный успех, в медицинской печати это событие было освещено крайне негативно.

В это же время Игнац подал прошение на место доцента по акушерству. Ответ затянули благодаря противодействию профессора Клейна. И только в октябре 1850 г. ему присвоили звание приват-доцента. Однако само назначение сопровождалось различными ограничениями и происходило в условиях продолжающейся травли и критики его взглядов на происхождение родильной горячки. Согласно изданному министерством образования циркуляру, приват-доцент имел право преподавать акушерство студентам только на манекене (фантоме). Это было совершенно справедливо воспринято доктором как очередное оскорбление.

Испытывая большие финансовые затруднения, Земмельвайс был вынужден покинуть австрийскую столицу и вернуться в Пешт.

В Венгрии Игнац застал еще более реакционную среду, чем в Вене. Однако несмотря на неблагоприятную для человека либеральных взглядов политическую атмосферу, в мае 1851 г. он сумел получить весьма почетное место руководителя акушерской клиники в Пештском госпитале Св. Роха. Когда Земмельвайс принял эту клинику, эпидемия родильной горячки была там в самом разгаре. Но благодаря принятым им мерам очень быстро материнская смертность снизилась до уровня 0,85%, в то время как в Вене и Праге этот показатель составлял 10-15%.

Постепенно жизнь Игнаца вошла в спокойное русло. Он женился. Один за другим родились пятеро детей. Проблем с содержанием большой семьи у него не возникало, поскольку выручала весьма обширная частная практика. Его идеи в Венгрии были приняты и даже поддержаны на правительственном уровне. Во все клиники были направлены циркуляры с указанием о необходимости введения профилактики родильной горячки по Земмельвайсу. Впоследствии он даже получил приглашение из Цюриха возглавить кафедру акушерства. Однако отвергшая его Вена по-прежнему была холодна и агрессивна по отношению к нему.

В 1855 г. Игнац Земмельвайс получил место профессора Пештского университета. Вскоре метод стерилизации рук хлорной известью был с успехом внедрен в родильном доме при университете. Ученый публикует в европейских журналах серию статей, посвященных родильной горячке и методу ее профилактики. В 1861 г. выходит его монография «Этиология, сущность и профилактика родильной горячки». Книга сумела убедить лишь немногих, целый ряд выдающихся медиков остался противником нового учения. Более того, они открыто критиковали его теорию как несостоятельную и не имеющую научного подтверждения.

В период 1861-1862 гг. профессор Земмельвайс написал пять открытых писем, которые адресовались самым знаменитым врачам-акушерам разных стран, с разъяснением своей позиции и резкой критикой тех, кто отвергал его рекомендации. В этих публикациях он крайне резко отзывается о виднейших акушерах Европы того времени, называя их невеждами и безответственными убийцами: «...в 1864 г. исполняется 200 лет с тех пор, как родильная лихорадка начала свирепствовать в акушерских клиниках, – пришла пора положить этому конец. Кто виноват в том, что через пятнадцать лет после появления теории предупреждения родильной лихорадки рожающие женщины продолжают умирать? Не кто иной, как профессора акушерства». В последнем открытом письме автор угрожал, что обратится ко всему обществу с предупреждением об опасности, которая исходит от акушеров, не моющих свои руки перед исследованием беременных женщин.

Ученых, к которым обращался Земмельвайс, шокировал его тон. Многочисленные оппоненты не заставили себя долго ждать. В европейских журналах вышло несколько негативных отзывов в адрес его книги, против самого новатора восстали все светила медицинского общества Европы. Для опровержения его теории активно использовались фальсификация и подтасовка фактов. Некоторые врачи, вводя у себя в клиниках «стерильность по Земмельвайсу», не признавали этого официально, а в своих отчетах снижение смертности объясняли внедрением собственных теорий, например улучшения проветривания палат. Были и такие специалисты, которые подделывали статистические данные. А позже, когда теорию Земмельвайса начали признавать, естественно, нашлись ученые, оспаривавшие приоритет открытия.

Окончательный ее разгром был устроен на Общегерманской конференции врачей и ученых-натуралистов. К сожалению, среди наиболее

яростных критиков идей Земмельвайса был и великий реформатор Рудольф Вирхов.

За всю жизнь Земмельвайсу не удалось добиться ничего, кроме отчуждения и озлобленности коллег. Упрямый и непоколебимый ранее дух был сломлен. Постепенно он перестал интересоваться вопросами материнской смертности, потерял интерес к работе в клинике, у него развилась депрессия. В 1865 г. он был окончательно признан безнадежно душевнобольным и помещен в частную психиатрическую клинику, где по официальной версии умер через две недели от генерализованного сепсиса.

О докторе Игнаце Филиппе Земмельвайсе написано довольно много биографического материала, однако истинные драматические обстоятельства его смерти не были известны вплоть до 1979 г. После тщательного исследования архивов было установлено, что он действительно в течение нескольких лет страдал психическим заболеванием. Имеются сведения, что его коллега по Пештскому университету Янош Баласса составил документ, согласно которому было рекомендовано направить Земмельвайса в психиатрическую лечебницу. 30 июля 1865 г. Фердинанд Риттер фон Гебра обманом завлек его посетить сумасшедший дом в Лазаретгассе под Веной. Когда Земмельвайс все понял и попытался улизнуть, сотрудники лечебницы избили его, надели на него смирительную рубашку и поместили в темную комнату. В качестве лечения ему прописали слабительное и обливания холодной водой.

На фоне обострения заболевания он был жестоко избит медицинским персоналом. По некоторым данным, доктор Земмельвайс скончался именно от повреждений и травм, нанесенных ему в результате побоев (Nuland S.B. 1979).

Незадолго перед тем, как попасть в сумасшедший дом, во время одной из последних своих операций Земмельвайс порезал палец правой руки. После панариция у него развился абсцесс грудных мышц, прорвавшийся в плевральную полость. Он скончался 13 августа 1865 г. в возрасте 47 лет, проведя последние дни своей жизни в лечебнице для душевнобольных. При вскрытии у него была обнаружена водянка головного мозга, которая могла возникнуть и вследствие черепно-мозговых травм, полученных во время «лечения». На похоронах Земмельвайса не присутствовали ни родственники, ни его коллеги по Пештскому университету.

Окончательно и повсеместно учение Земмельвайса получило широкое признание только после его смерти. Более того, долгое время врачи, применявшие методику стерилизации рук и хирургических инструментов хлорной водой, старались не афишировать этого, чтобы не навлечь на себя гнев медицинской профессуры.

Земмельвайс сделал открытие, разработал и подтвердил свою теорию и отчасти успел внедрить ее при жизни. Своими письмами и монографией он заставил врачебный мир помнить о необходимости предоперационной дезинфекции рук, и внедрение метода, которое происходило уже после его смерти, было фактически подготовлено всей его жизнью.

Многие исследователи обвиняют Земмельвайса в медлительности и нерешительности – на протяжении 11 лет он не опубликовал никаких материалов. Но было ли это медлительностью? Ведь помимо того, что он руководствовался профессиональной этикой, все это время он проверял и перепроверял себя прежде чем опубликовать свои рекомендации. Эти годы проверки не были для Земмельвайса непредвиденной задержкой на пути к славе. Это было время очень плодотворного кропотливого труда. Он готов был тратить и время, и деньги, лишь бы научный мир прислушался к нему. Немецким врачам, например, он предложил организовать за свой счет семинар, на котором он смог бы обучить их своей методике, но коллеги отказались. Характерно также то, что дольше всех сопротивлялись нововведению именно врачи пражской школы, у которых смертность была самой высокой в Европе.

Две сотни лет лучшие умы медицинского мира Европы изыскивали способы борьбы с родильной лихорадкой. От методики обработки рук раствором хлорной извести до идеи общей антисептики оставался лишь один шаг, и шаг этот сделал английский хирург Джозеф Листер только через 18 лет после открытия Земмельвайса. В 60-х годах Листер независимо от Земмельвайса разработал методику антисептической обработки рук, хирургических инструментов и раневых поверхностей карболовой кислотой (фенолом) и опубликовал свои первые статьи по этой теме в журнале Lancet. Методика Листера также встретила сопротивление в ученых кругах. Но так как он обладал большим влиянием и хорошими связями, то вскоре антисептику стали широко практиковать по всей Европе. Через пять лет после открытия общей антисептики Листер уже был в зените славы. То, на что Земмельвайсу не хватило жизни, Листеру удалось достичь за пять лет.

Сегодня трудно представить себе медицину без антисептики. Казалось бы, ее необходимость доказана не только современными научными знаниями, но она происходит даже из представлений об элементарной человеческой чистоплотности. Тем не менее в свое время внедрение методики Земмельвайса вызвало жесточайшее сопротивление со стороны научного сообщества. Потребовались десятилетия тяжелейшей борьбы. Доктору Земмельвайсу эта борьба стоила жизни.

В 1891 г. тело Игнаца Земмельвайса перевезли в Будапешт. На пожертвования врачей всего мира в 1906 г. ему поставили памятник, надпись на котором гласит: «Спаситель матерей».

Подготовила Ольга Жигунова

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 с пометкой «Получение спецвыпуска. Подписка».

Реквизиты:
ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки», ЄДРПОУ 32775808, МОФ 322153 філія «Залізниче 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)
_____
_____

Уважаемые читатели!

Перед вами один из номеров журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» (МАЗЖ) Издательского дома «Здоровье Украины. Медицинские журналы».

Настоящая анкета распространяется с целью изучения мнений читателей о журнале. Мы будем вам благодарны, если вы ответите на поставленные вопросы и за внимание к нашему изданию.

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж, г. Киев, 04123 или по e-mail: mazz@health-ua.com (с пометкой МАЗЖ).

Анкета читателя

Ф.И.О. . . . . Возраст . . . . .

Место работы (название медицинского учреждения и отделения). . . . . .

Специальность . . . . . Должность, ученая степень. . . . . .

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ? . . . . .

. . . . . .

2. Назовите три лучших материала номера:

. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

3. Какие разделы в нашем журнале вам наиболее интересны?

- ☐ Кардиология
- ☐ Терапия
- ☐ Эндокринология
- ☐ Междисциплинарные проблемы
- ☐ Антибиотикотерапия
- ☐ Стандарты лечения
- ☐ Неонатология
- ☐ Гинекология
- ☐ Репродуктология
- ☐ Акушерство
- ☐ Сексология
- ☐ Дерматовенерология
- ☐ Маммология
- ☐ Психиатрия
- ☐ Юридическая консультация

5. Какие недостатки, по вашему мнению, имеются в журнале? По возможности, приведите конкретные примеры. . . .

. . . . . .

. . . . . .

6. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

Возможно, вы желаете опубликовать собственную статью. Если да, то по какой теме? . . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

Присланная в адрес редакции анкета гарантирует получение следующего номера журнала бесплатно.

Укажите сведения, необходимые для отправки журнала.

Ф.И.О. . . . . .

Индекс . . . . . город (село) . . . . . район . . . . . область . . . . . .

улица . . . . . дом. . . . . корпус . . . . . квартира. . . . . .

тел.: . . . . . e-mail: . . . . . .

Согласны ли вы подписаться на рассылку анонсов мероприятий и выходов журнала? да ☐ нет ☐

Інформація про передплату журналу «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Шановні читачі! Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональному передплатному агентстві України за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції «Видавничого дому «Здоров'я України. Медичні журнали».

Журнал «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Зацікавить терапевтів, неонатологів, акушерів-гінекологів, дерматовенерологів, ендокринологів, кардіологів, психіатрів

Передплатний індекс – **95404**

Періодичність виходу – 10 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

на півріччя – 125 грн

Наші реквізити:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки»

ЄДРПОУ 32775808

МФО 322153 філія «Залізничне відділення Промінвестбанку в м. Києві» р/р 26000301362820

01034, м. Київ, вул. Ярославів Вал, 21-П

Відділ передплати: тел./факс: 585-61-21

E-mail: parubec@id-zu.com