

# Содержание



## ГИНЕКОЛОГИЯ

- Актуальные вопросы диагностики и лечения патологии шейки матки  
С.И. Роговская  
Обзор конференции ..... 5
- Оценка эффективности препарата Полижинакс в лечении вагинитов  
F. Verriere ..... 30
- Методичні рекомендації щодо організації надання  
амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги  
Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417  
(закінчення) ..... 52

## АКУШЕРСТВО

- Метаанализ неблагоприятных исходов беременности,  
связанных с лечением цервикальной интраэпителиальной неоплазии  
M. Arbyn, C. Simoons, A. Raifu et. al. .... 34

## КОНТРАЦЕПЦИЯ

- Оптимальный выбор препарата  
гормональной контрацепции на современном этапе  
Е.А. Ночвина ..... 15
- Роль прогестинив в составе препаратов гормональной контрацепции  
Г.И. Резниченко, Н.Ю. Резниченко, И.Н. Атаманчук ..... 39

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

- Метаболические нарушения у беременных  
с гипертонической болезнью  
И.М. Меллина, Т.В. Авраменко, Л.И. Тутченко и др. .... 22
- Вплив негативних виробничих факторів на жіночий організм  
В.С. Ткачишин ..... 48
- Вплив оральних контрацептивів на розвиток  
ішемічної хвороби серця в жінок у різні вікові періоди  
С.Н. Bairey Merz, C. Shufelt, R. Azziz et. al. .... 71
- Применение Меновалена в терапии  
невротических расстройств у женщин ..... 74

## МАММОЛОГИЯ

- Дослідження клінічної ефективності застосування  
екстракту Vitex agnus castus у пацієток із масталгією  
A.R. Carmichael ..... 44

## ИНФЕКТОЛОГИЯ

- Современные молекулярные методы  
диагностики папилломавирусной инфекции  
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян,  
С.П. Яручик и др. .... 10

## ГИГИЕНА ЖЕНЩИНЫ

- БИОНА: с заботой о женщине ..... 73

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА





- Анонс мероприятий ..... 21, 47
- Дайджест ..... 43, 51, 76
- Книжная полка ..... 77



**ПОЛИЖИНАКС**  
**ПОЛИЖИНАКС ВИРГО**  
НЕОМИЦИН+ПОЛИМИКСИН В+НИСТАТИН

**БАЛАНС между**  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ**  
**и БЕРЕЖНЫМ**  
**ОТНОШЕНИЕМ**  
**к экосистеме**  
**влагалища**



-  надежно и бережно действует при бактериальном вагините и кандидозе
-  действует на возбудителей наиболее распространенных инфекций
-  оказывает противовоспалительное действие без гормонов
-  для лечения и профилактики послеоперационных и послеродовых осложнений

Представительство в Украине:  
Киев 01001, ул. Малая Житомирская, 6  
Тел.: (044) 278 06 38, [innotech@innotech.com.ua](mailto:innotech@innotech.com.ua)

1. Инструкция для медицинского застосування Полижинаксу та Полижинаксу Вирго  
2. HAS 2009. Commission de la transparence. Avis du 1er avril 2009. Polygynax® capsule vaginale et Polygynax® Virgo capsule vaginale.  
3. Nosoco tech. Mesures in-vitro de l'activité de 2 antibiotiques et d'un antifongique vis-à-vis de 17 souches bactériennes. Evaluation de leur association au sein de plusieurs spécialités pharmaceutiques à usage gynécologique. Lyon 25 février 2009.



# Редакционная коллегия

## Учредитель

Игорь Иванченко

## Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

## Издатель

«Медицинские аспекты  
здоровья женщины»

## Генеральный директор

Анастасия Чапльженко

## Медицинский директор

Валерий Кидонь

## Отдел рекламы

Анастасия Чапльженко  
Chaplyzhenko@id-zu.com

## Шеф-редактор

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

## Ответственный секретарь

Алла Яворская

## Медицинские редакторы

Марина Малей  
Ольга Жигунова

## Литературные редакторы

Алла Яворская  
Анастасия Классен  
Елена Заболотная

## Дизайн/верстка

Елена Заболотная

## Начальник производственного отдела


Ивалин Крайчев

Отдел подписки  
(044) 391-31-40  
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство  
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 09.07.2012  
Заказ № 09/07  
Печать — ООО «Издательский дом  
«Аванпост-Прим».  
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,  
не разделяя точки зрения авторов.  
За достоверность фактов, цитат, имен,  
географических названий и иных сведений  
отвечают авторы. Материалы 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: (044) 391-31-41

## Бенюк Василий Алексеевич

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца

## Венцовский Борис Михайлович

член-кор. НАМН Украины, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца

## Веропотвелян Петр Николаевич

к.мед.н., заслуженный врач Украины, заведующий амбулаторным отделом патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

## Веропотвелян Николай Петрович

к.мед.н., главный врач ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

## Воробьева Людмила Ивановна

д.мед.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии Национального института рака АМН Украины

## Гнатко Елена Петровна

д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 НМУ им. А.А. Богомольца

## Давыдова Юлия Владимировна

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

## Дубоссарская Зинаида Михайловна

заслуженный деятель науки и техники Украины, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

## Дубоссарская Юлианна Александровна

д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

## Жабченко Ирина Анатольевна

д.мед.н., заведующая отделением патологии беременности и родов Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

## Калюжная Людия Денисовна

д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика

## Кузнецов Валерий Николаевич

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика

## Лившиц Людмила Аврамовна

д.мед.н., профессор, заведующая отделом геномики человека Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины

## Маньковский Борис Никитич

член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика

## Мегведь Владимир Исаакович

член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

## Поворозюк Владислав Владимирович

д.мед.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины,

## Смолянко Иван Иванович

д.мед.н., профессор, руководитель отдела опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака АМН Украины

## Татарчук Татьяна Феофановна

член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующая отделом эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

## Ткаченко Руслан Афанасьевич

д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика,

## Шуцько Елизавета Евгеньевна

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

## Бигер Давид

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

## Гомель Виктор

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



# Актуальные вопросы диагностики и лечения патологии шейки матки

*В мае 2012 г. в Судаке состоялась очередная международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», организаторами которой являются сотрудники кафедры акушерства и гинекологии № 2 Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского. Участники мероприятия имели возможность ознакомиться с интересными докладами, принять участие в заседаниях тематических секций и посетить мастер-классы.*

Вниманию читателей представляется мастер-класс по диагностике и лечению патологии шейки матки (ШМ), проведенный **С.И. Роговской, д.мед.н., профессором кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования (Москва)** при поддержке компании «Сканер».

Реальной профилактикой рака шейки матки (РШМ) является ранняя диагностика и своевременное лечение предраковых процессов, к которым относится цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Новые данные об этиологии и патогенезе РШМ привели к тому, что диагностические и лечебные возможности расширились, и тактика ведения женщин с той или иной патологией ШМ стала более щадящей.

Практическому врачу приходится постоянно пополнять свои знания в области современных технологий и индивидуализировать подходы к ведению пациенток, опираясь на достижения доказательной медицины.

На сегодняшний день хорошо известно, что вирус папилломы человека (ВПЧ) приводит к развитию РШМ. Инфицирование происходит преимущественно половым путем, в большинстве случаев – в начале половой жизни женщины (18–25 лет). С момента инфицирования до развития инвазивного РШМ проходят годы или десятилетия, поэтому есть определенный промежуток времени, чтобы выявить и эффективно излечить предраковое заболевание. Методов определения ВПЧ в крови не существует, поскольку он поражает исключительно эпителиальную ткань.

Вирус проникает через поврежденные участки в эпителий ШМ и может персистировать там длительное время, после чего начинает активно размножаться, что приводит к дисплазии, а потом и к РШМ.

В зависимости от уровня нарушения в строении эпителия выделяют три степени дисплазии. Чем большее количество слоев имеет нарушенную структуру и морфологию, тем тяжелее заболевание.

В настоящее время существует несколько классификаций дисплазии и цервикального рака (табл. 1).

*Цитоморфологические признаки инфицированности ВПЧ и наличия CIN следующие:*

- выявление койлоцитов;
- увеличение размера ядер эпителиоцитов;
- накопление хроматина;
- полиморфизм ядер многослойного плоского эпителия (МПЭ);
- повышение частоты митозов;
- появление атипичных фигур митоза;
- нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения в клетках МПЭ;
- нарушение созревания и дифференцировки клеток МПЭ.

*Основными методами диагностики папилломавирусной инфекции (ПВИ) и дисплазии ШМ являются:*

- цитологическое исследование (Пап-тест);
- ВПЧ-тестирование (выявление ДНК ВПЧ);
- кольпоскопия;
- биопсия с последующим гистологическим исследованием;
- оптические методы;
- определение биомаркеров.

Каждый из вышеперечисленных методов исследования, к сожалению, не идеален и не может полностью гарантировать выявление заболевания. К примеру, информативность Пап-теста зависит от способа взятия мазка, метода окраски и опыта цитолога, а биопсии – от качества и размера образца. Частота выявления дисплазии или неинвазивного рака также зависит от количества взятых для исследования фрагментов эпителия ШМ. При неадекватном отборе биоптата из зоны умеренной дисплазии и наличии рядом неинфицированных участков преинвазивного или микроинвазивного рака большая подвергается риску деструктивного воздействия без дальнейшего гистологического контроля, что может привести к прогрессированию процесса. Поэтому желательно использовать прицельную множественную биопсию или петлевую эксцизию. Биопсию следует выполнять под кольпоскопическим контролем, отбирая образцы для гистологического





Таблица 1. Современные морфологические и цитологические классификации дисплазии и РШМ

| Морфологические классификации   |   | Цитологические классификации |   |
|---|---|------------------------------|---|
| Морфология  | CIN system  | Папаниколау                  | Bethesda (1991)   |
| Норма, изменения отсутствуют  | Норма   | Класс I                      | Негатив   |
| Незначительные клеточные изменения  | Незначительные клеточные изменения  | Класс II                     | Доброкачественные клеточные изменения, воспаление<br>Признаки различных инфекций<br>Радиационные изменения, преактивные, репаративные |
| Плоскоклеточная атипия плюс полиморфные изменения (воспаление, инфекция и т.п.) | Плоскоклеточная атипия плюс полиморфные изменения (воспаление, инфекция и т.п.) | Класс II                     | Атипия плоскоклеточная неопределенной значимости  |
| Папилломавирусные изменения (койлоцитоз)  | Папилломавирусные изменения (койлоцитоз)  | Класс II                     | LSIL (НПИП)*  |
| Слабая дисплазия  | CIN I   | Класс III                    | LSIL (НПИП)   |
| Дисплазия средней степени   | CIN II  | Класс III                    | HSIL (ВПИП)**   |
| Дисплазия высокой степени   | CIN III   | Класс III                    | HSIL (ВПИП)   |
| Carcinoma <i>in situ</i> (CIS)  | CIN III   | Класс IV                     | HSIL (ВПИП)   |
| Инвазивный РШМ  | Инвазивный РШМ  | Класс IV                     | Инвазивный РШМ  |

\* LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesions), или НПИП (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени выраженности).

\*\* HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesions), или ВПИП (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени выраженности).

исследования из участков с наиболее тяжелыми поражениями. По его результатам будет установлен диагноз, определяющий дальнейшую тактику ведения больной.

Чувствительность цитологического метода в отношении РШМ составляет 60-80%, однако он обладает высокой специфичностью.

ВПЧ-тест имеет высокую чувствительность, но более низкую специфичность. Согласно международным рекомендациям, данный метод входит в программу обследования женщин старше 30 лет вместе с Пап-тестом и может быть рекомендован для определения тактики ведения пациенток при сомнительных результатах цитологического исследования. ВПЧ-тест эффективен в плане осуществления контроля после лечения.

Кольпоскопия — малоспецифический метод, который требует проведения качественных тренингов и наличия достаточного опыта у специалиста. Основные задачи данного исследования заключаются в том, чтобы выявить очаг поражения и отдифференцировать доброкачественное изменение от злокачественного. Среди методик кольпоскопии различают:

- простую кольпоскопию — осмотр ШМ при стандартном увеличении без применения медикаментозных средств;
- расширенную кольпоскопию, которую про-

водят с применением медикаментов, являющихся эпителиальными и сосудистыми тестерами.

Чаще всего используют пробу с 3% раствором уксусной кислоты и 2% раствором Люголя (проба Шиллера). При этом оценивают следующие параметры: цвет слизистой оболочки; сосудистый рисунок, ход сосудов, их калибр и способность реагировать на уксус; локализацию стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия; присутствие желез и их форму; реакцию на раствор уксусной кислоты и раствор Люголя; границу образований.

#### Классификации кольпоскопической картины

Приводим классификацию Международной федерации по кольпоскопии и цервикальной патологии (International federation for cervical pathology and colposcopy, IFCPC), которая была пересмотрена Номенклатурным комитетом IFCPC на Всемирном конгрессе в Барселоне в июне 2002 г.

I. Нормальные кольпоскопические результаты:

- оригинальный сквамозный эпителий;
- цилиндрический эпителий;
- зона трансформации.

II. Анормальные кольпоскопические результаты:

- ацетобелый эпителий;
- пунктация;



- мозаика;
- йоднегативный эпителий;
- атипические сосуды.

III. Кольпоскопические подозрения на инвазивный рак:

- неоднородная поверхность. Эрозия или язва;
- плотные ацетобелые изменения;
- широкая неоднородная пунктация или мозаика;
- атипические сосуды.

IV. Неудовлетворительная кольпоскопия:

- стык эпителиев невозможно визуализировать. Это может наблюдаться при травме, воспалительном процессе, атрофии, отсутствии ШМ.

V. Разные кольпоскопические результаты:

- кондилома;
- кератоз;
- эрозия (отсутствие покровного эпителия, т.е. истинная эрозия);
- воспаление;
- атрофия (обусловленная гипоестрогенией);
- децидуоз (образования характерны для беременности);
- полип.

Относительно недавно была представлена новая классификация IFCPC, предложенная Номенклатурным комитетом и одобренная на Всемирном конгрессе в июле 2011 г. в Бразилии (табл. 2). Ее

Таблица 2. Международная классификация кольпоскопических терминов (2011)

| Кольпоскопическая картина            |                                       | Характеристика   |   |
|--------------------------------------|---------------------------------------|--|---|
| Общие положения                      |                                       | <p>Адекватная/неадекватная кольпоскопическая картина (с указанием причины, например объективная оценка цервикса затруднена из-за воспаления, кровотечения, рубцовых изменений и т.д.)</p> <p>Граница между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием: визуализируется полностью, частично, не визуализируется</p> <p>Зона трансформации: тип I, II, III</p>      |   |
| Нормальная кольпоскопическая картина |                                       | <p>МПЭ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• зрелый</li> <li>• атрофический</li> </ul> <p>Цилиндрический эпителий:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• эктопия</li> </ul> <p>Метапластический эпителий:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• наботовы кисты</li> <li>• открытые железы (крипты)</li> </ul> <p>Децидуоз (при беременности)</p> |   |
| Аномальная кольпоскопическая картина | Общие принципы                        | <p><b>Локализация поражения:</b> в пределах или вне зоны трансформации; соответствие с циферблатом</p> <p><b>Размеры области поражения:</b> в процентном соотношении с цервиксом</p>   |   |
|                                      | Степень I (слабовыраженное поражение) | Тонкий ацетобелый эпителий с неровными, нечеткими краями   | Нежная мозаика<br>Нежная пунктация  |
|                                      | Степень II (выраженное поражение)     | Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами<br>Быстрое побеление<br>Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез (крипт)  | Грубая мозаика<br>Грубая пунктация<br>Четкие границы<br>Возвышение над уровнем слизистой оболочки |
|                                      | Неспецифические признаки              | <p>Лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз)</p> <p>Эрозия</p> <p>Окрашивание раствором Люголя (проба Шиллера): йодпозитивное/йоднегативное</p>  |   |
|                                      | Подозрение на инвазию                 | <p>Атипические сосуды</p> <p><b>Дополнительные признаки:</b> “ломкие” сосуды; неровная поверхность; экзофитные поражения; области некроза, изъязвления</p>   |   |
| Другие кольпоскопические картины     |                                       | <p>Врожденная зона трансформации</p> <p>Кондиломы</p> <p>Последствия ранее проведенного лечения</p> <p>Стеноз</p> <p>Врожденные аномалии</p> <p>Воспаление</p> <p>Полипы</p> <p>Эндометриоз</p>  |   |



авторы полагают, что эта классификация является более удобной для практического врача.

При постановке кольпоскопического диагноза должна быть использована только кольпоскопическая терминология, которую морфолог обязан хорошо понимать. При этом гистологи оперируют другой терминологией. Последнюю кольпоскописту также следует знать, поскольку лишь синтез результатов его исследования и последующего заключения морфолога позволяет установить окончательный клинический диагноз и определить тактику ведения пациентки в каждом конкретном случае.

В кольпоскопический диагноз вписывается название группы терминов, а далее дается более подробная их расшифровка, например: «Кольпоскопия удовлетворительная. Аномальная кольпоскопическая картина: плотный ацетобелый эпителий, грубая пунктация».

### Лечение женщин с патологией шейки матки

Современная тактика ведения женщин с патологией ШМ должна быть обоснованной и базироваться на данных доказательной медицины. Применение новой номенклатуры, отражающей современные достижения, позволяет обеспечить преемственность между специалистами.

При подозрении на предрак или микроинвазивный РШМ применяют такие методы лечения, как:

- деструкция (абляция) – лазерная, радио-, электро-, криотерапия, аргоноплазменная коагуляция;
- эксцизия – радинож, электронож.

Абляция – щадящий метод, после которого при последующей беременности наблюдается меньше осложнений. Однако при этой операции невозможно произвести забор ткани для гистологического исследования. Также ее нельзя выполнять, если стык многослойного плоского и цилиндрического эпителия не виден.

В связи с этим сегодня более часто используют эксцизию, в частности петлевую электроэксцизионную процедуру. Этот метод дает возможность получить хороший гистологический образец с минимальной ожоговой поверхностью. Выделяют три типа петлевой электроэксцизионной процедуры в зависимости от типа зоны трансформации ШМ (рис.).

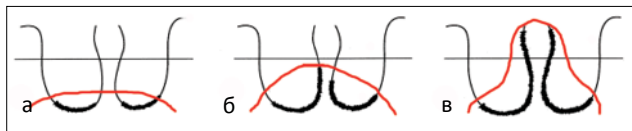


Рисунок. Типы зоны трансформации в зависимости от соотношения экзо- и эндоцервикального компонентов

#### а) Зона трансформации I типа:

- полностью на экзоцервиксе;
- полностью визуализируется;
- любых размеров.

#### б) Зона трансформации II типа:

- не полностью на экзоцервиксе, имеется эндоцервикальный компонент;
- полностью визуализируется;
- любых размеров.

#### в) Зона трансформации III типа:

- не полностью на экзоцервиксе, имеет большой эндоцервикальный компонент;
- полностью не визуализируется;
- любых размеров.

Поскольку нет доказанных приоритетных консервативных методов лечения CIN, эксцизия является предпочтительной ввиду наилучшей гистологической оценки.

Еще одним перспективным методом лечения патологии ШМ является радиоволновая хирургия, которая имеет следующие преимущества:

- высокую точность, эффективность и быстрое лечение;
- быстрое заживление без тяжелых рубцовых изменений, что гарантирует сохранение репродуктивной функции даже при очень обширных хирургических вмешательствах;
- отсутствие болезненности в послеоперационном периоде;
- бактерицидный эффект от воздействия радиоволн, позволяющий использовать данный метод даже при весьма запущенных формах эндоцервицита;
- экономическая целесообразность (нет необходимости в предварительной биопсии).

Тактика ведения пациенток с CIN зависит от различных факторов: возраста, мотивации, соматического состояния женщины, возможностей врача.

При CIN I предпочтительной тактикой является тщательный цитологический контроль и последующее кольпоскопическое наблюдение. Активное ведение больных рекомендуется в таких случаях:

- неудовлетворительная кольпоскопия;
- обширные повреждения;
- длительность течения CIN I > 18 мес;
- возраст женщины > 35 лет;
- невозможность дальнейшего наблюдения.

При CIN II используют деструктивную терапию или эксцизию, а при выявлении CIN III пациентку направляют к онкологу.

Следует отметить, что существуют особые ситуации, когда кольпоскопическая картина изменена (беременность, менопауза, воспалительный процесс ШМ, прием гормональных контрацептивов, молодой возраст пациентки, ШМ после лечения). Так, при беременности происходят изменения в стромальном, сосудистом и эпителиальном компонентах ШМ. Кольпоскопически она гипертрофирована и цианотична, сосудистый рисунок более выражен, рельефен, зев может зиять, появляются децидуальные изменения. Тактика ведения беременных с патологией ШМ, включающей CIN и ПВИ, окончательно не определена, однако она должна быть индивидуальной и щадящей.



Кольпоскопическая картина в менопаузе характеризуется тонкостью и незрелостью эпителия. Наряду с очаговыми пятнистыми кровоизлияниями можно наблюдать диффузные кровотечения и мелкие эрозии. Назначение курса эстрогенотерапии позволяет более точно провести переоценку клинической ситуации. Доказано также, что применение эстрогенов в менопаузе не повышает риска развития рака ШМ, влагалища и вульвы (Levgur M., 2004).

При воспалении кольпоскопическая картина зависит от его стадии и этиологии.

Под влиянием гормональной контрацепции созревание и десквамация МПЭ повышаются, что вызывает кольпоскопические изменения, сходные с беременностью.

У молодых женщин при LSIL предпочтительным методом лечения является абляция. Пациенток с CIN II можно наблюдать без лечения в течение 12-18 мес, поскольку у 65% из них происходит регрессия процесса до нормы.

В отношении ПВИ, которая играет важную роль в развитии патологии ШМ, существуют также альтернативные методы лечения, такие как иммунотерапия (интерфероны, иммуномодуляторы, индукторы интерферона), витаминотерапия, озонотерапия. К наиболее часто используемым иммунокорректирующим препаратам при ПВИ относятся: генферон, галавит, аллокин, лавомакс. Иммунотерапия повышает вероятность самоэлиминации ВПЧ и способствует регрессии LSIL. При персистенции LSIL через год рекомендуется проведение абляции или эксцизии, а при HSIL предпочтительной является эксцизия.

### Особенности кольпоскопии влагалища и вульвы

Основные поражения влагалища визуализируются так же, как и на ШМ, однако в его строении имеется ряд особенностей, которые следует учитывать при вагиноскопии. Соединительная ткань влагалища является более рыхлой и васкуляризированной, чем в ШМ, здесь отсутствует зона трансформации. В связи с этим поражения часто кажутся более серьезными, чем потом обнаруживаются при гистологическом исследовании. Важно знать, что в большинстве случаев неоплазию выявляют в верхней трети влагалища, при этом на нижнюю и среднюю части приходится всего около 10% поражений.

Следует отметить, что вульвоскопия более сложна и менее информативна, чем осмотр ШМ, поскольку кератинизированный эпителий кожи скрывает наличие атипичных сосудов. Наиболее частое расположение очагов неоплазии – нижняя треть малой половой губы по внутренней поверхности. При этом в 9% наблюдений поражается клитор, в 35-50% случаев отмечаются

мультифокальные изменения по всей вульве, в 35% – мультицентрические поражения вульвы вместе с ШМ и вагиной. Кроме того, 75% поражений находятся вне волосяного покрова вульвы. Важно провести визуальный осмотр вульвы до и после проведения кольпоскопии.

### Профилактика рака шейки матки

Профилактика РШМ в большей мере связана с профилактикой ПВИ и других инфекций, передающихся половым путем, и должна включать целый комплекс мероприятий:

- определение факторов риска распространения инфекций и их ликвидация;
- отказ от курения и других вредных привычек, пропаганда барьерной контрацепции;
- раннее выявление РШМ и предраковых заболеваний с помощью цитологического и других методов исследования;
- своевременное излечение и последующее наблюдение;
- широкое внедрение лицензированных профилактических вакцин.

Основная роль в первичной профилактике отводится так называемым интервенционным программам, направленным на повышение уровня сексуального образования населения.

Одним из последних достижений науки явилось создание эффективных профилактических вакцин против РШМ, а именно против ВПЧ. На сегодняшний день они широко внедряются в практику.

Вторичная профилактика заключается в проведении скрининга, т.е. в раннем выявлении различных форм предрака и РШМ при тотальном обследовании уязвимых групп населения. Скрининг эффективно снижает заболеваемость РШМ в том случае, если он хорошо организован, охватывает большинство представительниц группы риска и предусматривает активный вызов пациенток на обследование.

Повышение эффективности профилактики связывают с увеличением охвата женского населения периодическими обследованиями, а также с внедрением новых технологий, таких как жидкостная цитология, ВПЧ-тестирование, компьютерная диагностика и др.

Во время своего выступления профессор С.И. Роговская продемонстрировала видеоматериалы по проведению кольпоскопического исследования, различным методикам оперативного вмешательства на ШМ. Отдельно докладчица остановилась на разборе конкретных клинических ситуаций, предлагая участникам мастер-класса самостоятельно поставить диагноз и выбрать вариант лечения.

Подготовил Александр Шмерхлев





# Современные молекулярные методы диагностики папилломавирусной инфекции

<sup>1</sup>П.Н. Веропотвелян, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции

человека; <sup>1</sup>Н.П. Веропотвелян, к.мед.н., главный врач;

<sup>2</sup>С.П. Яручик, <sup>2</sup>И.В. Степанович, <sup>1</sup>Ю.С. Погуляй

<sup>1</sup>ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>Онкодиспансер, г. Кривой Рог

Патологические изменения шейки матки являются наиболее трансформирующимся биологическим объектом и продолжают оставаться актуальной проблемой гинекологии и наиболее часто встречающимся заболеванием женской половой сферы. В настоящее время одной из самых распространенных инфекций вирусной этиологии, передающихся половым путем (ИППП), является вирус папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ, инфицирующий слизистые оболочки генитального тракта, является причиной распространенного сексуально-трансмиссивного заболевания, с которым многие женщины встречаются уже в первые годы сексуальной активности. Пик инфицированности ВПЧ во всех регионах мира наблюдается до 25 лет, затем распространенность инфекции снижается и вновь повышается в возрасте 45-54 лет [1].

Вероятно, это является отражением возрастающей социальной тенденции разводов и новых партнерских отношений, формирующихся в старшем возрасте. Результаты исследований свидетельствуют, что показатель новых инфекций ВПЧ высокого риска для женщин старше 35 лет составляет 5% в год [2, 3]. Важность данной проблемы обусловила создание при ВОЗ центра ВПЧ-инфекции, задачей которого является анализ обновляющихся данных и обобщение современной информации, поступающей из разных стран, касательно этого заболевания. По данным этого центра, женщины стран с менее развитой экономикой страдают в большей мере от ВПЧ, что наглядно доказано на примере Европы. Так, у жительниц Восточной Европы по сравнению с Западной регистрируется более высокая заболеваемость раком шейки матки (РШМ) (30 897 и 12 744 лиц соответственно), смертность по его причине (17 198 и 5671 соответственно) и инфицирование ВПЧ (29,1 и 6,1% соответственно) [4].

Около 15 типов ВПЧ (типы 16 и 18 в 70% случаев) выявляют в образцах тканей при РШМ, который является второй по частоте причиной смерти женщин вследствие онкологических заболеваний [4].

R. Klaes et al. [5] считают, что для выделения из огромной когорты тех инфицированных пациентов, которые относятся к группе высокого риска прогрессирования ВПЧ-инфекции, необходимы новые молекулярные маркеры, перспективы которых определяются биологией вируса папилломы и патогенетическими механизмами трансформации тканей при инфицировании.

В настоящее время известны более 100 типов ВПЧ, а подробно описаны около 80. При этом из всех идентифицированных типов 34 поражают аногенитальную область. Онкогенный потенциал ВПЧ существенно варьирует: по способности инициировать неопластические изменения и рак типы ВПЧ условно разделены на группы высокого и низкого риска развития опухолевой трансформации инфицированного эпителия.

Типы ВПЧ низкого риска (6, 11, 42, 43, 44) являются причиной возникновения остроконечных кондилом и часто выявляются при неоплазиях легкой и средней степени тяжести. Типы ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 53, 55, 56, 58, 59, 64, 68) выявляются в карциномах и неоплазиях среднетяжелой и тяжелой степени в различных соотношениях. Наиболее распространены типы 16 и 18 (высокоонкогенные), которые обнаруживаются в 50-80% образцов при умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки и в 90% – при РШМ. В работах С.И. Роговской и соавт. представлены характеристика ВПЧ и патогенетические механизмы трансформации [8].

В геноме вируса, включающем около 800 пар нуклеотидов, выделены 6 генов, обеспечивающих на ранних этапах его жизненный цикл взаимодействия с клеткой хозяина и репликацию вирусной ДНК. Кроме того, еще 2 гена кодируют белки капсида (двухнитиевой кольцевой ДНК вируса, заключенной в белковую оболочку). Геном ВПЧ разделен на 3 функционально активных региона: Long control region (LCR), Early (E), Late (L). Область LCR участвует в регуляции транскрипции вирусных генов.





Регион E включает гены (E6, E7, E1, E2, E4, E5), кодирующие ранние белки. Поздние гены (L1, L2) кодируют структурные белки вириона. Три ранних гена (E1, E2, E4) контролируют функции, обеспечивающие репродукцию вируса, причем E2 обладает функциями регулятора транскрипции вирусной ДНК, которая начинается в регуляторной области LCR.

В результате нарушений в различных участках генома ВПЧ его ДНК внедряется в хромосомы клетки хозяина (Киселев В.И. и соавт.) [5]. Разрыв ДНК вируса чаще всего происходит в области генов E1 и E2, что заканчивается их разрушением и, как следствие, неконтролируемой экспрессией генов E6, E7, а это, соответственно, приводит к повышению синтеза белков E6, E7.

О.А. Биткина, Р.Д. Овсянникова [6] указывают, что онкогенные возможности некоторых типов ВПЧ зависят от наличия в их геноме трансформированных генов, которые локализуются в участках E6 и E7 и кодируют онкопротеины, индуцируя тем самым иммортализацию и пролиферацию кератиноцитов путем взаимодействия с протеинами p53 и p105Rb.

Остановка процессов апоптоза приводит к злокачественной трансформации эпителиальных клеток, их пролиферации, нарушению кератинизации и атипии. В результате проведенных исследований М. Stanley [7] пришел к выводу, что длительная персистенция ВПЧ обусловлена его способностью ускользать от иммунного надзора. Хотя изначально ВПЧ инфицирует базальные клетки, репликация вируса и синтез капсидных белков происходят в дифференцированных клетках поверхностного слоя эпителия, которому суждено погибнуть, при этом процесс не сопровождается признаками воспаления.

Гены E5, E6, E7 стимулируют пролиферацию и трансформацию клеток. Продукт гена E5 важен на ранних стадиях инфекционного процесса, так как транскрибируется только с эписомальной ДНК. Белок E5 активирует клеточный рост, формируя комплексы с рецепторами эпидермального фактора роста и колониестимулирующего фактора САФ-1. Доказано, что E5 может предотвращать апоптоз, вызванный повреждением ДНК ультрафиолетом.

Протеины E6, E7 названы онкобелками, их мишенями являются белки-супрессоры опухолевидного роста – p53 и pRb, участвующие в регуляции апоптоза. При интеграции папилломавирусной инфекции (ПВИ) в геном человека онкоген E6 формирует инактивирующие комплексы с p53, E7 – с pRb (E6/p53, E7/pRb), после чего инициируется процесс опухолевой трансформации. Кроме того, белок E6 подавляет выработку интерферона, активирует теломеразу и предотвращает деградацию тирозинкиназ семейства SRC, таким образом усиливая пролиферацию [4]. Онкогенными возможностями обладает также ВПЧ следующих

типов: 31, 33, 35; 38-40; 51-55. Аногенитальные бородавки (остроконечные кондиломы) являются лишь частью спектра поражений, вызываемых ВПЧ. Существуют субклинические и латентные формы инфекции, а также ВПЧ-ассоциированные заболевания.

Заражение ВПЧ происходит при контакте с больным человеком или животным, а также вирусом-носителем, не имеющим клинических проявлений. Вирус сохраняет жизнеспособность на поверхности неживых объектов. Инфицирование может происходить в бассейнах, банях, спортзалах и т.д. Люди, занимающиеся разделкой мяса, рыбы и птицы, часто имеют клинические проявления ПВИ. «Входными воротами» при вирусной инфекции являются мелкие дефекты кожи и слизистых.

Другой способ распространения ВПЧ – аутоинокуляция (самозаражение) при бритье, эпиляции, обкусывании ногтей, расчесах кожи. В случае выраженного иммунодефицита «обсеменение» бородавками может принимать системный характер. Проявлению ПВИ в аногенитальной области нередко в течение нескольких месяцев предшествуют негенитальные формы папиллом. Остроконечные кондиломы передаются половым путем, в 65-70% случаев их выявляют при обследовании обоих партнеров.

Передача ВПЧ половому партнеру у гомосексуалистов встречается в 5-10 раз чаще, чем у гетеросексуалов. Согласно литературным данным [6], онкогенный фрагмент генома ВПЧ может присутствовать на сперматозоидах. Новорожденные могут быть инфицированы ВПЧ во время родов при наличии кондилом у матери. У таких детей впоследствии могут развиваться папилломы в гортани, вызывающие закупорку дыхательных путей и требующие хирургического вмешательства. Кроме того, образования больших размеров могут служить причиной obstructивных и геморрагических осложнений во время родов. Имеются сообщения о наличии ВПЧ в амниотической жидкости.

В основном факторами риска ВПЧ-инфекции являются следующие:

- особенности сексуального поведения (раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров);
- наличие партнеров, имевших контакты с женщиной, болеющей РШМ, с онкогенитальными кондиломами и рядом других заболеваний (СПИД, сифилис). В отношении развития ПВИ нельзя забывать о роли социальной, клинической и наследственной отягощенности. Кроме того, в развитии акушерско-гинекологической патологии также необходимо учитывать влияние облигатной и факультативной анаэробной микрофлоры.

### Результаты исследований

Под нашим наблюдением находилось 127 женщин детородного возраста от 17 до 37 лет, в т.ч.



23 фенотипически здоровых женщины с нормальной детородной функцией, которые составили контрольную группу. Изучены социально-клиническая характеристика и наследственные аспекты, а также частота ПВИ шейки матки. Медико-генетическим консультированием с включением клинко-генеалогического анализа у сексуально активных женщин подтверждено, что наряду с социальными факторами и сексуальной активностью распространенность ВПЧ коррелирует с наследственной отягощенностью [9].

Диагностика ВПЧ-ассоциированных заболеваний включает классические методы (цитологический, гистологический, кольпоскопический) и современные, к которым относят молекулярно-генетические методы. Скрининговые исследования у женщин целевых групп (мазок по Папаниколау [Пап-тест]) позволили существенно снизить уровень заболеваемости РШМ, особенно в развитых странах. Но в то же время, как указывают М. Arbut et al. [10], данный метод позволяет диагностировать только текущую клиническую и субклиническую формы инфекции. При этом высокий процент ложноотрицательных результатов связан с определенной степенью субъективности оценки Пап-мазка и ограничениями самой технологии. Специфичность метода высока (98%), однако чувствительность его колеблется от 30 до 87%, что диктует необходимость частого выполнения повторных скрининговых тестов.

По мнению исследователей, значение скрининга в борьбе с РШМ сохраняется, но совершенно очевиден тот факт, что массовые целевые осмотры не дают возможности выявить все случаи предраковых изменений. Безусловно, кольпоскопия рассматривается как важнейший диагностический метод (эффективность 80-90%) определения субклинической формы ПВИ, предраковой патологии и РШМ. Однако специфичность его низкая (30-60%), и как скрининговый метод он использоваться не может.

Доказанным считается тот факт, что золотым стандартом диагностики РШМ является гистологическое исследование. Однако оно не проводится часто, в то время как ПВИ может персистировать достаточно долго. Результаты гистологического исследования не дают возможности прогнозировать прогрессию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) [8]. Многие специалисты подчеркивают, что для индукции опухолевого роста одного только инфицирования ВПЧ недостаточно, и указывают на роль кофакторов в ВПЧ-зависимом канцерогенезе.

Среди эндогенных модифицирующих факторов в генезе малигнизации эпителия шейки матки немаловажную роль играет состояние иммунной системы, в частности клеточно-опосредованного иммунитета. У пациенток с генитальной ПВИ отмечено снижение содержания лимфоцитов в крови и иммунорегуляторного индекса, подавление

способности лейкоцитов продуцировать лейкоцитарный и иммунный интерфероны, изменение гуморальных факторов местной защиты.

Уменьшение числа Т-клеток дает основание предположить местный дефект иммунитета. Резкое его снижение у пациенток с ВПЧ выражается в снижении уровня IgA и IgG в цервикальной слизи при повышении концентрации IgM. Нарушениями в системе местного иммунитета объясняется высокая частота рецидивов папилломавирусных поражений шейки матки после проведенного лечения.

Молекулярно-генетические методы включают ряд современных технологий диагностики. По мнению ряда исследователей [10, 11], например X. Costellague et al., в настоящее время широко используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), поскольку ДНК ВПЧ длительно сохраняется в образцах тканей, и ее можно легко идентифицировать. Это позволяет осуществлять диагностику даже при наличии минимального количества исследуемого материала. Практически любые методы выявления ДНК ВПЧ обладают 95-100% диагностической чувствительностью по отношению к тяжелым дисплазиям и РШМ. Между тем, как указывает U. Andreas [12], качественное определение ДНК ВПЧ имеет спорную клиническую значимость, поскольку не позволяет прогнозировать течение инфекции, которая в большинстве случаев элиминируется без лечения.

Наиболее эффективным методом установления персистенции ВПЧ является генотипирование вируса (методом ПЦР), позволяющее дифференцировать реинфицирование новым типом вируса от персистенции [8]. По мнению J. Holmes et al., при инфицировании несколькими генотипами ВПЧ одновременно прогноз течения заболевания менее благоприятный, а риск персистенции и развития РШМ по сравнению с инфицированием одним типом более высокий [14].

Как отмечают исследователи, для врача иметь подобную информацию важно, так как опасность представляет именно хроническая персистентная форма инфекции. При первичном инфицировании наиболее вероятно спонтанное излечение. Повторное инфицирование тем же генотипом вируса после самопроизвольного излечения считается практически невозможным, хотя этот вопрос дискутируется [15].

Исследования M. Cricca et al. показывают, что у пациенток с высокой концентрацией вирусных геномов в образцах на начальных этапах ВПЧ-инфекции риск развития CIN II/CIN III выше, чем у женщин, имеющих низкую вирусную нагрузку [16]. Другие авторы, например K. Szoke [17], не обнаружили достоверных различий между относительными концентрациями ДНК ВПЧ у пациенток с CIN I, II, III. Они считают, что степень вирусной нагрузки не отражает тяжести поражений и не может служить диагностическим критерием.



На современном этапе для выявления ВПЧ и определения клинически значимой концентрации ДНК в ткани используются различные тесты (Digene-тест, ПЦР в режиме реального времени). С.И. Роговская и соавт. [8] считают, что изучение молекулярных биомаркеров для выявления прогностически неблагоприятных диспластических клеток может значительно уменьшить влияние субъективных обстоятельств, которые сопровождают стандартный морфологический подход, и заменить современные методы диагностики/скрининга. Обнаружение в клинических образцах дисбаланса различных маркеров указывает на присутствие клеток, несущих искаженную информацию, свойственную опухолевому росту.

По-видимому, определяющим для развития опухоли являются транскрипционная активность вирусного генома и синтез РНК, кодируемых генами E6 и E7, которые могут происходить как с интегрированной, так и с эписомальной формы (неинтегрированная является признаком продуктивной инфекции, так как при этом производятся полноценные вирусные частицы).

В последние годы в качестве косвенного маркера интеграции ВПЧ наиболее часто применяются тесты с определением соотношения генов E2/E6, а также матричной (информационной) РНК (мРНК) E6 и E7 вирусных генов. Для оценки физического состояния ВПЧ используют такие методы, как гибридизация *in situ*, ПЦР в режиме реального времени, обратная транскрипция ПЦР (ОТ-ПЦР). Одним из наиболее современных тестов является определение онкобелков E6 и E7, E2/E6 и p16INK4a.

S.S. Tungteakkhun et al. [18] считают, что в большинстве случаев развитию цервикальной карциномы предшествуют сверхэкспрессии онкобелков E6 и E7, а персистенция ПВИ сопровождается экспрессией онкобелка E7 в 10,4 раза чаще, чем транзитное течение. У 73,5% пациенток с персистирующей ПВИ и сопутствующей тяжелой дисплазией регистрируется экспрессия онкобелка E7. Выявлено, что экспрессия мРНК белка E6/E7 положительна в 90,6% (29/32) случаев, когда вирусная нагрузка превышает 500 копий ВПЧ-16/мл [19].

Как было установлено P.E. Castle et al. [20], уровень мРНК белков E6/E7 повышается по мере нарастания тяжести поражения. Следовательно, обнаружение мРНК белков E6/E7 может иметь высокую прогностическую ценность и по сравнению с тестированием ДНК ВПЧ.

S.W. Sarbye et al. [21] подчеркивают, что при диагностике ранних стадий предрака мРНК белков E6/E7 обнаруживается значительно реже, чем ДНК ВПЧ, что является основанием для использования этого маркера в качестве триажа. Авторы указывают, что проведенный анализ 1798 случаев с периодом наблюдений 12 мес и последующее

детальное обследование пациенток с CIN II-III показали чувствительность мРНК E6/E7 теста 81/84%, специфичность 91/87% соответственно, а также высокий показатель негативного прогноза – 0,99/0,97 соответственно.

N. Azizi et al. [22] отмечают, что для дифференцирования состояния физического статуса эписомальной формы геномной ДНК от смешанной (присутствие в опухоли «молчащей» интегрированной вирусной ДНК) определяется соотношение ВПЧ E2 и E6 ПЦР-продуктов (E2/E6). Снижение экспрессии гена ВПЧ-16 E2 было часто связано с интегративной формой ВПЧ-16.

По мнению исследователей G.A. Boulet et al., преобладание интегративной и/или смешанной формы ВПЧ-16 коррелировало с прогрессированием степени CIN [23]. В опухолях, для которых характерна гетерогенность клеточной популяции, возможно выявление обеих основных форм персистенции вирусной ДНК.

Ген p16INK4a несет более точную диагностическую информацию для идентификации клеток с нарушенным профилем регуляции экспрессии к онкогенам высокого риска ВПЧ. Как указывают некоторые авторы [8], сверхэкспрессия белка p16INK4a происходит вследствие активации гена ретинобластомы онкогенным белком вируса E7 и формирования инактивирующих комплексов с онкопротеином E7 (E7/pRb). Поскольку накопление p16INK4a в клетках свидетельствует о трансформации, предложено выявлять такие клетки на гистологических срезах или цитологических мазках по окраске специфическими антителами к p16INK4a. Уровень мРНК гена p16INK4a определяется также ОТ-ПЦР.

По мнению I.J. Koshio et al. [24], иммуногистохимический метод, который направлен на выявление клеточного протеина p16INK4a, является высокоэффективным фактически в 100% случаев при CIN I, II, но реже обнаруживается при CIN I. Также отмечается, что p16INK4a может быть полезен для триажа ВПЧ-положительных пациенток, когда тестирование на наличие ВПЧ используется в качестве первичного скрининга.

Исследования, проведенные M. Branca et al. [25], показывают, что чувствительность p16INK4a для CIN II составила 81-95%, специфичность – 95-100%, прогностическая ценность положительного теста – 100%. M. Mimica [26] считает, что маркер клеточной пролиферации Ki-67 также активно изучается в последнее время и характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью (98,4 и 97,8% соответственно) для диагностики CIN высокой степени.

По данным M.N. Qureshi et al. [27], проведенные в Германии наблюдения за 7908 женщинами, включенными в скрининг, показали высокую степень негативного прогноза в отношении опухолевой прогрессии при отрицательных результатах показателей p16INK4a и Ki-67.





В заключение следует подчеркнуть, что в настоящее время в практическом здравоохранении предложено и применяется достаточное количество различных методов исследования шейки матки. Внедрение современных методов молекулярной диагностики в широкую клиническую онкогинекологическую практику проще реализуется в тех лечебных учреждениях, где функционируют лаборатории молекулярной генетики.

### Литература

1. Bosch E.X. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and type-specific implications in cervical neoplasia // *Vaccine*. – 2008. – № 24; Suppl 10. – Ki-K16.
2. Минкина Г.Н. Нужна ли вакцинация против вируса папилломы человека взрослым женщинам? // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2011. – № 3. – С. 41-44.
3. Clifford G.M., Gallus S., Herrera et al. Worldwide distribution of human papillomavirus in cytologically normal women in the international Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys; a pooled analysis // *Lancet*. – 2005. – № 366; 9490. – P. 991-998.
4. Роговская С.И., Подзолкова Н.М. Квадривалентная вакцина АНТИ-ВПЧ: защита от рака и генитальных кондилом // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 2. – С. 36-42.
5. Киселев В.И., Киселев О.И., Кулаков В.И. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // *Гинекология*. – 2004. – № 4. – С. 174-180.
6. Биткина О.А., Овсянникова Р.Д. Заболевания, вызываемые вирусом папилломы человека. – Н. Новгород, 2004.
7. Stanley M. The immunology of genital human papillomavirus infection // *Eur. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 8. – № 7. – P. 8012.
8. Роговская С.И., Трофимов Д.Ю., Коган Е.А., Сабдулаева Э.Х. Клиническое значение молекулярных маркеров при инфекции // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 4. – С. 4-10.
9. Каминский В.В., Веропотвелян П.М., Веропотвелян М.П. Соціально-клінічна характеристика та спадкові аспекти у жінок дітородного віку з папілома вірусною інфекцією шийки матки // *ПАГ*. – 2007. – № 3. – С. 97-100.
10. Arbum M., Bergeron C., Klinkamer P. et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis // *Obstet. and Gynecol.* – 2008. – Vol. 111. – № 1. – P. 167-177.
11. Castellague X., Boch X., Munoz N. The male role in cervical cancer // *Salud Publica Mex.* – 2003. – Vol. 45. – № 3. – P. 345-353.
12. Andreas U. План действий ВОЗ по борьбе с раком шейки матки // *Европейский журнал по сексуальному и репродуктивному здоровью*. – 2007. – № 64. – С. 4.
13. Веропотвелян П.М., Веропотвелян М.П., Погуляй Ю.С., Авксентьева Ю.В. Вірусні інфекції та вагітність // *ПАГ*. – 2010. – № 1. – С. 66-14.
14. Holmes J., Hemmett I., Garfield S. et al. The cost-effectiveness of HPV screening for cervical cancer A review of recent modelling studies // *Eur. J. Hematol.* – 2005. – № 1. – P. 30-37.
15. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции. – М.: МЕДпресс-информ, 2008.
16. Cricca M., Marselli-Labate A.M., Venturoli S. et al. Vital DNA load, physical status and E2/E6 ratio as markers to grade HPV16 positive women for high-grade cervical lesions // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 106, № 3. – P. 49-57.
17. Szoke K., Sapy T., Krasznai Z. et al. Moderate variation of the oncogenic potential among high-risk human papillomavirus types in gynecologic patients with cervical abnormalities // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 71. – P. 585-592.
18. Tungteakkhun S.S., Filippova M., Neidgh J.W. et al. Interaction between human papillomavirus tupe 16 and FADO is mediated by a novel E6 binding domain // *J. Virol.* – 2008. – Vol. 82. – № 19. – P. 9600-9614.
19. Евстигнеева Н.П. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта женщины. Эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация ранней диагностики и профилактики-онкогенеза: дис. ... д.мед.н. – М., 2007.
20. Castle P.E., Dockter J., Giachetti C. et al. A cross-sectional study of a prototype Carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer // *Clin. Cancer. Res.* – 2007. – Vol. 13, № 9. – P. 2599-2605.
21. Sarbye S.W., Fismen S., Guttebery T. et al. Triage of women minor cervical lesions: data suggesting a “Test and treat” approach for HPV T6/T7 MR NA testing // *Plos. One*. – 2010. – Vol. 13. – № 5 (9). – P. 127-241.
22. Azizi N., Brazete J., Hankins C. et al. Canadion Women’s HPV Study Group influence of human papillomavirus type 16(HPV-16)E2-polymorphism on quantification of HPV-16 episomal and integrated DNA in cervicovaginal lavages from women with cervical intraepithelial neoplasia // *J. Gen. Virol.* – 2008. – Vol. 89, № 7. – P. 1716-1728.
23. Boulet G.A., Benoy I.H., Depuydt C.E. et al. Human papillomavirus 16 load and E2/E6 ratio in HPV 16 – positive women: biomarker for cervical intraepithelial neoplasia >or=2 in a liquid-based cytology setting? // *Cancer. Epidemial. Biomarkers Prev.* – 2009. – Vol. 18., № 11. – P. 2992-2999.
24. Koshiol J., Lindsay I., Pimenta J.M. et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Epidemial.* – 2008. – Vol. 168, № 2. – P. 123-127.
25. Branca M., Ciotti M., Santini D. et al. PIBink4a expression is related to grade of cin and high-risk human papillomavirus but does not predict virus derange after conization or disease outcome // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2004. – Vol. 23, № 4. – P. 354-365.
26. Mimica M. Ki-67 quantitative evaluation as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection // *Int. J. Gynecol. Concer.* – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 116-119.
27. Qureshi M.N., Rudelli R.D., Tubbs R.R. et al. Role of HPV DHA testing in predicting cervical intraepithelial lesions: comprison of HC HPV and ISH HPV // *Diagn. Cytopathol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 149-155.





# Оптимальный выбор препарата гормональной контрацепции на современном этапе

Е.А. Ночвина, к.мед.н., городская больница «Центр матери и ребенка», г. Винница

В современном мире комбинированная оральная контрацепция — это не только надежный способ планирования рождаемости и предупреждения абортов, но и метод, обладающий дополнительными профилактическими и лечебными эффектами, такими как предупреждение онкопатологии и нейроэндокринных нарушений, регуляция менструального цикла (МЦ), сохранение овуляторного резерва и т.д. (Юзько А.М., 2010; Serfaty D., 2011; Прилепская В.Н., 2011; Жук С.И., 2011). Метод гормональной контрацепции представлен наиболее широким арсеналом препаратов. *Современные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — это единая гармония состава, фармакологических, профилактических и лечебных эффектов.* Они отличаются друг от друга видом и дозой как эстрогенного, так и прогестинового компонента, что и определяет их фармакологическое действие. Поэтому выбор препарата гормональной контрацепции является порой довольно непростой задачей. Актуальным остается вопрос унификации методов подбора КОК, а также поиск эффективных алгоритмов, которые можно применять как в условиях женских консультаций и практике семейного врача, так и в крупных медицинских центрах (Жук С.И., 2009). *Главным принципом при выборе метода гормональной контрацепции является индивидуальный подход и концепция «в единстве и гармонии»* (Жук С.И., 2010; Терентюк В.Г., 2012). КОК должен оптимально соответствовать индивидуальным особенностям и потребностям организма женщины. Только в таком случае она будет длительно его принимать.

Выбор КОК необходимо проводить с учетом информации, указанной в инструкции, а также ряда следующих факторов:

- показаний, противопоказаний, критериев приемлемости использования методов контрацепции (ВОЗ, 2009);
- режима приема — циклического (21 + 7) или пролонгированного (24 + 4, 63 + 7 и т.д.);
- наличия сопутствующих состояний: гиперандрогении (синдром поликистоза яичников, акне, себорея), задержки жидкости в результате избытка эстрогенов, предменструального синдрома (ПМС) с циклическими дисфорическими симптомами или без них, дисгормо-

нальных заболеваний молочных желез, миомы матки, эндометриоза и т.д.;

- индекса массы тела (ИМТ), возраста, конституциональных особенностей организма (Жук С.И., Захурдаева Л.Д., 2010; Терентюк В.Г., 2012);
- желания женщины.

## — Как выбрать метод контрацепции согласно критериям приемлемости ВОЗ (2009)?

В соответствии с Медицинскими критериями приемлемости для использования методов контрацепции, имеются четыре категории, определяющие безопасность контрацептивов и помогающие в выборе оптимального способа предохранения от нежеланной беременности для каждой конкретной женщины.

*Категория 1* — состояния, при которых отсутствуют противопоказания к применению метода контрацепции.

*Категория 2* — состояния, при которых ожидаемая польза от применения данного метода контрацепции в целом превышает теоретические или доказанные риски.

*Категория 3* — состояния, при которых теоретические или доказанные риски в целом превосходят ожидаемую пользу от применения данного метода контрацепции.

*Категория 4* — состояния, при которых применение метода контрацепции абсолютно противопоказано.

## — В каких случаях следует рекомендовать чисто прогестиновые оральные контрацептивы, например Лактинет?

Согласно критериям ВОЗ, при наличии противопоказаний к приему КОК (категории 3 и 4) можно применять чисто прогестиновые оральные контрацептивы (ЧПОК), например Лактинет. Также их можно назначать рожавшим и нерожавшим женщинам, курящим (независимо от возраста и количества выкуриваемых сигарет), пациенткам с варикозной болезнью вен, кормящим матерям (прием контрацептива можно начинать уже через 6 нед после родов). Кроме того, ЧПОК можно рекомендовать при ожирении (ИМТ > 30) (категория 1); выявленных тромбогенных мутациях,



например гена фактора V Лейдена, протромбиновой мутации, недостаточности протеинов S, C и антитромбина (категория 2); мигрени без очаговой симптоматики (категория 1) и с таковой (категория 2); сахарном диабете с сосудистыми поражениями и без них (необходим контроль углеводного обмена) (категория 2). *Отсутствие эстрогенов в ЧПОК (Лактинете) дает возможность назначать гормональные оральные контрацептивы при наличии факторов риска сердечно-сосудистой патологии (более старший возраст, курение, сахарный диабет, гипертония), особенно при нарушениях репродуктивной системы у пациенток после 40 лет (категория 2).* Лактинет как контрацептив без эстрогенов может быть рекомендован женщинам с целью контрацепции при адекватно контролируемой артериальной гипертензии: при систолическом АД 140-159 мм рт. ст. или диастолическом 90-99 мм рт. ст. – категория 1, при систолическом АД > 160 мм рт. ст. или диастолическом >100 мм рт. ст. – категория 2 (Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции ВОЗ, 2004, 2009; Клінічний протокол з акушерської та гінекологічної допомоги «Планування сім'ї (контрацепція)», Наказ МОЗ України № 905 від 27.12.2006 р.).

Также имеются некоторые данные, свидетельствующие о том, что в группе пациенток с артериальной гипертензией использование ЧПОК или инъекционных контрацептивов прогестагенового ряда приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1].

В состав Лактинета входит прогестин дезогестрел в дозе 75 мкг. Препарат рекомендован к использованию в пролонгированном режиме – 28 таблеток принимают без перерыва.

**– В каком режиме – циклическом (21 + 7) или пролонгированном (24 + 4, 63 + 7 и т.д.) – следует назначать препарат гормональной контрацепции?**

Классический циклический режим приема 21 + 7 давно известен, наиболее изучен и подходит для большинства женщин, которые применяют КОК длительно с целью контрацепции. Известно, что продолжительность МЦ составляет в среднем 28 календарных дней. Таким образом, прием КОК в режиме 21 + 7 имеет цикличность, которая приближается к физиологической, генетически запрограммированной, «лунной» (Пирогова В.И., 2009). Применение КОК в таком режиме позволяет смоделировать 13 гормональных циклов в год с периодическим незначительным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), не достигающего пиковых значений, характерных для физиологического МЦ. Можно предположить, что данный феномен необходим для сохранения обратной связи между яичниками и центральными отделами регуляции после прекращения приема препарата. Режим 21 + 7 наиболее приемлем для женщин с физио-

логическими колебаниями ритма менструаций (21-35 дней) (Жук С.И., 2010). *Таким образом, прием КОК в циклическом режиме 21 + 7 является оптимальным с целью контрацепции у здоровых женщин разного возраста, а также наиболее изученным, с подтвержденной безопасностью именно при длительном применении (Пирогова В.И., 2009; Жук С.И., 2010).*

Пролонгированные режимы в назначении КОК появились в связи с тем, что в некоторых ситуациях существует потребность устранить незначительное повышение уровня ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в 7-дневном интервале в приеме КОК.

*Необходимость в пролонгированном режиме применения гормональных контрацептивов возникает в следующих случаях:*

- назначение КОК с лечебной целью;
- отсрочка наступления менструальноподобной реакции по желанию женщины (отпуск, свадьба и т.д.);
- у лиц в возрасте 20-35 лет, рожавших женщин, в период максимальной активности гипоталамо-гипофизарной системы с установленными регуляторными связями (Пирогова В.И., Жук С.И., 2009; Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., Мельник Ю.Н., 2012);
- если во время 7-дневного перерыва в приеме таблеток на фоне циклического режима применения КОК после периода адаптации (3-4 мес) сохраняются симптомы отмены (масталгия, перепады настроения, вздутие живота и т.д.) (Жук С.И., 2009; Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., Мельник Ю.Н., 2012);
- на фоне приема КОК с дроспиреноном (3 мг) и этинилэстрадиолом (ЭЭ) (20 мкг) в режиме 21 + 7 для повышения контрацептивной надежности (в случае пропуска приема таблеток) и улучшения переносимости (более низкая частота кровотечений прорыва и симптомов отмены). Препараты с таким составом, применяющиеся в режиме 21 + 7, отсутствуют на фармацевтическом рынке Украины (имеется только КОК Дарилия с аналогичными компонентами, применяемый в режиме 24 + 4);
- при приеме КОК с биоидентичными эстрогенами с целью снижения частоты кровотечений прорыва, поскольку эстрадиола валерат по своим фармакокинетическим характеристикам отличается от ЭЭ. При этом требуется больше активных таблеток на цикл приема.

Эксперты (Sulak et al., 2000) отмечают, что частота некоторых побочных эффектов, встречающихся при применении КОК, в первые 3 мес составляет 10-40%, а затем снижается до 5-10% (Прилепская В.Н., 2006). При этом они в большей степени выражены во время 7-дневного перерыва в их использовании. Уменьшение интервала между приемом таблеток до 4-5 дней в четыре раза снижает

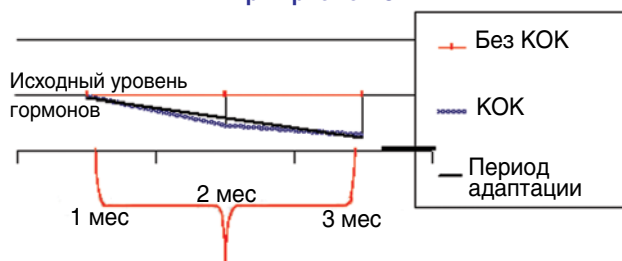


частоту и тяжесть симптомов отмены (Sulak et al., 2000). На фоне пролонгированного режима приема КОК реже возникают такие побочные эффекты, как головная боль, усталость (Cachrimanidou et al., 1993; Miller, Notter, 2001), дисменорея, вздутие живота (Kwiccien et al., 2003) [2].

Причинами возникновения побочных эффектов, кроме повышения уровня гормонов в период отмены, могут быть следующие факторы:

- содержание эстрогенов > 35 мкг в одной таблетке (в современных КОК их доза снижена до 20 и 30 мкг);
- наличие прогестинов в составе КОК (имеют разные индексы селективности и неодинаково взаимодействуют с андрогенными и прогестероновыми рецепторами, поэтому могут оказывать разное воздействие на организм);
- период адаптации (схема 1).

**Схема 1. Изменение гормонального фона при приеме КОК**



**NB!** Причиной появления побочных эффектов можно считать период изменения гормонального уровня в организме (период адаптации)

При применении любого КОК в пролонгированном или циклическом режиме существует период адаптации к препарату, который является необходимым для полного подавления созревания фолликула и в норме длится 3-4 мес. Это период снижения исходного уровня гормонов в крови до смоделированного, соответствующего ранней пролиферативной фазе (на фоне приема КОК). В течение этого промежутка времени происходит полное подавление функции яичников и переключение МЦ на искусственный на фоне приема КОК (цикл развития фолликула в норме составляет 3-4 мес, именно поэтому у некоторых женщин в этот период появляются обратимые нежелательные симптомы).

Таким образом, можно сделать вывод, что циклический режим применения КОК подходит большинству (60-90%) женщин в первые месяцы приема. Спустя 3-4 мес, т.е. после периода адаптации, использование этого метода контрацепции приемлемо в 90-95% случаев. Тем пациенткам, для которых циклический режим неприемлем (об этом можно судить по окончании периода адаптации), следует рекомендовать пролонгированный режим. *На данный момент нежелательно противопоставлять циклический и пролонгированный режимы, потому что они дополняют друг друга и обеспечивают решение разных клинических ситуаций.*

Какие аргументы могут подтвердить данное предположение?

- Во-первых, на фоне всех режимов приема КОК (21 + 7, 24 + 4, 63 + 7) возникают одинаковые побочные эффекты, но с разной частотой.
- Во-вторых, не всегда при режиме 21 + 7 наблюдаются побочные действия.
- В-третьих, побочные эффекты при режиме 21 + 7 проходят после периода адаптации, через 3-4 мес (Жук С.И., 2009).
- В-четвертых, согласно данным Кокрановского обзора (2006), при применении КОК как в циклическом, так и в пролонгированном режиме отмечается хорошая переносимость [2].

Использование КОК в пролонгированных режимах не может на 100% увеличить приверженность к методу гормональной контрацепции. Это связано с тем, что на фоне применения препаратов в таких режимах наблюдается следующее:

- более высокая гормональная нагрузка и, соответственно, потенциальный риск развития побочных эффектов, обусловленный как эстрогенным, так и прогестинным компонентом. Режим 24 + 4 не является исключением в сравнении с режимом 21 + 7 (при режиме 24 + 4 более высокие дозы прогестинов и эстрогенов);
- учащение кровотечений прорыва, особенно после 4-5 мес непрерывного использования;
- побочные эффекты не всегда обусловлены 7-дневным перерывом в приеме КОК (Жук С.И., 2008; Пирогова В.И., 2008) (схема 1).

Так что же увеличивает приверженность к методу гормональной контрацепции? Безусловно, это индивидуальный подбор и правильное консультирование, особенно в период адаптации к препарату. Необходимо информировать женщину об обратимости симптомов, отсутствии негативного влияния КОК на организм (исключением являются возможные осложнения при приеме препарата) и акцентировать внимание на преимуществах данного метода (особенно на онкопротективных и лечебных эффектах) (Жук С.И., 2011).

Выбор средства гормональной контрацепции с учетом режима применения можно показать на примере препаратов Мидиана и Дарилия. *Мидиана — КОК, в состав которого входит 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона, с режимом приема 21 + 7. Дарилия содержит 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона и показана к применению в режиме 24 + 4.*

Вначале были созданы КОК, содержащие 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона и используемые в режиме 21 + 7 (в Украине они не зарегистрированы). Однако в результате снижения концентрации ЭЭ до 20 мкг в КОК с дроспиреноном на фоне применения в этом режиме возникали кровотечения прорыва или повышался риск наступления беременности при случайном пропуске приема таблеток. С целью уменьшения количества вышеперечисленных





нежелательных эффектов был разработан новый режим применения для данной комбинации (20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона) – 24 + 4 (Дарилия). При дальнейшем сравнении эффективности использования КОК, содержащих 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона, в режимах 21 + 7 и 24 + 4 (Дарилия) было установлено, что режим 24 + 4 более выгоден именно для данной комбинации гормонов. Это не относится к препаратам, в состав которых входит 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона (Мидиана), поэтому их продолжают использовать в режиме 21 + 7.

Результаты исследования D. Radhika, Rible et al. (2008) свидетельствуют, что на выбор режима приема препаратов оказывает влияние не только факт наличия побочных эффектов (симптомы отмены в безгормональном интервале, плохой контроль цикла и т.д.), а и фармакологические особенности прогестинов. Так, применение КОК с 20 мкг ЭЭ и прогестинами, которые отличаются от дроспиренона по величине антиовуляторного и антипролиферативного индексов, не требовало пролонгированных режимов для уменьшения побочных эффектов. Поэтому на данный момент и существует широкий выбор КОК, которые можно применять в различных режимах, подбирая их индивидуально. Преимущество режима 24 + 4 над 21 + 7 доказано большинством исследований только для комбинации 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона. Если говорить о сравнении эффективности применения 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона в режиме 24 + 4 и 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона в режиме 21 + 7, то однозначного ответа на это нет, и поэтому требуются дополнительные исследования. Указанные комбинации отличаются друг от друга не только режимом приема, но и дозировкой как эстрогенного, так и прогестинного компонента, что дает возможность их применения в разных жизненных ситуациях.

Таким образом, Дарилия – это КОК с режимом приема 24 + 4, который в отличие от Мидианы в режиме 21 + 7 имеет следующие особенности:

- три дополнительных лечебных дня (антиминералокортикоидное и антиандрогенное действие дроспиренона);
- сокращение безгормонального интервала, что приводит к более сильному подавлению продукции ФСГ и ЛГ в этот период;
- более низкая суммарная доза ЭЭ: Дарилия – 480 мкг/цикл, а Мидиана – 630 мкг/цикл;
- более высокая суммарная доза прогестина дроспиренона: Дарилия – 72 мг/цикл, Мидиана – 63 мг/цикл (3 мг дроспиренона биоэквивалентно 25 мг спиронолактона).

*Дарилию можно рекомендовать лицам, которым показан пролонгированный режим приема 24 + 4:*

- женщинам (с ПМС и предменструальными дисфорическими расстройствами, страдающим акне) в возрасте 20–35 лет или рожавшим, с максимальной активностью функционирования гипоталамо-гипофизарной системы и установившимися регуляторными связями;

- женщинам, у которых во время перерыва в приеме гормональных таблеток после периода адаптации сохраняются симптомы, связанные с задержкой жидкости в организме (замена одного КОК на Дарилию целесообразна через 3–4 мес его приема, поскольку в течение этого периода нежелательные эффекты могут пройти самостоятельно, так как были связаны с периодом адаптации);
- женщинам, которые хотят сохранить минимальную менструальноподобную реакцию на фоне пролонгированного режима приема в сравнении с режимом 63 + 7 при использовании других КОК. Таким образом достигается определенный психологический эффект: ожидаемое плановое кровотечение отмены обеспечивает уверенность женщине в том, что она не беременна (Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., Мельник Ю.Н., 2012).

Согласно данным исследований (Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., Мельник Ю.Н., 2012), Мидиана с контрацептивной целью рекомендована для приема в режиме 21 + 7 и не нуждается в других режимах – 24 + 4 и 63 + 7. Использование КОК, содержащего 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона, в режиме 21 + 7 является **эффективным** относительно подавления овуляции, **приемлемым** с точки зрения контроля цикла, **безопасным** за счет более низкой гормональной нагрузки (в сравнении с режимами 24 + 4 и 63 + 7), а также **комфортным** для пациенток.

**Мидиану можно рекомендовать женщинам, которым необходим режим приема 21+7, в следующих ситуациях:**

- с целью контрацепции;
- женщинам с ПМС и предменструальными дисфорическими расстройствами, страдающим акне, в возрасте до 20 и после 35 лет или нерожавшим для сохранения репродуктивного здоровья за счет наличия безгормонального интервала (Захурдаева Л.Д., 2011).

**– Можно ли рекомендовать Мидиану в пролонгированных режимах (63 + 7 и др.)?**

Да, женщинам с ПМС, предменструальными дисфорическими расстройствами и акне в возрасте до 20 и после 35 лет или нерожавшим в следующих случаях:

- при обильных менструальных выделениях;
- при наличии выраженных симптомов ПМС, предменструальных дисфорических расстройств, гиперандрогении.

*Наличие 21 таблетки в блистере обеспечивает возможность применения препарата в пролонгированном режиме (63 + 7) на период лечения с последующим переходом на длительный контрацептивный режим (21 + 7) с более низкой гормональной нагрузкой (Жук С.И., 2009).*

Пролонгированные режимы необходимо рекомендовать женщинам при обильных менструациях,





а также при необходимости достижения лечебного эффекта (для более полной блокады действия ФСГ и ЛГ) или отсрочки менструальноподобной реакции. С учетом физиологического ритма менструаций наиболее комфортным для пациенток представляется прием Мидианы в режиме 21 + 7, что подтверждается результатами собственных исследований и данными литературных источников (Kauninitz A.M., Burkman R.T.).

Побочные эффекты КОК могут возникнуть при любом режиме приема, так как связаны не только с пиковыми выбросами ФСГ и ЛГ в период отмены, но и с изменением уровня гормонов в крови до и после их применения.

Таким образом, определяющими факторами в выборе препарата гормональной контрацепции с учетом режима его приема являются:

- цель назначения (контрацепция или лечение);
- возраст, наличие родов в анамнезе (сохранение репродуктивного потенциала при установленных регуляторных связях).

– Как подобрать КОК пациенткам с гиперандрогенией (синдромом поликистоза яичников, акне, себореей и т.д.), задержкой жидкости в результате избытка эстрогенов, ПМС с циклическими дисфорическими симптомами или без них, дисгормональными заболеваниями молочных желез, миомой матки, эндометриозом и др.?

Выбор КОК с целью контрацепции у женщин при наличии гинекологической патологии должен осуществляться с учетом разных фармакологических характеристик прогестинов в их составе:

- антиовуляторного и антипролиферативного индексов;
- разного взаимодействия с минералокортикоидными, прогестероновыми (А и В), эстрогенными рецепторами ( $\alpha$  и  $\beta$ ) в молочной железе.

На сегодняшний день имеется опыт применения следующих КОК:

- Регулон – с целью контрацепции и гормональной постабортной реабилитации, при гиперпластических процессах эндометрия (высокие антипролиферативный и антиовуляторный индексы) (Носенко Е.Н., 2010);
- Линдинет 20 – при дисгормональных заболеваниях молочных желез (минимальное количество эстрогенов, прогестин гестоден не стимулирует  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогенные рецепторы в молочной железе) (Сергиенко М.Ю., Чайка В.К., 2008);
- Новинет – при миоме матки небольших размеров при отсутствии противопоказаний к приему КОК (дезогестрел блокирует прогестероновые рецепторы типов А и В в миоматозном узле и обладает высокими антиовуляторным и антипролиферативным индексами) (Тихомиров А.Л., 2009; Юзько А.М., 2010; Мельник Ю.Н., 2011);

**24+4 ДАРІЛІЯ**  
дроспіренон / етинілестрадіол

**Більше днів комфорту і гарного настрою у подарунок**

**СУЧАСНИЙ КОМБІНОВАНИЙ ОРАЛЬНИЙ КОНТРАЦЕПТИВ**

- інноваційний режим **24+4**
- для жінок у віці **20–35 років<sup>1</sup>** або для тих, **які вже народжували**
- дроспіренон (3 мг) + етинілестрадіол (20 мкг) у **низькій дозі**

**+3 дні** антимінералокортикоїдної і антиандрогенної дії\*

**+1 день** за рахунок періоду напіввведення дроспіренону\*

**ДАРІЛІЯ** 3 мг / 0,02 мг  
дроспіренон / етинілестрадіол

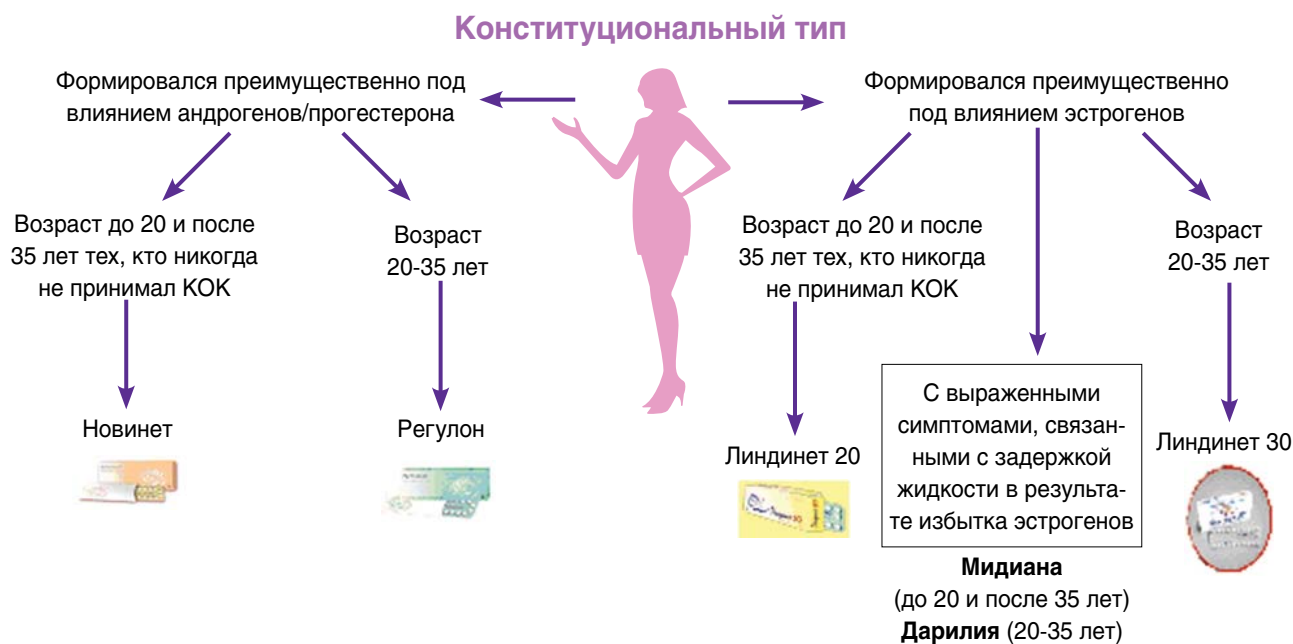
РІХТЕР ГЕДЕОН  
Засновано у 1961 році

1. Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., Ю.Н. Мельник. Медицинские аспекты здоровья женщины. Спецвыпуск «ЗГТ и контрацепция», 2012.  
2. Radhika D. Ribble, Daniel R. Mishell Jr., 2008.

Перед призначенням препарату уважно ознайомтеся з інструкцією для застосування.  
Р. п. №UA/11801/01 від 14.11.11 №787.



**Схема 2. Выбор КОК на основе конституциональных особенностей организма женщины (Жук С.И., Захурдаева Л.Д., 2011)**



**Таблица. Выбор препарата ГК в зависимости от ИМТ, возраста, типа конституции пациентки**

| Градации  | ИМТ          | Тип конституции                                  | Возраст              | Препараты   |
|---|--------------|--|----------------------|-------------|
| Нормальный диапазон массы тела*   | 18,5-24,9    | С преобладанием влияния эстрогенов               | До 20 и после 35 лет | Линдинет 20 |
|   |              |  | 20-30 лет            | Линдинет 30 |
|   |              | С преобладанием влияния прогестерона, андрогенов | До 20 и после 35 лет | Новинет     |
|   |              |  | 20-30 лет            | Регулон     |
| Избыточная масса тела**   | 25,0-29,9    | Не имеет значения                                | Любой                | Линдинет 20 |
| Ожирение***   | Выше 30      | Не имеет значения                                | Любой                | Лактинет    |
|   |              |  | 20-35 лет            | Дарилия     |
| Увеличение веса, связанное с задержкой жидкости в организме (при различных формах ПМС)*** | До 30        | Не имеет значения                                | До 20 и после 35 лет | Мидиана     |
|   |              |  | Любой                | Лактинет    |
| Наличие экстрагенитальной патологии, в случае если противопоказаны эстрогены***           | 18,5-выше 30 | Не имеет значения                                | Любой                | Лактинет    |

\* С.И. Жук, Л.Д. Захурдаева, 2010; \*\* А.А. Процепко, А.В. Старовер, 2011; \*\*\* Рекомендации ВОЗ по контрацепции, 2010.

- Мидиана – при ПМС с дисфорическими нарушениями или без них, при задержке жидкости в организме в результате избытка эстрогенов у женщин в возрасте до 20 и после 35 лет, нерожавших;
- Дарилия – у женщин 20-35 лет, рожавших (Дарилия, как и Мидиана, содержит дроспиренон, оказывающий антиминералокортикоидный эффект).

– **Как выбрать метод гормональной контрацепции с учетом значения ИМТ, возраста, конституциональных особенностей организма женщины?**

ИМТ рассчитывают путем деления массы тела в килограммах на рост в метрах, возведенный в квадрат. В норме ИМТ составляет 18,5-24,9, при избыточном весе – 25-29,9, при ожирении – > 30.

Женщин, которые принимают КОК, в первую очередь волнует влияние препаратов на их внешность (состояние кожи, массу тела). Современные КОК содержат эстрогены в сниженных до 20-30 мкг дозах и прогестины последнего поколения (дезогестрел, гестоден, диеногест, дроспиренон). В связи с отсутствием достаточного количества популяционных исследований не выявлено разницы во влиянии на жировой и углеводный обмен между КОК с



20 и 30 мкг ЭЭ [3], а также с эстрадиола валератом и ЭЭ. Применение высокоселективных гестагенов 3-го поколения (дезогестрела и гестодена) позволило свести к минимуму влияние КОК на метаболические показатели и уменьшить количество побочных эффектов (Jemain С., de Mouzon J., 1996). Таким образом, можно утверждать, что согласно данным доказательной медицины, на фоне приема КОК независимо от его продолжительности у женщины сохраняется стабильный вес [4, 5]. Некоторые авторы (Прилепская В.Н., 2008; Жук С.И., 2009; Старовер А.В., 2010) рекомендуют перед назначением КОК определять исходный уровень липидов. Существует предположение, что женщины с повышенным содержанием атерогенных фракций липидов при приеме КОК склонны к прибавке в массе тела (Жук С.И., Захурдаева Л.Д., 2009). При использовании алгоритма выбора КОК с учетом ИМТ, конституциональных особенностей и возраста также необходимо изучить противопоказания к их применению, которые являются одинаковыми для всех КОК независимо от природы эстрогенного компонента (эстрадиола валерат или ЭЭ).

Унифицированным предложением считаются рекомендации по выбору препарата для контрацепции на основе конституционального типа женщины и ее ИМТ (Жук С.И., 2011; Захурдаева Л.Д., 2011; Терентюк В.Г., 2012) (схема 2, табл.).

**Таким образом, можно сделать вывод, что наличие КОК с разным составом и режимами применения дает возможность подобрать препарат индивидуально в зависимости от показаний, потребности и желания женщины, согласно концепции «в единстве и гармонии».**

### Литература

1. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception*, 1998, 57: 315-24.
2. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials // A. Edelman, M.F. Gallo, M.D. Nichols, J.T. Jensen, K.F. Schulz and D.A. Grimes. *Human Reproduction* 2006 21(3): 573-578; doi:10.1093/humrep/dei377.
3. Междисциплинарный консенсус. Пероральные гормональные контрацептивы. Клиническое руководство. – К., 2007.
4. Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A., Schulz K.F., Helmerhorst F.M. Combined oral contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD003987. DOI: 10.1002/14651858.
5. Foidart J.M., Wuntke W., Bouw G.M., Gerlinger C., Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 2000; 5: 124-134. □

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



### Вельмишановні колеги!

Міністерство охорони здоров'я України та Буковинський державний медичний університет запрошують акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, урологів, хірургів, педіатрів, сімейних лікарів та лікарів інших спеціальностей взяти участь у науковому симпозіумі з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я молоді», що буде проходити **25-26 жовтня 2012 р.** за адресою: вул. Шіллера, палац «Академічний» БДМУ, м. Чернівці.

Симпозіум включено до Реєстру конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і пленумів 2012 р., затверджених МОЗ та НАМН України.

#### Основні питання форуму

- Проблеми репродуктивного здоров'я
- Питання гінекології дитячого та підліткового віку
- Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя
- Діагностика та корекція ендокринних порушень при вагітності та гінекологічній патології
- Малоінвазивна хірургія в акушерсько-гінекологічній практиці
- Інфекції та антибактеріальна терапія в акушерстві та гінекології
- Патологія шийки матки
- Питання сексології та сексопатології
- Новітні технології у діагностиці та лікуванні акушерсько-гінекологічної патології

- Медицина плода
- Біоетичні проблеми акушерсько-гінекологічної науки, практики і освіти
- Питання перинатальної психології

Матеріали доповідей, включених до програми симпозіуму, будуть опубліковані у фаховому журналі «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина».

Заявки на участь слід надсилати до 20 серпня 2012 р. на адресу: пл. Театральна, 2, кафедра акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 58001 або на e-mail: akusherstvo1@bsmu.edu.ua, oandriets@gmail.com.

#### Контактні дані:

- тел.: (0372) 52 34 49; (0372) 52 68 44; тел./факс: (0372) 52 30 56 – кафедра;
- 050 675 23 34 – Юзько Олександр Михайлович;
- 050 511 63 33 – Андрієць Оксана Анатоліївна;
- 050 562 73 38 – Бакун Оксана Валеріанівна;
- 050 574 37 45 – Приймак Світлана Григорівна;
- 050 664 21 32 – Гресько Марина Дмитрівна;
- 050 678 57 08 – Боднарюк Оксана Іванівна;
- <https://sites.google.com/a/bsmu.edu.ua/roddom1/>
- e-mail: akusherstvo1@bsmu.edu.ua

Оргкомітет





# Метаболические нарушения у беременных с гипертонической болезнью

И.М. Меллина, д.мед.н., руководитель научной группы по вопросам гипертонической болезни у беременных отделения акушерской эндокринологии и патологии плода;

Т.В. Авраменко, д.мед.н., профессор, руководитель отделения акушерской эндокринологии и патологии плода; Л.И. Тутченко, д.мед.н., руководитель Центра лактации и грудного вскармливания; А.А. Гамоля, С.М. Янютя  
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Среди экстрагенитальных заболеваний, оказывающих выраженное негативное влияние на здоровье матери и ребенка, одним из наиболее распространенных является гипертоническая болезнь (ГБ). По данным европейских экспертов, эта патология встречается у 1-5% беременных [36], а согласно результатам проведенных нами популяционных исследований – у 3,5% [2]. На долю этого заболевания, включая ГБ, осложнившуюся сочетанной преэклампсией, приходится около половины всех случаев гипертонических расстройств у беременных<sup>1</sup> [2].

Вынашивание беременности на фоне ГБ сопровождается очень большим числом осложнений, крайне высокими являются показатели детской перинатальной заболеваемости и смертности [15, 18]. Наиболее частое и характерное осложнение у беременных с ГБ – сочетанная преэклампсия<sup>2</sup> [15, 25, 53]. Последняя нередко развивается рано – до 32 и даже до 28 недель беременности, протекает тяжело и крайне плохо поддается терапии [1, 15, 31, 32, 52, 54]. Присоединение преэклампсии, особенно тяжелой, в отличие от ГБ без этого осложнения, представляет высокий риск развития у матери острого нарушения мозгового

кровообращения, тяжелой ретинопатии, хронической и острой почечной недостаточности, отека легких. Такие акушерские осложнения, как преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, коагулопатические кровотечения, также в большинстве случаев наблюдаются на фоне сочетанной преэклампсии. Сочетанная преэклампсия (особенно тяжелая и ранняя) – основная причина тяжелых нарушений состояния плода и новорожденного, а также потери ребенка [8, 37, 41, 52].

Частота возникновения и тяжесть сочетанной преэклампсии у больных ГБ прежде всего определяются исходной тяжестью заболевания и особенно степенью повышения уровня АД [8, 49, 51, 55]. Однако, как показывают наши наблюдения, развитие сочетанной преэклампсии, исход беременности для матери и плода в целом, а также состояние здоровья женщины в дальнейшем во многом зависят и от наличия у пациентки метаболических нарушений. Рассмотрению этого вопроса и посвящена настоящая публикация.

Исследованиями, проведенными нами, выявлено, что почти три четверти беременных с ГБ (73%) имеют избыточную массу тела и

## <sup>1</sup> Классификация гипертонических расстройств у беременных

| Терминология   | Определение   |
|--|---|
| I. Артериальная гипертония (АГ), предшествующая беременности | АГ, наблюдающаяся до беременности или выявленная до 20 нед беременности                                 |
| • Первичная АГ или ГБ  | АГ, не связанная с какой-либо известной причиной  |
| • Вторичная АГ   | АГ, являющаяся следствием поражения тех или иных органов  |
| II. АГ, обусловленная беременностью                          | АГ, возникшая после 20 нед беременности   |
| • Гестационная гипертония                                    | АГ, не сопровождающаяся протеинурией (< 0,3 г/сут) и/или выраженными отеками                            |
| • Преэклампсия   | АГ в сочетании с протеинурией и/или выраженными отеками   |
| • Эклампсия  | Судорожный припадок (припадки) в результате гипертонической энцефалопатии                               |
| III. Сочетанная преэклампсия                                 | Присоединение преэклампсии у женщин с АГ, предшествующей беременности                                   |
| IV. Гипертония неуточненная                                  | АГ, выявленная после 20 нед беременности при условии отсутствия информации об АД до 20 нед беременности |

## <sup>2</sup> Критерии сочетанной преэклампсии у беременных с ГБ

Наиболее веский диагностический критерий – появление протеинурии ( $\geq 0,3$  г/сут) во II половине беременности. Весьма вероятные признаки: прогрессирование гипертонии во II половине беременности, плохо поддающееся терапии; повышение АД по сравнению с исходными показателями в сочетании с отеками на руках, лице; генерализованные отеки.





ожирение<sup>3</sup>. В популяции у беременных с исходно нормальным уровнем АД избыточная масса тела и ожирение встречаются у 13% женщин, что в 5,6 раза меньше.

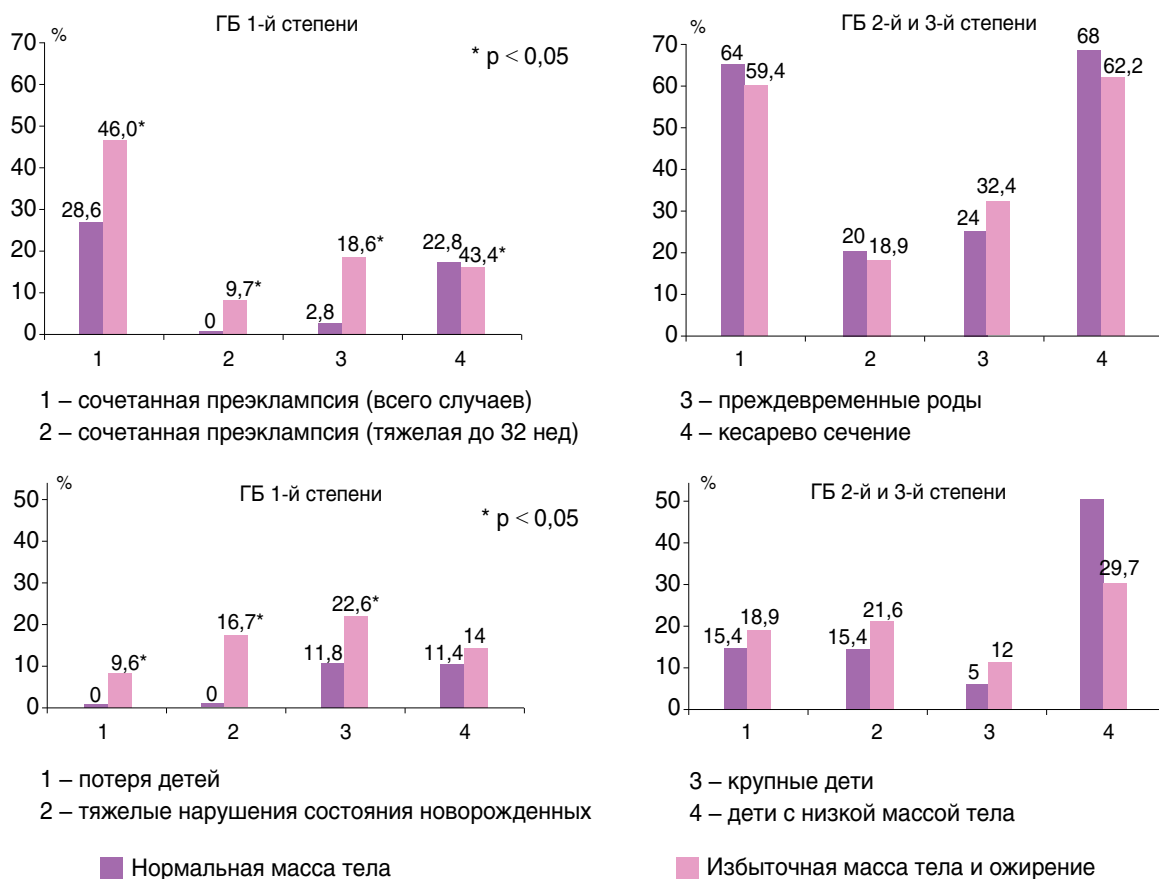
Избыточная масса тела наблюдается у 30,5% пациенток с ГБ, тогда как ожирение – у 42,5%. При этом в большинстве случаев (22,8%) отмечается ожирение 1-й степени, у 13,5% женщин – ожирение 2-й степени. Наиболее тяжелое ожирение (3-й степени) выявляется у 6,2% беременных с ГБ.

С учетом доказанной роли чрезмерной массы тела в генезе ГБ полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что избыточная масса тела и ожирение являются весьма значимыми факторами риска развития ГБ у женщин детородного возраста.

В ходе исследования нами было установлено, что у беременных с ГБ 1-й степени, составляющих в популяции большинство, избыточная масса тела и ожирение отрицательно влияют на течение бе-

ременности и состояние новорожденного. Так, у полных женщин с ГБ 1-й степени по сравнению с пациентками с исходно нормальной массой тела наблюдается существенное увеличение числа случаев сочетанной преэклампсии, преждевременных родов, родоразрешения путем операции кесарева сечения; значительно чаще бывают перинатальные потери и тяжелые нарушения состояния новорожденного (рис.). Крупные дети (с массой  $\geq 4000$  г) также чаще рождаются у женщин с чрезмерной массой тела, тогда как дети с низкой для гестационного срока массой одинаково часто бывают как у матерей полных, так и с нормальной массой. И те, и другие новорожденные часто имеют тяжелые нарушения состояния здоровья.

При ГБ 2-й и 3-й степени частота осложнений беременности и родов, перинатальных потерь и тяжелых нарушений состояния новорожденного крайне высока как при нормальной, так и чрезмерной массе тела (рис.).



**Рисунок. Частота осложнений беременности, родов, нарушений состояния новорожденных у женщин с ГБ с учетом массы тела**

<sup>3</sup> **Масса тела у беременной** оценивается по показателю индекса массы тела (ИМТ) незадолго до наступления беременности или в первые ее недели: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>).

#### Характеристика массы тела с учетом ИМТ

| Оценка массы тела              | ИМТ         |
|--------------------------------|-------------|
| Дефицит массы тела             | < 18,5      |
| Нормальная масса тела          | 18,5-24,9   |
| Избыточная масса тела          | 25,0-29,9   |
| Ожирение I степени             | 30,0-34,9   |
| Ожирение II степени            | 35,0-39,9   |
| Ожирение III степени (тяжелое) | $\geq 40,0$ |



Как показывают наши наблюдения, пациентки с ГБ зачастую имеют не только чрезмерную массу тела исходно, но и значительно увеличивают ее в течение беременности. Между тем рядом масштабных исследований было установлено, что патологическая прибавка массы тела даже у здоровых беременных повышает риск развития преэклампсии, слабости родовой деятельности, необходимости родоразрешения путем операции кесарева сечения, опасности нарушений состояния здоровья ребенка как в раннем, так и в более старшем возрасте [3, 38]. С учетом исходной массы тела, предлагались и оптимальные величины ее прибавки за время беременности [28, 33, 40, 45, 48]. Принимая их во внимание, за условно нормальные показатели прибавки массы тела у больных ГБ нами взяты следующие:

- для пациенток с исходно нормальной массой тела (ИМТ 18,5-24,9) – не превышающие 16 кг;
- с избыточной массой тела (ИМТ 25,0-29,9) – не превышающие 12 кг;
- с ожирением (ИМТ  $\geq 30$ ) – не превышающие 8 кг.

Эти показатели оказались максимально близкими к тем, что предложены Европейскими рекомендациями (2011) [36] и клиническим протоколом [17].

При анализе величины прибавки массы тела за время беременности у женщин с ГБ было выявлено, что у больных с исходно нормальной массой тела ее увеличение за всю беременность составило от 8 до 22 кг, у женщин с избыточной массой тела – от 4 до 25 кг, а у пациенток с ожирением – от 4 до 30 кг. Патологическая прибавка массы тела наблюдалась у 19% лиц с исходно нормальной массой, у 52% – с избыточной массой и у 58% – с ожирением. Взаимосвязи между тяжестью ГБ и патологической прибавкой массы тела во время беременности не наблюдалось.

Нами обнаружено, что у пациенток с ГБ 1-й степени при исходно нормальной и избыточной массе тела в случаях развития сочетанной преэклампсии и/или дистресса плода на поздних сроках гестации имела место патологическая прибавка массы к 28-30-й неделе беременности. Последняя составила соответственно  $13,3 \pm 0,78$

и  $10,2 \pm 1,49$  кг против  $7,6 \pm 0,51$  кг ( $p < 0,05$ ) и  $5,9 \pm 0,56$  кг ( $p < 0,05$ ) у аналогичных больных с неосложненным течением беременности.

Не выявлено отрицательного влияния значительного увеличения массы тела во время беременности на ее течение у женщин с ГБ 1-й степени в сочетании с ожирением, а также у пациенток с ГБ 2-й и 3-й степени и любой исходной массой тела.

Имеются сведения, что патологическая прибавка массы тела во время беременности у ранее здоровых с нормальным весом женщин отрицательно влияет на их состояние в дальнейшем, приводя к развитию ожирения и нарушений липидного обмена, что в свою очередь повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Наши наблюдения за повторно беременными с ГБ свидетельствуют о том, что в случаях патологической прибавки массы тела при предыдущей беременности в дальнейшем женщины, как правило, не только не восстанавливают ее, а со временем и приумножают. Это приводит к развитию избыточной массы тела, ожирения или его прогрессирования и увеличивает тяжесть ГБ при повторной беременности, а соответственно, повышает риск ее неблагоприятного течения.

Согласно нашим исследованиям, частым осложнением у больных ГБ является гестационный сахарный диабет (СД)<sup>4</sup>. На фоне ГБ последний выявляется в 22,7% случаев, что в 8-9 раз чаще, чем в популяции украинских женщин в целом. Наиболее часто это осложнение бывает у полных пациенток с ГБ – у 30,6%, т.е. почти у каждой третьей.

Хорошо известно, что при гестационном диабете у ранее здоровых беременных чаще наблюдаются преэклампсия, дистресс плода, преждевременные роды, родоразрешение путем операции кесарева сечения; значительно возрастает частота таких неонатальных осложнений, как асфиксия, макросомия, травматизм в родах, гипогликемия, гипербилирубинемия, гиперинсулинемия; более высокими являются показатели перинатальных потерь [26, 29, 44]. Имеются убедительные данные о том, что даже умеренное повышение уровня гликемии у матери, недостаточное для установления диагноза «гестационный диабет», приводит к увеличению материнских и перинатальных осложнений [44].

<sup>4</sup> Гестационный диабет (диабет беременных) – нарушение толерантности к глюкозе любой степени, возникшее или впервые выявленное во время беременности. Его определяют в результате проведения двухчасового перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) [16].

Методика определения ПТТГ. При условии отсутствия острых заболеваний, травм или оперативных вмешательств в утреннее время после 8-часового воздержания от еды, натощак, в плазме венозной крови лабораторным методом (не с помощью экспресс-анализатора!) определяют содержание глюкозы. Затем беременная выпивает в течение 3-5 мин растворенные в 300 мл воды (можно с добавлением сока свежего лимона) 75 г глюкозы. В течение последующих 2 ч женщина пребывает в состоянии покоя, ей разрешается пить воду без газа и запрещается есть и курить. Через 2 ч осуществляют повторный забор крови и определение уровня гликемии.

Нормативы показателей гликемии при проведении ПТТГ следующие:

- натощак  $\leq 5,5$  ммоль/л (100 мг/дл);
- через 2 ч после нагрузки  $< 7,8$  ммоль/л (140 мг/дл).

При превышении одного или обоих показателей ПТТГ является положительным. В таком случае его повторяют на следующие сутки. При подтверждении позитивного результата ПТТГ устанавливают диагноз «гестационный диабет».



Вместе с тем проведение терапии у беременных с гестационным диабетом позволяет существенно уменьшить их число [26, 29, 44].

Развитие во время беременности гестационного диабета имеет весьма негативные отдаленные последствия. Среди них – появление с возрастом у матери высокого риска возникновения СД 2-го типа и метаболического синдрома; у ребенка – СД или преддиабета к 19-27 годам жизни [34, 39, 59]. Как показали результаты масштабного мета-анализа, риск развития в дальнейшем СД 2-го типа у женщин с гестационным диабетом в 7,43 раза выше, чем у лиц с нормальным уровнем гликемии во время беременности [59]. Наблюдающееся сходство механизмов развития гестационного диабета и СД 2-го типа позволяет рассматривать гестационный диабет как первый признак, указывающий на вероятность развития в последующие годы СД 2-го типа [34, 59].

Как показывают наши исследования, во время беременности у женщин с ГБ и особенно часто у больных ГБ в сочетании с избыточной массой тела и ожирением выявляются существенные изменения липидного обмена: повышение уровня общего холестерина и триглицеридов, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности, повышение холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина коэффицента атерогенности. С увеличением срока беременности и число отдельных патологических показателей, и выраженность их изменений возрастают. И хотя непосредственной взаимосвязи между нарушениями липидного обмена и течением беременности нами не обнаружено, можно предполагать, что дислипидемия, возникшая и/или прогрессирующая во время беременности у больных ГБ, отрицательно влияет на состояние здоровья женщины в дальнейшем.

Таким образом, ГБ у беременных очень часто сочетается с исходной избыточной массой тела и ожирением. Во время беременности у больных ГБ и прежде всего у полных женщин патологически увеличивается масса тела, появляется и/или прогрессирует дислипидемия, развивается СД, т.е. происходят обменные нарушения, характерные для метаболического синдрома.

При метаболическом синдроме очень часто в патологический процесс вовлекается печень. Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), как принято считать в настоящее время, является одним из компонентов метаболического синдрома [12, 19]. Специалисты отмечают, что на фоне НЖБП наблюдается более тяжелое течение АГ, а для ее лечения требуется комплексный подход, направленный на различные звенья метаболического синдрома [7].

Во время беременности даже у здоровой женщины нагрузка на печень значительно возрастает, исчерпывая ее резервные возможности [23]. Вынашивание беременности у женщин с патологией

печени приводит к усугублению ее нарушений, что обуславливает развитие осложнений беременности, в т.ч. возникновение преэклампсии. Последняя, в свою очередь, негативно влияет на состояние печени [10, 23].

Наши наблюдения показывают, что у 53,3% больных ГБ и у 76,8% больных ГБ в сочетании с избыточной массой тела и ожирением во время беременности уже при УЗИ выявляются поражения печени и желчевыводящих путей: хронический холецистит (59,3%), желчекаменная болезнь (10,6%), стеатоз как проявление НЖБП (30,1%).

Принимая во внимание отрицательное влияние метаболических нарушений у лиц с ГБ на течение беременности, состояние плода и новорожденного, а также на дальнейшее здоровье женщины, мы усовершенствовали лечебно-профилактические мероприятия для этой категории пациенток.

Как известно, основой лечения и профилактики у беременных с ГБ является щадящий режим и **рациональное питание**. Последнее предполагает полноценный разнообразный пищевой рацион с высоким уровнем белка, полиненасыщенных жирных кислот, магния, калия, кальция, витаминов; нормальное содержание (без значительного ограничения) поваренной соли, жидкости.

С учетом выявленных нарушений беременным с ГБ при нормальной массе тела рекомендуется не злоупотреблять легкоусвояемыми углеводами, а при избыточной массе тела и ожирении – значительно ограничивать и их, и тугоплавкие жиры.

В рацион питания беременным с ГБ следует включать всевозможные овощи и фрукты, кисломолочные продукты невысокой жирности, рыбу, нежирное мясо, овсянку, гречку; использовать преимущественно растительное масло. Начиная с ранних сроков беременности еду необходимо готовить на пару, отваривать или употреблять в сыром виде, исключить острую пищу, консерванты.

Принимать еду желательно 4-6 раз в сутки маленькими порциями. Ночной промежуток в приеме пищи, как и для всех беременных, не должен превышать 12 ч.

**Антигипертензивное лечение.** Масштабный мета-анализ, включавший 46 исследований с участием 4282 женщин, который рассматривается как доказательство высокого уровня, показывает, что применение антигипертензивной терапии у беременных с ГБ 1-й и 2-й степени наполовину снижает риск развития тяжелой АГ, но не влияет на возникновение преэклампсии, преждевременных родов, неонатальные потери, рождение маловесных детей [27]. Поэтому и сегодня целесообразность проведения антигипертензивного лечения у этой наиболее многочисленной части беременных с ГБ до сих пор оспаривается [36]. Вместе с тем научные разработки, выполненные нами, многолетний опыт их клинического использования свидетельствуют о том, что успешная профилактика сочетанной преэклампсии и нарушений





состояния плода у беременных с ГБ с помощью антигипертензивных препаратов возможна на основе патогенетического и индивидуализированного подходов.

Как показали наши исследования, одним из наиболее значимых патогенетических изменений у этой категории больных являются нарушения центральной гемодинамики, определяющие уровень АД. В большой мере развитие сочетанной преэклампсии и нарушений состояния плода у пациенток с ГБ определяются снижением минутного объема (МО) и повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Поскольку кровоснабжение матки, плаценты и плода зависит от объема циркулирующей крови (ОЦК), выраженное уменьшение МО на фоне увеличения ОПСС, часто наблюдаемое у женщин с ГБ, приводит к нарушениям функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса и возникновению указанных осложнений [14]. Этот механизм развития сочетанной преэклампсии и нарушений состояния плода присущ больным ГБ с различной выраженностью АГ, с нормальной и чрезмерной массой тела. Однако при тяжелой АГ такие патологические изменения центральной гемодинамики встречаются значительно чаще, чем при АГ 1-й степени; при последней же они наблюдаются преимущественно у полных женщин.

Принимая во внимание вышеизложенное, с целью предотвращения осложнений для матери и ребенка антигипертензивная терапия у беременных с ГБ должна быть направлена не столько на нормализацию АД, сколько на нормализацию параметров центрального кровообращения, его определяющих – снижение ОПСС и обеспечение нормального для беременных МО.

Реализация такого патогенетического подхода к проведению антигипертензивной терапии у беременных с ГБ достигается путем динамического контроля за показателями центрального кровообращения у каждой больной, начиная с 14-16-й недели беременности, с помощью метода тетраполярной реографии. При необходимости применяются антигипертензивные препараты, механизм действия которых обусловлен периферической вазодилатацией. При низком МО на фоне снижения ОПСС дополнительно назначают препараты, увеличивающие ОЦК и улучшающие микроциркуляцию (например рефортан).

В большинстве случаев антигипертензивную терапию у беременных с ГБ принято начинать со II триместра беременности при АД  $\geq 150/95-100$  мм рт. ст. [4, 36]. Однако и при меньшем повышении АД на фоне значительного уменьшения МО ( $< 4$  л/мин) целесообразно использовать вазодилататорные препараты в субтерапевтических дозах.

Число антигипертензивных средств, относительно безопасных для плода, весьма небольшое [36]. О возможностях их применения у беременных с

ГБ сообщалось нами ранее [14]. При необходимости назначения антигипертензивной терапии беременным с ГБ и метаболическими нарушениями следует отдавать предпочтение не только препаратам с периферическим вазодилатирующим эффектом, но и таким, которые положительно влияют на обмен липидов и углеводов или хотя бы являются метаболически нейтральными. Этим требованиям соответствуют блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда и прежде всего амлодипин.

Амлодипин – первый и наиболее изученный антагонист кальция дигидропиридинового ряда 3-го поколения. Он занимает одно из ведущих мест в мире по назначаемости и эффективности в кардиологической практике; в последние годы с успехом применяется у беременных с АГ.

Как и у других препаратов этой группы, гемодинамическое действие амлодипина обусловлено периферической вазодилатацией. При этом, как правило, возрастает сердечный выброс, улучшаются кровоснабжение органов и тканей, а также микроциркуляция. Препарат оказывает нефропротекторный эффект, положительно влияет на эндотелиальную функцию, способствует нормализации нарушенного липидного и углеводного обмена. От нифедипина и нифедипина ретарда (дигидропиридиновых кальциевых блокаторов 1-го и 2-го поколений) он отличается высокой эффективностью, очень низкой частотой побочных влияний, плавностью антигипертензивного действия, большим диапазоном дозирования; может назначаться один раз в сутки. Согласно инструкции к применению, амлодипин не противопоказан беременным женщинам.

Наш опыт применения амлодипина позволяет считать его сегодня препаратом первого выбора для лечения беременных с АГ. При АД  $\geq 150/95$  мм рт. ст. амлодипин назначаем в дозе 5-7, 5-10 мг/сут в 1-2 приема в виде монотерапии либо в сочетании с невысокими дозами метилдофы (250 мг 1-2 раза в сутки) или метопролола (25 мг 2-3 раза в сутки). Для нормализации показателей центрального кровообращения у женщин с АД 140/90-149/94 мм рт. ст. препарат используем в дозе 2,5-3,75 мг один раз в сутки.

На украинском фармрынке имеется более полтора десятка препаратов амлодипина, выпускаемых различными производителями. Нами в последнее время с успехом используется амлодипин отечественного производства – высококачественный препарат аладин.

**Устранение дефицита магния.** Исследования, проведенные нами, указывают на то, что у больных ГБ уже со II триместра беременности очень часто наблюдается выраженный дефицит магния [13]. Для его устранения нами используется магнийсодержащий препарат для приема внутрь – магнев<sub>6</sub> (магния цитрат + пиридоксина гидрохлорид), отличающийся высокой усвояемостью,



безопасностью и прекрасной переносимостью. Нормализация содержания магния в организме начиная с относительно ранних сроков беременности и поддержание его достаточного уровня в дальнейшем с помощью этого препарата позволяют заметно уменьшить у больных ГБ число случаев сочетанной преэклампсии, особенно тяжелой и ранней, преждевременных родов, нарушений состояния плода и новорожденного [13].

Восполнение дефицита магния у беременных с ГБ представляется важным и с учетом положительно-го влияния этого биологически активного элемента на метаболические процессы. Так, в настоящее время известно, что магнием участвует в секреции и реализации эффектов инсулина и препятствует формированию или усугублению инсулинорезистентности [6]. Масштабными исследованиями, проведенными в последние годы в различных странах мира, было установлено, что практически у всех больных СД 2-го типа наблюдается дефицит магния [50, 57, 58, 60]. По мнению исследователей, недостаток магния в организме является независимым фактором риска возникновения нарушений толерантности к глюкозе и СД 2-го типа [42]. Также было доказано, что нормальное потребление кальция и магния снижает риск развития СД 2-го типа [6, 35, 46, 56], а нормализация магнием путем длительного применения магниесодержащих препаратов предупреждает осложнения у больных этим заболеванием [47, 50, 56].

Ученые предполагают, что и развитие гестационного диабета связано с дефицитом магния [5].

Магнию присуще не только антидиабетогенное, но и антидислипидемическое действие. Установлено, что добавление магния в высокой дозе к маслу во время приема пищи угнетает абсорбцию липидов и снижает постпрандиальную гиперлипидемию у здоровых людей. Длительный прием магния в виде органического соединения с пидолатом у лиц с АГ 1-й степени приводит к снижению уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и повышению холестерина липопротеинов высокой плотности [43].

Отмечают сильную обратную связь между уровнем магния и выраженностью проявлений метаболического синдрома у пациентов с избытком массы тела и ожирением. При снижении уровня магния в сыворотке крови число компонентов метаболического синдрома увеличивается [30].

С учетом вышеизложенного препарат, содержащий магния цитрат и пиридоксина гидрохлорид, следует рекомендовать для широкого применения у беременных с ГБ не только с целью профилактики сугубо акушерских осложнений, нарушений состояния плода и новорожденного, но и для предотвращения возникновения или коррекции нарушений обмена углеводов и липидов. Магне-В<sub>6</sub> целесообразно назначать в дозе по 2 таблетки или по 10 мл питьевого раствора трижды в день; магне-В<sub>6</sub> премиум – по 1 таблетке трижды в

день. Терапию с помощью этого препарата желательно начинать с 12-14-й недели беременности и проводить постоянно до родоразрешения.

Для защиты печени и улучшения процессов метаболизма у беременных с ГБ в сочетании с избыточной массой тела и ожирением и особенно у женщин с НЖБП, желчекаменной болезнью, а также гестационным диабетом и дислипидемией назначают эссенциальные фосфолипиды (эссенциале форте Н).

Среди немалого числа препаратов – гепатопротекторов, представленных на украинском фармрынке, эссенциальные фосфолипиды являются наиболее хорошо изученными. Их высокая эффективность и безопасность подтверждены не только в многочисленных экспериментах *in vitro* и опытах на животных, но и 239 многоцентровыми клиническими исследованиями, в которых участвовало более 14 000 пациентов.

Под действием эссенциальных фосфолипидов происходит восстановление и сохранение клеточной структуры печени и фосфолипидзависимых энзиматических систем, что обеспечивает значительное улучшение функции печени – нормализацию обмена липидов, белков и детоксикации. Наблюдаются также: повышение способности печени к преобразованию нейтральных жиров и холестерина в формы, облегчающие их метаболизм (антидислипидемическое действие); улучшение функции рецепторов, в т.ч. инсулиновых (антидиабетогенный эффект); стабилизация физико-химических свойств желчи; замедление формирования соединительной ткани в печени [12].

Беременность не является противопоказанием к назначению эссенциале. Напротив, согласно инструкции к препарату, показаниями к его применению являются не только различные заболевания печени, но и токсикозы беременности.

В акушерской практике у нас в стране эссенциальные фосфолипиды с успехом используются для профилактики плацентарной недостаточности, преэклампсии, нарушений состояния плода, невынашивания беременности [9, 20-22]. Препарат применяется также для снижения тяжести преэклампсии, предупреждения ее прогрессирования [21].

Показания к применению эссенциальных фосфолипидов постоянно расширяются. В настоящее время они используются и как лекарственные средства, обладающие антисклеротическим действием, особенно у больных СД [7, 24].

У беременных с ГБ эссенциале форте Н назначают по 2 капсулы трижды в день в течение 3 недель тремя курсами с промежутками в 3 нед. Начинают такую терапию с 18-22-й недели беременности.

Наши наблюдения свидетельствуют об эффективности разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий. У беременных с ГБ в сочетании с избыточной массой тела и ожирением при его применении наблюдается







21. Роль гепатопротекторів у складі комплексного лікування фетоплацентраної недостатності у вагітних із преєклампсією та ураженням гепатобіліарної системи / Борис О.М. та ін. // Здоров'я жінки. – 2009. – № 6. – С. 40-43.
22. Романенко Т.Г. Гепатопротектор Эссенциале форте Н в профилактике плацентарной недостаточности у женщин с невынашиванием беременности / Романенко Т.Г. // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 5. – С. 74-76.
23. Сидорова И.С. Гестоз / Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. // Руководство по акушерству. – М.: Медицина, 2006. – С. 333-433.
24. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине / Ушкалова Е.А. // Фарматека. – 2003. – № 10.
25. Шалина Р.И. Гестоз. Современное состояние вопроса / Р.И. Шалина // Акушер. и гинекол. – 2007. – № 5. – С. 27-33.
26. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes / London M.B., Spong C.Y., Thorn E. et al. // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361, N 14. – P. 1339-1348.
27. Abalos E. et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review) – Copyright 2010. – The Cochrane Collaboration Published by John Wiley and Sons, Ltd. – 123 p.
28. Adult weight change, weight cycling, and prepregnancy obesity in relation to risk of preeclampsia / Frederick I.O., Rudra C.B., Miller R.S. et al. // Epidemiology. – 2006. – Vol.17, N4. – P. 428-434.
29. Adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus / Boriboonhirunsarn D., Talungjit P., Sunsanevithayakul P., Sirisomboon R. // J Med Assoc Thai. – 2006. – N 89, Suppl 4. – P. 23-28.
30. An inverse relationship between cumulating components of the metabolic syndrome and serum magnesium levels / Evangelopoulos A.A. et al // Nutr Res. – 2008. – Vol. 28 (10). – P. 659-663.
31. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia / Payne B., Magee L.A., von Dadelszen P. // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2011. – Vol. 25 (4).
32. Brown C.M. Mechanisms and management of hypertension in pregnant women / Brown C.M., Garovic V.D. // Curr Hypertens Rep. – 2011. – Vol. 13 (5).
33. Cedergren M.I. Optimal gestational weight gain for body mass index categories / Cedergren M.I. // Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 110, N4. – P. 759-764.
34. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus / Damm P. // Int J Gynaecol Obstet. – 2009. – N 104, Suppl. – S. 25-26.
35. Dietary calcium and magnesium intakes and the risk of type 2 diabetes: the Shanghai Women's Health Study / Raquel Villegas, Yu-Tang Gao, Qi Dai et al. // Am. J. Clinical Nutrition. – 2009. – Vol. 89. – P. 1059-1067.
36. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy // European Heart Journal: doi:10.1093/eurheartj/ehr218.
37. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. // Am J Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 205(3). – P. 191-198.
38. Evaluation of gestational weight gain guidelines for women with normal prepregnancy body mass index / DeVader S.R., Neeley H.L., Myles T.D., Leet T.L. // Obstet Gynecol. – 2007. – Vol.110, N4. – P. 745-751.
39. Gestational diabetes mellitus: postpartum opportunities for the diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus / Bentley-Lewis R., Levkoff S., Stuebe A., Seely E.W. // Nat Clin Endocrinol Metab. – 2008. – N 4 (10). – P. 552-558.
40. Gestational Weight Gain and Pregnancy Outcomes in Obese Women / Kiel D., Dodson E., ArtaL R. et al. // Obstetrics & Gynecology. – 2007. – Vol. 110, Issue 4. – P. 752-758.
41. Gruslin A. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes / Gruslin A., Lemyre B. // Clin Obstet Gynaecol. – 2011. – Vol. 25(4).
42. Guerrero-Romero F. Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study / Guerrero-Romero F. et al. // Eur J Clin Invest. – 2008. – Vol.38(6). – P. 389-396.
43. Hadjistavri L.S. Beneficial effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and serum lipid profile / Hadjistavri L.S., Sarafidis P.A. et al. // J. Med. Sci. Monit. – 2010. – Vol. 16 (6). – P. 307-312.
44. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The HAPO. Study Cooperative Research Group // New Eng. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1991-2002.
45. Kabali C. Pre-pregnant body mass index, weight gain and the risk of delivering large babies among non-diabetic mothers / Kabali C., Werler M.M. // Int J Gynaecol Obstet. – 2007. – Vol.97, N2. – P. 100-104.
46. Longstreet D.A. Correlations suggest low magnesium may lead to higher rates of type 2 diabetes in Indigenous Australians / Longstreet D.A., Heath P.L., Panaretto K.S., Vink R. // Rural Remote Health. – 2007. – Vol. 7(4). – P.843.
47. Mooren F.C. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects – a double-blind, placebo-controlled, randomized trial / Mooren F.C., et al. // Diabetes Obes Metab. – 2011. – Vol. 13(3). – P. 281-284.
48. Obesity and gestational weight gain: cesarean delivery and labor complications / Seligman L.C., Duncan B.B., Branchtein L. et al. // Rev Saude Publica. – 2006, Vol 40, N3. – P. 457-465.
49. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction / J.S. Gilbert, M.J. Ryan, B.B. LaMarca [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 294, N2. – P. 541-550.
50. Pham P.C. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes / Pham P.C., Pham P.M., Pham S.V. et al. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2007. – Vol. 2(2). – P. 366-373
51. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. / Barton J.R., et al. // Obstetrics & Gynecology. – 2008. – Vol. 112. – P. 359.
52. Prediction of progression to a high risk situation in women with gestational hypertension or mild pre-eclampsia at term // Koopmans C.M., Groen H., Aarnoudse J.G., et al. // Obstet Gynaecol. – 2011. – Vol. 51(4).
53. Pre-eclampsia. / Steegers E.A. et al. // The Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 631.
54. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management / Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., Asmar R. // Ayoubi JM Vasc Health Risk Manag. – 2011. – Vol. 7. – P. 467-474.
55. Raymond D. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia / Raymond D., Peterson E. // Obstet Gynecol Surv. – 2011. – Vol. 66(8). – P. 497-506.
56. Rumawas M.E. Magnesium intake is related to improved insulin homeostasis in the framingham offspring cohort / Rumawas ME, McKeown N.M., Rogers G. et al. // J Am Coll Nutr. – 2006. – Vol.25(6). – P. 486-492.
57. Sales C.H. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes / Sales C.H., Pedrosa L.F., Lima J.G. et al. // Clin Nutr. – 2011, Jan 31.
58. Simmons D. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: Not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome / Simmons D., Joshi S., Shaw J. // Diabetes Res Clin Pract. – 2010. – Vol. 87 (2). – P. 261-266.
59. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis / Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D. // Lancet. – 2009. – N 373. – P. 1773-1779.
60. Wells I.C. Evidence that the etiology of the syndrome containing type 2 diabetes mellitus results from abnormal magnesium metabolism / Wells I.C. // Can J Physiol Pharmacol. – 2008. – Vol. 86(1-2). – P. 16-24.



# Оценка эффективности препарата Полижинакс в лечении вагинитов

F. Verriere, лаборатория Clinact (Франция)

**В**агиниты — наиболее частая причина визитов женщин к врачу-гинекологу. По некоторым данным, ежегодно примерно 1 млн пациенток обращаются за помощью к специалистам по поводу жалоб со стороны мочеполовой системы [1, 2]. Около 90% всех вагинитов имеют инфекционное происхождение [3] и ассоциируются с дрожжевыми грибами, бактериями и простейшими. При этом доминируют симптомы, обусловленные воспалительным процессом, такие как зуд, жжение, диспареуния.

Несмотря на то, что некоторые виды вагинитов имеют ярко выраженную специфическую клиническую картину (например творожистые выделения и интенсивный зуд при грибковой инфекции, обильные пенные выделения при трихомониазе), диагностика заболевания на основании одних только жалоб затруднена, поскольку чаще всего встречаются вагиниты смешанной этиологии. Сложности, связанные с определением возбудителя заболевания, обуславливают неэффективность лечения и высокую частоту рецидивов [1, 2]. Кроме того, на практике приходится сталкиваться с определенными трудностями при выборе препарата. К ним относятся стоимость и продолжительность лечения с одной стороны, и доступность лабораторного исследования — с другой. Так, отсутствие необходимых условий для проведения анализов в лечебном учреждении может отсрочить начало терапии на 2-3 сут.

В качестве лекарственного средства первой линии, которое можно назначать эмпирически, чаще всего применяется Полижинакс в виде мягких вагинальных капсул. Его используют как препарат топического действия в лечении специфических и неспецифических вагинитов. Свойства Полижинакса обусловлены действием компонентов, входящих в его состав, а именно:

- неомицина сульфата — аминогликозидного антибиотика, активного в отношении широкого спектра грамотрицательных и некоторых видов грамположительных микроорганизмов;
- полимиксина В сульфата — антибиотика полипептидной природы, обладающего бактерицидным действием в основном на грамотрицательную флору;
- нистатина — противогрибкового компонента полиенового ряда, используемого в топической

терапии грибковых инфекций (включая *Candida albicans* и *nonalbicans*).

Препарат Полижинакс зарегистрирован во Франции более 40 лет назад и с успехом используется для лечения вагинитов в 73 странах мира.

## Целью исследования являлось:

- получение более новой информации относительно эффективности препарата Полижинакс в лечении вагинитов грибковой и/или бактериальной этиологии;
- сравнение клинических и микробиологических показателей до и после 12-дневного курса терапии;
- подтверждение активности препарата Полижинакс в отношении определенных патогенных агентов;
- получение новых эпидемиологических данных о вагинитах;
- подтверждение безопасности и переносимости препарата Полижинакс.

## Дизайн исследования

В открытом национальном проспективном исследовании принимало участие 21 лечебное учреждение гинекологического профиля. Микробиологические исследования проводили в центральной лаборатории (Институт Альфреда Фурнье, Париж, Франция).

Контингент пациенток, включенных в исследование, составили женщины в возрасте от 18 до 65 лет с клиническими проявлениями вагинитов. Медицинскими критериями исключения были следующие: наличие бактериального вагиноза, инфекций, передающихся половым путем; беременность; использование других препаратов с целью лечения какого-либо инфекционного заболевания на момент проведения испытания. Всем больным был назначен Полижинакс в мягких капсулах интравагинально один раз в сутки на ночь в течение 12 дней.

В исследовании приняли участие 196 пациенток с вагинитом, из них 100 — полностью отвечали критериям включения. Курс лечения в соответствии с требованиями протокола прошли 93 женщины (группа А). Средний возраст обследованных составил 33,1 года. Оценить эффективность терапии в конце курса лечения не представлялось возможным у семи лиц. Кроме того, по различным причинам выбыли из исследования шесть пациенток. Таким



Таблица 1. Характеристика оцениваемых симптомов

| Симптомы / Выраженность   | Симптомы отсутствуют | Симптоматика слабо выражена | Ярко выраженная симптоматика | Данные отсутствуют |
|---------------------------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------|
| Патологические выделения  | 5 (5,4%)             | 58 (62,4%)                  | 30 (32,3%)                   | –                  |
| Зуд                       | 12 (12,9%)           | 35 (37,6%)                  | 46 (49,5%)                   | –                  |
| Диспареуния               | 25 (26,9%)           | 25 (26,9%)                  | 18 (19,4%)                   | 25 (26,9%)         |
| Жжение при мочеиспускании | 51 (54,8%)           | 36 (38,7%)                  | 6 (6,5%)                     | –                  |

Таблица 2. Результаты микробиологического исследования до лечения

| Грибковая флора                                    |                                  | Стафилококки | Стрептококки | Энтерококки + стафилококки | Полиморфная флора |          |
|--|----------------------------------|--------------|--------------|----------------------------|-------------------|----------|
| Бактериальная флора                                |                                  |              |              |                            |                   |          |
| Все пациентки, включенные в исследование (n = 100) |                                  | 0 (0%)       | 6 (6%)       | 2 (2%)                     | 20 (20%)          |          |
| Пациентки группы А (n = 93)                        |                                  | 0 (0%)       | 5 (5,4%)     | 2 (2,2%)                   | 17 (18,3%)        |          |
| Грибы ( <i>Candida</i> spp.)                       | <i>C. albicans</i>               | 64 (64%)     | 3 (3%)       | 1 (1%)                     | 0 (0%)            | 2 (2%)   |
|  |                                  | 62 (66,7%)   | 3 (3,2%)     | 1 (1,1%)                   | 0 (0%)            | 1 (1,1%) |
|  | <i>C. nonalbicans</i>            | 1 (1%)       | 0 (0%)       | 0 (0%)                     | 0 (0%)            | 0 (0%)   |
|  |                                  | 1 (1,1%)     | 0 (0%)       | 0 (0%)                     | 0 (0%)            | 0 (0%)   |
|  | <i>C. albicans + nonalbicans</i> | 1 (1%)       | 0 (0%)       | 0 (0%)                     | 0 (0%)            | 0 (0%)   |
|  |                                  | 1 (1,1%)     | 0 (0%)       | 0 (0%)                     | 0 (0%)            | 0 (0%)   |

образом, полностью соответствовали требованиям протокола испытания 87 женщин (группа В).

Характеристики пациенток группы А (n = 93) представлены в таблицах 1, 2.

У 34-36% женщин отмечался вагинит смешанной этиологии или исключительно бактериальный вагинит.

Окончательным этапом исследования являлось определение клинической эффективности препарата. Вторичными критериями для оценки результатов были следующие:

- изменение клинической картины (уменьшение/прогрессирование клинических проявлений заболевания);
- оценка жалоб по клинической шкале (наличие патологических выделений, зуда, диспареунии, жжения при мочеиспускании);
- микробиологическое подтверждение эффективности лечения (проведение анализов в центральной лаборатории);

- эффективность терапии по мнению самих пациенток;
- соответствие между клиническими и микробиологическими результатами после лечения;
- безопасность и переносимость препарата (отсутствие нежелательных реакций).

### Результаты исследования

Оценку эффективности лечения проводили по следующим параметрам:

- клиническая эффективность по мнению исследователей (основной критерий) и самих пациенток (табл. 3);
- эффективность препарата в отношении патогенного агента по данным микробиологического исследования (табл. 4).

При анализе результатов учитывали согласованность мнений исследователей и пациенток касательно полного исчезновения клинических симптомов после окончания лечения, а также

Таблица 3. Оценка клинической эффективности Полижинакса исследователями и пациентками

| Оценка        | Группа А (n = 93) |       | Группа В (n = 87) |       |
|---------------|-------------------|-------|-------------------|-------|
|               | %                 | К-во  | %                 | К-во  |
| Исследователи | 97,8              | 91/93 | 97,7              | 85/87 |
| Пациентки     | 95,7              | 89/93 | 95,4              | 83/87 |





Таблица 4. Эффективность Полижинакса в отношении патогенного агента по данным микробиологического исследования

| Этиология вагинитов | Группа А (n = 93) |       | Группа В (n = 87) |       |
|---------------------|-------------------|-------|-------------------|-------|
|                     | %                 | К-во  | %                 | К-во  |
| Грибковой флоры     | 98,4              | 63/64 | 98,3              | 58/59 |
| Бактериальной флоры | 95,8              | 23/24 | 95,7              | 22/23 |
| Смешанной флоры     | 100               | 5/5   | 100               | 5/5   |

получение аналогичных результатов при вагинитах различной этиологии. Результаты лечения относительно уменьшения выраженности клинических симптомов представлены в таблице 5.

Оценку изменений в симптоматике заболевания проводили по клинической шкале: жалобы отсутствуют – 0 баллов, незначительные жалобы – 1 балл, выраженные проявления – 2 балла. При этом учитывались такие симптомы, как наличие патологических выделений, зуд, диспареуния и жжение при мочеиспускании (табл. 6).

Кроме того, была изучена эффективность терапии на основании изменений микробиологических показателей (табл. 7) с определением соответствия между клиническими и микробиологическими результатами лечения (табл. 8). Полученные данные согласуются с клиническими

наблюдениями, однако использование только лишь микробиологической оценки эффективности терапии нельзя рекомендовать в качестве золотого стандарта.

#### Безопасность и переносимость препарата Полижинакс

Во время проведения терапии серьезных побочных эффектов не отмечено. Только в пяти случаях в очень легкой форме проявлялись реакции, ассоциированные с использованием препарата: грибковая инфекция (не вагинальная), герпес, тонзиллит, менометроррагия, вульвовагинальный зуд. После окончания его применения наступило выздоровление без каких-либо последствий. Все это свидетельствует о том, что Полижинакс исключительно хорошо переносится пациентами. Согласно результатам постмаркетинговых

Таблица 5. Результаты эффективности лечения согласно оценке клинической симптоматики (n = 93)

| Симптомы                  | До лечения, n | После лечения, n | К-во пациенток, у которых отмечалось улучшение состояния, % |
|---------------------------|---------------|------------------|---|
| Патологические выделения  | 88            | 24               | 72,7  |
| Зуд                       | 81            | 8                | 90,1  |
| Диспареуния               | 43            | 10               | 76,7  |
| Жжение при мочеиспускании | 42            | 6                | 85,7  |

Таблица 6. Оценка изменений в симптоматике заболевания по клинической шкале

| Группы     | Средний балл, M ± t |               |               |
|------------|---------------------|---------------|---------------|
|            | До лечения          | После лечения | Достоверность |
| А (n = 93) | 3,85 ± 1,33         | 0,57 ± 0,95   | p < 0,001     |
| В (n = 87) | 3,84 ± 1,33         | 0,61 ± 0,97   | p < 0,001     |

Таблица 7. Микробиологическая оценка эффективности лечения

| Группы     | Лечение    |              | Данные отсутствуют |
|------------|------------|--------------|--------------------|
|            | Эффективно | Неэффективно |                    |
| А (n = 93) | 74 (81,3%) | 17 (18,7%)   | 2                  |
| В (n = 87) | 70 (82,4%) | 15 (17,6%)   | 2                  |

Таблица 8. Соответствие между клиническими и микробиологическими результатами лечения

| Соотношение показателей в группах А/В       |                         | Клинические результаты  |                       |
|---|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
|   |                         | Лечение неэффективно, n | Лечение эффективно, n |
| Результаты микробиологического исследования | Лечение неэффективно, n | 1/1                     | 16/14                 |
|   | Лечение эффективно, n   | 1/1                     | 73/69                 |



исследований, отмечено только 7 случаев нежелательных реакций на 5 287 741 пациенток, т.е. 1,32 на 1 млн пролеченных.

### Обсуждение результатов

В этом исследовании наиболее часто (в 72% случаев) в качестве патологического агента выявлены грибы рода *Candida*. Однако у 34% пациенток вагинит ассоциировался либо с бактериальной (в 6% случаев), либо с микст-инфекцией. Поэтому использование лекарственных средств широкого спектра действия в качестве препаратов первой линии терапии у больных вагинитом является патогенетически обоснованным. Эти факторы обязательно нужно учитывать перед началом лечения кандидоза. Также имеются данные относительно частоты выявления микст-инфекции, полученные в ходе исследований, проведенных в других странах. Так, в Индии микст-инфекция была обнаружена у 36,8% из 400 пациенток [1]; в Турции – у 23,4% из 828 в одном исследовании [2] и у 46,7% из 567 – в другом [4]; в Чехии – у 15% из 412 женщин.

Среди больных вагинальным кандидозом штаммы *nonalbicans* отмечены только у 2% пациенток, что ниже аналогичных показателей, полученных в ходе исследований, проведенных в Китае (у 10,5% из 1070 женщин) [1], России (у 17% из 1346) [2], США (у 11% из 93 775) [3]. В связи с широкой распространенностью вагинальных кандидозов, ассоциированных с *C. nonalbicans*, следует учитывать, что противогрибковые препараты из группы азолов (такие как флуконазол) не всегда эффективны в отношении данных возбудителей в отличие от нистатина.

### Выводы

- Исследование показало высокую эффективность препарата Полижинакс в лечении вагинитов (нормализация клинических показателей наблюдалась у 97,8% пациенток).
- Эффективность данного препарата доказана результатами микробиологических исследований. Пациентки субъективно отметили улучшение состояния, клинические проявления заболевания практически отсутствовали.
- Подтверждена высокая эффективность препарата Полижинакс в лечении пациенток с вагинитами смешанной этиологии (ассоциация бактериальной и грибковой инфекций).
- Доказанная клиническая эффективность дает основания рекомендовать Полижинакс для использования в качестве золотого стандарта лечения вагинитов на любом этапе диагностики и терапии заболевания.
- В исследовании подтверждена безопасность применения и отличная переносимость данного лекарственного средства.

Широкий спектр действия препарата Полижинакс охватывает основные патогенные агенты,

ассоциируемые с бактериальными или грибковыми вагинитами. Полижинакс показал высокую эффективность в отношении штаммов *C. albicans* и *nonalbicans*, устойчивых к дериватам азолов (в т.ч. к флуконазолу). В отличие от других форм препаратов, используемых перорально, местное лечение дает возможность избежать развития резистентности патологической микрофлоры. Полижинакс не угнетает нормальную флору влагалища и не нарушает ее баланс. Благодаря своим характеристикам он является препаратом выбора для местной терапии вагинитов. В особенности это касается тех случаев, когда по ряду причин лечение необходимо начать незамедлительно, до получения результатов микробиологического исследования.

### Литература

1. FAO/WHO, author. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation Report: 2001. 2001. Available at.
2. Reid G. Probiotics for urogenital health. *Nutr Clin Care*. 2002; 5: 3-8. Abstract.
3. Egan M.E., Lipsky M.S. Diagnosis of vaginitis. *Am Fam Physician*. 2000; 62: 1095-104.
4. Thulkar J. et al. Aetiology & risk factors of recurrent vaginitis & its association with various contraceptive. *Indian J Med Res*. 2010 Jan; 131: 83-7.
5. Ozturk C.E., Ozdemir I., Yavuz T., Kaya D., Behcet M. Etiologic agents of cervicovaginitis in Turkish women. *Saudi Med. J*. 2006; 27(10): 1503-1507.
6. Libalova Z. et al. Vulvovaginitis. Occurrence and importance of mixed and unclassifiable pictures. *Ceska Gynekol*. 2007 Jan; 72 (1): 32-7.
7. Kalkanci A. Distribution of the pathogens according... *Turkyie Klinikleri J. Obstet Gynecol*. 2005; 15: 137-139.
8. Fan S.R. et al. Clinical characteristics of vulvovaginal candidiasis and antifungal susceptibilities of *Candida* species isolates among patients in southern China from 2003 to 2006. *J Obstet Gynecol Res*. 2008 Aug; 34 (4): 561-6.
9. Mirzabalaeva A.K. et al. Chronic recurrent candidiasis of the genitalia in females due to non-albicans *Candida* spp. *Antibiot Khimioter*. 2007; 52 (4-5): 56-62.
10. Vermitsky J.P. et al. Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol*. 2008 Apr; 46 (4): 1501-3.
11. Fan S.R. In vitro fluconazole and Nystatin susceptibility and clinical outcome in complicated vulvovaginal candidosis. *Mycoses* 2010; abstract on Pubmed. (To be published).

Статья впервые опубликована в журнале «Акушерство и гинекология» (Българско дружество по акушерство и гинекология), 2011, Т. 50, С. 32-37. □



# Метаанализ неблагоприятных исходов беременности, связанных с лечением цервикальной интраэпителиальной неоплазии\*

M. Arbyn, C. Simoens, A. Raifu, отделение эпидемиологии рака Научного института здравоохранения, Брюссель, Бельгия

M. Kyrgiou, P. Martin-Hirsch, отделение акушерства и гинекологии Центрального госпиталя Ланкашира, г. Престон, Великобритания

G. Koliopoulos, E. Paraskevaidis, отделение акушерства и гинекологии университетской больницы, г. Иоаннина, Греция

W. Prendiville, отделение акушерства и гинекологии, женская больница «Кумб», Дублин, Ирландия

**П**равильная организация программы скрининга патологии шейки матки (ШМ) по выявлению цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и адекватное ведение пациенток с выявленными интраэпителиальными изменениями позволяет снизить частоту рака ШМ на 80% [1]. Широкая петлевая эксцизия зоны трансформации (large loop excision of the transformation zone, LLETZ), также известная как метод электрохирургической эксцизии (electrosurgical excision procedure), является стандартом лечения женщин с предраком ШМ во всем мире [2-5]. Несмотря на то, что частота неудач после выполнения LLETZ аналогична таковой при применении других методов лечения [6], эта процедура является методом выбора, поскольку обладает рядом клинических преимуществ:

- дает возможность исследовать края удаленной зоны трансформации и таким образом оценить полноту эксцизии;
- позволяет поставить точный гистологический диагноз, выявить наличие железистого или микроинвазивного рака.

Ранее были описаны неблагоприятные акушерские исходы после холодно-ножевой конизации (ХНК) (иссечения) ШМ [10, 11]. Сегодня мнения относительно акушерских исходов после применения различных методов лечения патологии ШМ неоднозначны. Согласно некоторым из них, аблятивные методы, такие как абляция или криотерапия, разрушающие ткань ШМ, не повышают риск неблагоприятных акушерских исходов [12-14].

Наибольшее количество случаев выявления ЦИН, требующей лечения (т.е. начиная со II стадии), приходится в среднем на 30-летний возраст. Поэтому очень важно учитывать влияние проводимой терапии на исход возможной беременности и родов в будущем. В последнем небольшом метаанализе, выполненном M. Kyrgiou et al., оценивали исходы беременности у

женщин, получавших лечение по поводу ЦИН [16]. Так, риск преждевременных родов (ПР) у беременных, которым была выполнена LLETZ или ХНК, составил 1,7 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,2-2,4) и в 2,6 раза (1,8-3,7) превышал таковой для нелеченых пациенток. Также было выявлено, что после проведения этих двух процедур значительно повышался риск рождения детей с низкой массой тела (НМТ). Кроме того, при LLETZ возрастала вероятность преждевременного разрыва плодных оболочек, а после ХНК — необходимость родоразрешения методом кесарева сечения. После применения лазерной конизации также повышалась частота ПР, преждевременного разрыва оболочек плода, НМТ новорожденного. Лазерная абляция не ассоциировалась с неблагоприятными исходами беременности. Таким образом, был сделан вывод, что все эксцизионные методы лечения ЦИН могут быть связаны с нежелательным исходом беременности.

После метаанализа M. Kyrgiou et al. было выполнено еще два небольших и четыре крупных исследования [10-15]. Полученные при этом результаты вместе с данными, предоставленными непосредственно авторами, позволяют провести новый, более систематизированный обзор и метаанализ с акцентом на такие серьезные последствия лечения ЦИН, как ПР до 32 нед, НМТ при рождении (до 2000 г) и высокий риск перинатальной смертности (ПС), т.е. ту информацию, которая в предыдущих исследованиях не анализировалась.

## Материалы и методы исследования

В метаанализ были включены исследования, содержащие данные о пациентках, пролеченных по поводу ЦИН, у которых возникли тяжелые акушерские и неонатальные исходы (первая группа). Во вторую (контрольную) группу вошли женщины, не проходившие лечение. Проанализировано два метода терапии — процедуры эксцизии (в т.ч. ХНК, LLETZ,

\* British Medical Journal, 2008; 337: a1284. Печатается с сокращениями.





лазерная конизация) и абляционные процедуры (лазерная абляция, криотерапия и диатермокоагуляция).

Оценивали следующие акушерские и неонатальные исходы: ПС, ПР на очень ранних (< 32-34 нед) и экстремально ранних сроках (< 28-30 нед), рождение ребенка с НМТ (< 2000, < 1500 и < 1000 г).

По ключевым словам были отобраны исследования, опубликованные в базах данных PubMed-Medline и Embase с 1960 по ноябрь 2007 г., без языковых ограничений. Найденные исследования классифицировали по типу лечения (эксцизия или абляция) и по применяемой специфической терапии. В каждом из исследований суммировали общее число пациенток, проходивших и не проходивших лечение по поводу ЦИН, а также количество неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов в обеих группах. Кроме того, были собраны данные относительно дизайна исследований и критериев отбора контрольной группы женщин.

По каждому нежелательному исходу беременности рассчитывали относительные риски (ОР) для прошедших лечение пациенток в сравнении с женщинами из контрольной группы. Для вычисления общего ОР использовали модель случайных эффектов [17]. Из метаанализа исключали исследования, в которых не выявлено нежелательных исходов в обеих группах. Неоднородность между исследованиями оценивали с помощью Q-теста Кокрана. ОР неблагоприятных акушерских исходов не был обобщен при наличии выраженной неоднородности между исследованиями ( $p < 0,1$ ). В случае редких нежелательных акушерских исходов (например, если частота ПР была < 1% и в некоторых исследованиях не было зарегистрировано этого исхода в одной из групп сравнения) общий ОР мог зависеть от выбранного метода его расчета в конкретном исследовании [20].

В конечном итоге вычисляли абсолютную частоту нежелательных исходов у всех женщин после лечения ( $p_d$ ) и в контрольной общей популяции ( $p_k$ ). Кроме того, устанавливали количество пациенток, которые нуждались в лечении после неблагоприятных акушерских исходов, ассоциированных с проводимым (до беременности) лечением по поводу ЦИН (number needed to treat to harm, NNTH). Этот показатель определяли путем расчета обратной разницы рисков —  $1/(p_d - p_k)$  [24].

## Результаты

Из анализа было исключено семь исследований по причине отсутствия информации об исходах беременности в контрольной группе [16-22], а также одно исследование, в котором применялись лазерная конизация и лазерная абляция, поскольку данные об исходах беременности не были разделены в зависимости от используемых методик [23]. В конечном счете в анализ вошли 15 исследований, полностью соответствовавших критериям включения и содержащих данные о ПС [1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 13, 15, 24, 28]. Исследований, в которых изучали другие неблагоприятные исходы беременности и которые вошли в анализ, было меньше: 11 — с ПР до 34 нед [4, 7, 11-15, 25, 29, 30], пять — с рождением ре-

бенка весом < 2000 г [8, 9, 13, 15, 25]. Из общего числа вошедших в анализ исследований два включали только женщин, прошедших лечение по поводу карциномы *in situ* [25, 30], а в остальные вошли пациентки с разными стадиями ЦИН. Дополнительно были найдены восемь исследований, не включенных в метаанализ М. Kyrgiou et al. [10-15, 25, 28].

В девяти исследованиях женщины прошли процедуру ХНК [1-3, 11-14, 24, 25], в восьми — LLETZ [4-7, 10, 11, 13, 14], в четырех — лазерную конизацию [8, 27-29], в трех — эксцизионную биопсию (без проведения последующей специфической терапии) [14, 15, 30]. Исследований, в которых описывали исходы беременности после применения различных методик абляции, было меньше: два — с применением криодеструкции [11, 14], четыре — лазерной абляции [8, 9, 13, 14], одно — диатермокоагуляции [13].

Большинство исследований были ретроспективными и только одно — проспективным. В трех из них исходы беременности сравнивали у одних и тех же женщин до лечения и после него [2, 25, 29]; в остальных — пациентки контрольной группы по таким параметрам, как возраст, паритет, акушерский анамнез, срок родов, курение, социально-экономический статус, соответствовали таковым исследуемой группы.

### Перинатальная смертность

Риск ПС был существенно выше среди пациенток, получавших лечение с применением ХНК (ОР 2,87; 95% ДИ: 1,42-5,81). Наиболее высокий риск выявлен по результатам норвежского исследования — ОР 11,35; 95% ДИ: 2,68-48,10 [25]. Данные о риске, связанном с применением лазерной конизации, были неоднородными и поэтому не принимались во внимание. В одном испытании, в котором применяли так называемую мини-конизацию, повышения риска ПС не выявили (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,11-3,96) [27], а в другом — отмечен существенно более высокий риск ПС, обусловленный использованием этого способа лечения (ОР 8,0; 95% ДИ: 0,91-70,14), но статистически незначимый [8].

В четырех исследованиях из семи обнаружено небольшое повышение риска ПС у женщин после LLETZ [4-6, 10], тогда как в трех оставшихся ОР был таким же, как и в контроле, или же ниже [11, 13, 14]. Для этого метода лечения общий ОР составил 1,17; 95% ДИ: 0,74-1,87.

Значительно повышенный риск ПС наблюдался у женщин, которым была проведена процедура обычной эксцизии без применения специфических видов техники.

Несмотря на то, что после абляции риск ЦИН не повышался, обнаружилась тенденция к возрастанию частоты ПС среди пациенток после проведения диатермокоагуляции (ОР 1,54; 95% ДИ: 0,84-2,82).

### Преждевременные роды

ПР на очень ранних сроках (< 32/34 нед) достоверно чаще отмечали у пациенток после ХНК (общий ОР 2,78).

В небольшом французском исследовании с участием 53 женщин, которым была выполнена лазерная конизация, лишь у одной произошли ПР на сроке до 32 нед [29].



Метод LLETZ не ассоциировался с повышенным риском ПР на сроке до 32 нед (ОР 1,2; 95% ДИ: 0,5-2,89) и показал неоднозначные результаты в отношении ПР на сроке до 28 нед.

В двух испытаниях было установлено, что ХНК и другие методы эксцизии существенно повышают риск ПР [15, 30]. El-Bastawissi et al., применявшие ХНК или LLETZ, наблюдали повышение риска ПР на сроке до 34 нед (ОР 2,13; 95% ДИ: 1,54-2,95) [30]. Общий ОР ПР для ХНК составил 2,78, а для LLETZ – 1,20. В другом исследовании ОР был равен 4,17 (95% ДИ: 1,72-10,10) на сроке до 32 нед (табл.) и 13,0 (95% ДИ: 1,70-99,12) – до 28 нед [15].

Лазерная абляция и криотерапия не ассоциировались с повышением риска ПР: ОР в целом был несколько ниже, чем при других методах терапии. В одном ретроспективном исследовании после лазерной абляции ОР ПР был значительно ниже, чем в контрольной группе (0,29 на сроке до 32-34 нед и 0,27 – до 28-30 нед) [14]. По данным еще одного исследования диатермокоагуляция существенно повышала риск ПР: ОР на сроке до 32-34 нед составил 2,54 (95% ДИ: 1,65-3,89), до 28-30 нед – 2,15 (95% ДИ: 1,11-4,18) [13].

#### **Низкая масса тела при рождении**

В трех исследованиях, в которых применяли ХНК, лазерную конизацию или процедуры эксцизии с лазерной конизацией, LLETZ, выявлено значительное повышение риска рождения детей с очень НМТ (< 1500 г) [8, 13, 15]. В двух норвежских исследованиях ХНК и процедуры эксцизии (лазерная конизация, LLETZ) ассоциировались с рождением детей с экстремально НМТ (< 1000 г) [15, 25].

Лазерная абляция не была связана с повышенным риском рождения детей с очень НМТ, а диатермокоагуляция существенно повышала риск рождения детей с НМТ (< 2000 г) и с очень НМТ (< 1500 г) [13].

#### **Акушерские исходы**

Абсолютная частота нежелательных акушерских исходов после лечения ЦИН ( $p_d$ ) и в контрольной общей популяции ( $p_k$ ), а также NNTH представлены в таблице. Из расчетов исключили исследование Lund et al. [25] в связи с тем, что отдаленные ОР в нем противоречили таковым в других исследованиях.

В итоге было выявлено, что лечение ЦИН с помощью ХНК, лазерной конизации и диатермокоагуляции сопровождается одним случаем ПС на каждые 70 беременных. После применения LLETZ частота ПС составила два случая на 1000 беременностей. ПР и рождение детей с НМТ (NNTH для обоих исходов < 60) наблюдались одинаково часто после применения ХНК и диатермокоагуляции. После LLETZ частота ПР и рождения детей с НМТ была более низкой (NNTH > 100 для родов на сроках до 32-34 нед и для детей с массой тела до 2000 г; NNTH > 500 для детей с массой тела < 1500 г).

#### **Обсуждение**

Данные проведенного метаанализа показали, что наибольшее число случаев серьезных неблагоприятных исходов беременности связаны с применением ХНК

(в сравнении со всеми остальными методами эксцизионного лечения ЦИН). Лазерная конизация повышает риск ПС и рождения детей с очень НМТ. Вошедшие в анализ ранние исследования (например метаанализ Kurgiou M. et al.) свидетельствуют о повышенном риске ПР и рождении детей с НМТ в результате LLETZ [16]. Однако авторам настоящего метаанализа не удалось выявить значимого влияния данного метода лечения на уровень неблагоприятных акушерских исходов. Также (в т.ч. и в метаанализе Kurgiou M. et al.) не установлено влияния лазерной абляции на акушерские риски. Согласно исследованию Jakobsson et al., достаточно безопасной в этом плане является также и криотерапия [14]. По данным Bruinsma et al., радикальная диатермокоагуляция, являющаяся агрессивным аблятивным методом лечения, разрушающим ткань ШМ на глубину более 1 см, ассоциировалась с ПС, ПР на сроке до 28-30 нед, рождением ребенка с экстремально НМТ. При этом частота таких неблагоприятных исходов соответствовала таковой после ХНК [13]. Существенно более низкий риск неблагоприятных исходов беременности после проведения лазерной абляции в исследовании Jakobsson et al., вполне вероятно, обусловлен тем, что в Финляндии этот метод применяется для лечения заболевания на ранних стадиях при небольших объемах поражения (Nieminen P., 2008).

#### **Биологические механизмы**

Изъятие или разрушение части ШМ может обусловить недостаточность поддерживающей ее функции во время беременности. Мышечное кольцо ШМ перестает выполнять свою функцию, что в свою очередь может привести к преждевременному разрыву плодных оболочек и возникновению ПР. Существует теория, согласно которой уровень акушерской патологии зависит от выполненных терапевтических мероприятий, повлиявших на ШМ (удаление или разрушение тканей ШМ). При этом степень влияния аблятивных процедур, таких как лазерная абляция и криотерапия, менее выражена. Некоторые исследователи описывают наличие связи между глубиной эксцизии и риском нежелательных акушерских исходов [4, 28-30]. Степень и объем деструкции ШМ или цервикального канала могут иметь более важное значение, чем глубина эксцизии. При этом при выполнении ХНК происходит разрушение большего объема ткани, чем при LLETZ, поскольку по глубине и объему она может варьировать от поверхностной и ограниченной до глубокой и обширной конизации. Вошедшие в метаанализ ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что при LLETZ используются петли различного размера, в результате чего объем конизации варьирует. Этим и объясняется широкая вариация ОР этого метода лечения (от 0,4 до 7,0). Низкая частота неблагоприятных эффектов лазерной абляции и криотерапии может быть объяснена природой применяемого способа деструкции ШМ: при этих процедурах ткань разрушается продольно и на глубину около 5 мм, тогда как при LLETZ – преимущественно по центру и глубже [6, 31, 32]. По другим предположениям, патофизиологические механизмы



Таблица. Метаанализ неблагоприятных акушерских исходов у женщин, прошедших лечение по поводу ЦИН, и в контрольной группе

| Способ лечения ЦИН                                  | Кол-во исследований | Кол-во неблагоприятных исходов | ОР   | 95% ДИ   |
|---|---------------------|--------------------------------|------|----------|
| <b>Перинатальная смертность</b>                     |                     |                                |      |          |
| ХНК   | 6                   | 13                             | 2,2  | 1,5-2,9  |
| Лазерная конизация                                  | 3                   | 6                              | 2,3  | 0,8-3,9  |
| LLETZ   | 7                   | 22                             | 1,0  | 1,0-1,1  |
| Радикальная диатермокоагуляция                      | 1                   | 18                             | 2,3  | 2,3-2,3  |
| Контроль  | 14                  | 6325                           | 0,8  | 0,6-1,0  |
| <b>Преждевременные роды на сроке &lt; 32/34 нед</b> |                     |                                |      |          |
| ХНК   | 5                   | 18                             | 4,3  | 3,0-6,1  |
| Лазерная конизация                                  | 1                   | 1                              | 1,9  | 1,8-2,0  |
| LLETZ   | 4                   | 51                             | 2,0  | 1,8-2,2  |
| Радикальная диатермокоагуляция                      | 1                   | 38                             | 5,0  | 5,0-5,0  |
| Контроль  | 9                   | 10 634                         | 1,3  | 0,9-1,7  |
| <b>Преждевременные роды на сроке &lt; 28/30 нед</b> |                     |                                |      |          |
| ХНК   | 3                   | 6                              | 2,5  | 1,3-3,7  |
| LLETZ   | 3                   | 14                             | 1,0  | 0-2,7    |
| Радикальная диатермокоагуляция                      | 1                   | 15                             | 2,0  | 2,0-2,0  |
| Контроль  | 5                   | 3962                           | 0,6  | 0,1-1,0  |
| <b>Рождение ребенка весом &lt; 2000 г</b>           |                     |                                |      |          |
| ХНК   | 1                   | 7                              | 9,6  | 2,8-16,3 |
| Лазерная конизация                                  | 1                   | 7                              | 10,8 | 3,2-18,3 |
| LLETZ   | 1                   | 3                              | 4,3  | < 0-9,2  |
| Радикальная диатермокоагуляция                      | 1                   | 53                             | 6,9  | 5,1-8,6  |
| Контроль  | 4                   | 96                             | 3,4  | 3,0-3,8  |
| <b>Рождение ребенка весом &lt; 1500 г</b>           |                     |                                |      |          |
| ХНК   | 1                   | 3                              | 4,1  | < 0-8,7  |
| Лазерная конизация                                  | 1                   | 5                              | 7,7  | 1,2-14,2 |
| LLETZ   | 1                   | 1                              | 1,4  | < 0-4,3  |
| Радикальная диатермокоагуляция                      | 1                   | 35                             | 4,5  | 3,1-6,0  |
| Контроль  | 4                   | 47                             | 1,3  | 0,5-2,2  |
| <b>Рождение ребенка весом &lt; 1000 г</b>           |                     |                                |      |          |
| ХНК   | 1                   | 2                              | 2,7  | < 0-6,5  |
| LLETZ   | 1                   | 0                              | 0    | 0-0      |
| Радикальная диатермокоагуляция                      | 1                   | 11                             | 1,4  | 0,6-2,3  |
| Контроль  | 2                   | 42                             | 0,9  | < 0-2,6  |

неблагоприятных исходов беременности могут быть объяснены образованием при регенерации ШМ коллагена с другими характеристиками [33], влиянием иммунологических факторов, таких как недостаточность защитных механизмов и изменение цервикальной и вагинальной микрофлоры [34].

#### Альтернативные объяснения

Один из основных вопросов, интересующих специалистов, заключается в том, могут ли неблагоприятные исходы беременности быть обусловлены другими факторами, кроме применявшихся методов лечения ЦИН. Поскольку сравнение исследуемых групп (женщин,





прошедших лечение по поводу ЦИН и не получавших его) было нерандомизированным, исходы беременности не могут быть оценены как такие, которые возникли только в результате лечения ЦИН. Риск неблагоприятных акушерских исходов у беременных с ЦИН также могли повышать демографические, поведенческие, половые факторы. К примеру, наличие бактериального вагиноза связано с преждевременным разрывом плодных оболочек и более часто встречается у пациенток с ЦИН, чем у женщин без этой патологии [36-38]. В большинстве исследований группу контроля составляли беременные из общей акушерской популяции, соответствовавшие исследуемой группе пациенток с ЦИН по таким параметрам, как возраст, курение, паритет и др. Исключение составляет испытание Bruinsma et al., в котором женщины обеих групп (исследуемой и контрольной) являлись пациентками с цитологической патологией ШМ. Примечательно, что в этом исследовании был выявлен наиболее низкий риск ПС, связанный с ХНК и LLETZ [13-29].

В исследовании, проводившемся в Норвегии [25], было выявлено, что женщины с факторами риска развития ЦИН также находятся в группе риска возникновения серьезных неблагоприятных исходов беременности. Среди беременных, у которых впоследствии была диагностирована карцинома *in situ*, еще перед проведением ХНК был повышен риск ПС на 21% по сравнению с женщинами, не получавшими лечения. ОР у таких беременных до выполнения ХНК составил 9,4, а после – 11,4.

Кроме того, выбор метода лечения ЦИН был обусловлен важными параметрами, которые могли повлиять на последующее морфологическое повреждение ШМ в результате лечения, такими как размер, степень тяжести, локализация воздействия, анатомические характеристики зоны трансформации, вероятность железистой неоплазии или микроинвазивного рака [39]. Как правило, для лечения небольших участков поражения и нетяжелых ЦИН применяют абляцию. В этих случаях также возможно выполнение и эксцизии, которая проводится еще и тогда, когда подозреваются инвазивные формы процесса, при больших участках поражения и/или если зона трансформации проникает вглубь цервикального канала. Вследствие этого при эксцизионных методах лечения удаляются большие участки ткани ШМ, что и приводит к худшим акушерским исходам в будущем.

С учетом влияния всех возможных показателей при лечении ЦИН оказалось, что ХНК, лазерная конизация и радикальная диатермокоагуляция повышают риск серьезных неблагоприятных исходов беременности.

#### Практическая польза

Ключевыми вопросами, все еще требующими ответа, остаются следующие: каков тот критический порог удаляемой (или разрушаемой) ткани ШМ, определяющий акушерскую патологию, и какой метод лечения является наиболее успешным в отношении предупреждения рецидива ЦИН и развития рака? Четкие ответы на эти вопросы позволят определить оптимальную тактику лечения пациенток. В трех последних исследова-

ниях было выявлено, что женщины, получавшие лечение по поводу ЦИН, все равно относятся к группе риска по развитию в будущем инвазивного рака ШМ даже много лет спустя после терапии [40-42]. При этом некоторые гинекологи указывают, что применение щадящих методик лечения повышает этот риск [43]. Появившиеся в настоящее время данные говорят о том, что определение папилломавируса человека после лечения ЦИН может оказаться полезным в ходе наблюдения за такими пациентками. При этом высокий негативный прогностический уровень (отсутствие папилломавируса) позволяет отнести таких женщин к группе низкого риска вероятности отдаленных рецидивов заболевания [44-46]. Это в свою очередь может увеличить удельный вес неагрессивных методов лечения ЦИН. Кроме того, необходимо своевременно выявлять и диагностировать заболевания, что позволит проводить дифференцированный отбор женщин с прогрессирующим заболеванием для назначения агрессивной терапии [45-47]. Профилактическая вакцинация против папилломавируса даст возможность существенно снизить частоту развития рака ШМ и предшествующих ему заболеваний, требующих лечения, а это, в свою очередь, значительно снизит риск неблагоприятных акушерских исходов в будущем.

#### Выводы

Все эксцизионные способы лечения ЦИН ассоциируются с акушерской патологией, но среди них лишь ХНК достоверно повышает риск тяжелых неблагоприятных исходов беременности. Риск серьезной акушерской патологии в результате применения LLETZ существенно не отличался от такового при использовании других эксцизионных методов, поэтому нельзя исключить вероятность нежелательного влияния этого способа лечения. Если в ходе LLETZ удаляется большой участок цервикальной ткани, то эта процедура может иметь такие же неблагоприятные последствия, как и ХНК. В большинстве случаев при проведении LLETZ у молодых женщин с четко визуализируемой зоной трансформации в удалении нуждается участок глубиной не более 1 см, что позволяет избежать нежелательных акушерских исходов в дальнейшем. Выявленная разница между риском ПС и ПР в исследуемой и контрольной группах не может быть объяснена только разницей в методах лечения. Кроме того, ряд значимых факторов, определяющих онкологические и репродуктивные исходы, недостаточно изучен, и для того, чтобы делать выводы по поводу них, необходимы дальнейшие исследования. Тем не менее всех женщин репродуктивного возраста следует информировать о потенциальном влиянии лечения ЦИН на течение и исход беременности в будущем. При этом гинекологу необходимо выбрать тот метод лечения ЦИН, который бы оказывал минимальные неблагоприятные акушерские эффекты и в то же время сводил к минимуму вероятность последующего рецидива заболевания.

Обзор подготовила Леся Коломиец



# Роль прогестинов в составе препаратов гормональной контрацепции

**Г.И. Резниченко**, д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

**Н.Ю. Резниченко**, кафедра дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины ФПО Запорожского государственного медицинского университета

**И.Н. Атаманчук**, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — один из популярных методов планирования семьи. В организме женщины КОК вызывают состояние псевдобеременности за счет соответствующих изменений в эндометрии и других органах-мишенях на фоне подавления выработки фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. КОК отличаются друг от друга видом и химической структурой гестагенного компонента. Контрацептивные, дополнительные лечебные эффекты, состояние псевдобеременности возможны прежде всего за счет фармакологических особенностей гестагенов, которые входят в состав КОК (лат. gestatio — носить беременность).

В 1996 г. в Германии на европейской конференции, посвященной гестагенам, была принята их классификация и номенклатура, утверждены основные показания к клиническому использованию, а также дано их определение (Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., 2012) [1].

На основании химической структуры все гестагены разделяют на следующие группы.

## Производные прегнана

### (А) Прогестерон и его производные

(1) Медрогестон

### (В) Ретропрогестины

(2) Дидрогестерон

### (С) Производные 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона

(3) Гидроксипрогестерона капроат

(4) Медроксипрогестерона 17-ацетат

(5) Ингестрола ацетат

(6) Хлормадинона ацетат

(7) Ципротерона ацетат

### (D) Производные норпрогестерона

(8) Демегестон

(9) Промегестон

(10) Тримегестон

### (E) Производные 17 $\alpha$ -гидроксинопрогестерона

(11) Гестонорона капроат

(12) Номегестрола ацетат

## Производные андростана и эстрана

### (F) Производные тестостерона

(13) Этистерон

### (G) Производные 19-нортестостерона

(14) Норэтистерон (или норэтиндрон)

(15) Основное пролекарство норэтистерона — норэтистерона ацетат

(16) Линестренол

(17) Этинодиола диацетат

(18) Норэтинодрел

(19) Тиболон

(20) Квингестранола ацетат

(21) Левоноргестрел

(22) Гестоден

(23) Дезогестрел

(24) Норгестимат

(25) Диеногест

(26) Норгестринон

(27) Гестринон

### (H) Производные спиронолактона

(28) Дроспиренон

Эффекты гестагенов проявляются за счет взаимодействия с гестагенными рецепторами (гестагенное и антиэстрогенное действие), а также с другими рецепторами стероидных гормонов (минералокортикоидными, андрогенными, глюкокортикоидными) (табл. 1). Однако используя данные из этой таблицы (*in vitro*), нельзя однозначно трактовать те или иные эффекты прогестинов в организме (*in vivo*). Взаимодействие с рецепторами может происходить по принципу агонистов или антагонистов, сенсibilизации (up-regulation) или десенсibilизации (down-regulation).

Все гестагены оказывают даун-регулирующее действие (down-regulation) на эстрогенные рецепторы в тканях-мишенях (т.е. при повышении уровня прогестерона уменьшается количество эстрогенных рецепторов). Гестагены стимулируют метаболизм эстрадиола. Эстрогены способны увеличивать количество прогестероновых рецепторов, а при повышении уровня прогестерона уменьшается количество рецепторов к этому гормону. Поэтому прогестерон оказывает антагонистическое действие по отношению к эстрогенам.

Эффект прогестинов зависит не только от количества, но и от локализации рецепторов к



**Таблица 1. Сродство гестагенов к цитозольным рецепторам стероидных гормонов различных классов (относительные величины) [2]**

| Гестагены                      | Рецепторы   |             |             |                   |                      |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------------|----------------------|
|                                | Гестагенные | Андрогенные | Эстрогенные | Глюкокортикоидные | Минералокортикоидные |
| Прогестерон                    | 50          | 0           | 0           | 10                | 100                  |
| Хлормадинона ацетат            | 67          | 3           | 0           | 8                 | 0                    |
| Ципротерона ацетат             | 90          | 6           | 0           | 6                 | 8                    |
| Медроксипрогестерона 17-ацетат | 115         | 5           | 0           | 29                | 160                  |
| Норэтистерона ацетат           | 29          | 5           | 1           | 0                 | 0                    |
| Гестоден                       | 90          | 85          | 0           | 27                | 290                  |
| Левоноргестрел                 | 150         | 45          | 0           | 2                 | 70                   |
| 3-кетодезогестрел              | 150         | 20          | 0           | 14                | 0                    |
| Норгестимат                    | 15          | 0           | 0           | 1                 | 0                    |
| Диеногест                      | 5           | 10          | 0           | 1                 | 0                    |

За 100% было принято связывание промегестона R5020 с гестагенными, метриболона R1881 с андрогенными, 17β-эстрадиола с эстрогенными, альдостерона с минералокортикоидными и дексаметазона с глюкокортикоидными рецепторами.

прогестерону. Например, уровень гестагенных рецепторов в молочной железе в отличие от матки одинаков в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла. Поэтому КОК по-разному могут влиять на матку и молочные железы. От вида гестагенов зависят и другие дополнительные эффекты КОК (контроль менструального цикла, изменение обмена липидов, углеводов, белков, андрогенов и др.), определяющие индивидуальные характеристики препарата и создающие возможность оптимального выбора.

Таким образом, само по себе сродство гестагенов к рецепторам не позволяет судить о характере их фармакологических эффектов (табл. 2), так как стероид может быть их агонистом или антагонистом. Кроме того, результаты исследований *in vivo* и *in vitro* могут отличаться. Иногда стероид вы-

ступает в качестве частичного агониста или антагониста. Поэтому имея данные только о сродстве того или иного гестагена к определенному типу рецепторов стероидных гормонов, нельзя говорить о характере его биологической активности *in vivo* (Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., 2012). Для оценки фармакологических эффектов прогестинов необходимы дополнительные тесты и исследования клинической эффективности препарата в условиях целостного организма.

Очень часто фармакологические эффекты прогестинов (табл. 2) переносят на КОК, забывая, что они, кроме прогестинового компонента, содержат этинилэстрадиол (ЭЭ) с дополнительным фармакологическим действием. В данном случае речь уже идет о комбинированном влиянии или комбинированных эффектах. Например, дезогестрел

**Таблица 2. Фармакологические эффекты различных гестагенов [3]**

| Гестагены                      | Эффекты     |             |                 |             |                 |
|--------------------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
|                                | Гестагенный | Эстрогенный | Антиэстрогенный | Андрогенный | Антиандрогенный |
| Прогестерон                    | +           | -           | +               | +           | +/-             |
| Хлормадинона ацетат            | +           | -           | +               | -           | +               |
| Ципротерона ацетат             | +           | -           | +               | -           | +               |
| Дидрогестерон                  | +           | -           | +               | -           | -               |
| Медроксипрогестерона 17-ацетат | +           | -           | +               | (+)         | +               |
| Норэтистерона ацетат           | +           | +           | +               | +           | -               |
| Левоноргестрел                 | +           | +           | +               | +           | -               |
| Дезогестрел                    | +           | -           | +               | +           | -               |
| Гестоден                       | +           | -           | +               | +           | -               |
| Норгестимат                    | +           | -           | +               | +           | -               |
| Диеногест                      | +           | -           | -               | -           | -               |





имеет остаточную андрогенную активность *in vivo*, однако *in vitro* в минимальных дозах (которые применяются в КОК) она не проявляется. Так, в чисто прогестиновых препаратах (Лактинет) содержится минимальная доза гормона (0,075 мг дезогестрела), а в препаратах Регулон и Новинет, кроме дезогестрела в минимальной дозе, содержится еще ЭЭ. Он увеличивает количество транспортных белков, связывающих свободные андрогены, за счет чего и проявляется антиандрогенный эффект КОК. Оценка андрогенных свойств гестагенов самих по себе вообще не может дать правильной информации об андрогенной активности КОК, содержащего гестаген и эстроген (Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., 2012).

Также дезогестрел имеет выраженный аффинитет к рецепторам прогестерона и способен ингибировать их в матке (Тихомиров А.Л., 2008). Связавшись с рецептором, дезогестрел не вызывает весь спектр эффектов прогестерона. Это было подтверждено иммуногистохимическим методом, что и объясняет механизм его профилактического эффекта при миомах малых размеров (прогестерон – это основной гормон, который стимулирует рост миомы матки). Дезогестрел входит в состав препаратов Новинет (20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела) и Регулон (30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела).

Имеется определенный клинический опыт применения препарата Новинет с целью контрацепции у женщин с малыми формами миомы матки (Тихомиров А.Л., 2008; Юзько А.М., 2010). При миомах малых размеров и нарушениях менструального цикла с целью контрацепции может быть использован КОК Регулон (после основного метода лечения), когда для лучшего контроля цикла необходима более высокая (30 мкг) доза ЭЭ (Тихомиров А.Л., 2008; Носенко Е.Н., 2011).

Другим прогестином, который в свое время стал революционным решением в контрацепции, является гестоден. Его создание позволило снизить дозу гестагенного компонента до самого низкого уровня и дало возможность применять КОК с минимальным содержанием не только ЭЭ, но и гестагенного компонента. Например, в Линдинете 20 содержится 20 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена. На данный момент – это самая минимальная комбинация гормонов, и поэтому этот препарат назначают женщинам с целью контрацепции при избыточном весе (если КОК не противопоказаны).

Безопасность и высокая эффективность гестоденсодержащих препаратов были доказаны в многочисленных доклинических и клинических испытаниях [4-10]. Также результаты исследований свидетельствуют, что гестоден подавляет экспрессию эстрогенных рецепторов в клетках-мишенях молочной железы, что предотвращает избыточную стимуляцию этих клеток эстрогенами. В ходе сравнительного изучения эффектов различных прогестинов было установлено, что

гестоден – единственный прогестин, который не способен стимулировать два вида эстрогенных рецепторов ( $\alpha$  и  $\beta$ ) в культуре клеток COS-7. Также в этом исследовании было установлено, что гестоден способен дозозависимо ингибировать рост клеток рака молочной железы. Из этого следует, что необходимо продолжение экспериментальной работы [11]. В дальнейшем был получен определенный клинический опыт применения КОК с гестоденом (Линдинета 20) с целью контрацепции у пациенток с мастопатией и доброкачественными заболеваниями молочных желез (Чайка В.К., Сергиенко М.Ю., 2009).

Отдельный интерес представляет прогестин дроспиренон. Антиминералокортикоидный эффект дроспиренона подтвержден как *in vivo*, так и *in vitro*. Дроспиренон входит в состав КОК Мидиана (30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона в режиме 21 + 7) и Дарилия (20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона в режиме 24 + 4). Особенность дроспиренона заключается в способности выводить из организма избыток жидкости в результате чрезмерного влияния эстрогенов, не изменяя обмен электролитов. Это свойство позволяет назначать данные препараты женщинам с предменструальным синдромом. Дроспиренон способен влиять на основной патогенетический механизм предменструального синдрома – альдостероновый. Усилить лечебный эффект дроспиренона можно за счет повышения суммарной дозы этого гестагена на цикл приема, используя фиксированные пролонгированные режимы назначения – 24 + 4 (Дарилия) или искусственно созданные – 63 + 7 и т.д. (Мициана). Повышенная суммарная нагрузка дроспиренона в фиксированном режиме 24 + 4 (Дарилия) и определяет порой, кому в первую очередь подойдет данный препарат. *Дарилия показана женщинам при ПМС, с целью контрацепции в возрасте от 20 до 35 лет (так как в этот период, как правило, уже установился менструальный цикл), Мициана – при ПМС и с целью контрацепции молодым девушкам до 20 лет и женщинам после 35 лет (поскольку в этот период жизни отмечается повышенная чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к внешним факторам)* (Сергиенко М.Ю., Яковлева Е.Б., Мельник Ю.Н., 2011, 2012).

Другие характеристики прогестинов имеют одинаковую ценность как *in vivo*, так и *in vitro*: антиовуляторный, антипролиферативный индексы (табл. 3). Именно от природы гестагена в первую очередь зависит величина доз, вызывающих трансформацию эндометрия (трансформирующая доза, ТД), ингибирование овуляции (ДИО) и сдвиг срока менструации (ДСМ) (табл. 3) (Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., 2012).

Производные прогестерона (хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат, дидрогестерон, микронизированный прогестерон) по своим свойствам ближе к эндогенному гормону, но они, как правило, имеют невысокую биодоступность



**Таблица 3. Дозы гестагенов, обеспечивающие трансформацию эндометрия, ингибирование овуляции и сдвиг менструации [12]**

|                                 | ТД, мг/цикл | ДИО, мг/сут | ДСМ, мг |
|---------------------------------|-------------|-------------|---------|
| Прогестерон (микронизированный) | 2000        | > 10        | 300-400 |
| Норэтистерон                    | 120         | 0,4         | 15      |
| Норэтинодрел                    | 50          | 0,5         | 7       |
| Левоноргестрел                  | 4           | 0,05        | 0,25    |
| Хлормадинона ацетат             | 20          | 1,7         | 4       |
| Медроксипрогестерона ацетат     | 50          | 20          | 15-20   |
| Дидрогестерон                   | 150         |             | 15      |
| Ципротерона ацетат              | 20          | 1           | 4       |
| Дезогестрел                     | 2           | 0,06        | 0,15    |
| Гестоден                        | 2-3         | 0,03        | 0,075   |
| Норгестимат                     | 8           | 0,2         | 0,5     |
| Диеногест                       | 6           | 1           | 2       |

(более высокие дозы необходимы для подавления овуляции и трансформации эндометрия). В то же время производные 19-нортестостерона (левоноргестрел, гестоден, дезогестрел) характеризуются высокой биодоступностью и рядом дополнительных свойств.

По величине отношения дозы, необходимой для подавления овуляции (мг/сут), к дозе, вызывающей полноценную трансформацию эндометрия (мг/цикл), определенной в так называемом тесте Кауфмана, гестагены располагаются следующим образом: левоноргестрел, гестоден, дезогестрел и норгестимат, ципротерона ацетат и хлормадинона ацетат, диеногест. Таким образом, «сильные» прогестины, у которых выражен преимущественно центральный эффект (подавление синтеза ФСГ и ЛГ), – это левоноргестрел, гестоден и дезогестрел (табл. 4, 5).

**Таблица 4. Минимальные дозы прогестинов, необходимые для подавления трансформации эндометрия (Моисеева-Постоловская Т.Д., Атаманчук И.Н., 2008)**

| Прогестин          | ТД, мг/цикл | Препараты, зарегистрированные в Украине |
|--------------------|-------------|---|
| Дезогестрел        | 2           | Новинет, Регулон                        |
| Гестоден           | 3           | Линдинет 20, 30                         |
| Диеногест          | 6           | Силуэт                                  |
| Дроспиренон        | 50          | Мидиана, Дарилия                        |
| Ципротерона ацетат | 20          | Диане-35                                |
| Дидрогестерон      | 140         | Дуфастон                                |
| Левоноргестрел     | 6           | Ригевидон                               |

**Таблица 5. Степень сродства прогестинов к прогестероновым рецепторам (Моисеева-Постоловская Т.Д., Атаманчук И.Н., 2008)**

| Прогестаген                 | Степень сродства к рецепторам прогестерона, % |
|-----------------------------|---|
| Медроксипрогестерона ацетат | 115   |
| Левоноргестрел              | 120   |
| 3-кетодезогестрел           | 130   |
| Гестоден                    | 85  |
| Диеногест                   | 5   |

С учетом высоких фармакологических характеристик дезогестрела (антиовуляторный, антипролиферативный индексы, сродство к рецепторам прогестерона, тест Кауфмана) существует опыт применения Регулона с целью контрацепции у женщин с нарушениями менструального цикла, для обеспечения гормонального гемостаза, при простой неатипической гиперплазии эндометрия (после основного метода лечения) (Носенко Е.Н., 2011). На фоне комбинированной терапии препаратом Регулон при простой неатипической гиперплазии эндометрия в сочетании с бесплодием через год после лечения было выявлено снижение частоты рецидива гиперплазии эндометрия в 4,17 раза, нарушений менструального цикла – в 5,5 раза, увеличения количества беременностей – в 1,71 раза [13].

Дезогестрел имеет выраженный центральный и периферические механизмы действия, что позволило создать оральные контрацептивы без эстрогенов – Лактинет. Именно эти свойства и делают его равным по контрацептивной надежности с другими КОК. Он не относится к мини-пили, а представляет совершенно новый класс таблетированных контрацептивов без эстрогенов. В исследовании было установлено, что применение Лактинета с целью контрацепции у пациенток с



генитальным эндометриозом является эффективным методом предупреждения нежелательной беременности. Этот препарат не оказывает отрицательного влияния на лактацию, пролонгирует состояние ановуляции на длительный период, предотвращает возврат клинических симптомов заболевания и возникновение новых очагов эндометриоза, позволяет избежать необходимости назначения гормональных контрацептивов с высоким содержанием прогестагенов (Dzivakova T.S., Yelisevka L.N., Loban E.I., 2011). Все это возможно благодаря фармакологическим особенностям дезогестрела.

### Выводы

Эффективность гормональных контрацептивов в большей степени зависит от вида прогестин, дозы, характера взаимодействия гормона с соответствующими рецепторами, фармакокинетики и наличия/дозы ЭЭ, так как гестагенный и эстрогенный компоненты влияют на активность друг друга. В настоящее время большинство женщин предпочитает применять КОК как наиболее надежные, удобные (хорошо контролируемые менструальный цикл) и доступные. *Наличие препаратов с разными прогестинами (Линдинет 20, Линдинет 30, Новинет, Регулон, Белара, Силуэт, Лактинет, Ригевидон, Три-регол) и с разными режимами применения (Дариллия, Мидиана) дает возможность подбирать их индивидуально, по принципу «в единстве и гармонии».*

### Литература

1. Pasqualini J.R. Progestins: presents and future. J Steroid Biochem Molec Biol 1996; 59: 357-63.
2. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. Drugs 1996; 51: 188-215.
3. Goeretzleher G. The role of progestogens in hormone replacement. Drugs of Today 2001; 37(G): 1-8.
4. Bruni V., Croxatto H., De La Cruz J. et al. A comparison of cycle control and effect on well-being of monophasic gestodene-, triphasic gestodene- and monophasic desogestrel-containing oral contraceptives. Gynecol Endocrinol 2000; 14: 90-8.
5. Gast M.J., Grabb G. A review of cycle control with a low-dose oral contraceptive containing 75 mcg gestodene and 20 mcg ethinylestradiol. Gynecol Endocrinol 1998; 12: 31-7.
6. Mango D.F., Ricci S., Manna P. et al. Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. Contraception 1996; 53: 163-70.
7. Paoletti A.M., Orru M., Floris S. et al. Evidence that treatment with monophasic oral contraceptive formulations containing ethinylestradiol plus gestodene reduces bone resorption in young women. Contraception 2000; 61: 259-63.
8. Rosenberg M.J., Waugh M.S., Higgins J.E. The effect of desogestrel, gestodene, and other factors on spotting and bleeding. Contraception 1996; 53: 85-90.
9. Short M., Endrikat J. in: Lopes P. & Killick S.R. (eds.) The new option in low-dose oral contraception - Expanding the gestodene choice, New York/London: Parthenon 1996 (pp 37-47), Proceedings of a Symposium held at the 15th World Congress on Fertility and Sterility, Montpellier, France, September 1995.
10. Van Heusden A.M., Fauser S., Spielmann D. A comparative clinical investigation of endocrine parameters with two low-dose oral contraceptives containing either 75 mcg gestodene or 150 mcg desogestrel combined with 20 mcg ethinylestradiol. Gynecol Endocrinol 1998; 2(4): 13-19.
11. Rabe T., Bohlmann M.K. et al.// Gynecol. Endocrinol. - 2000., - V.14, P. 118-126.
12. Goeretzleher G. The role of progestogens in hormone replacement. Drugs of Today 2001; 37(G): 1-8.
13. Патент № 51644, Україна, МПК А61К 31/475, А61К38/24. Спосіб лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку з безпліддям / В.К. Чайка, О.М. Носенко, Л.В. Суслікова, В.Е. Дорошенко; заявник і патентовласник ДонНМУ ім. Максима Горького. – № u201000698, заявл. 25.01.2010; опубл. 26.07.2010. Бюл. № 14.

□

### ДАЙДЖЕСТ



### Позитивний світогляд корисний для підтримання здоров'я серця

Ученим давно відомо, що особистості типу А (схильні до розвитку захворювань серцево-судинної системи) та люди, які хронічно перебувають у стані гніву, тривожності чи депресії, мають більш високий ризик серцевих нападів. У нещодавно проведеному дослідженні спеціалістів Гарвардського університету це питання висвітлено з іншого боку: піднесені настрої, оптимістичне налаштування можуть захищати від розвитку серцево-судинних захворювань.

Як зазначає провідний автор дослідження J. Boehm (Гарвардська школа суспільної охорони здоров'я), замість того, щоб зосереджуватися на проблемі зниження ризику серцево-судинних захворювань, корисніше поміркувати, як підтримати оптимістичне налаштування.

J. Boehm проаналізувала результати низки досліджень із вивчення впливу позитивного світогляду на стан серцево-судинної системи. Так, більшість із них демонструє, що в найбільш оптимістичних людей ризик серцевих нападів знижується вдвічі.

Чому так відбувається? Результати попередніх досліджень показали, що стрес, пов'язаний із негативними переживаннями, може призвести до розвитку серцево-судинних захворювань. У свою чергу J. Boehm встановила, що у щасливих людей зазвичай є нормальними арте-

ріальний тиск, рівень холестерину і вага. Вони фізично активні, дотримуються принципів здорового харчування, достатньо сплять і не палять. Однак необхідно провести більшу кількість досліджень, аби визначити: чи позитивне налаштування спонукає людей підтримувати здоров'я свого серця, чи ж здоровий спосіб життя сприяє формуванню оптимістичного світогляду.

За словами науковця E. Jackson (Мічиганський університет, Американський коледж кардіологів), яка не брала участі у спостереженні, необхідні додаткові дослідження, але зв'язок між психологічним і фізичним здоров'ям має сенс. Вона зазначає, що у пацієнтів із хворобами серця, які вважають, що мають певний контроль над своїм життям, і турбуються про своє здоров'я, спостерігаються кращі результати лікування.

За словами J. Boehm, деякі дослідження продемонстрували, що звернення до людей з проханням посміхнутися покращує їм настрої, хоча невідомо, наскільки тривалим буде такий ефект. У той же час E. Jackson відмічає, що іноді, особливо у складні економічні часи, буває важко просто розслабитися і насолоджуватися сонячним днем, однак це корисно для серця.

L. Neergaard, AP Medical Writer  
Happy? Positive Outlook May Be Good For Your Heart  
<http://www.pharmpro.com/news/2012/04/newsletter>





# Дослідження клінічної ефективності застосування екстракту *Vitex agnus castus* у пацієнток із масталгією

A.R. Carmichael, клініка Рассела Холла, м. Дадлі, Західний Мідлендс, Великобританія

Існує чимало підходів у лікуванні масталгії, один із яких передбачає застосування екстракту плодів *Vitex agnus castus* L. (Авраамове дерево, вітекс священний, або прутняк звичайний) – листяного чагарника, природним ареалом якого є країни Середземномор'я та Центральної Азії. Відомо, що прийом препаратів на основі *Agnus castus* пригнічує стрес-індуковану латентну гіперпролактинемію, при якій у деяких пацієнток спостерігається підвищене виділення пролактину у відповідь на стресові подразники. Припускають, що *Agnus castus* може бути ефективним при терапії циклічної масталгії, пригнічуючи надмірну продукцію пролактину шляхом блокування  $D_2$ -дофамінових рецепторів гіпофіза. Побічні ефекти після застосування лікарських засобів, що містять *Agnus castus*, легкі та швидко минають.

Мета даного огляду полягала в оцінці ефективності та безпечності *Agnus castus* у лікуванні масталгії. Результати рандомізованих і нерандомізованих досліджень з вивчення ефективності застосування *Agnus castus* розглядалися на основі систематичних оглядів. Зокрема, було зроблено висновок, що препарати з плодів прутняка є дієвою альтернативою ряду фітотерапевтичних засобів для лікування масталгії.

Масталгія – неоднорідний за клінічними та етіопатогенетичними характеристиками симптом, що проявляється суб'єктивними больовими відчуттями в молочній залозі різної інтенсивності і є результатом різних функціональних та органічних захворювань цього органу. У першу чергу масталгія може бути пов'язана з менструальним циклом (циклічна масталгія), а також виникати при мастопатії, прийомі оральних контрацептивів, вагітності, у пубертатному і перименопаузальному періодах. Окрім того, масталгія може бути проявом злоякісної пухлини молочної залози. Таким чином, її етіологія залишається ще остаточно не вивченою.

Принаймні 50-80% жіночого населення страждає від масталгії у певний період свого життя, проте лише у 1% з них цей симптом свідчить про рак молочної залози. Хронічний або рецидивуючий біль у молочній залозі та наявність обмеженої кількості лікарських засобів з доведеною клінічною ефективністю щодо його купірування можуть

негативно впливати на здоров'я та істотно знижувати якість життя жінок. Проблема появи у пацієнток таких психологічних розладів, як депресія, безпорадність і втрата самоповаги, вже давно висвітлена у літературних джерелах.

Сьогодні результати масштабних клінічних досліджень щодо застосування фітопрепаратів при масталгії добре задокументовані. Як і інші рослинні лікарські засоби, *Agnus castus* широко використовується у лікуванні багатьох жіночих захворювань, а саме: порушень менструального циклу (аменореї, дисменореї), передменструального синдрому, недостатності жовтого тіла, гіперпролактинемії, безпліддя, акне, при менопаузі і розладах лактаційної функції. Дія *Agnus castus* щодо купірування масталгії проявляється внаслідок його дофамінергічних властивостей.

## Механізм дії *Agnus castus*

*Agnus castus* рекомендується призначати пацієнткам із масталгією, оскільки він має здатність впливати на латентну гіперпролактинемію, естрогенні рецептори та інші невідомі механізми.

### Латентна гіперпролактинемія

Існують вагомі підстави вважати, що циклічна масталгія у деяких жінок викликана латентною стрес-індукованою гіперпролактинемією (Kumar S. et al., 1984; Mansel R.E., Dogliotti L. et al., 1990). Деякі пацієнтки реагують на стимуляцію виділення пролактину гіперсекрецією цього гормону, що призводить до морфологічних і функціональних змін у молочних залозах, і як наслідок – до циклічної масталгії. При призначенні препаратів на основі екстракту *Agnus castus* можна отримати хороші терапевтичні результати в осіб з циклічною масталгією, контролюючи у них надмірну секрецію пролактину.

Про здатність *Agnus castus* знижувати рівень пролактину у таких пацієнток свідчать результати клінічних та лабораторних досліджень (Milewicz A. et al., 1993; Meier B. et al., 2000; Wuttke W. et al., 2003). Пролактин-інгібуючий ефект *Agnus castus* проявляється за рахунок вмісту в плодах прутняка низки дитерпенів, у т.ч. клеродадиенолів (Wuttke W. et al., 2003). Ці сполуки реалізують свої дофамінергічні властивості шляхом зв'язування з рекомбінантним



білком D<sub>A2</sub>-рецепторів, що проявляється в пригніченні вивільнення пролактину культивованими лактотрофами гіпофіза, а також *in vivo* в експериментах на тваринах. Ці речовини у своїй пролактин-інгібуючій здатності є практично ідентичними з дофаміном (Wuttke W. et al., 2003). Застосування *Agnus castus* значно зменшує як базальну, так і стимульовану тиреотропін-релізінг гормоном секрецію пролактину клітинами гіпофіза шурів *in vitro*, про що свідчать результати експериментів на первинній культурі клітин (Sliutz G. et al., 1993). Даними дослідженнями також доведено, що додавання блокатора дофамінових рецепторів може перешкоджати індукованому *Agnus castus* інгібуванню секреції пролактину. На думку авторів, через дофамінергічні властивості *Agnus castus* можна розглядати як ефективну альтернативу іншим фітопрепаратам при лікуванні гіперпролактинемії. Результати інших досліджень показали, що пригнічення виділення пролактину при застосуванні *Agnus castus* залежить від початкового рівня цього гормону та дози прутняка звичайного і не залежить від гонадотропінів (Jarry H. et al., 1994; Merz P.G. et al., 1996).

#### Зв'язування з естрогенними рецепторами

Припускають, що *Agnus castus* може взаємодіяти зі стероїдними гормонами, що приводить до зменшення больових відчуттів у молочних залозах у деяких пацієнток. Роль естрогенів у виникненні масталгії досі не зрозуміла, проте доведено, що препарати з антиестрогенними властивостями значно зменшують цей симптом (Caleffi M. et al., 1988; Named H. et al., 2004; Oksa S. et al., 2006; Gong C. et al., 2006). Цілком можливо, що препарати на основі *Agnus castus* можуть блокувати рецептори естрогенів шляхом зв'язування з ними, що проявляється в антиестрогенній активності.

Як свідчать експериментальні дані, *Agnus castus* має здатність конкуруючого захвату рецепторів естрогенів типів  $\alpha$  і  $\beta$ , а також стимулює експресію прогестеронових рецепторів (Liu J. et al., 2001). Точний механізм цієї підвищеної спорідненості до рецепторів естрогенів не до кінця зрозумілий, проте існує гіпотеза, що він реалізується за допомогою ще не ідентифікованих фітоестрогенів (Wuttke W. et al., 2003; Jarry H. et al., 2003).

Клінічно антиестрогенні лікарські засоби зменшують прояви масталгії. Тим не менше не доведено, що *Agnus castus* має антиестрогенні властивості. Навпаки, він може мати низьку естрогенну активність. Тому цілком можливо, що естрогензв'язуюча функція *Agnus castus* не впливає на його здатність полегшувати мастодінію. Слід зазначити, що підвищену активність зв'язування з естрогенними рецепторами  $\beta$ -типу має флавоноїд апігенін, що, як видається, впливає на жирову тканину в молочній залозі, але не на матку, і лише незначно діє на кісткову систему (Wuttke W. et al., 2003). Також було доведено, що *Agnus castus* може стимулювати експресію pS2

## Мастодинон®



### При мастопатії, мастодінії і ПМС

- Восстанавливает гормональный баланс
- Устраняет боль и напряжение в молочных железах
- Не содержит гормонов
- Содержит специальный экстракт *Agnus castus* BNO 1095

**Состав и форма выпуска.** Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения. Капли для приема внутрь по 50 и 100 мл во флаконе. Таблетки по 60 шт. в упаковке. 100 грамм капель содержат: *Agnus castus* D1 (Витекс священный или прутняка) 20 г, *Caulophyllum thalictroides* D4 (Стеблелист василистниковидный) 10 г, *Cyclamen D4* (Цикламен европейский) 10 г, *Ignatia D6* (Чилибуха Игнация) 10 г, *Iris D2* (Ирис разноцветный) 20 г, *Lilium tigrinum D3* (Лилия тигровая) 10 г. Содержание этанола: 53,0 % (в объемном отношении). 1 таблетка содержит: *Agnus castus* D1 (Витекс священный или прутняка) 162,0 мг, *Caulophyllum thalictroides* D4 (Стеблелист василистниковидный) 81,0 мг, *Cyclamen D4* (Цикламен европейский) 81,0 мг, *Ignatia D6* (Чилибуха Игнация) 81,0 мг, *Iris D2* (Ирис разноцветный) 162,0 мг, *Lilium tigrinum D3* (Лилия тигровая) 81,0 мг. **Фармакологическое действие.** Основным активным компонентом Мастодинона является прутняка. Допаминергические эффекты препарата вызывают снижение продукции пролактина, то есть устраняют основную причину предменструального синдрома - гиперпролактинемии. В отличие от эстрагенов и других гормонов, пролактин оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в молочных железах, усиливая образование соединительной ткани и вызывая дилатацию молочных протоков. Снижение содержания пролактина приводит к обратному развитию патологических процессов в молочных железах и купирует болевой синдром, нормализуется недостаточность желтого тела. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов приводит к нормализации второй фазы менструального цикла. **Показания.** Фиброзно-кистозная мастопатия; мастодінія; предменструальный синдром (мастодінія, психическая лабильность, запоры, отеки, головная боль/мигрень); нарушения менструального цикла и/или бесплодие, вызванные недостаточностью желтого тела. **Побочные действия.** В очень редких случаях возможны боли в желудке, тошнота, небольшое увеличение веса, зудящие экзантемы, угри и головные боли. В единичных случаях может возникать временное психомоторное возбуждение. В этих случаях необходимо отменить прием препарат и обратиться к врачу. **Режим дозирования.** Препарат принимают по 30 капель или по 1-й таблетке 2 раза в день (утром и вечером). Таблетки следует принимать с небольшим количеством жидкости. Мастодинон® должен приниматься не менее 3 месяцев, в том числе во время менструации. Улучшение обычно наступает через 6 недель. Если после прекращения приема жалобы возобновляются, то необходимо проконсультироваться с врачом и продолжить лечение.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата.  
P.C. UA/6239/01/01 от 28.04.2012; UA/6239/02/01 от 15.08.08.







(презенелін 2) – естроген-індуцибельного гена в клітинах раку молочної залози S30. Отже, цілком можливо, що *Agnus castus* може зв'язуватися переважно з рецепторами естрогенів, контролюючи таким чином масталгію через блокування естрогенної активності клітин молочної залози за ще невідомими механізмами.

Подальші експериментальні дослідження показали, що лінолева кислота, яка міститься у плодах *Vitex agnus castus*, може зв'язуватися із рецепторами естрогенів і стимулювати експресію певних естроген-індуцибельних генів. Дослідниками було встановлено, що лінолева кислота має афінність до естрогенних рецепторів тільки за дуже високої концентрації в одній сполуці (25-30 мкмоль/л). Тому мало ймовірно, що ця сполука відповідає за будь-яку терапевтичну активність *in vivo* (Liu J. et al., 2004).

### Безпечність препаратів на основі екстракту *Agnus castus*

Найбільш частими побічними реакціями, пов'язаними з використанням препаратів на основі екстракту *Agnus castus*, є нудота, головний біль, шлунково-кишкові розлади, порушення менструального циклу, акне, свербіж та еритематозний висип. Найвні дані клінічних випробувань, постмаркетингових обсерваційних досліджень, систематичних оглядів останніми роками були переглянуті (Daniele C. et al., 2005). Зокрема, було визначено, що побічні ефекти лікування препаратами *Agnus castus* є легкими та мають зворотний характер, що свідчить про безпечність даних фітотерапевтичних засобів. Німецька комісія E (GCE) схвалила використання *Agnus castus* у пацієнток із масталгією. Відомостей щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не надходило.

### Доказові дані щодо ефективності препаратів, які містять *Agnus castus*, у пацієнток із масталгією

Результати стосовно ефективності фітопрепаратів на основі *Agnus castus* у жінок із масталгією отримані в ході як рандомізованих, так і нерандомізованих досліджень і представлені в таблиці.

#### Результати нерандомізованих досліджень

У масштабному відкритому мультицентровому неінтервенційному дослідженні (без групи контролю) брали участь 1634 пацієнтки, які страждали на циклічну масталгію на фоні передменструального синдрому. Його результати показали, що частота та інтенсивність симптоматики у жінок знизилася після 3-місячного застосування *Agnus castus* (Gerhard I.I. et al., 1998; Loch E.G. et al., 2000). Лікарський засіб на основі прутняка звичайного у терапії масталгії і лікарі (80%), і пацієнтки (81%) оцінили як хороший або дуже хороший. Більшість (94%) жінок визначили переносимість лікування *Agnus castus* як хорошу або дуже хорошу. Серед учасниць не було виявлено серйозних побічних реакцій на препарат, лише в 1% з них зафіксовано легку побічну дію. Дослідники дійшли висновку, що *Agnus castus* є ефективним засобом лікування пацієнток з циклічною масталгією.

В іншому проспективному багатоцентровому дослідженні вивчали ефективність *Agnus castus* у купіруванні циклічної масталгії у 50 пацієнток з передменструальним синдромом (Berger D. et al., 2000). Із них 43 жінкам був призначений препарат *Agnus castus* щодня протягом трьох менструальних циклів. Як наслідок, у кінці дослідження прояви циклічної масталгії значно зменшилися. Крім того, у пацієнток зберігалася покращення стану (на 20%) навіть через 3 міс після припинення терапії ( $p < 0,001$ ). Як і очікувалося, на початку трайлу симптоматика захворювання була більш вираженою наприкінці лютеїнової фази і менш –

Таблиця. Доведена ефективність застосування *Vitex agnus castus* (VAC) у пацієнток з циклічною масталгією

| Автор                   | Тип дослідження  | Тривалість лікування, міс | К-сть пацієнток       | Вік, роки | Тести з оцінки больових відчуттів | Наслідки терапії (зменшення симптоматики) | Побічні реакції |
|-------------------------|------------------|---------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------------|---|-----------------|
| Loch E.G. et al., 2000  | Когортне         | 3                         | 1634                  | 36 (9)    | Опитувальник                      | На 85%                                    | 1%              |
| Halaska M. et al., 1999 | RCT + плацебо    | 3                         | VAC 48, плацебо 49    | 36 (6)    | VAS                               | На 54%                                    | 5/48, 4/49      |
| Atmaca M. et al., 2003  | RCT + флуоксетин | 2                         | VAC 20, флуоксетин 21 | 33 (11)   | HAM-D, DSR, CGI-SI                | На 50%                                    |                 |
| Berger D. et al., 2000  | Когортне         | 3                         | 50                    | 31 (8)    | VAS                               | На 45%                                    | 20/50           |
| Schellenberg R., 2001   | RCT + плацебо    | 3                         | VAC 86, плацебо 84    | 36        | DMS-III-R                         | На 52%                                    | 4/86, 3/84      |

RCT – рандомізоване контрольоване дослідження; VAS (visual analogue scale) – візуальна аналогова шкала для визначення інтенсивності болю; HAM-D (Hamilton depression rating scale) – шкала Гамільтона для оцінки депресії; DSR (daily symptom reports) – щоденні звіти про симптоми; CGI-SI (clinical global impression scale-severity of illness) – шкала оцінки тяжкості захворювання; DMS-III-R (diagnostic and statistical manual of mental disorders) – керівництво з діагностики і статистики психічних розладів, третя редакція, переглянута.





у фолікулярній фазі. Після застосування *Agnus castus* прояви масталгії послабилися в кінці лютеїнової фази (на 47%;  $p < 0,01$ ) і залишалися на 22% ( $p < 0,001$ ) нижче вихідного рівня протягом трьох циклів після припинення лікування. Ефективність терапії була оцінена 38 пацієнтками як середня і відмінна. Про появу легких побічних реакцій, які не потребували відміни препарату, повідомили 20 (47%) пацієнток.

#### Результати рандомізованих контрольованих досліджень

Результати плацебо-контрольованого рандомізованого подвійного сліпого дослідження за участю 97 пацієнток з циклічною масталгією свідчать, що *Agnus castus* добре переноситься і є ефективним у боротьбі з даною симптоматикою (Halaska M. et al., 1999). Інтенсивність масталгії при застосуванні *Agnus castus*, яка вимірювалась за візуальною аналоговою шкалою, значно знизилася після одного або двох курсів лікування цим лікарським засобом і залишалася на такому рівні і після третього циклу прийому. Не лише інтенсивність, але й тривалість болю зменшилась після лікування *Agnus castus*. У досліджуваній групі на фоні його прийому 50% пацієнток взагалі не відмічали сильного болю під час менструального циклу, і тільки 25% осіб скаржилися на інтенсивний біль (1, 12 бала) у порівнянні з тяжкою масталгією (5,6 бала) до початку лікування. Не було виявлено різниці у частоті виникнення побічних ефектів у пацієнток обох груп (*Agnus castus*:  $n = 5$ ; плацебо:  $n = 4$ ).

У рандомізованому контрольованому дослідженні (Atmaca M. et al., 2003) порівнювали ефективність застосування *Agnus castus* при циклічній масталгії і пов'язаних з нею передменструальних дисфоричних розладах з флуоксетином (селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну). До групи, рандомізованої на прийом *Agnus castus* протягом 2 міс, увійшли 20 пацієнток, а до

групи флуоксетину – 21. У жінок, які отримували *Agnus castus*, прояви циклічної масталгії зменшилися на понад 50%. Психологічні розлади ослабли у 68% осіб на фоні прийому флуоксетину. Масталгія була купірована у 58% пацієнток, які застосовували *Agnus castus*.

Було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 170 жінок із масталгією. Учасниць поділили на групи прийому *Agnus castus* ( $n = 86$ ) і плацебо ( $n = 84$ ) протягом трьох послідовних менструальних циклів (Schellenberg R., 2001). Середній вік жінок – 36 років. У ході дослідження було виявлено, що купірування болю в молочних залозах було більш ефективним у групі *Agnus castus* у порівнянні з групою плацебо (52 проти 24%;  $p < 0,001$ ). Про появу невиражених побічних ефектів повідомили сім жінок (чотири – з групи *Agnus castus*, три – з плацебо), жоден з яких не став причиною припинення лікування. Дослідники зазначили, що препарати на основі *Agnus castus* мають високу ефективність і хорошу переносимість при купіруванні масталгії і при передменструальному синдромі.

#### Висновки

У проведених рандомізованих і нерандомізованих дослідженнях надаються переконливі докази того, що фітопрепарати на основі екстракту *Agnus castus* є безпечними, ефективними і добре переносяться більшістю пацієнток, які страждають на циклічну форму масталгії. Застосування *Agnus castus* показано для терапії масталгії щонайменше протягом трьох циклів. При прийомі цих лікарських засобів можуть виникати легкі побічні ефекти, які не вимагають припинення лікування.

Огляд підготувала Марина Малей  
за матеріалами *eSAM* 2008; 5(3) 247-250



## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»  
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»  
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України  
Харківський національний медичний університет МОЗ України

#### Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті», яка буде проходити 1-2 листопада 2012 р. за адресою: просп. Леніна, 4, корпус 6, Харківський національний медичний університет, м. Харків.

Конференцію включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів 2012 р., затверджених МОЗ та НАМН України.

#### Основні питання конференції

- Вплив вікового фактора на формування та характер перебігу ендокринної патології.

- Сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації хворих з ендокринною патологією дитячого, підліткового, репродуктивного та похилого віку.
- Удосконалення медичної допомоги населенню з ендокринною патологією з урахуванням вікових особливостей структури та перебігу ендокринопатій.

Тези слід надіслати до 20 вересня 2012 р. за адресою: вул. Артема, 10, м. Харків, 61002 або на e-mail: [org@iper.com.ua](mailto:org@iper.com.ua).

Довідки за тел.: (057) 700-45-39; тел/факс: (057) 700-45-38.

Оргкомітет



# Вплив негативних виробничих факторів на жіночий організм

В.С. Ткачишин, д.мед.н., доцент кафедри гігієни праці і професійних хвороб  
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

**В**плив факторів виробничого середовища і трудового процесу на стан специфічних функцій жіночого організму завжди був і залишається однією з найбільш актуальних і складних проблем професійної патології.

На сьогоднішній день розрізняють наступні основні групи професійних чинників, що негативно впливають на жіночий організм.

**Токсичні хімічні речовини.** Припущення стосовно більш високої чутливості жінок до всіх токсичних речовин порівняно з чоловіками у даний час не підтверджено. Однак не підлягає сумніву те, що в ряді випадків жінки справді виявляються більш чутливими до токсичного впливу деяких промислових отрут. Це пояснюється анатомо-фізіологічними особливостями жіночого організму і властивими йому специфічними функціями.

За даними ВООЗ, близько 100 тис. хімічних речовин можуть негативно впливати на організм жінки у процесі виробництва. Із них найбільш токсичними вважаються ацетон, бензин, диметилформамід, ксилол, уайт-спірит, толуол, тринітротолуол, поліхлоровані дифеніли, пестициди, мінеральні добрива, свинець, ртуть, миш'як, марганець, кадмій, вихідні та проміжні продукти синтезу фенолформальдегідних, полістирольних, полівінілхлоридних полімерів, синтетичного каучуку.

На сучасному етапі встановлено, що функція жіночих статевих органів асоціюється із впливом не лише статевих гормонів, але й ряду інших біологічно активних сполук, що утворюються в організмі. Останні, вступаючи в складну взаємодію, визначають особливості реалізації та перебігу специфічних функцій жіночого організму. Утворення і вивільнення таких сполук у багатьох випадках порушується внаслідок токсичного ефекту перерахованих хімічних речовин.

Такий патологічний вплив проявляється в дискоординації нейроендокринної регуляції діяльності статевих органів і судинного тону, що призводить до:

- порушення менструальної функції: альго-, дис- і гіперполіменореї (ртуть), дисменореї (свинець), сильних кровотеч (бензол та іонізуюче випромінювання [ІВ]) та інших розладів (марганець, миш'як, сірковуглець);

- порушення функції яєчників та внутрішньо-утробного розвитку плода під час вагітності (ртуть, свинець, миш'як, органічні розчинники);
- викиднів (ртуть, свинець, етиленгліколь, сірковуглець, електрозварювання, виробництво капролактаму, капронових волокон, синтетичного каучуку);
- передчасних пологів (свинець, електрозварювання, виробництво капролактаму, капронових волокон, синтетичного каучуку);
- токсикозів (ртуть, свинець, електрозварювання, виробництво капролактаму, капронових волокон, синтетичного каучуку);
- неплідності (свинець, ртуть, миш'як, бензол, бензин, фталевий ангідрид, етиленхлоридрин, хлоровані вуглеводні);
- пригнічення лактації, скорочення її термінів, зменшення кількості грудного молока, зміни його якості та смаку внаслідок виділення з молоком матері шкідливих речовин (ртуть, свинець, марганець, органічні розчинники, хлорорганічні сполуки), що зумовлює відмову дитини від грудного молока та негативно позначається на стані її здоров'я;
- ембріотоксичної та тератогенної дії (свинець, ртуть, миш'як, фосфор, фториди, бензол, тринітротолуол, окис вуглецю, бензин, кадмій, сурма, сірковуглець, хлоропрен, ряд пестицидів, органічні розчинники проникають крізь плацентарний бар'єр). Перехід токсичних речовин з материнського організму в тканини плода порушує його нормальний розвиток на різних етапах, що може призводити до дисгенезії органів, внутрішньоутробної загибелі плода, підвищення частоти мертворожденості, народження нежиттєздатних дітей, підвищення їхньої смертності у перші дні або тижні після пологів, тяжких вад розвитку плода. Експериментально доведено можливість порушення ембріогенезу при дії навіть низьких доз токсичних речовин, нешкідливих для матері (формальдегід, марганець, диметилформамід, ряд пестицидів);
- мутагенного ефекту – шкідлива дія важких металів, стиролу, карбаматів може проявитися негативним впливом на яйцеклітину та генетичними порушеннями;



- змін сексуальної функції (зниження лібідо), особливо виражених при отруєнні сірковуглецем.

Як бачимо з перерахованого вище, важливе значення має гонадотропна дія хімічних отрут (вплив на статеві залози і нейроендокринну систему їх регуляції), що проявляється:

- погіршенням загального стану (пряма соматична дія);
- розладами гормональної або генеративної функції яєчників;
- ураженням яйцеклітини в момент імплантації, в ембріональній фазі та зародковому періоді;
- пошкодженням статевих клітин з індукцією мутацій, які можуть проявитися в наступних поколіннях.

Хімічні речовини можуть діяти на нормально функціонуючу систему мати-плацента-плід наступним чином:

- вибірково несприятливо впливати на органи і системи організму матері, що забезпечують фізіологічний перебіг вагітності;
- безпосередньо вражати ембріональні клітини, а також вибірково накопичуватися у тканинах плода в певні періоди його внутрішньоутробного розвитку;
- пошкоджувати плаценту зі зміною її проникності;
- викликати генні та хромосомні мутації в соматичних і статевих клітинах.

Значення впливу хімічних промислових факторів на частоту порушень ембріогенезу оцінюють за показниками числа мертворождалих, перинатальної смертності та частоти народження дітей із вадами розвитку.

У критичні періоди (передімплантаційний розвиток, стадія плацентації та органогенезу, фетальний період диференціювання) плід є найбільш чутливим до впливу на організм матері різних несприятливих виробничих чинників. Із профілактичною метою необхідно спостерігати за станом здоров'я жінки-працівниці протягом усієї вагітності.

На ряді виробництв відмічається більш високий рівень загальної захворюваності з тимчасовою втратою працездатності серед жінок у порівнянні з чоловіками. Це свідчить про велику вираженість неспецифічної дії на них токсичних речовин (виробництво і застосування ртуті, нафтохімічні підприємства, заводи синтетичного каучуку, виробництво капролактаму і пластмас, віскозне та бавовняне виробництво, електромашинобудування).

Жіночий організм найбільш чутливий до хімічних факторів під час менструації, вагітності та клімаксу. Особливо вразливий віковий період – від 18 до 20 років та після 40.

**Фізичні фактори.** За даними ВООЗ, таких чинників нараховується близько 50. Несприятливий

вплив на жіночий організм (в т.ч. на перебіг вагітності) чинять шум, вібрація, ІВ, високі та низькі температури, електромагнітні поля. Під час дії фізичних факторів істотне значення в розвитку порушень специфічних функцій жіночого організму мають розлади кровообігу органів малого таза, їх девіація, а також нейроендокринна перебудова гормонопоезу в яєчниках з наступними патологічними змінами в них.

Із багатьох фізичних факторів, вплив яких можливий за виробничих умов, найбільш виражену несприятливу дію на жіночу статеву сферу чинить ІВ і особливо – внутрішнє опромінення. Різні порушення менструальної функції (менорагія, олігоменорея, альгодисменорея) виявляються у працюючих жінок під впливом навіть порівняно незначних доз ІВ. Дана патологія може мати місце ще до появи симптомів променевої хвороби, тобто бути найбільш ранньою ознакою впливу ІВ. Ступінь її тяжкості залежить від отриманої дози і тривалості впливу фактора. Дія високих доз може призвести до необоротної стерильності. Жінки більш чутливі до впливу ІВ, у них раніше і сильніше проявляються ознаки променевої хвороби, ніж у чоловіків, які працюють за тих же умов.

Унаслідок дії ІВ на плід виникають різні аномалії розвитку та зниження його життєздатності. Це зумовлено, з одного боку, впливом цього фізичного фактора на жінку в період гестації (особливо небезпечно опромінення на ранніх строках), з іншого – затримкою в організмі вагітної радіоактивної речовини, що може переходити через плаценту до плода (внутрішнє опромінення). ІВ може чинити мутагенний вплив, уражаючи спадкові структури клітин.

Вплив шуму на організм жінок призводить до порушення менструальної функції, виникнення спонтанного переривання вагітності, асфіксії новонародженого, вад слуху в дітей. Плід дуже чутливо реагує на акустичні сигнали підвищенням рухової активності та зміною діяльності серцево-судинної системи (ССС). При силі шумового впливу понад 80 дБА частота і сила скорочень матки підвищуються, що може бути причиною передчасних пологів. Високий рівень шуму більш шкідливо впливає на функціональний стан ЦНС, СССР, слухового апарату в жінок, аніж у чоловіків.

Найбільш негативний ефект справляє загальна низькочастотна вібрація. У жінок, які зазнають її впливу, спостерігаються підвищена частота опущення і випадіння статевих органів, розвиток запальних захворювань геніталій, порушення менструальної (почастішання менструацій, менорагії) і репродуктивної (підвищена частота ранніх і пізніх токсикозів вагітних, самовільні аборти, іноді загибель плода, передчасні пологи, ускладнення пологового акту) функцій. Результати експериментальних досліджень підтверджують несприятливу дію вібрації на яєчники і матку з розвитком дегенеративних змін у них.





Така вібрація також викликає розвиток застійних явищ у венозних судинах органів малого таза і цим призводить до появи запальних захворювань геніталій. Зміни положення статевих органів у такому разі превалюють над запальними процесами.

Ймовірно, висока загальна чутливість жінок до впливу вібрації зумовлена також більшою лабільністю їхньої вегетативної нервової системи.

У жінок, які за виробничих умов зазнають впливу електромагнітного поля, спостерігаються порушення менструального циклу (менорагії, почастішання менструацій), ускладнення пологового акту (слабкість пологової діяльності, кровотеча), зміни складу і властивостей грудного молока. Крім того, у таких пацієнток відмічаються порушення внутрішньоутробного розвитку плода та морфологічні зміни в яєчниках. Електромагнітні поля також несприятливо впливають на лактацію. Експериментальними дослідженнями встановлено високу загальну чутливість до впливу електромагнітних полів радіочастот самок свавців порівняно із самцями.

Робота за умов нагрітого мікроклімату негативно позначається на менструальній та дітородній функціях жінок. Хронічне перегрівання призводить до порушення менструального циклу з розвитком гіпоменструального синдрому, що супроводжується значними змінами ССС і терморегуляції. При великому стажі роботи в гарячих цехах спостерігаються почастішання випадків самовільних абортів, розвиток пізніх токсикозів вагітних, ускладнення пологового акту (слабкість пологової діяльності, асфіксія плода), що, зрештою, призводить до високої перинатальної смертності.

Хронічне переохолодження жінок у промислових умовах спричиняє розвиток у них запальних захворювань статевих органів.

Так само як і хімічні, фізичні фактори виробничого середовища навіть за низького рівня впливу можуть викликати патологічні процеси, що проявляються не лише під час контакту з ними чи відразу після їх дії, а й у віддалений термін від початку роботи – через декілька місяців і років або в наступних поколіннях. До них належать ембріотоксичний, тератогенний, канцерогенний і мутагенний ефекти. Найбільше значення у виникненні цих процесів має ІВ.

**Біологічні фактори**, яких за даними ВООЗ є близько 200, представлені грибами роду *Candida* та іншими мікроорганізмами, що використовуються в технологічних процесах підприємств мікробіологічного синтезу, а також кінцевими продуктами цих процесів (антибіотики, білково-вітамінні концентрати тощо). Вони викликають у робітниць таких підприємств дисбактеріози, а саме кандидози слизових оболонок статевих органів (вульвіт, вульвовагініт). Такі запальні процеси професійного походження порушують практично всі специфічні функції жіночого організму, крім лактаційної.

**Фізична праця, пов'язана з процесами піднімання та перенесення вантажів; вимушене положення тіла.** Жіночий організм гірше пристосований до систематичного піднімання і переміщення вантажів, тому фізичне навантаження для жінок обмежується. Важка фізична праця з надмірними навантаженнями, підніманням та перенесенням вантажів призводить до опущення та випадіння у них статевих органів. На висоту понад 1,5 м жінкам дозволяється піднімати вантаж масою до 10 кг. У межах норми вважається пересування важких предметів вагою до 10 кг безперервно протягом зміни або до 15 кг при чергуванні з іншим видом роботи, але не більше 7000 кг загалом за зміну. Ці норми закріплені Нормативами гранично допустимих навантажень для жінок при підніманні й переміщенні вантажів вручну від 27.01.1982 р. № 22/П-1.

Надмірне фізичне навантаження призводить до опущення і випадіння матки і стінок піхви. Ці патологічні процеси (№ 81.2) внесено відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 08.11.2000 р. № 1662 «Про затвердження переліку професійних захворювань» (IV розділ «Захворювання, пов'язані з фізичним перевантаженням та перенапруженням окремих органів і систем»).

Дана патологія виникає при роботах, пов'язаних із тривалим і систематичним підняттям та переміщенням вантажів вручну, з докладанням зусиль, у поєднанні з вимушеною робочою позою та впливом вібрації (чи без неї) у жінок віком до 40 років за відсутності ознак травмування тазового дна під час пологів.

Крім того, піднімання і перенесення важких речей на виробництві несприятливо впливає на менструальну функцію, призводить до високої частоти альгодисменореї, менорагії, ускладнень вагітності, самовільних викиднів та передчасних пологів.

Слід зазначити, що велике сумарне навантаження за зміну чинить негативний вплив навіть при незначній масі вантажу, що піднімається одноразово.

Вимушена робоча поза працівниць деяких професій поєднується з тиском на ділянку грудей і живота (важелі керування, інструменти тощо). Цьому фактору надають великого значення в етіології передчасних пологів і викиднів, а також захворювань молочних залоз.

Тривала робота стоячи, особливо в поєднанні з фізичним напруженням, викликає у робітниць зміни положення матки (ретрофлексію, опущення, випадіння) і порушення менструальної функції, частіше у вигляді дисменореї.

У жінок, які працюють більшу половину робочого часу сидячи, відмічають слабкість пологової діяльності, розриви під час пологів, що пояснюються слабкістю м'язів черевного преса і тазового дна внаслідок тривалого сидіння.

**Нервово-психічні перевантаження та нервово-емоційне напруження.** За умов сучасного





виробництва, де використовується праця жінок, різко збільшилася питома вага професій, пов'язаних із нервово-емоційним напруженням. При цьому в них порівняно з чоловіками виникають більш виражені зміни функціонального стану ЦНС. Різні психогенні чинники здатні викликати дисфункцію органів жіночої статевий системи, зокрема порушення менструального циклу. Особливо виражені реакції на вплив нервово-психічних перевантажень та нервово-емоційного напруження спостерігаються під час менструації. Стресовий фактор може бути причиною спонтанного переривання вагітності, передчасних пологів.

**Робота з відеодисплейними терміналами (ВДТ).** Праця жінок з ВДТ характеризується вимушеною позою, зоровим і нервово-емоційним напруженням, монотонною роботою, впливом ІВ. Крім того, у повітрі робочої зони комп'ютерних залів виявляються поліхлоровані дифеніли.

Комплекс таких шкідливих факторів призводить до спонтанного переривання вагітності, народжених вад розвитку дітей.

Особи, які працюють з ВДТ, обов'язково повинні бути оглянуті акушером-гінекологом один раз на два роки. Від часу встановлення вагітності та в період годування груддю жінки до виконання всіх робіт, пов'язаних з використанням ВДТ, не допускаються.

Вважається, що провідним механізмом розвитку патологічних процесів у працівниць під впливом

вищеперерахованих факторів є порушення кровопостачання органів малого таза.

У більшості випадків за виробничих умов відбувається вплив не одного, а декількох негативних чинників на жіночий організм. Так, наприклад:

- автомобілебудування: хімічні речовини (хромовий ангідрид, формальдегід, дибутилфталат) у поєднанні з шумом до 85 дБА, монотонією, напруженим темпом роботи;
- сільське господарство: в теплицях нагрітий мікроклімат, висока, майже абсолютна вологість повітря, хімічні речовини (добрива, пестициди), важка фізична праця;
- тваринництво: перепади температури, мікробний фактор, шерсть, важка фізична праця.

При одночасній дії декількох виробничих чинників відмічається підвищення гінекологічної захворюваності та частоти ускладнень вагітності.

#### Література

1. Гігієна праці / Під ред. А.М. Шевченка. – К.: Інфотекс, 2000. – С. 328-335.
2. Коломоець М.Ю., Хухліна О.С. Професійні хвороби / М.Ю. Коломоець, О.С. Хухліна. – К.: Здоров'я, 2004. – С. 532-534.
3. Костюк І.Ф., Капустник В.А. Професійні хвороби: підручник. – 2-ге вид., перероб. і доп. / І.Ф. Костюк, В.А. Капустник. – К.: Здоров'я, 2003. – С. 463-469.

## ДАЙДЖЕСТ

### Найген способ защиты здоровых клеток при химиотерапии

Американские ученые разработали способ защиты здоровых клеток при химиотерапии злокачественных опухолей. Испытания новой методики провела группа специалистов под руководством Дженнифер Эдэйр (Jennifer Adair) из Центра онкологических исследований Фреда Хатчинсона в Сиэтле, штат Вашингтон. Отчет об исследовании опубликован в журнале Сайенс Транслейшнл Медисин (Science Translational Medicine).

Для химиотерапии злокачественных новообразований используются различные препараты, которые непосредственно вызывают гибель клеток или же запускают процессы их запрограммированной смерти. При этом такие лекарства обладают высокой токсичностью не только в отношении опухолевых клеток. В частности, особо чувствительным к их действию является костный мозг, который выполняет кроветворную функцию. Повреждение костного мозга противоопухолевыми препаратами чревато уменьшением

числа лейкоцитов, обеспечивающих иммунный ответ, а также эритроцитов, что может привести к развитию анемии.

Для участия в исследовании были отобраны трое пациентов с наиболее распространенной опухолью головного мозга – глиобластомой. Ученые взяли образцы стволовых клеток костного мозга больных. С помощью вирусного вектора они изменили наследственную информацию этих клеток, сделав их нечувствительными к действию темозоломида, который используется для химиотерапии глиобластом. Модифицированные стволовые клетки обратно пересадили пациентам.

По результатам исследования, больные лучше перенесли химиотерапию, у них было зафиксировано меньшее число побочных реакций на лечение, чем в обычных условиях. Всем трем пациентам удалось превзойти средний срок выживаемости при таком заболевании, который составляет 12 мес. Авторы работы отметили, что у одного из участников болезнь не прогрессирует в течение 34 мес после проведенного лечения.

По материалам: [medportal.ru](http://medportal.ru)





## Продовження таблиці

| Нозологічна форма  | Шифр МКХ-10             | Діагностичні заходи   | Лікувально-реабілітаційні заходи   | Показання до госпіталізації  | Критерії ефективності лікування   | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку   |
|--|-------------------------|---|--|--|---|--|
| <b>Субінволюція матки</b><br>(включено: післяпологова субінволюція).   | N85.3                   | 1. Відповідно до рубрики Г.<br>2. УЗД органів малого таза.  | 1. Протизапальна терапія.<br>2. Утеротонічні препарати.<br>3. Гемостатична терапія (за показаннями). | 1. Маткова кровотеча.<br>2. Підвищення температури тіла.<br>3. Для дробстеження. | Відсутність клінічних проявів.  | Протягом 2 міс.  |
| <b>Помірна дисплазія шийки матки.</b><br>Інтраепітеліальна неоплазія шийки матки II ступеня.<br><b>Тяжка дисплазія шийки матки, не класифікована в інших рубриках.</b><br>Тяжка дисплазія шийки матки БДВ.<br>Включено:<br>інтраепітеліальна неоплазія шийки матки III ступеня, зі згадуванням про тяжку дисплазію або без такого згадування (D06).<br><b>Дисплазія шийки матки, неуточнена.</b> | N87.1<br>N87.2<br>N87.9 | 1. Відповідно до рубрик Г та І.<br>2. Розширена кольпоскопія.<br>3. Бактеріологічне дослідження піхвих виділень.<br>4. Біопсія шийки матки з ПГД.<br>5. Онкомаркер СА 125.<br>6. Консультація онкогінеколога. | Лікування в онкологічному диспансері.  | 1. Ускладнення перебігу.<br>2. Для дообстеження.                                 | Клінічне одужання, підтверджене кольпоскопічним і цитологічним дослідженнями. | 1. Протягом 2 років після клінічного одужання (огляд кожні 3 міс).<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості. |
| <b>Інші незапальні ураження шийки матки.</b><br>Включено:<br>• запальна хвороба шийки матки (N72);<br>• поліп шийки матки (N84.1).<br><b>Лейкоплакія шийки матки.</b>  | N88<br>N88.0            | 1. Відповідно до рубрик Г та І.<br>2. Розширена кольпоскопія.<br>3. Бактеріологічне дослідження піхвих виділень.<br>4. Біопсія шийки матки з ПГД.<br>5. Онкомаркер СА 125.<br>6. Консультація онкогінеколога. | Лікування залежно від виявленої патології.   | Ускладнення перебігу.  | Клінічне одужання, підтверджене кольпоскопічним і цитологічним дослідженнями. | 1. Протягом 2 років після клінічного одужання (огляд кожні 3 міс).<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості. |





Продовження таблиці

| Нозологічна форма   | Шифр МКХ-10 | Діагностичні заходи  | Лікувально-реабілітаційні заходи    | Показання до госпіталізації  | Критерії ефективності лікування  | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку  |
|---|-------------|--|-------------------------------------|--|--|---|
| <p><b>Інші незапальні ураження вагіни.</b><br/>                     Виключено:<br/>                     • карцинома <i>in situ</i> піхви (D07.2);<br/>                     • запалення піхви (N76);<br/>                     • сенільний атрофічний вагініт (N95.2);<br/>                     • трихомонозна лейкорія (A59.0).</p> <p><b>Слабовиражена дисплазія піхви.</b><br/>                     Інтраепітеліальна неоплазія піхви I ступеня.</p> <p><b>Помірна дисплазія піхви.</b><br/>                     Інтраепітеліальна неоплазія піхви II ступеня.</p> | N89         | <ol style="list-style-type: none"> <li>Відповідно до рубрики Г.</li> <li>Розширена кольпоскопія.</li> <li>Біопсія піхви з наступним ПГД.</li> <li>Консультація онкогінеколога</li> </ol>                                       | Лікування в онкогінеколога.         | Ускладнення перебігу.  | <ol style="list-style-type: none"> <li>Клінічне одужання, підтверджене кольпоскопічним і цитологічним дослідженнями.</li> <li>Відсутність рецидиву.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Протягом 1 року після клінічного одужання (огляд кожні 3 міс).</li> <li>Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості.</li> </ol> |
| <p><b>Тяжка дисплазія піхви, не класифікована в інших рубриках.</b><br/>                     Тяжка дисплазія піхви БДВ.<br/>                     Виключено:<br/>                     інтраепітеліальна неоплазія піхви III ступеня, зі згадуванням про тяжку дисплазію або без такого згадування (D07.2).</p>   | N89.2       | <ol style="list-style-type: none"> <li>Відповідно до рубрик Г та І.</li> <li>Розширена кольпоскопія.</li> <li>Біопсія піхви з ПГД біоптату.</li> <li>УЗД органів малого таза.</li> <li>Консультація онкогінеколога.</li> </ol> | Лікування в онкогінеколога.         | <ol style="list-style-type: none"> <li>Ускладнення перебігу.</li> <li>Для хірургічного лікування.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Клінічне одужання, підтверджене кольпоскопічним і цитологічним дослідженнями.</li> <li>Відсутність рецидиву.</li> </ol> | Протягом 2 років після клінічного одужання (огляд кожні 3 міс).   |
| <p><b>Дисплазія піхви, неуточнена.</b></p>  | N89.3       | <ol style="list-style-type: none"> <li>Відповідно до рубрик Г та І.</li> <li>Розширена кольпоскопія.</li> <li>Біопсія піхви з ПГД.</li> <li>УЗД органів малого таза.</li> <li>Консультація онкогінеколога.</li> </ol>          | Лікування після уточнення діагнозу. | Для хірургічного лікування.  | <ol style="list-style-type: none"> <li>Клінічне одужання, підтверджене кольпоскопічним і цитологічним дослідженнями.</li> <li>Відсутність рецидиву.</li> </ol> | Залежно від ступеня тяжкості дисплазії див. N89.0, N89.1, N89.2.  |



## Продовження таблиці

| Нозологічна форма   | Шифр МКХ-10                   | Діагностичні заходи   | Лікувально-реабілітаційні заходи   | Показання до госпіталізації   | Критерії ефективності лікування  | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку   |
|---|-------------------------------|---|--|---|--|--|
| <b>Лейкоплакія піхви.</b>   | N89.4                         | 1. Відповідно до рубрик Г та І.<br>2. Розширена кольпоскопія.<br>3. Біопсія піхви з ПГД.<br>4. Консультація онкогінеколога.   | 1. Хірургічне лікування:<br>• кріодеструкція;<br>• деструкція CO <sub>2</sub> лазером;<br>• висікання патологічних ділянок з наступним гістологічним дослідженням.<br>2. Гормональне лікування (за показаннями). | Ускладнення перебігу захворювання.  | 1. Клінічне одужання, підтверджене кольпоскопічним і цитологічним дослідженнями.<br>2. Відсутність рецидиву. | 1. Протягом 2 років після клінічного одужання (огляд кожні 3 міс).<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості. |
| <b>Інші уточнені незапальні хвороби піхви.</b><br>Лейкорея БДВ.<br>Старий розрив піхви.<br>Виразка маткового кільця у піхви.<br>Виключено:<br>поточна акушерська травма (O70.-, O71.4, O71.7-O71.8).<br>Старі розриви із залученням м'язів dna малого таза (N81.8).   | N89.8                         | 1. Відповідно до рубрики Г.<br>2. Бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження виділень з піхви.<br>3. Біопсія виразки із ПГД біоптату.<br>4. Консультація онкогінеколога. | 1. Оперативне лікування.<br>2. При доброякісній виразці – консервативне лікування, кріодеструкція.   | 1. Для оперативного лікування.<br>2. Для дообстеження.                                    | Клінічне одужання.   | 1. Протягом 1 року після клінічного одужання (огляд кожні 3 міс).<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості.  |
| <b>Інші незапальні ураження вульви та промежини.</b><br>Виключено:<br>• карцинома <i>in situ</i> вульви (D07.1);<br>• поточна акушерська травма (O70.-, O71.7-O71.8);<br>• запалення вульви (N76).<br><b>Слабовиражена дисплазія вульви.</b><br>Інтраепітеліальна неоплазія піхви I ступеня.<br><b>Помірна дисплазія вульви.</b><br>Інтраепітеліальна неоплазія піхви II ступеня. | N90<br><br>N90.0<br><br>N90.1 | 1. Відповідно до рубрики Г.<br>2. Розширена кольпоскопія.<br>3. Консультація онкогінеколога.  | Лікування в онкологічному диспансері.  | 1. Ускладнення перебігу захворювання.<br>2. Для дообстеження.<br>3. Оперативне лікування. | 1. Клінічне одужання, підтверджене кольпоскопічним і цитологічним дослідженнями.<br>2. Відсутність рецидиву. | 1. Протягом 1 року після клінічного одужання (огляд кожні 3 міс).<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості.  |



Продовження таблиці

| Нозологічна форма  | Шифр МКХ-10 | Діагностичні заходи  | Лікувально-реабілітаційні заходи   | Показання до госпіталізації  | Критерії ефективності лікування  | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку   |
|--|-------------|--|--|--|--|--|
| <b>Тяжка дисплазія вульви.</b><br>Тяжка дисплазія вульви БДВ. Виключено: інтраепітеліальна неоплазія вульви III ступеня, зі згадуванням про тяжку дисплазію або без такого згадування (D07.1). | N90.2       | 1. Відповідно до рубрики Г.<br>2. Розширена кольпоскопія.<br>3. Консультація онкогінеколога.   | Лікування в онкологічному диспансері.  | 1. Для дообстеження.<br>2. Для хірургічного лікування.                             | 1. Клінічне одужання, підтверджене кольпоскопічним і цитологічним дослідженнями.<br>2. Відсутність рецидиву. | 1. Протягом 2 років після клінічного одужання.<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості.                     |
| <b>Дисплазія вульви, неуточнена.</b>   | N90.3       | 1. Відповідно до рубрики Г.<br>2. Розширена кольпоскопія.<br>3. Консультація онкогінеколога.   | Лікування в онкологічному диспансері.  | Залежно від ступеня тяжкості дисплазії.  | 1. Клінічне одужання, підтверджене кольпоскопічним і цитологічним дослідженнями.<br>2. Відсутність рецидиву. | Залежно від ступеня тяжкості дисплазії див. N89.0, N89.1, N89.2.   |
| <b>Лейкоплакія вульви.</b><br>Дистрофія.<br>Крауроз.   | N90.4       | 1. Відповідно до рубрики Г.<br>2. Розширена кольпоскопія.<br>3. Біопсія вульви з ПГД біоптату.<br>4. Визначення рівня цукру в крові.<br>5. Гормональне дослідження (за показаннями).<br>6. Консультація профільних спеціалістів. | 1. Симптоматична терапія.<br>2. Адаптогени, гепатопротектори, вітаміни.<br>3. Гормональне лікування.<br>4. Хірургічне лікування. | 1. Ускладнення перебігу.<br>2. Для дообстеження.<br>3. Для хірургічного лікування. | 1. Клінічне одужання, підтверджене кольпоскопічним і цитологічним дослідженнями.<br>2. Відсутність рецидиву. | 1. Протягом 2 років після клінічного одужання (огляд кожні 3 міс).<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості. |
| <b>Атрофія вульви.</b><br>Стеноз вульви.   | N90.5       | 1. Відповідно до рубрик Г, Д.<br>2. Гормональне дослідження (за показаннями).<br>3. Консультація профільних спеціалістів.  | 1. Симптоматична терапія.<br>2. Оперативне лікування в умовах стаціонару.  | 1. Ускладнення перебігу.<br>2. Для дообстеження.<br>3. Для хірургічного лікування. | 1. Клінічне одужання.<br>2. Відсутність рецидиву.  | 1. Протягом 1 року після клінічного одужання (огляд кожні 3 міс).<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості.  |





## Продовження таблиці

| Нозологічна форма  | Шифр МКХ-10 | Діагностичні заходи  | Лікувальні-реабілітаційні заходи  | Показання до госпіталізації  | Критерії ефективності лікування                                | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку  |
|--|-------------|--|---|--|--|---|
| <b>Гіпертрофія вульви.</b><br>Гіпертрофія соромітних губ.  | N90.6       | Відповідно до рубрик Г, Д.   | 1. Симптоматична терапія.<br>2. Гормональне лікування.<br>3. Оперативне лікування в умовах стаціонару.  | 1. Ускладнення перебігу.<br>2. Для дообстеження.<br>3. Для хірургічного лікування. | Клінічне одужання.   | 1. Протягом 1 року після клінічного одужання (огляд кожні 3 міс).<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості. |
| <b>Кіста вульви.</b>   | N90.7       | Відповідно до рубрик Г, Д.   | Оперативне лікування в умовах стаціонару.   | Для хірургічного лікування.  | 1. Клінічне одужання.<br>2. Відсутність рецидиву захворювання. | 1. Протягом 1 року після клінічного одужання (огляд кожні 3 міс).<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості. |
| <b>Інші уточнені незапальні хвороби вульви та промежини.</b><br>Слайки вульви.<br>Гіпертрофія клітора. | N90.8       | 1. Відповідно до рубрик Г, Д.<br>2. Гормональне обстеження (естрогени, тестостерон, кортизон). | 1. Гормональне лікування в залежності від виявленої патології.<br>2. Оперативне лікування в умовах гінекологічного стаціонару.<br>3. Симптоматична терапія. | 1. Для хірургічного лікування.<br>2. Для дообстеження.                             | 1. Клінічне одужання.<br>2. Відсутність рецидиву захворювання. | 1. Протягом 1 року після клінічного одужання (огляд кожні 3 міс).<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості. |



## ПОРУШЕННЯ МЕНОПАУЗИ ТА ІНШІ РОЗЛАДИ В ПЕРІОДІ ПЕРЕД МЕНОПАУЗОЮ

| Нозологічна форма  | Шифр МКХ-10              | Діагностичні заходи  | Лікувально-реабілітаційні заходи   | Показання до госпіталізації | Критерії ефективності лікування                                       | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку  |
|--|--------------------------|--|--|-----------------------------|---|---|
| <b>Кровотеча в періоді після менопаузи.</b>  | N95.0                    | 1. Відповідно до рубрики Г.<br>2. УЗД органів малого таза.   | Направлення до гінекологічного стаціонару.   | Кровотеча в менопаузі.      | Відсутність клінічних проявів.  | Залежно від виявленої патології.  |
| <b>Менопауза і клімактеричний стан</b> (припливи, безсоння, головний біль, недостатня зосередженість).   | N95.1                    | 1. Відповідно до рубрики Г.<br>2. УЗД органів малого таза.<br>3. Маммографія за показаннями.<br>4. Консультація профільних спеціалістів (невропатолога, терапевта та ін.). | 1. Циклічна системна замісна гормональна терапія.<br>2. Фізіо-, психотерапія.<br>3. Симптоматична терапія.   |                             | Відсутність або зменшення проявів.                                    | 1. Постійно (огляд двічі на рік).<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості. |
| <b>Атрофічний вагініт у періоді постменопаузи.</b> Сенільний (атрофічний) вагініт.   | N95.2                    | 1. Відповідно до рубрики Г.<br>2. УЗД органів малого таза.<br>3. Маммографія за показаннями.<br>4. Бактеріоскопічне дослідження мазків із піхви.                           | 1. Циклічна системна та місцева замісна гормональна терапія.<br>2. Антибактеріальна терапія за показаннями.<br>3. Препарати для відновлення біоценозу піхви. |                             | 1. Відсутність клінічних проявів.<br>2. Нормалізація біоценозу піхви. | 1. Постійно (огляд двічі на рік).<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості. |
| <b>Стани, пов'язані зі штучною менопаузою.</b><br><b>Інші уточнені порушення в періоді менопаузи та після менопаузи.</b><br><b>Порушення в періоді менопаузи та після менопаузи, неуточнені.</b> | N 95.3<br>N95.8<br>N95.9 | 1. Відповідно до рубрики Г.<br>2. УЗД органів малого таза.<br>3. Маммографія за показаннями.<br>4. Консультація профільних спеціалістів (невропатолог, терапевт та ін.).   | 1. Замісна гормональна терапія естрогенами при проведенні тотальної гістеректомії.<br>2. Замісна комбінована гормональна терапія.                            |                             | Відсутність клінічних проявів.  | 1. Постійно (огляд двічі на рік).<br>2. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості. |



## V. ПИТАННЯ ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ

| Нозологічна форма   | Шифр МКХ-10    | Діагностичні заходи   | Лікувально-реабілітаційні заходи   | Показання до госпіталізації  | Критерії ефективності лікування  | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку                              |
|---|----------------|---|--|--|--|---|
| <b>Застосування протизаплідних засобів.</b><br><b>Загальні поради та консультації з контрацепції:</b> | Z30            | 1. Анамнез.<br>2. Загальне фізикальне обстеження.<br>3. Вимірювання АТ (у разі вибору гормонального методу контрацепції).<br>4. Обстеження статевих органів – у разі вибору вагінальних та внутрішньоматкових контрацептивів (ВМК).<br>5. Скринінг на предмет виявлення ІПСШ/ВІЛ – бактеріоскопія вагінального мазка (у разі вибору ВМК). | Консультування статевих партнерів з урахуванням: <ul style="list-style-type: none"> <li>поінформованого вибору методу контрацепції;</li> <li>даних анамнезу;</li> <li>стану здоров'я;</li> <li>віку;</li> <li>індивідуальних особливостей.</li> </ul>              | Ускладнення при використанні контрацептиву, що потребують госпіталізації.        | 1. Відсутність непланованої вагітності.<br>2. Відсутність ускладнень при застосуванні конкретного методу контрацепції. | Протягом усього часу користування тим чи іншим методом контрацепції (огляд 1 раз на рік). |
|   | Z30.0          | 6. Загальний аналіз крові – у разі вибору ВМК.<br>7. Консультування у профільних спеціалістів за наявності екстрагенітальної патології.<br>8. Гінекологічний огляд не є обов'язковим для рекомендацій і використання гормональних контрацептивів, але рекомендується з профілактичною метою не рідше одного разу на рік.                  |  |  |  |   |
| <b>Введення протизаплідного ВМК.</b><br><b>Спостереження за використанням протизаплідного ВМК.</b>    | Z30.1<br>Z30.5 | 1. Анамнез.<br>2. Загальне фізикальне обстеження.<br>3. Обстеження статевих органів.<br>4. Скринінг на предмет виявлення ІПСШ/ВІЛ (бактеріоскопія вагінального мазка).<br>5. Аналіз крові загальний.  | 1. Введення ВМК (безконтактний метод).<br>2. Видалення ВМК: <ul style="list-style-type: none"> <li>за бажанням жінки;</li> <li>при частковій експульсії;</li> <li>по закінченні терміну придатності.</li> </ul> 3. Рекомендації щодо безпечної статевої поведінки. | Ускладнення під час введення та використання ВМК, які потребують госпіталізації. | 1. Відсутність непланованої вагітності.<br>2. Відсутність ускладнень при застосуванні ВМК.                             | Протягом користування методом (огляд 1 раз на рік).                                       |





## Продовження таблиці

| Нозологічна форма   | Шифр МКХ-10 | Діагностичні заходи  | Лікувально-реабілітаційні заходи  | Показання до госпіталізації                                 | Критерії ефективності лікування   | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку |
|---|-------------|--|---|---|---|--|
| <b>Стерилізація жінок.</b>  | Z30.2       | Відповідно до рубрики Д.   | Оперативне лікування в стаціонарі та денному стаціонарі за наявності умов.  | Для проведення операції.                                    | 1. Відсутність непланованої вагітності.<br>2. Відсутність операційних та післяопераційних ускладнень. | Протягом 1 року (огляд 1 раз на рік).                        |
| <b>Спостереження за використанням протизаплідних засобів:</b><br>повторна рекомендація протизаплідних пігулок або інших протизаплідних засобів. | Z30.4       | 1. Анамнез.<br>2. Загальне фізикальне обстеження.<br>3. Вимірювання АТ (у разі використання гормонального методу контрацепції).<br>4. Обстеження статевих органів (у разі використання вагінальних контрацептивів і ВМК).<br>5. Обстеження на предмет виявлення ІПСШ/ВІЛ – бактеріоскопія вагінального мазка (у разі використання ВМК).<br>6. Загальний аналіз крові (у разі використання ВМК).<br>7. Консультування у профільних спеціалістів за наявності екстрагенітальної патології. | За показаннями.   | У разі виникнення ускладнень, що потребують госпіталізації. | 1. Відсутність непланованої вагітності.<br>2. Відсутність ускладнень.                                 | Протягом користування методом (огляд 1 раз на рік).          |
| <b>Обстеження і тести для встановлення вагітності:</b><br>• вагітність, (ще) не підтверджена;<br>• вагітність підтверджена.                     | Z32.1       | 1. Гінекологічне обстеження.<br>2. УЗД органів малого таза.<br>3. Імунологічний тест на вагітність.<br>4. Дослідження крові на хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) за показаннями.   | 1. Відміна методу контрацепції у разі виявлення вагітності.<br>2. Подальша тактика залежно від репродуктивних планів. | За показаннями.   | Відсутність ускладнень.   | Регулярний менструальний цикл.                               |



## ПАТОЛОГІЯ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

| Нозологічна форма   | Шифр МКХ-10 | Діагностичні заходи   | Лікувально-реабілітаційні заходи  | Показання до госпіталізації | Критерії ефективності лікування                                  | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку |
|---|-------------|---|---|-----------------------------|--|--|
| Доброякісна дисплазія молочної залози (МЗ) (включає фіброзно-кістозну мастопатію) та після оперативного лікування в онколога з приводу доброякісної вогнищевої дисплазії за умов отримання гістологічного висновку щодо доброякісної патології. | N60         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Анамнез.</li> <li>2. Гнекологічне обстеження.</li> <li>3. УЗД МЗ.</li> <li>4. Маммографія (від 40 років).</li> <li>5. УЗД щитоподібної залози.</li> <li>6. Гормональне обстеження (ПРЛ двократно, ТТГ).</li> <li>7. МРТ головного мозку (за наявності гіперпролактинемії).</li> <li>8. Консультація окуліста з проведенням периметрії (за наявності гіперпролактинемії).</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Корекція виявлених гормональних порушень за індивідуальним планом.</li> <li>2. Лікування супутньої гинекологічної патології.</li> </ol> |                             | <p>Зникнення симптомів і відсутність рецидиву протягом року.</p> | Спостереження 1 раз на 3 міс.                                |
| Галакторея.   | N64.3       | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Анамнез.</li> <li>2. Гнекологічне обстеження.</li> <li>3. УЗД МЗ.</li> <li>4. Маммографія (від 40 років).</li> <li>5. УЗД щитоподібної залози.</li> <li>6. Гормональне обстеження (ПРЛ двократно, ТТГ).</li> <li>7. МРТ головного мозку (за наявності гіперпролактинемії).</li> <li>8. Консультація окуліста з проведенням периметрії (за наявності гіперпролактинемії).</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Корекція виявлених гормональних порушень за індивідуальним планом.</li> <li>2. Лікування супутньої гинекологічної патології.</li> </ol> |                             |  |  |
| Мастодіянія.  | N64.4       | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Анамнез.</li> <li>2. Гнекологічне обстеження.</li> <li>3. УЗД МЗ.</li> <li>4. Маммографія (від 40 років).</li> <li>5. УЗД щитоподібної залози.</li> <li>6. Гормональне обстеження (ПРЛ двократно, ТТГ).</li> <li>7. МРТ головного мозку (за наявності гіперпролактинемії).</li> <li>8. Консультація окуліста з проведенням периметрії (за наявності гіперпролактинемії).</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Корекція виявлених гормональних порушень за індивідуальним планом.</li> <li>2. Лікування супутньої гинекологічної патології.</li> </ol> |                             |  |  |
| Субінволюція МЗ післялактаційна.  | N64.8       | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Анамнез.</li> <li>2. Гнекологічне обстеження.</li> <li>3. УЗД МЗ.</li> <li>4. Маммографія (від 40 років).</li> <li>5. УЗД щитоподібної залози.</li> <li>6. Гормональне обстеження (ПРЛ двократно, ТТГ).</li> <li>7. МРТ головного мозку (за наявності гіперпролактинемії).</li> <li>8. Консультація окуліста з проведенням периметрії (за наявності гіперпролактинемії).</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Корекція виявлених гормональних порушень за індивідуальним планом.</li> <li>2. Лікування супутньої гинекологічної патології.</li> </ol> |                             |  |  |



## БЕЗПЛОДНІСТЬ

| Нозологічна форма  | Шифр МКХ-10  | Діагностичні заходи   | Лікувально-реабілітаційні заходи  | Показання до госпіталізації  | Критерії ефективності лікування     | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку                 |
|--|--------------|---|---|--|-------------------------------------|--|
| <b>Жіноча безплідність, Жіноча безплідність, пов'язана з відсутністю овуляції.</b>   | N97<br>N97.0 | 1. Відповідно до рубрик Г та І.<br>2. УЗД органів малого таза.<br>3. Гірсутне число.<br>4. Визначення масо-ростового коефіцієнта.<br>5. Генетичне обстеження.<br>6. Тести функціональної діагностики (ТФД).<br>7. Діагностичні гормональні проби.<br>8. Гормональне дослідження: ЛГ, ФСГ, Е <sub>2</sub> , ПРЛ, кортизол, прогестерон та ін. (за показаннями).<br>9. Бактеріоскопічне дослідження виділень із піхви, цервікального каналу, уретри.<br>10. МРТ.<br>11. Метросальпінгографія.<br>12. Консультування профільними фахівцями.<br>13. Спермограма чоловіка. | 1. Гормональне лікування залежно від генезу:<br>• чисті гестагени;<br>• комбіновані естроген-гестагенні препарати;<br>• стимулятори овуляції;<br>• інгібітори синтезу ПРЛ;<br>• кортикостероїди.<br>2. Лікування супутньої ендокринної патології.   | 1. Для дообстеження.<br>2. Оперативне лікування при неефективності гормональної терапії. | Настання та виношування вагітності. | 1. Протягом лікування.<br>2. Протягом вагітності та післяпологового періоду. |
| <b>Жіноча безплідність трубного походження.</b><br>Пов'язана з природженою аномалією маткових труб:<br>Труби:<br>• непрохідність;<br>• закупорення;<br>• стеноз. | N97.1        | 1. Відповідно до рубрик Г, Д, І.<br>2. УЗД органів малого таза.<br>3. Генетичне обстеження.<br>4. ТФД.<br>5. Метросальпінгографія.<br>6. Туберкулінові проби (за показаннями).<br>7. Огляд профільними фахівцями.<br>8. Спермограма чоловіка.   | 1. Антибактеріальна терапія залежно від встановленої етіології.<br>2. Фізіотерапія.<br>3. Розсмоктуюча терапія.<br>4. Санаторно-курортне лікування.<br>5. Оперативне лікування в умовах стаціонару.<br>6. У разі туберкульозу – специфічна терапія. | Оперативне лікування.  | Настання та виношування вагітності. | 1. Протягом лікування.<br>2. Протягом вагітності та післяпологового періоду. |



## Продовження таблиці

| Нозологічна форма  | Шифр МКХ-10             | Діагностичні заходи   | Лікувально-реабілітаційні заходи   | Показання до госпіталізації                  | Критерії ефективності лікування     | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку                 |
|--|-------------------------|---|--|--|-------------------------------------|--|
| <b>Жіноча безплідність маткового походження:</b><br>• пов'язана з природною аномалією матки;<br>• дефект імплантації яйцеклітини.                  | N97.2                   | 1. Відповідно до рубрик Г та І.<br>2. ТФД.<br>3. УЗД органів малого таза.<br>4. Гістеросальпінгографія.<br>5. Екскреторна урографія при аномаліях розвитку статевих органів.<br>6. Консультація генетика, проктолога, фізіатра та ін.<br>7. Гістероскопія.<br>8. Спермограма чоловіка.  | 1. Етіотропна протизапальна терапія.<br>2. Хірургічне лікування (за показаннями).  | 1. Дообстеження.<br>2. Хірургічне лікування. | Настання та виношування вагітності. | 1. Протягом лікування.<br>2. Протягом вагітності та післяпологового періоду. |
| <b>Жіноча безплідність шийкового походження.</b>   | N97.3                   | 1. Відповідно до рубрик Г та І.<br>2. Обстеження за ТФД.<br>3. Гістероцервікосальпінгографія.<br>4. Посткоїтальний тест.<br>5. УЗД органів малого таза.<br>6. Кольпомікроскопія.<br>7. Дослідження антиспермальних антитіл у цервікальному слизі.<br>8. Спермограма чоловіка.   | Хірургічне лікування при істмікоцервікальній недостатності, аномаліях розвитку.  | 1. Дообстеження.<br>2. Оперативне лікування. | Настання та виношування вагітності. | 1. Протягом лікування.<br>2. Протягом вагітності та післяпологового періоду. |
| <b>Жіноча безплідність, пов'язана з чоловічими факторами.</b><br><b>Жіноча безплідність іншої природи.</b><br><b>Жіноче безпліддя, неуточнене.</b> | N97.4<br>N97.8<br>N97.9 | 1. Відповідно до рубрик Г та І.<br>2. УЗД органів малого таза.<br>3. Генетичне обстеження.<br>4. ТФД.<br>5. Діагностичні гормональні проби.<br>6. Гормональне дослідження: ЛГ, ФСГ, Е <sub>2</sub> , ПРЛ, кортизол та ін. (за показаннями).<br>7. МРТ.<br>8. Метросальпінгографія.<br>9. Консультавання профільними фахівцями.<br>10. Спермограма чоловіка. | 1. Етіотропне лікування.<br>2. Гормональне лікування.<br>3. Антибактеріальне, противірусне лікування (за показаннями).<br>4. Санаторно-курортне лікування. | 1. Дообстеження.<br>2. Хірургічне лікування. | Настання та виношування вагітності. | 1. Протягом лікування.<br>2. Протягом вагітності та післяпологового періоду. |





## ДИТЯЧА ТА ПІДЛІТКОВА ГІНЕКОЛОГІЯ

| Нозологічна форма                     | Шифр МКХ-10 | Діагностичні заходи  | Лікувально-реабілітаційні заходи   | Показання до госпіталізації   | Критерії ефективності лікування  | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку                        |
|---------------------------------------|-------------|--|--|---|--|---|
| <b>Доброякісне утворення яєчника.</b> | D27         | <ol style="list-style-type: none"> <li>Відповідно до рубрики Г<sub>1</sub>.</li> <li>Аналіз калу на яйця глистів.</li> <li>УЗД органів малого таза та черевної порожнини.</li> </ol>   | Оперативне лікування.  | <ol style="list-style-type: none"> <li>Наявність пухлини яєчника.</li> <li>Дообстеження.</li> </ol>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>Клінічне одужання.</li> <li>Відсутність патологічних змін при гінекологічному дослідженні та УЗД.</li> </ol>                            | Протягом 1 року після операції (огляд 4 рази на рік), наступні роки – двічі на рік. |
| <b>Синдром полікістозу яєчників.</b>  | E28.2       | <ol style="list-style-type: none"> <li>Відповідно до рубрики Г<sub>1</sub>.</li> <li>Визначення рівня Е<sub>2</sub>, ЛГ, ФСГ, прогестерону, ПРЛ у крові.</li> <li>Проведення ТФД.</li> <li>МРТ за показаннями.</li> <li>Консультація ендокринолога, генетика, окуліста.</li> </ol>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>Стимулююча негормональна терапія.</li> <li>Гомеопатичні препарати.</li> <li>Рефлексотерапія, фізіотерапія.</li> <li>Гормональне лікування (за показаннями).</li> <li>Хірургічна лапароскопія (за показаннями).</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Дообстеження.</li> <li>Проведення комплексної терапії.</li> <li>Проведення першого курсу гормонотерапії.</li> <li>Оперативне лікування (за неафективності консервативної терапії протягом 1-3 років).</li> </ol> | <p>Нормалізація менструальної функції.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Протягом 1 року.</li> <li>Зняття з обліку при нормалізації менструальної функції.</li> </ol> |   |
| <b>Затримка статевого дозрівання.</b> | E30.0       | <ol style="list-style-type: none"> <li>Відповідно до рубрики Г<sub>1</sub>.</li> <li>Визначення рівня Е<sub>2</sub>, ЛГ, ФСГ, прогестерону, ПРЛ, СТГ у крові.</li> <li>Проведення ТФД.</li> <li>МРТ за показаннями.</li> <li>Консультація ендокринолога, генетика.</li> <li>Визначення статевого хроматину, каріотипування (за необхідності).</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Стимулююча негормональна терапія.</li> <li>Гомеопатичні препарати.</li> <li>Рефлексотерапія, фізіотерапія.</li> <li>Гормональне лікування (за показаннями).</li> </ol>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>Дообстеження.</li> <li>Проведення комплексної стимулюючої терапії або першого курсу гормонотерапії.</li> </ol>   | <p>Нормалізація менструальної функції.</p> <p>Чотири рази на рік до нормалізації менструальної функції протягом 1 року.</p>  |   |
| <b>Передчасне статеве дозрівання.</b> | E30.1       | <ol style="list-style-type: none"> <li>Відповідно до рубрики Г<sub>1</sub>.</li> <li>Визначення рівня Е<sub>2</sub>, ЛГ, ФСГ, прогестерону, ПРЛ, ТТГ у крові.</li> <li>Проведення ТФД.</li> <li>МРТ.</li> <li>Консультація ендокринолога, генетика.</li> <li>Визначення статевого хроматину, каріотипування (за необхідності).</li> </ol>                | Симптоматична терапія.   | Дообстеження.   | Відсутність прогресування процесу.   | До завершення пубертації 4 рази на рік.   |



## ЗАПАЛЬНІ ПРОЦЕСИ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

| Нозологічна форма   | Шифр МКХ-10    | Діагностичні заходи  | Лікувально-реабілітаційні заходи  | Показання до госпіталізації   | Критерії ефективності лікування  | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку                     |
|---|----------------|--|---|---|--|--|
| <b>Гострий сальпінгіт та оофорит.</b><br>Гостре запальне захворювання матки.                        | N70.0<br>N71.0 | 1. Відповідно до рубрики Г <sub>1</sub><br>2. Консультація хірурга (за показаннями). | 1. Антибактеріальна терапія.<br>2. Десенсибілізуюча терапія.<br>3. Дезінтоксикаційна терапія.   | Гострий запальний процес.   | 1. Нормалізація загального стану, клінічних аналізів.<br>2. Зникнення запальних вогнищ.                                  | 1. Протягом 1 року (огляд 3-4 рази на рік).<br>2. Стійка ремісія протягом 6 міс. |
| <b>Хронічний сальпінгіт та оофорит.</b><br>Гідросальпінкс.<br>Хронічне запальне захворювання матки. | N70.1<br>N71.1 | 1. Відповідно до рубрики Г <sub>1</sub><br>2. Консультація хірурга (за показаннями). | 1. Імуномодуюча терапія.<br>2. Розсмоктуюча терапія з фізіотерапією.<br>3. Посиндромна терапія. | 1. Загострення запального процесу.<br>2. Нефективність амбулаторного лікування. | 1. Відсутність клінічних проявів.<br>2. Нормалізація гінекологічного статусу, лабораторних та ультразвукових досліджень. | 1. Протягом 1 року (огляд 3-4 рази на рік).<br>2. Стійка ремісія протягом 6 міс. |

## ХВОРОБИ БАРТОЛІНІЄВОЇ ЗАЛОЗИ

| Нозологічна форма                   | Шифр МКХ-10 | Діагностичні заходи                       | Лікувально-реабілітаційні заходи  | Показання до госпіталізації             | Критерії ефективності лікування  | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку  |
|-------------------------------------|-------------|---|---|---|--|---|
| <b>Кіста бартолінієвої залози.</b>  | N75.0       | Відповідно до рубрик Г <sub>1</sub> та Д. | Оперативне лікування.   | Наявність кісти бартолінієвої залози.   | 1. Клінічне одужання.<br>2. Відсутність ускладнень оперативного лікування. | 1. Протягом 3 міс після операції.<br>2. Відсутність рецидиву. |
| <b>Абсцес бартолінієвої залози.</b> | N75.1       | Відповідно до рубрик Г <sub>1</sub> та Д. | 1. Оперативне лікування.<br>2. Антибактеріальна терапія.<br>3. Симптоматична терапія. | Наявність абсцесу бартолінієвої залози. | 1. Клінічне одужання.<br>2. Відсутність ускладнень оперативного лікування. | 1. Протягом 3 міс після операції.<br>2. Відсутність рецидиву. |



## ІНШІ ЗАПАЛЕННЯ ПІХВИ ТА ВУЛЬВИ

| Нозологічна форма  | Шифр МКХ-10    | Діагностичні заходи  | Лікувально-реабілітаційні заходи   | Показання до госпіталізації   | Критерії ефективності лікування  | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку   |
|--|----------------|--|--|---|--|--|
| <b>Гострий вагініт.<br/>Гострий вульвіт.</b>                               | N76.0<br>N76.2 | Відповідно до рубрики Г <sub>1</sub> .   | 1. Загальноозміцнюючі заходи.<br>2. Місцеве лікування.<br>3. Гігієнічні процедури.<br>4. Фізіотерапія.   | Необхідність проведення вагіноскопії під загальним знеболенням.   | Відсутність клінічних проявів і нормалізація лабораторних досліджень.      | 1. Протягом 1 року (огляд 1 раз на місяць протягом 3 міс, потім 1 раз на місяць).<br>2. При стійкій ремісії – 1 рік. |
| <b>Підгострий і хронічний вагініт.<br/>Підгострий і хронічний вульвіт.</b> | N76.1<br>N76.3 | Відповідно до рубрики Г <sub>1</sub> .   | 1. Загальноозміцнюючі заходи.<br>2. Місцеве лікування.<br>3. Гігієнічні процедури.<br>4. Фізіотерапія.<br>5. Пробиотики інтравагінально та перорально. | 1. Неєфективність амбулаторної терапії.<br>2. Необхідність проведення вагіноскопії під загальним знеболенням. | Відсутність клінічних проявів та нормалізація лабораторних досліджень.     | 1. Протягом 1 року (огляд 1 раз на місяць протягом 3 міс, потім 1 раз у 3 міс).<br>2. При стійкій ремісії – 1 рік.   |
| <b>Абсцес вульви.<br/>Фурункул вульви.</b>                                 | N76.4          | Відповідно до рубрик Г <sub>1</sub> та Д.<br>2. Бактеріологічне дослідження вмісту абсцесу на мікрофлору з визначенням чутливості до антибіотиків. | 1. Антибактеріальна терапія.<br>2. Синдромологічна терапія.  | Наявність абсцесу або фурункула вульви.   | 1. Клінічне одужання.<br>2. Відсутність ускладнень оперативного лікування. | 1. Протягом 3 міс після оперативного лікування.<br>2. Відсутність рецидиву.  |



## НЕЗАПАЛЬНІ ХВОРОБИ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

| Нозологічна форма  | Шифр МКХ-10    | Діагностичні заходи   | Лікувально-реабілітаційні заходи  | Показання до госпіталізації  | Критерії ефективності лікування                                | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку          |
|--|----------------|---|---|--|--|---|
| <b>Фолікулярна кіста яєчника.<br/>Кіста жовтого тіла.</b>            | N83.0<br>N83.1 | 1. Відповідно до рубрик Г <sub>1</sub> та Д.<br>2. Обстеження органів ШКТ.  | Гормональна терапія (гестагени, КОК) протягом 3-6 міс.  | 1. Ускладнена кіста яєчника.<br>2. Симптоми гострого живота.   | Відсутність патологічних змін внутрішніх геніталій та при УЗД. | 1. Протягом 1 року (огляд 4 рази на рік).<br>2. Відсутність рецидиву. |
| <b>Первинна дисменорея.<br/>Вторинна дисменорея.</b>                 | N94.4<br>N94.5 | 1. Відповідно до рубрики Г <sub>1</sub> .<br>2. Визначення рівня ФСГ, ЛГ, ТТГ, ПРЛ, Е <sub>2</sub> , прогестерону в крові.<br>3. УЗД щитоподібної залози.<br>4. Електроенцефалограма.<br>5. Консультація невролога, окуліста. | 1. Загальноозміцнююча терапія.<br>2. Протизапальні препарати нестероїдного походження.<br>3. Фізіотерапія, рефлексотерапія, гомеопатичні засоби.<br>4. Гормональна терапія (за показаннями).<br>5. Антибактеріальна терапія (за показаннями). | 1. Неefективність амбулаторного лікування протягом 1-2 міс.<br>2. Неefективність дообстеження і комплексної терапії в умовах стаціонару. | Відсутність епізодів захворювання протягом 6 міс.              | 1. Огляд 6 разів на рік.<br>2. Стійка ремісія протягом року.          |
| <b>Лейкоплакія вульви.<br/>Дистрофія вульви.<br/>Крауроз вульви.</b> | N90.4          | 1. Відповідно до рубрики Г <sub>1</sub> .<br>2. RW, ВІЛ за показаннями.<br>3. Консультація дерматовенеролога.   | 1. Симптоматична терапія.<br>2. Місцева терапія.<br>3. Відновлення біоценозу піхви.   | 1. Неefективність амбулаторного лікування.<br>2. Неefективність комплексного лікування та дообстеження.                                  | Нормалізація стану вульви.                                     | 1. До менархе.<br>2. Контрольний огляд щорічно.                       |





## ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ

| Нозологічна форма  | Шифр МКХ-10  | Діагностичні заходи  | Лікувально-реабілітаційні заходи   | Показання до госпіталізації   | Критерії ефективності лікування   | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку  |
|--|--|--|--|---|---|---|
| <b>Первинна аменорея.</b><br><b>Вторинна аменорея.</b>   | N91.0<br>N91.1   | 1. Відповідно до рубрики Г <sub>1</sub> .<br>2. Визначення рівня прогестерону, Е <sub>2</sub> , ЛГ, ФСГ, ТТГ, ПРЛ в крові.<br>3. МРТ.<br>4. Проведення ТФД.<br>5. Консультація ендокринолога, генетика.<br>6. Визначення статевого хроматину, каріотипування (за показаннями). | 1. Загальноозміцнююча терапія.<br>2. Гомеопатичні засоби.<br>3. За неефективності – гормональна терапія.   | 1. Комплексне обстеження для встановлення причини аменореї.<br>2. Проведення комплексної стимулюючої терапії, підбір необхідної гормональної терапії. | 1. Встановлення рівня uszkodження.<br>2. Досягнення менструальноподібної реакції при гормональній терапії.  | 1. Протягом 1 року (огляд 4 рази на рік).<br>2. При нормальній менструальній функції протягом 1 року.   |
|  | <b>Первинна олігоменорея.</b><br><b>Вторинна олігоменорея.</b> | N91.3<br>N91.4   | 1. Відповідно до рубрики Г <sub>1</sub> .<br>2. Визначення рівня прогестерону, Е <sub>2</sub> , ЛГ, ФСГ, ТТГ, ПРЛ в крові.<br>3. МРТ.<br>4. Проведення ТФД.<br>5. Консультація ендокринолога, генетика.<br>6. Визначення статевого хроматину, каріотипування (за показаннями). | 1. Загальноозміцнююча терапія.<br>2. Гомеопатичні засоби.<br>3. За неефективності – гормональна терапія.  | 1. Комплексне обстеження для встановлення причини олігоменореї.<br>2. Для вибору необхідної гормональної терапії.<br>3. Неефективність лікування в амбулаторних умовах. | 1. Покращення даних гінекологічного та УЗ обстежень.<br>2. Досягнення менструальноподібної реакції у разі гормональної терапії.                     |
| <b>Надмірні менструації в період статевого дозрівання.</b><br>Пубертатна менорагія.<br>Пубертатна кровотеча. | N92.2  | 1. Відповідно до рубрики Г <sub>1</sub> .<br>2. Група крові та резус-фактор.<br>3. Коагулограма.<br>4. Визначення рівня ЛГ, ФСГ, Е <sub>2</sub> , прогестерону в крові.<br>5. Консультація ендокринолога, гематолога.  | 1. Симптоматична терапія.<br>2. За неефективності – гормональна терапія.<br>3. Лікувально-діагностичне вишкрібання за життєвими показаннями (ПГД).<br>4. Протизапальна терапія (за показаннями).<br>5. Протирецидивне лікування.   | Пубертатна менорагія.   | 1. Зупинення маткової кровотечі.<br>2. Регуляція менструальної функції.   | 1. Огляд щомісяця протягом 3 міс, потім 1 раз на 3 міс.<br>2. Протягом 1 року після нормалізації менструальної функції, після вишкрібання – 2 роки. |



## ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

| Нозологічна форма   | Шифр МКХ-10 | Діагностичні заходи  | Лікувально-реабілітаційні заходи  | Показання до госпіталізації  | Критерії ефективності лікування  | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку  |
|---|-------------|--|---|--|--|---|
| <b>Природжена відсутність піхви.</b>                        | Q52.0       | 1. Відповідно до рубрик Г <sub>1</sub> та Д.<br>2. УЗД нирок.<br>3. Консультація генетика.<br>4. Визначення статевого хроматину, каріотипу (за показаннями).<br>5. Діагностична лапароскопія (за показаннями). | Оперативне лікування (пластика – створення піхви перед одруженням).             | Оперативне лікування.  | Відновлення статевої функції.  | Протягом 1 року огляд раз на 3 міс, потім раз у 6 міс.        |
| <b>Подвоєння піхви.</b>                                     | Q52.1       | 1. Відповідно до рубрик Г <sub>1</sub> та Д.<br>2. УЗД нирок.<br>3. Консультація генетика.   | Спостереження   | Абдомінальний біль.  | Відсутність ускладнень.  | Протягом першого року огляд раз на 3 міс, потім раз у 6 міс.  |
| <b>Дівоча перетинка, що повністю закриває вхід у піхву.</b> | Q52.3       | 1. Відповідно до рубрик Г <sub>1</sub> та Д.<br>2. УЗД нирок.  | Спостереження за початком менархе. Скерування в стаціонар при виникненні скарг. | Виникнення болювого синдрому.  | Відновлення відтоку менструальної крові.   | 1. 3 рази на рік.<br>2. Відсутність рецидиву протягом року.   |
| <b>Зрошення соромітних губ.</b>                             | Q52.5       | Відповідно до рубрики Г <sub>1</sub> .   | Місцева терапія.  | 1. Неєфективність місцевої терапії.<br>2. Наявність зрощення соромітних губ. | 1. Відсутність післяопераційних ускладнень.<br>2. Нормалізація анатомічного стану. | Протягом 6 міс (з оглядом щомісяця) при відсутності рецидиву. |



## ТРАВМИ ЖИВОТА І ТАЗА

| Нозологічна форма   | Шифр МКХ-10    | Діагностичні заходи  | Лікувально-реабілітаційні заходи           | Показання до госпіталізації                     | Критерії ефективності лікування  | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку |
|---|----------------|--|--|---|--|--|
| Удар зовнішніх статевих органів (травма зовнішніх статевих органів). Відкрита рана піхви та вульви. | S30.2<br>S31.4 | 1. Відповідно до рубрики Г <sup>1</sup> .<br>2. Консультація судово-медичного експерта (при підозрі на статевий злочин). | Направлення до гінекологічного стаціонару. | Наявність травм, кровотеча зі статевих органів. | 1. Розсмоктування гематоми.<br>2. Відсутність гнійно-запальних ускладнень. | Протягом 6 міс (огляд 1 раз на 3 міс).                       |

## НАСЛІДКИ ПРОНИКНЕННЯ СТОРОННЬОГО ТІЛА ЧЕРЕЗ ПРИРОДНИЙ ОТВІР

| Нозологічна форма                | Шифр МКХ-10 | Діагностичні заходи  | Лікувально-реабілітаційні заходи   | Показання до госпіталізації         | Критерії ефективності лікування | Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку     |
|----------------------------------|-------------|--|--|-------------------------------------|---------------------------------|--|
| Стороннє тіло у вульві та піхві. | T19.2       | 1. Відповідно до рубрики Г <sup>1</sup> .<br>2. Консультація психоневролога. | 1. Видалення стороннього тіла з вульви.<br>2. Санація зовнішніх геніталій. | Наявність стороннього тіла в піхві. | Відсутність ускладнень.         | 1. Протягом 3 міс (огляд щомісяця).<br>2. Відсутність запалення. |



# Вплив оральних контрацептивів на розвиток ішемічної хвороби серця в жінок у різні вікові періоди

C.N. Bairey Merz, C. Shufelt, R. Azziz, G.D. Braunstein, центр «Жіноче серце», Інститут серця, відділення медицини, акушерства та гінекології медичного центру Седарс-Синай, м. Лос-Анджелес, штат Каліфорнія, США

B.D. Johnson, відділення епідеміології, Вища школа громадської охорони здоров'я, Піттсбурзький університет, м. Піттсбург, штат Пенсільванія, США

У жінок у пременопаузальному періоді відмічається відносно низький ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у порівнянні з чоловіками того ж віку, але ця гендерна різниця зменшується після настання менопаузи. Результати наукових спостережень вказують на те, що початок розвитку ІХС у жінок відбувається на десять років пізніше, ніж у чоловіків. Це у свою чергу свідчить, що ендогенні статеві гормони відіграють захисну роль у жіночому організмі. Так, згідно з результатами випробувань на тваринних моделях та епідеміологічних досліджень, оофоректомія є фактором ризику прискороного розвитку ІХС. У дослідженнях на тваринах гормональна терапія (ГТ) мала антиатеросклеротичну дію після оваріоектомії. Призначення оральних контрацептивів (ОК) у складі ГТ запобігає виникненню атеросклерозу у пацієнок з ановуляторними менструальними циклами. У пременопаузальному періоді велика кількість жінок, які приймають ОК, відносно безпечені від розвитку ІХС. Крім того, обсерваційні епідеміологічні дослідження переконливо продемонстрували захисний ефект ГТ щодо виникнення ІХС. Такі дослідження зазвичай проводяться за участю порівняно молодих жінок, яким ГТ призначають для купірування вазомоторних симптомів в пременопаузі або на короткий проміжок часу після настання менопаузи.

На противагу цьому призначення різних видів ГТ у більш старших жінок після менопаузи, часто за відсутності яких-небудь симптомів, не мало позитивної лікувальної дії і навіть призводило до ранньої появи побічних ефектів. Подібні розбіжності у результатах досліджень поставили під сумнів обґрунтованість гіпотези щодо протективних властивостей статевих гормонів (естрогенів), а також дали змогу зробити припущення, що ефективність ГТ у жінок може відрізнятися залежно від вікового періоду, у який вона призначається. Таким чином, перед нами постає просте запитання: **чи є різниця у впливі ГТ на ризик розвитку ІХС у відносно молодих жінок у пре-**

**ранній менопаузі з вазомоторними симптомами та у пацієнок більш старших вікових груп, які вже досягли менопаузи?**

Результати проспективного багатоцентрового дослідження «Оцінка ішемічного синдрому у жінок» (Women's Ischemia Syndrome Evaluation, WISE) можуть пролити світло на це запитання. У ньому вивчали жіночу специфічну патофізіологію ІХС у великій вибірці пацієнок, яким виконували коронарну ангіографію при підозрі на це захворювання. Нові дані отримано проспективно за допомогою сучасних діагностичних методик, зокрема докладних опитувальників з репродуктивного здоров'я, алгоритмів із визначення менопаузи, а також кількісної коронарної ангіографії як достовірного способу верифікації атеросклерозу. Однак перш ніж відповісти на вищепоставлене запитання, слід знайти відповіді на інші. Зокрема, як ми можемо інтерпретувати та інтегрувати наявні результати досліджень на тваринних моделях, дані обсерваційних і клінічних трайлів? Наскільки правильно були оцінені симптоми менопаузи в попередніх обсерваційних дослідженнях, у яких вивчали ефекти ГТ? Чи позитивно впливає прийом ОК на перебіг атеросклерозу у пацієнок в пременопаузі? Чи сприяє призначення ГТ жінкам у ранньому менопаузальному періоді зменшенню проявів атеросклерозу і зниженню ризику ІХС?

**– Наскільки коректно було оцінено особливості настання менопаузи в попередніх обсерваційних дослідженнях при застосуванні ГТ?**

У попередніх епідеміологічних дослідженнях часто не розрізняли хірургічну менопаузу в жінок у пременопаузальному періоді (двостороннє видалення яєчників до настання природної менопаузи) від інших видів хірургічного втручання (гістеректомії або оваріоектомії в постменопаузі). Крім того, не диференціювали гістеректомію без білатеральної оофоректомії (припинення менструацій зі збереженою функцією яєчників) та гістеректомію





з двосторонньою оваріоектомією (припинення функції яєчників). Безперечно, з'ясування того, чи збереглася функція яєчників, незважаючи на відсутність менструацій, є важливим для оцінки впливу статевих гормонів на розвиток атеросклерозу. Некоректне визначення менопаузи, особливо в жінок у ранній перименопаузі, яким найбільш часто призначають ГТ, призводило до помилкових висновків щодо зв'язку атеросклерозу та ІХС.

У дослідженні WISE виявлено, що неточне визначення менопаузального статусу спостерігалося в третині випадків, коли дані були отримані у вигляді одиничних самозвітів і/або залежали від наявності/відсутності менструації. Найбільш поширеною помилкою було віднесення жінок неменопаузального періоду (наприклад у пре- і перименопаузі з нормально функціонуючими яєчниками) до постменопаузального. Це свідчить про те, що в попередніх обсерваційних дослідженнях, у яких керувалися цими методами класифікації менопаузального статусу, ймовірно мала місце вищевказана помилка. Таким чином, у даних дослідженнях було переоцінено позитивну дію ГТ в постменопаузі. Автори дослідження WISE вказують на те, що наявність в простому алгоритмі класифікації кількох додаткових питань щодо оцінки репродуктивної функції і рівня статевих гормонів у крові може істотно підвищити точність визначення статусу менопаузи в ході досліджень у сфері охорони здоров'я.

#### – Чи спостерігається профілактичний ефект від прийому ОК щодо виникнення ІХС у пацієток в пременопаузі?

Беручи до уваги результати клінічних випробувань на тваринних моделях та обсерваційних досліджень за участю пацієток, у яких вивчали антиатеросклеротичний ефект ОК, правомірно припустити наступне. Жінки, які приймали ці контрацептиви в пременопаузі, у порівнянні з тими, хто їх не використовував, можуть бути відносно захищеними від розвитку ІХС завдяки антиатеросклеротичній дії препаратів. Це у свою чергу проявляється більш низьким ризиком розвитку ІХС в постменопаузальному періоді.

У дослідженні WISE у 672 жінок у постменопаузальному періоді, які приймали ОК в минулому, вивчали ризик розвитку атеросклерозу коронарних артерій. Було встановлено, що прийом гормональних контрацептивів був асоційований зі значним (в 2,4 разу) зниженням частоти атеросклерозу коронарних артерій, який визначали за допомогою кількісного коронарного аналізу, навіть після поправки на вік і наявність факторів ризику захворювання. Тим не менше не було виявлено очевидного зв'язку між тривалістю застосування ОК в минулому і тяжкістю ІХС.

#### – Чи сприяє призначення ГТ жінкам у ранньому менопаузальному періоді зниженню ризику атеросклерозу та ІХС?

Результати останніх досліджень свідчать, що ефективність ГТ може відрізнятися залежно від того, коли її було призначено – в пери- чи постменопаузі. Обсерваційні дослідження демонструють, що застосування ОК у молодих жінок без ІХС пов'язане з меншою кількістю випадків цієї патології. У той же час у жінок старших вікових груп з коронарною хворобою серця на початку відмічалось підвищення показника захворюваності на ІХС з подальшим його зниженням після кількох років лікування. Ці результати співставні з даними досліджень Women's Health Initiative (WHI) за участю жінок старшого віку. Так, учасниці, які почали прийом ГТ протягом десяти років від настання менопаузи, мали більш низький ризик ІХС у порівнянні з тими, хто ініціював лікування більш ніж через десять років після менопаузи. Таким чином, було виявлено, що призначення ГТ значно знижувало захворюваність на ІХС у молодих (але не у літніх) жінок.

У дослідженні WISE вивчали взаємозв'язок загальної тривалості дії естрогенів, вікового періоду настання і типу менопаузи, а також строків прийому препаратів ГТ зі ступенем атеросклерозу, який оцінювали за допомогою кількісної коронарної ангіографії. Крім того, проспективно досліджували виникнення ряду несприятливих наслідків терапії з боку серцево-судинної системи. В результаті було виявлено, що застосування ГТ, особливо з більш раннім початком, було пов'язане з меншим числом випадків ангіографічно підтвердженої ІХС і супутніх серцево-судинних подій. Істотний позитивний ефект ГТ у пацієток проявлявся також при поправці на вік, наявність факторів ризику кардіоваскулярної патології, соціально-демографічні чинники та спосіб життя.

Отже, відповідно до сучасних даних літератури, з огляду на вдосконалену методологію авторів дослідження WISE, ГТ ефективна щодо запобігання розвитку ІХС в пери- і ранній постменопаузі. Це узгоджується з результатами недавніх клінічних досліджень, у яких не було доведено доцільності ініціації ГТ у більш старших жінок у постменопаузальному періоді для запобігання виникненню ІХС. Антиатеросклеротичний ефект ГТ залежить від віку і в першу чергу проявляється у більш молодих жінок у пери- та ранній постменопаузі.

Огляд підготувала Марина Малей

*Reproductive hormone exposure timing and ischemic heart disease: complicated answers to a simple question, Maturitas, 2010, 65(4), 297-298.*



## БИОНА: с заботой о женщине

Для каждой женщины важно хорошее самочувствие и ощущение комфорта, особенно в нежных, деликатных зонах. Это зависит в первую очередь от правильного ухода за интимными участками тела. Для ежедневной интимной гигиены необходимо использовать специальные гипоаллергенные гели на основе растительных экстрактов и противовоспалительных компонентов, не вызывающих сухость и раздражение. Такими свойствами обладают средства для интимной гигиены «БИОНА» ТМ «Доктор Биокон».

У здоровой женщины физиологический уровень рН слизистых влагалища примерно 4,5. Он поддерживается благодаря молочной кислоте, вырабатываемой палочками Дедерлейна (природная полезная флора), которые составляют 90% микрофлоры влагалища и подавляюще действуют только на патогенные микроорганизмы, не угнетая полезные лактобактерии. Если по каким-либо причинам среда во влагалище становится щелочной, а не кислой, численность лактобактерий резко уменьшается, и освободившееся пространство занимают «вредные» микробы. Такое состояние называется дисбактериозом. Чтобы предупредить это негативное явление, следует обеспечивать правильный уход за интимной областью, который позволял бы поддерживать оптимальное состояние слизистых. Поэтому для ежедневной гигиены мы рекомендуем использовать специальные интимные гели «БИОНА» с растительными экстрактами, противовоспалительными компонентами, не вызывающими сухость и раздражение. Данные средства освежают и устраняют запах, обладают лечебными и гипоаллергенными свойствами.

В серию входит гель для интимной гигиены «БИОНА-норма» (рН 5,0) для ежедневного применения с целью поддержания естественного кислотно-щелочного баланса интимных участков тела и жидкий гель для интимной гигиены «БИОНА-форте» (рН 3,5), предназначенный для использования при возникновении дискомфорта или повышенной чувствительности интимной области. **Кстати, теперь гели «БИОНА» – в новом, удобном в использовании, флаконе с дозатором!**

Салфетки для интимной гигиены «БИОНА» являются незаменимыми в критические дни, во время путешествий, когда возможность посещения душа ограничена.

### Эффективность подтверждена врачами

Все средства «БИОНА» содержат необходимую для микрофлоры влагалища молочную кислоту, гипоаллергенны и безопасны, что подтверждено исследованиями специалистов. Так, на базе Городского центра профилактики и лечения невынашивания беременности специалистами кафедры педиатрии и неонатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого было проведено исследование по определению эффективности средств «БИОНА». В нем принимали участие 30 женщин в возрасте 18–30 лет на разных сроках беременности, имеющих проявления дисбактериоза влагалища. По мнению специалистов, возглавлявших исследование, полученные данные позволяют рекомендовать гели «БИОНА-норма» и «БИОНА-форте» с целью профилактики и комплексного лечения дисбиоза половых органов у беременных.

Результаты исследования, проведенного НИИ медицинских проблем семьи (г. Донецк), свидетельствуют, что использование средств «БИОНА» в период комплексного лечения позволило практикующим врачам получить хороший клинический эффект.

### Преимущества средств серии «БИОНА»

- Уровень рН подобран с учетом особенностей женского организма и функционального предназначения продукта.
- Ассортимент разработан в зависимости от различного физиологического состояния женщины.
- Не содержат мыла и натрия лаурилсульфата, которые могут раздражать и обезжиривать кожу.
- Использование в составе только мягких поверхностно-активных веществ, не раздражающих кожные покровы и слизистые оболочки.

*Серия «БИОНА» ТМ «Доктор Биокон» – комфорт женщины в любом возрасте, в любые дни*

Серія для інтимної гігієни



# БИОНА

Рекомендовано  
гінекологами

\* спеціалістами НДІ  
«Медичних проблем сім'ї»

Переваги серії:

- рН розроблений з урахуванням специфіки фізіології жінки;
- містить молочну кислоту;
- до складу входять лише «м'які» поверхнево-активні речовини;
- не містить лаурилсульфату Na і мила.

БИОНА. З турботою про жінок.

Висновок ДСЕС МОЗУ №05.03.02-04/87480 від 30.08.11 р., затв. МОЗ України. Натуральні компоненти. Доктор Биокон. Біона.



# Применение Меновалена в терапии невротических расстройств у женщин

**П**отеря интереса к жизни, чувство безысходности, раздражительность, тревожность и мнительность, бессонница... Как известно, XX век ознаменовался не только величайшими научно-техническими открытиями, но и резким повышением распространенности неврозов – функциональных (пограничных) психических расстройств. Неврозы – группа заболеваний, возникающих вследствие воздействия психической травмы и сопровождающихся нарушением общего самочувствия, неустойчивостью настроения и соматовегетативными проявлениями. К ним относятся: неврастения, истерический невроз, невроз навязчивых состояний, невротическая депрессия, ипохондрический невроз. Отличием неврозов от психических заболеваний является их обратимость, а также осознание пациентом факта наличия психического расстройства и способность критической оценки своего состояния. По данным ВОЗ, к концу XX века заболеваемость неврозами повысилась более чем в 25 раз по сравнению с его началом. При этом основным фактором в развитии невротических расстройств считается хроническое перенапряжение нервной системы, состояние хронического стресса. По мнению специалистов, женщины имеют более низкий порог стрессоустойчивости и большую склонность к стрессам, чем мужчины (Жуков Д.А., 2008).

Давно установленным фактом является то, что риск развития невротических состояний повышается на каждом из этапов репродуктивного жизненного цикла женщины. Наиболее частыми доказанными причинами невротических расстройств на современном этапе являются социальные факторы и семейно-бытовые проблемы.

Более всего к развитию различных форм неврозов предрасположены женщины с определенными психологическими и характерологическими особенностями личности, когда действие психотравмирующих факторов сочетается с происходящими в организме гормональными колебаниями.

Наиболее частые проявления неврозов – это прежде всего соматические синдромы, имитирующие заболевания внутренних органов. Среди симптомов вегетативной дистонии чаще преобладает симпатикотония (тахикардия, повышение артериального давления, субфебрилитет и т.д.), реже встречается ваготония, при которой наблюдаются брадикардия, гипотония, потливость, головокружения и др. Одними из важнейших функциональных нарушений нервной деятельности являются кардиальный синдром (жалобы на кардиалгию, сердцебиение, перебои в работе сердца при отсутствии объективных признаков поражения сердечно-сосудистой системы) и гастроэнтерологический синдром (нервная

анорексия, аэрофагия, тошнота, рвота, спазмы кишечника, чередование поносов и запоров).

Проявления синдрома дыхательных расстройств при неврозах чаще всего сводятся к неудовлетворенности пациентки глубиной вдоха, частому поверхностному дыханию, дыхательной аритмии с периодическими глубокими вдохами с последующей кратковременной задержкой дыхания, легким головокружением. Эти симптомы не сопровождаются объективными нарушениями функции внешнего дыхания, изменениями со стороны легких и крови. Для женщин характерными также являются артроневрологический и дизурический синдромы. Истерия отличается чрезмерной, явно неадекватной реакцией на психические раздражители (Алефиров А.Н., 2008). Неврастения, или «раздражительная слабость», характеризуется быстрой возбудимостью и такой же быстрой истощаемостью. Отмечается высокая потребность в стимуляторах (алкоголь, кофе, сигареты и даже наркотики). Ипохондрия отличается тем, что больные таким неврозом твердо убеждены в наличии у них тяжелого опасного заболевания (рак, СПИД и т.п.). В отличие от прочих пограничных расстройств ипохондрия имеет в качестве ведущего симптома всевозможные дискомфортные и болевые ощущения со стороны внутренних органов, которые носят сугубо функциональный характер. Невроз навязчивых состояний характеризуется наличием у больного неотвязных идей, всевозможных страхов, навязчивых мыслей, воспоминаний, сомнений.

Бессонница, различные нарушения характера и глубины сна являются неотъемлемой жалобой пациенток с неврозом. В этой связи заслуживают внимания следующие факты. Хроническое недосыпание способствует развитию нарушения толерантности к глюкозе, увеличению выработки кортизола и гормона голода грелина, способствующего повышению аппетита, и соответственно, перееданию.

Согласно данным многочисленных научных исследований, именно хронический стресс является одной из основных этиопатогенетических составляющих так называемых болезней цивилизации: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, метаболического синдрома и т.д. В этой связи следует отметить растущую распространенность ожирения, обусловленного не только гиподинамией и нарушениями питания, но и наличием хронического нервного перенапряжения. Именно ожирение ассоциируется с развитием всех вышеперечисленных заболеваний.

При этом необходимо помнить, что ведение здорового образа жизни и поддержание/снижение массы тела под воздействием стресса значительно усложняются.





Комплексный подход к лечению неврозов включает психотерапию и изменение образа жизни, а также медикаментозную терапию.

Ученые из университета Сассекса (Великобритания) D. Lewis et al. (2009), которые изучали эффективность различных способов улучшения состояния при стрессе, пришли к следующим выводам. В ходе исследования было доказано, что чтение в течение 6 мин снижает уровень стресса на 68%, прослушивание любимой музыки – на 61%, чашка выпитого чая – на 54% и прогулка – на 52%.

В случае хронического стресса, когда на приеме у врача пациентки жалуются на раздражительность, нервозность, частую смену настроения, снижение концентрации внимания, нарушения сна, на помощь приходят фитотерапевтические лекарственные средства. В народной медицине фитотерапию применяют на протяжении многих тысячелетий. Сторонники и последователи экологического движения, натуропаты в своих действиях руководствуются достаточно известными и доказанными с позиций биологии фактами. Поскольку растительные и животные клетки не только имеют схожее строение, но и характеризуются сходством важнейших биохимических процессов, вещества, образующиеся в растительной клетке, приспособлены к нуждам животной клетки. Биологически активные вещества растений легче включаются в процессы жизнедеятельности человека, а потому лучше усваиваются и сравнительно редко не переносятся организмом. На протяжении миллионов лет эволюционирования высшие животные приспособлялись к веществам высших растений, а млекопитающие, в т.ч. люди, появились на Земле после того, как в растительном мире стали преобладать высшие растения (Мингинович Е.И., 2007).

В любом лекарственном растении содержится комплекс естественных витаминов, микроэлементов, органических кислот в оптимальных для организма сочетаниях, не имеющих аналогов ни в одном из фруктов или овощей. Действие лекарств растительного происхождения определяется содержащимися в различных частях растения активными веществами: алкалоидами, гликозидами, эфирными маслами, аминокислотами, смолами и другими химическими элементами.

Современную фитотерапию отличает использование растительных препаратов в оптимальной форме и дозах, при этом для лечения заболеваний применяют комбинации из нескольких растений. Особенно актуально в практике врача назначение лекарственных средств, обладающих мягким комплексным действием, способных эффективно воздействовать одновременно на несколько патологических проявлений.

Использование многовекового опыта народной медицины и современных фармтехнологий позволило объединить и гармонизировать действия отдельных компонентов растительного комплекса в лекарственной форме препарата Меновален (Боршаговский химико-фармацевтический завод). Одна капсула препарата в пересчете на сухое вещество содержит:

- валерианы комплекс липофильный – 50 мг;
- мяты перечной комплекс липофильный – 25 мг.

Содержащиеся в Меновалене экстракты валерианы и мяты перечной дают возможность одновременно решить несколько задач:

- нормализовать сон, обеспечить адекватную седацию;
- уменьшить выраженность вегетативных расстройств;
- скорректировать проявления сопутствующей патологии внутренних органов;
- улучшить самочувствие и качество жизни женщины.

Биологически активные вещества валерианы снижают возбудимость вегетативной и центральной нервной системы, напряженность и раздражение при психическом переутомлении; обладают выраженным седативным, спазмолитическим, антиаритмическим и анксиолитическим эффектами. Экстракт мяты перечной оказывает умеренное спазмолитическое и желчегонное действие, способствует расширению коронарных сосудов.

Следует отметить, что в отличие от самостоятельно приготовленных отваров, преимущества готовых препаратов растительного происхождения (Меновален) заключаются в сбалансированном подборе всех составляющих, что практически нивелирует возможность развития нежелательных эффектов.

В отличие от других седативных препаратов на основе валерианы, при производстве препарата Меновален используется оригинальный метод экстракции растительного сырья и вакуумные технологии получения липофильных комплексов валерианы и мяты с наиболее высоким содержанием биологически активных веществ в сохраненном нативном виде.

Кроме того, удобная лекарственная форма препарата (капсулы) позволяет избежать неудобств и снижает временные затраты на приготовление аналогичного по составу фитосбора в домашних условиях, что, естественно, повышает комплаентность терапии. Взрослым Меновален назначают по 1 капсуле 3 раза в день за полчаса до еды; при начальной форме бессонницы – по 1 капсуле за 1-1,5 ч до сна.

С лечебной целью Меновален показан в ситуациях, когда выявлены:

- легкие формы невротизации и невроза, сопровождающиеся раздражительностью, тревогой, повышенной нервной возбудимостью, напряженностью;
- легкие формы расстройства сна, связанные с возбуждением;
- приступы головной боли, обусловленные нервным перенапряжением;
- недостаточная концентрация внимания.

Особенностью приема препарата является отсутствие эффекта «похмелья». Применение Меновалена не вызывает привыкания и зависимости.

Таким образом, назначение данного препарата при наличии вышеперечисленных жалоб на фоне хронического нервного перенапряжения является своеобразной защитой от стресса и его последствий для организма.

□





## ДАЙДЖЕСТ

### Солнцезащитные меры в профилактике рака кожи

Согласно результатам проведенного исследования (2000-2010), применение солнцезащитных мер стало более распространенным, однако соответствующего снижения частоты солнечных ожогов при этом не наблюдалось.

В целом за указанный период количество женщин, которые избегают воздействия солнечных лучей, увеличилось на 5%, используют солнцезащитный крем – на 6%, носят длинную (до щиколоток) одежду – на 5%. У мужчин эти показатели повысились на 7; 2 и 5% соответственно. Тем не менее общая распространенность солнечных ожогов существенно не изменилась за этот промежуток времени. В 2010 г. 51% женщин и 49% мужчин сообщили, что за предыдущий год по крайней мере один раз получили солнечный ожог. Эти данные соответствуют результатам исследований, представленным на ежегодном собрании Американского общества по профилактике онкологических заболеваний.

В последнее время зарегистрировано повышение частоты развития меланомы и немеланомного рака кожи. Как отмечает ведущий автор исследования Dawn M. Holman (Центр по контролю и профилактике заболеваний), длительный мониторинг практики применения солнцезащитных мер и учет случаев возникновения солнечных ожогов имеют большое значение для оценки результатов деятельности, направленной на профилактику рака кожи.

Чтобы определить, как часто люди придерживаются определенных правил поведения для защиты от воздействия солнца, ученые использовали данные The National Health Interview Survey – Cancer Control Supplement за 2000; 2003; 2005; 2008 и 2010 гг. В исследовании оценивали следующие модели поведения, направленные на защиту от солнца и предотвращение солнечных ожогов: использование солнцезащитного крема, пребывание в тени, ношение широкополой шляпы, рубашки с длинными рукавами, а также длинной (до щиколоток) одежды. Респонденты сообщили, как часто они используют перечисленные методы: всегда, большую часть времени, иногда, редко или никогда.

Они также указали количество солнечных ожогов, полученных ими за предыдущий год.

Данные были проанализированы для получения репрезентативных оценок. Возраст участников составлял 18-29 лет. В ходе исследования определили процент людей, сообщивших об использовании указанных поведенческих методов всегда или в большинстве случаев, а также количество солнечных ожогов, зарегистрированных в предыдущем году, в целом, по половому признаку и расовой/этнической принадлежности.

По данным за 2010 г., среди женщин наиболее популярные солнцезащитные меры состояли в использовании солнцезащитного крема (37%) и пребывании в тени (35%). Ношению рубашки с длинными рукавами и широкополой шляпы отдало предпочтение наименьшее количество респонденток – 5 и 4% соответственно. Чернокожие женщины значительно реже сообщали об использовании солнцезащитных мер, чем представители других расовых/этнических групп.

Мужчины предпочитали носить длинную (до щиколоток) одежду (33%) и находиться в тени (26%). Об использовании солнцезащитного крема сообщили 16% участников мужского пола, о ношении рубашки с длинными рукавами – 8% и широкополой шляпы – 7%. Следует отметить, что солнечные ожоги были значительно более распространены среди белых американцев неиспанского происхождения по сравнению с другими расовыми/этническими группами.

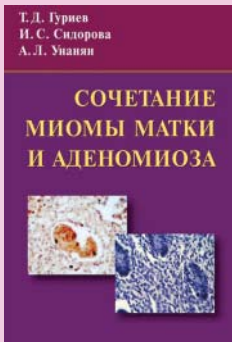
Исследователи отмечают, что полученные результаты указывают на необходимость продолжения работы в области общественного здравоохранения, способствующей применению солнцезащитных мер среди населения. Приоритетным является создание благоприятных условий для реализации поведенческих методов, направленных на защиту от солнца, а также изменение социальных норм, касающихся загара. Такие действия могут предотвратить возникновение солнечных ожогов и дальнейшее повышение уровня заболеваемости раком кожи.

*K. Wachter From the annual meeting of the American society of preventive oncology*



### Сочетание миомы матки и аденомиоза

Гуриев Т.Д., Сидорова И.С., Унанян А.Л. – М.: МИА, 2012. – 256 с.



Руководство посвящено сочетанной гинекологической патологии (миоме матки и аденомиозу), вопросам регуляции и лечения репродуктивной системы при гормонально-зависимых заболеваниях. В книге изложены современные представления о миоме матки и аденомиозе.

Отдельные главы посвящены этиологии и патогенезу сочетанной доброкачественной патологии матки, диагностике и морфологическим аспектам сочетания аденомиоза и миомы. В заключительной части представлены рекомендации по современному лечению больных с сочетанной патологией матки.

Издание может стать настольной книгой для гинекологов, онкологов, эндокринологов.

### Апоплексии яичника и разрывы кист яичников

Гаспаров А.С. – М.: МИА, 2009. – 176 с.

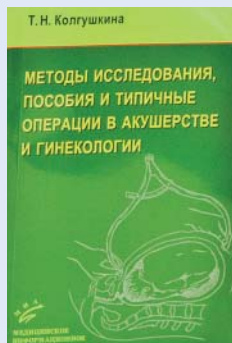


В книге представлены современные данные об этиологии и патогенезе апоплексии яичника, повторной апоплексии яичника, разрыва простой серозной и эндометриодной кисты яичника, а также значении лапароскопии в диагностике и лечении указанных нозологических форм.

Описана ведущая роль иммунных и генетически детерминированных нарушений в патогенезе апоплексии и эндометриодной кисты яичника. Кроме того, в книге приведена характеристика менструальной, репродуктивной функции, контрацептивного поведения женщин с данной патологией, представлены возможности реабилитационной терапии в послеоперационном периоде, особенности ведения беременности у этой категории пациенток.

### Методы исследования, пособия и типичные операции в акушерстве и гинекологии

Колгушкина Т.Н. – М.: МИА, 2010. – 272 с.



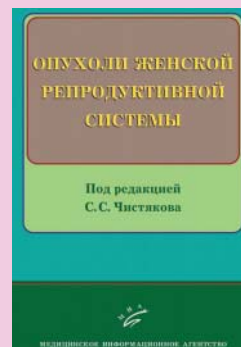
В книге подробно описаны специальные и дополнительные методы исследования, применяемые в акушерстве и гинекологии. В разделе «Акушерство» содержатся конкретные практические рекомендации по диагностике беременности, течению родов, акушерскому

пособию и ведению женщин в послеродовом периоде. Описаны отдельные виды акушерской патологии, техника типичных оперативных вмешательств в акушерстве. В разделе «Гинекология» изложены лечебные и диагностические приемы, техника их выполнения. Кроме того, в издании освещены типичные гинекологические операции, приведено большое количество иллюстраций, которые наглядно сопровождают текст.

Книга ориентирована на студентов медицинских вузов, врачей-стажеров, клинических ординаторов и других молодых специалистов.

### Опухоли женской репродуктивной системы

Чистяков С.С. – М.: МИА, 2011. – 224 с.



Издание представляет собой коллективный труд сотрудников кафедры онкологии ФПДО МГМСУ. В книге представлены онкологические заболевания женской репродуктивной сферы. Описаны не только злокачественные и доброкачественные новообразования, но и фоновые предраковые

заболевания, а также пузырьный занос и трофобластическая болезнь. Для каждой локализации опухолей (молочная железа, маточная труба, шейка матки, тело матки, яичник) подробно изложены клиника, диагностика и возможности хирургического, лекарственного и лучевого лечения.

Издание предназначено для послевузовского профессионального образования, для врачей всех специальностей и студентов старших курсов высших медицинских учебных заведений.

## 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: [arefieva@id-zu.com](mailto:arefieva@id-zu.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. Публикации каких авторов вы хотели бы видеть на страницах журнала МАЗЖ?

.....

.....

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

.....

.....

5. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. ....

.....

.....

.....

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

\* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.



## 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

П/р 26006060255030 у філії «Розрахунковий центр ПАТ КБ «Приватбанк»», МФО 320649, або

п/р 2600507848001 у відділенні «Київська регіональна дирекція» ПАТ «Банк «Київська Русь»», МФО 319092

**Відділ передплати:** тел./факс: 391-31-40

E-mail: [parubec@id-zu.com](mailto:parubec@id-zu.com)