

Редакционная коллегия



Бигер Давид

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

Воробьева Людмила Ивановна

д. м. н., профессор, заведующая отделом онкологии Института
экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии НАН Украины
им. Р.Е. Кавецкого

Гнатко Елена Петровна

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

Гомель Виктор

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

Ефименко Анатолий Федорович

к. м. н., клиника «Медиком»

Жилка Надежда Яковлевна

к. м. н., начальник отдела охраны здоровья матерей и детей Министерства
здравоохранения Украины

Кузнецов Валерий Николаевич

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

Медведь Владимир Исаакович

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

Маньковский Борис Никитич

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

Татарчук Татьяна Феофановна

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

Калюжная Людия Денисовна

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

Лившиц Людмила Аврамовна

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

Майстрок Галина Павловна

Национальный представитель Европейской коалиции против рака
в Украине «Европа Донна»

Медведева Ирина Ивановна

к. м. н., президент Всеукраинской ассоциации специалистов
по прикладной эстетике

Поворозник Владислав Владимирович

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

Сопко Наталья Ивановна

д. м. н., клиника «Исида»

Фернандес Эрвэ

профессор медицинского факультета (Universite Paris-Sud), руководитель Отде-
ления гинекологии и гинекологической амбулаторной хирургии, Госпиталь Антуан
Беклер, президент Общества гинекологической и тазовой хирургии, Франция

Шулько Елизавета Евгеньевна

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

Учредитель

ООО «Видавничий дім
«Здоров'я України»

Генеральный директор

Игорь Иванченко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Издатель

ООО «Здоровье Украины
XXI столетие»

Шеф-редактор

Анна Ракоед
rakoed@health-ua.com

Научный консультант

Наталья Сопко

Ответственный секретарь

Елена Плотник
plotnik@health-ua.com

Литературный редактор/ корректор

Алла Горбань
Галина Яковенко

Дизайн/верстка

Елена Ткач
Валентин Тимофеев

Фотографии

Александр Товстенко

Маркетинг-директор

Наталья Воронина
n.voronina@health-ua.com

Директор по рекламе

Татьяна Артунина
t.artunina@health-ua.com

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел распространения
(044) 246-10-94
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.2005

Подписано в печать 17. 05. 2006
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, гео-
графических названий и иных сведений отвеча-
ют авторы. Ответственность за содержание рек-
ламных материалов несет рекламодатель. Пере-
печатка материалов допускается только с разре-
шения редакции.

Рукописи не возвращаются и не рецензиру-
ются.

Адрес редакции:
03049, г. Киев,
ул. Богдановская, 10, офис 20
тел./факс (044) 246-34-66
246-34-98

Дорогі друзі!



Вітаю появу в Україні нового видання, присвяченого здоров'ю жінки. Хочу також скористатися цією нагодою для того, щоб привітати всіх вас з Днем матері.

Мені дуже імпонує підхід, який обирає ваш журнал – розгляд питань здоров'я жінки у комплексі, враховуючи всі його аспекти. Адже саме здоров'я жінки є основою якості життя будь-якого суспільства. Гармонійний фізіологічний та психологічний стан матері визначає те, якою буде її дитина, а отже, і наступне покоління українців. Але для цього потрібні не лише якісні і змістовні державні програми та просвітницькі заходи. Кожна жінка повинна, перш за все, дбати про себе, відповідально ставитися до свого здоров'я.

Основним пріоритетом Фонду «Україна 3000», Наглядову раду якого я очолюю, є покращення системи охорони здоров'я матері та дитини. Ми активно і плідно співпрацюємо з різними організаціями України та світу, які поділяють наше розуміння спільної відповідальності за вирішення нагальних проблем нашого суспільства. Разом ми прагнемо відродити найкращі традиції українського благодійництва.

Ми також усвідомлюємо, що система охорони здоров'я України, зокрема охорона дитинства та материнства, потребує системної допомоги. Ми маємо прекрасних лікарів, які через обмежене фінансування медицини та брак сучасного медичного обладнання змушені працювати у дуже складних умовах, що унеможливають якісне надання необхідної медичної допомоги та лікування.

Саме тому наш Фонд починає будівництво Медичного центру охорони здоров'я матері та дитини. Це буде багатопрофільний медичний заклад на 300 ліжок, де лікуватимуться найскладніші захворювання, і який відповідатиме всім сучасним європейським стандартам медичного обслуговування. Центр безкоштовно надаватиме допомогу дітям з усієї України з найскладнішими патологічними випадками – солідними пухлинами, онкогематологічними захворюваннями, перинатальними ураженнями. У Центрі також передбачається надання допомоги вагітним та породіллям, діятимуть відділення патології вагітних, передчасних пологів, допоміжних репродуктивних технологій, медико-генетичний центр тощо. Ми хочемо, щоб створення цього Центру стало справою кожного громадянина України, адже немає нічого важливішого для будь-якої держави світу, ніж здоров'я матері та дитини.

Я також вітаю зусилля вашого журналу, спрямовані на те, щоб фахівці різних галузей медицини на його сторінках знайшли можливість для обміну досвідом, доступу до сучасних медичних знань та новітніх технологій. Надання можливостей спілкування, створення своєрідного кола експертів – надзвичайно важлива місія, яку виконують такі видання, як ваше, адже медична галузь постійно вдосконалюється, розвиваються нові напрями медицини та методики діагностики і лікування хвороб, з якими повинні бути обізнані українські лікарі.

Я бажаю творчому колективу та експертам журналу успіхів, вдалих проєктів, розуміння і підтримки читачів та колег, а головне – здоров'я та здійснення всіх мрій. Многая літа вам та вашим родинам! Разом ми збудуємо таку Україну, про яку мріємо – країну радісного дитинства, щасливого материнства, достойної старості. Нехай щастить всім Вам!

З повагою,

Катерина Ющенко,
Голова Наглядової ради
Міжнародного благодійного фонду «Україна 3000»

Глубокоуважаемые коллеги!



Перед Вами новый журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» — издание для врачей, которые рассматривают проблемы женского здоровья в комплексе. Его концепция базируется на следующем тезисе: «Есть «узкие» специалисты, но нет «узких» болезней!». Журнал должен заинтересовать тех врачей, которые лечат не отдельную нозологическую единицу в потоке пациентов-женщин, а женщину как целое, с ее физиологическими и психическими особенностями.

Мы надеемся, что наш журнал заинтересует акушеров-гинекологов, уро-гинекологов, дерматовенерологов, онкогинекологов, онкологов, эндокринологов, кардиологов, генетиков, психиатров, невропатологов, неонатологов, клинических косметологов, клинических фармакологов, хирургов, врачей функциональной диагностики и поможет им в практической деятельности.

Последипломное образование врачей — смысл существования журнала. Однако огромное значение редакция придает обучению студентов старших курсов медицинских институтов, которые уже в ближайшее время начнут самостоятельную врачебную практику. Мы будем готовить номера, всегда помня об интересах этой группы читателей. Особенно это касается вопросов современной фармакотерапии, поскольку учебные пособия по данному разделу медицины быстро устаревают.

«Медицинские аспекты здоровья женщины» — журнал, придерживающийся принципов доказательной медицины, которая, как известно, основывается на строго научных данных, и, прежде всего, на результатах проспективных многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических испытаний. Следующим шагом в доказательной медицине является создание стандартов диагностики и лечения того или иного заболевания. Публикация отечественных и зарубежных стандартов, а также оперативное доведение их к сведению врачей и организаторов здравоохранения Украины — одна из основных целей издания.

Мы уверены, что клиницисты любой специальности прочтут номер целиком.

Нам бы хотелось, чтобы нашими авторами были не только научные работники, но и практические врачи из разных регионов страны, у которых, мы не сомневаемся, накоплен бесценный клинический опыт диагностики и лечения заболеваний женщин в разные периоды ее жизни. Поэтому приглашаем к дискуссии на страницах нового издания всех специалистов, небезразличных к темам, которые будут затрагиваться нами.

Искренне надеемся, что журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» станет Вашим добрым советчиком на благородном поприще врача!

Шеф-редактор журнала
«Медицинские аспекты здоровья женщины»
Анна Ракоед



Уважаемые коллеги!



В ваших руках первый номер журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины». Издательский дом «Здоровье Украины» предлагает вашему вниманию очередной проект, предназначенный для повышения профессионального уровня врачей в области практической медицины.

Девушка, женщина, женщина-мать — на разных этапах ее жизни возникают различные проблемы со здоровьем: от легкого недомогания до серьезных заболеваний. И она идет к Врачу, чтобы узнать правду о своем здоровье, без осложнений и проблем выносить беременность и родить первенца, сохранить свое здоровье и предотвратить болезни. Женщина всегда надеется на наше участие, мудрость, профессиональные знания и верит, что мы в состоянии ей помочь — и словом, и делом.

Кроме акушеров-гинекологов, которые занимаются исключительно вопросами женского здоровья, каждый из врачей в процессе работы так или иначе сталкивается с особенностями женского организма, которые влияют на естественное его развитие, на возникновение различных патологий, их течение, лечение и исход. Решая сложные вопросы, связанные с диагностикой и лечением женских заболеваний, у врача часто возникает потребность посоветоваться с коллегами смежных специальностей, чтобы выработать общую тактику наблюдения и лечения пациенток. Потому основную идею нового издания мы видим в междисциплинарном взаимодействии специалистов при решении проблем женского здоровья, в улучшении качества жизни женщины, в повышении ее физической и психологической комфортности.

Ниже приведены темы и направления, которые будут регулярно освещаться украинскими и зарубежными специалистами на страницах нашего журнала.

Особенности течения заболеваний у женщин. В этом блоке будут подниматься вопросы, которые интересуют практических врачей с точки зрения особенностей течения распространенных заболеваний у женщин, специфики их диагностики, лечения и прогноза.

Терапевтическая патология (кардиология, эндокринология, гематология).

Неврология и психиатрия.

Дерматология и венерология.

Хирургические заболевания.

Акушерство. Казалось бы, что нового может быть в этом довольно консервативном разделе? Однако жизнь не стоит на месте, и новые знания, подтвержденные принципами доказательной медицины, сегодня опровергают некоторые многолетние догмы ведения беременности, родов и определяют новые, более рациональные подходы к решению акушерских проблем.

Пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний. Это — относительно новая, стремительно развивающаяся, абсолютно прикладная отрасль медицины. Технические достижения в развитии ультразвуковой аппаратуры, значительный прогресс таких фундаментальных наук, как генетика, молекулярная биология, иммунология, морфология и других, на которых базируется пренатальная диагностика, позволяют сегодня врачу и женщине при максимально ранних сроках беременности обнаруживать различные аномалии у плода и принимать правильное решение о дальнейшем ее ведении.

Экстрагенитальные заболевания у беременных. Важное место в новом издании займут вопросы экстрагенитальных заболеваний у беременных. Это связано, прежде всего, с двумя обстоятельствами: чрезвычайно высокой распространенностью неакушерской патологии среди беременных и влиянием ее на материнскую смертность, особенно в нашей стране. Актуальность этой тематики обуславливает значение экстрагенитальных заболеваний в формировании перинатальной патологии, их влияние на общие акушерские показатели.

Перинатальная психология. Отдельный раздел нашего журнала будет посвящен материалам по перинатальной психологии — новой науке, которая в нашей стране делает первые шаги. Свою задачу мы видим в ознакомлении врачей с основами этой науки, результатами новейших исследований психики ребенка до рождения и в первые дни жизни, а также психологических особенностей беременной женщины. Мы хотим, чтобы наши читатели осознавали необходимость изменений в гуманном отношении к женщине и в период беременности, и в родах.

Несомненна взаимосвязь психологического состояния беременной и особенностей развития психики ребенка, поэтому мы хотим, чтобы этичное, бережное отношение к ней, к новорожденным детям стало нормой нашей жизни.

Гинекология. В настоящее время общая гинекология продолжает специализироваться, дробиться на подразделы, такие как онкогинекология, урогинекология, эндоскопическая гинекология и т. д. Достижения в вопросах максимально ранней инструментальной диагностики гинекологической патологии, операционных техник достигли достаточно высокого уровня развития. Мы считаем, что особенно важно предоставлять практикующим врачам самую современную информацию о новых подходах в профилактике и лечении заболеваний, освещать новейшие достижения в урогинекологии и онкогинекологии. Что происходит нового, какие методики диагностики и лечения внедряются в практическую деятельность в настоящее время — об этом также читайте на страницах нового журнала.

Репродуктология. Это направление весьма и весьма прогрессирует в последние годы во всем мире, и Украина в этом не является исключением. Достижение беременности при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, о которых еще несколько лет назад говорили, как о чуде, стало рутинным, общепризнанным и весьма распространенным методом решения проблем бесплодия. Украина занимает одно из передовых мест в мировом рейтинге в этом вопросе, и украинским репродуктологам есть что сказать на страницах этого издания. Они расскажут о современном состоянии репродуктологии в мире, раскроют правду и мифы, которыми наполнена данная область медицины. Это — одна из наших главных задач.

Маммология. В некоторых странах вопросы маммологии включены в рутинную работу врача акушера-гинеколога, в других — это отдельная специальность, но актуальность вопросов, которые решает современная маммология, от этого не уменьшается. Всплеск заболеваний молочной железы, которые могут привести к возникновению рака груди, наблюдается во всем мире. Именно поэтому мы уверены, что данная тема будет интересна для читателей, особенно в нашей стране.

Инструментальная и лабораторная диагностика. Во время стремительно развивающихся технологий и методик диагностики и лечения заболеваний очень важно уметь пользоваться результатами научно-технического прогресса для повышения эффективности лечебно-диагностического процесса и оказания своевременной помощи пациентам. Новейшие ультразвуковые сканеры, рентгенологические установки, эндоскопическая аппаратура позволяют вовремя заметить проблему и решить ее с минимальными потерями времени и максимальной эффективностью для пациентов. Самые широкие возможности новейших методов лабораторной диагностики, которые предоставляют реальную помощь врачу, также будут отражены на страницах нашего журнала.

Вопросы доказательной медицины. Это направление весьма и весьма актуально сегодня для практических врачей не только в Украине. При отсутствии четких формуляров и стандартов лечения, неразработанной системы реимбурсации одно и то же заболевание может лечиться кардинально противоположными методами, именно поэтому вопросы доказательной медицины, опыт развитых стран мира, касающиеся этих вопросов, будут представлены в нашем журнале.

Современная фармакотерапия. Журнал обязательно будет информировать читателей о самых современных и эффективных лекарственных препаратах, применяемых в современной медицине.

Информационный блок. Материалы съездов, конгрессов, конференций, проводимых как в Украине, так и за ее пределами, найдут место на страницах журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины». Мы планируем публиковать факты, статистику по эпидемиологии болезней у женщин, комментарии по формулярам, проектам стандартов диагностики и лечения и другие официальные документы, имеющие отношение к проблемам женского здоровья.

Не останутся без внимания редакции интересные случаи и кейсы из практической жизни врачей, занимающихся лечением женщин: кейсы и комментарии ведущих специалистов к ним станут неотъемлемой частью нашего журнала.

Мы уверены, что темы, обозначенные выше, найдут своего читателя не только среди акушеров-гинекологов, репродуктологов, маммологов, но и врачей других специальностей. Надеемся, что наши публикации помогут им в практической деятельности. «Если вы владеете знанием, дайте другим зажечь от него свои светильники», — так сказала одна мудрая женщина. Мы приглашаем к дискуссиям на страницах нового журнала всех специалистов, не безразличных к темам, которые будут в нем затронуты. Уважаемые коллеги, пишите нам о своих достижениях и трудностях, предлагайте темы для обсуждений.

Журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» будет выходить один раз в квартал тиражом 10 000 экземпляров, в будущем мы планируем увеличить и частоту выхода журнала, и его тираж.

Остается пожелать журналу творческого долголетия, авторитетных авторов и заинтересованных читателей — это будет лучшим доказательством высокого уровня публикаций журнала и востребованности его среди коллег.

Медицинский директор Издательского дома «Здоровье Украины»,
генеральный директор негосударственной акушерско-гинекологической клиники «Исида»
Валерий Кидонь



Сучасні аспекти безпечного материнства

В.О. Бенюк, кафедра акушерства та гінекології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця



Науково-технічний прогрес та зміна соціально-економічних умов суттєво вплинули на характер перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, що в свою чергу зумовило новий підхід до наукового обґрунтування поняття «фізіологічні пологи». Згідно звітних даних, навіть серед практично здорових жінок тільки в 10-15% випадків вагітність протікає без ускладнень, а фізіологічні пологи відмічаються у 25-30% жінок. За визначенням ВООЗ нормальні пологи — це пологи зі спонтанним початком та прогресуванням пологової діяльності у вагітної групи низького ризику з терміном вагітності 37-42 тижні, з головним передлежанням плода потиличного виду, задовільний стан матері та новонародженого. Якщо пологи у вагітних групи високого ризику протікали без ускладнень, то вважаються неускладненими або фізіологічними.

Разом з тим дискусійним щодо поняття «фізіологічні пологи» є втручання медичного персоналу в перебіг пологів із застосуванням акушерських та медичних процедур і маніпуляцій, що проводять навіть за такими показаннями:

- медикаментозне визивання або стимулювання пологів;
- профілактика або лікування гіпоксії плода;
- застосування знеболювальних засобів;
- розтин промежини;
- масаж матки через черевну стінку;
- вишивання розривів або розтину промежини.

Відповідно є категорія жінок, у яких вагітність та пологи протікають без ускладнень, коли немає необхідності в акушерських прийомах, потрібно тільки спостерігати за процесом пологів. Такі пологи мають природний характер і ілюструють основні закони природи — відтворення та підтримки роду.

Основа акушерської науки — забезпечення високого відсотку природних пологів. Тому сьогоднішній день диктує пошук резервів із прогнозування, профілактики патологічних пологів та зниження їх частоти. У вирішенні даної проблеми провідна роль належить лікарю жіночої консультації, і полягає, в першу чергу, у своєчасній постановці вагітних на облік, визначенні групи ризику акушерської та перинатальної патології та, відповідно, своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

Слід зазначити, що в нинішніх умовах визначилися нові фактори, що виражено впливають на підхід до тактики ведення пологів. Так, протягом останніх десятиліть зросла кількість жінок, які зважаються на пологи при різних протипоказаннях, котрі, безперечно, впливають на збільшення випадків патологічних пологів. Наприклад, раніше було заборонено народжувати з вадами серця, цукровим діабетом тощо. Зараз показання при вагітності розширилися, зрештою, жінка вправі взяти на себе відповідальність за своє життя та своєї дитини. При цьому лікар повинен забезпечити максимально благоприємний перебіг вагітності й своєчасно втрутитися при ускладненнях під

час пологів. В даній ситуації часто спрацьовує принцип: краще щось робити, ніж нічого не робити.

Одна з причин виникнення ускладнень при пологах і, як наслідок, материнських та перинатальних ускладнень — нездатність акушерів спокійно спостерігати за перебігом пологів і не втручатися в природний хід подій, а також безпідставне занепокоєння через низьку кваліфікацію. Тому саме некваліфіковане втручання становить для матері й дитини найбільшу небезпеку. На жаль, у сьогоднішніх умовах жінка поступово перетворилася з активної учасниці процесу пологів у пасивний об'єкт. Більшість сучасних жінок перестали вірити в те, що можуть народити самі, без допомоги лікаря. Більше того, і лікарі переконані, що це так.

До того ж відмічається упереджене ставлення до пологів, зумовлене страхом відповідальності лікаря за безпечне материнство, що нерідко призводить до гіпердіагностики і невиправданої госпіталізації. Причиною даних випадків, з одного боку, є низька кваліфікація лікаря акушера-гінеколога, з іншого — зміна організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги у зв'язку з перепідпорядкуванням жіночих консультацій районним поліклінікам, що в свою чергу зумовило зниження активності лікарів щодо підвищення професійної кваліфікації.

Важлива роль у зниженні частоти патологічних пологів належить лікарю жіночої консультації завдяки якісному проведенню психоемоційної підготовки до пологів, яку потрібно проводити не формально на заняттях з фізіопсихопрофілактики, а індивідуально під час кожного відвідування вагітною дільничного акушера-гінеколога. Вирішення даного питання потребує відповідної підготовки акушера з психіатрії, або впровадження спеціалізації з перинатальної психології, оскільки далеко не завжди вагітна жінка до пологів залишається спокійною, розслабленою та компетентною. В результаті спостережень було встановлено, що пологи, які асоціюються зі страхом, отже, і з напругою, тією чи іншою мірою негативно впливають на перебіг вагітності та пологів. Занепокоєння та страх шкідливо позначаються на рухливості матки і здатності шийки до розкриття. Якщо вагітна здатна після психоемоційного впливу розслабитися, то вона може сподіватися на легкі пологи.

Разом з тим природні пологи не є абсолютно безболісними для кожної жінки, однак пологовий дискомфорт не повинен перевищувати того рівня, який сама вагітна спроможна перенести і контролювати, дотримуючись основних принципів природних пологів.

Важливий фактор, що впливає на запобігання болю при переймах, — положення вагітної. Відсутність стресу та м'язово розслаблення не означають, що породілля під час переймів повинна весь час лежати. У разі положення на спині може виникнути аортокавальна компресія і зменшення



кровообігу у матці, що впливає як на загальний стан вагітної (запаморочення, нудота тощо), так і плода. Також зменшується інтенсивність маткових скорочень, що негативно впливає на перебіг та тривалість пологів. При вертикальному положенні породіллі та лежачи на боці скорочувальна активність матки підсилюється. Найбільш виправданим у першому періоді пологів є активна поведінка жінки, що сприяє прискоренню процесу розкриття шийки матки, зменшує болючість переймів, кількість випадків медикаментозного стимулювання пологів та порушень серцевої діяльності плода.

З метою зменшення болю серед немедикаментозних методів застосовують музико- та ароматерапію ефірними маслами, з неінвазивних — душ, ванну, масаж. Використання цих методів викликає подразнення аферентних периферичних нервових рецепторів, що призводить до підвищення рівня ендорфінів у спинномозковій рідині, які є ендogenousними знеболювальними речовинами.

Вимоги до медикаментозного знеболювання:

- виражений знеболювальний ефект;
- відсутність негативного впливу на організм матері та плода;
- простота і доступність у застосуванні.

Для знеболювання пологів застосовують неінгаляційні та інгаляційні анестетики, регіональну анестезію.

Дискусійною залишається проблема планових пологів, які в більшості випадків є причиною збільшення кількості патологічних. Відповідальність за проведення пологів та за ускладнення, які можуть виникати при планових пологах, повністю несе лікар акушер-гінеколог, який їх проводить. Проте планові пологи повинні бути обов'язковими, і принцип їх проведення — один. По-перше, консиліум лікарів має ухвалити рішення щодо проведення планових пологів, враховуючи та аналізуючи медичні показання; по-друге, лікар зобов'язаний пояснити жінці причини, за яких пологи будуть плановими. Звичайно, це стосується вагітних високої групи ризику розвитку ускладнень. У жодному разі не можна виконувати маніпуляції, не погодивши їх з пацієнтом. У протилежному випадку це буде порушенням його прав. Жінка вправі одержати повну інформацію про можливі ускладнення, а лікар повинен дістати згоду пацієнтки на будь-яке плановане втручання.

Планові пологи передбачають медичне втручання в природний фізіологічний процес, і тільки в 10% випадків, як свідчать дані літератури, воно є доцільним. Доведено, що визивання пологів негативно впливає на показники перинатальної смертності, сприяє дистресу плода, інфікуванню матері, застосуванню значної кількості знеболювальних препаратів і призводить до значної кількості оперативних втручань.

Жінка йде народжувати з відділення патології вагітних, де готують до фізіологічних пологів. Спочатку кілька днів проводять допологову підготовку, потім призначають турунди з ензопростом, ранню амніотомію, медикаментозне стимулювання при слабкій пологовій діяльності, профілактику гіпоксії, проте часто все це завершується оперативним методом родорозрішення.

Планові, або програмовані, пологи ще називають «окситоциновим терором», адже застосування окситоцину — крайній вимушений вихід, коли у вагітної відсутня пологова діяльність, а шанси народити самостійно — досить значні. Однак визивання пологів без особливих показань — грубе втручання у пологовий процес. При аналізі результатів таких програмованих планових пологів ми встановили високий відсоток перинатальних ускладнень. Природа дуже розумно передбачила необхідність у тому, щоб з кожними наступними переймами плід переходив на новий рівень функціонування, поступово адаптувався до переходу в навколишнє середовище. Якщо цього переходу не існує, то виникають хвороби адаптації новонароджених.

Важливим резервом впливу на частоту природних пологів є досвід більшості розвинених країн світу з проведення пологів у домашніх умовах. У Голландії, наприклад, 70% жінок народжують вдома. Це абсолютно законно. Пологи приймає акушер з відповідною підготовкою і ліцензією, а біля будинку чергує бригада лікарів швидкої допомоги. У США популярні пологові пансіонати, де розкладні шафи-тумбочки швидко перетворюються в операційний стіл із необхідним устаткуванням.

Однак, згідно з прогнозами, у найближчі 10 років в усіх європейських жіночих консультаціях приймання пологів у домашніх умовах сприйматиметься цілком нормальним явищем. Позитивними моментами при цьому є те, що вдома жінка відчуває себе спокійніше та впевненіше. Їй не доводиться адаптуватися до незвичної обстановки лікарні, і ніхто не втручається в природний хід подій. Породілля може прислухатися до своїх інстинктів, вона вільна у своїх діях та їх послідовності. Але під час перебігу пологів завжди є ймовірність, що в останній момент можуть виникнути ускладнення. Пологи — процес, який неможливо передбачити на 100%, і наскільки він вдалий, можна судити лише постфактум. У пострадянському просторі до пологів у домашніх умовах ставляться з обачністю. Разом з тим розробка і впровадження раціональних моментів даного напрямлення в акушерстві має право на існування.

Незважаючи на те, що за останні роки ситуація у вітчизняному акушерстві значно змінилася в кращу сторону, варто визнати, що в Україні майже немає клінік, котрі відповідали б рівню закордонних медичних установ класу «люкс». Мова швидше йде про комфорт та ставлення персоналу до пацієнтів, ніж про якість медичного обслуговування. Наші клініки, як правило, засновані на базі пологових будинків ще радянського зразка і, незважаючи на нововведення, досить стандартизовані. Та слід відмітити, що на сьогодні відпрацьовується практика «сімейних» пологових будинків, де, як під час пологів, так і після, можуть перебувати родичі.

Досвід нашої клініки з проведення «сімейних» пологів показав позитивний вплив останніх на частоту перинатальних та акушерських ускладнень. В першу чергу, це зумовлено психоемоційним настроєм самої жінки на пологи, хоча і принципово важливе значення має поведінка лікаря, який, безумовно, намагається проявити себе з кращого боку. Проте, згідно літературних даних, присутність чоловіка при пологах зовсім не є гарантією того, що він буде гарним батьком або ніколи не розлучиться з дружиною. Є чоловіки, яким просто протипоказана присутність при пологах. Психологи стверджують, що присутність чоловіка при пологах у деяких випадках може відштовхнути його від дружини.

Суттєвий вплив на збільшення кількості фізіологічних пологів має сучасний розвиток нового напрямлення в акушерстві — перинатальна охорона плода. За останні роки з даного напрямлення написано багато наукових праць, але, на жаль, це призвело тільки до зростання частоти кесаревого розтину. Часто такий метод ведення пологів є необґрунтованим. Це свідчить про недосконалість функціональних методів діагностики, особливо їх інтерпретації в кожному окремо взятому випадку.

На сьогоднішній день дуже важливе значення має визначення основних загальноновизнаних та патогенетично обґрунтованих положень з перинатальної охорони плода, розробка і впровадження сучасних методів діагностики внутрішньотробоного стану плода, що сприятиме раціональній тактиці ведення пологів.

Таким чином, впровадження комплексу організаційних, медико-психологічних та функціональних методів в акушерську практику дозволить кваліфіковано прогнозувати патологічні пологи, раціонально застосовувати лікувально-профілактичні заходи, в результаті чого частота природних пологів буде зростати.



Анемия беременных: что изменилось?

В.И. Медведь, отделение внутренней патологии беременных
Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины



Пожалуй, нет в акушерстве темы более изученной, чем анемия. В связи с чрезвычайно высокой распространенностью эта патология всегда привлекала очень большое внимание врачей, а распространенность анемии среди беременных действительно впечатляет. По официальным данным МЗ Украины, в 2004 году анемией страдали 36,44% беременных [6]. Даже в наиболее экономически развитых странах частота анемии среди беременных составляет 16-20%, а в развивающихся странах она достигает 80% [14,15]. Следует подчеркнуть, что эти огромные цифры касаются только манифестной анемии, т. е. клинически явной патологии, а скрытый (латентный) железодефицит к концу беременности развивается в зависимости от полноценности питания у 50-100% женщин.

Очевидно, что столь высокая частота патологии не может быть случайностью, беременность не просто создает предпосылки, она, вероятно, является прямой причиной этого.

Давайте разберемся, почему?

Сначала несколько важных фактов. Ежедневная потребность в железе небеременной женщины фертильного возраста составляет 2-2,4 мг. Из пищи в случае полноценного питания всасывается 2-2,5 мг железа в сутки, максимум 3 мг/сут, т. е. ежедневная потребность вполне удовлетворяется при нормальном питании.

В организме здоровой женщины с массой тела 70 кг содержится 2,6-3 г железа, 57-65% которого находится в составе гемоглобина, а 30% составляют депо — ферритин и гемосидерин — в депо содержится около 600-700 мг железа.

Во время беременности потребность в железе возрастает, достигая во II-III триместрах 5,6-6 мг/сут. В силу неизвестных причин абсорбция железа в тонком кишечнике в I триместре беременности снижается, во II и III — увеличивается. Однако это повышение абсорбции не достигает необходимых ежедневно 5,6-6 мг, поэтому создается естественный дефицит железа в организме беременной.

На протяжении всей беременности женщина нуждается дополнительно в 900-1000 мг железа, из которых 300 мг поступают к плоду, 200 мг — к плаценте, 300 мг необходимы для увеличения абсолютного числа циркулирующих эритроцитов, около 150 мг теряются во время родов (2-2,5 мл крови содержат 1 мг железа). С учетом ежедневных естественных потерь абсолютный дефицит железа в организме беременной накапливается и сразу после родов составляет минимум 350-500 мг,

т. е. 50-85% нормального депо этого микроэлемента. Таким образом, понятно, почему у женщины, вступившей в беременность с полноценными запасами железа в организме, к концу этого физиологического периода неизбежно формируется железодефицит. А если у женщины до беременности депо железа в силу самых разных причин было истощено или если она питается неполноценно и в ее рационе преобладает несодержащая гемового железа растительная и молочная пища? Тогда, очевидно, создаются условия для развития анемии.

Однако присущий беременности железодефицит — не единственная причина снижения концентрации гемоглобина. Во время беременности происходит увеличение объема циркулирующей плазмы на 40%, а объем циркулирующих эритроцитов повышается только на 20-25%. Таким образом, развивается так называемая физиологическая гемодиллюция, максимум которой наступает к 32-й неделе беременности. Поэтому, согласно рекомендации ВОЗ, подтвержденной в руководстве 2001 года, нижняя граница нормы концентрации гемоглобина для беременной снижена до 110 г/л (вне беременности — 120 г/л), гематокрита — до 33% (вне беременности — 36%) [14].

Итак, мы разобрались, что железодефицит и железодефицитная анемия — явления очень частые и даже закономерные (чтобы не сказать — естественные) при беременности. Однако важнее другое: каково клиническое значение этих явлений? Чем, собственно, чревато наличие скрытого железодефицита или анемии для беременной и будущего ребенка?

В отечественной и зарубежной литературе, в том числе последних лет, можно найти множество публикаций о негативном влиянии анемии на течение беременности, родов, послеродового периода, состояние плода и новорожденного, развитие ребенка первого года жизни [2, 4, 7, 9, 10, 13]. Эти данные настолько известны акушерам-гинекологам и педиатрам, что мы не станем их подробно пересказывать. Очевидно, с учетом этих данных ВОЗ рекомендует профилактическое применение железа в дозе 60 мкг/сут и фолиевой кислоты 400 мкг/сут всем беременным, начиная с ранних сроков (не позднее третьего месяца), вплоть до родов, если женщина кормит грудью, в течение трех месяцев после родов [14].

Казалось бы, все понятно, и нужно лишь определить с тем, какие препараты железа (и фолиевой кислоты) применять с профилактической и лечебной целью.

Результаты метаанализов хорошо проведенных и контролируемых клинических исследований показали, что умеренное снижение концентрации гемоглобина



не только не ухудшает течения и исходов беременности, но, напротив, ассоциировано с лучшими показателями состояния новорожденных в сравнении с нормальным уровнем гемоглобина (≥ 110 г/л). Причем эти исследования имели самый высокий уровень доказательности — А [11, 12].

Дальше — больше: доказано, что дополнительное назначение железа беременным, хотя и способствует явному закономерному повышению содержания ферритина и сывороточного железа, снижению частоты анемии в поздние сроки беременности, однако не влияет ни на течение беременности и родов, ни на состояние здоровья новорожденных [8, 11, 12]. Так, у беременных, принимавших железо, по сравнению с теми, кто не принимал его дополнительно, оставалась неизменной частота преэклампсии, кровотечений во время беременности и после родов, преждевременных родов и инфекционно-воспалительных осложнений. Точно так же не изменялись частота рождения детей с низкой массой тела, неонатальная заболеваемость и смертность. Появились отдельные наблюдения, в которых у женщин, принимавших железо во время беременности, достоверно повышалась частота преждевременных родов и низкой массы тела новорожденных [5]. Кроме того, в вышеприведенных исследованиях было показано, что анемия легкой и средней степени (гемоглобин от 70 до 109 г/л) обычно не вызывает ухудшения общего состояния беременных, а повышение концентрации гемоглобина в результате приема железа не приводит к субъективному улучшению самочувствия.

Клиническое же значение тяжелой анемии (гемоглобин < 70 г/л) в этих исследованиях пересмотру не подвергалось: было подтверждено, что при таком уровне гемоглобина ухудшается самочувствие больной, нарушаются функции нервной, сердечно-сосудистой, иммунной и других систем организма; растет частота преждевременных родов, послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний, задержки роста плода, асфиксии новорожденных и родовой травмы.

Следует отметить, что удельный вес тяжелой анемии среди всех анемий у беременных весьма незначителен (до 3-5%), поэтому сохранение «почтительного» отношения к ней не повлияло на кардинальное изменение общего положения. А оно изменилось действительно кардинально: получилось, что раз при концентрации гемоглобина от 70 до 109 г/л перинатальные исходы беременности лучше, чем при 110 г/л и выше, то назначать препараты железа в этих случаях не только не имеет смысла, но даже вредно. Тем более, не имеет смысла назначать препараты железа профилактически. Именно так и сформулировано это новое положение в доказательном акушерстве: вред рутинного дополнительного приема железа беременными, которые питаются полноценно, не доказан, но отсутствие существенной пользы такого приема не вызывает сомнений (А).

Нельзя пренебрегать данными научно-доказательной медицины. Более того, их нужно уважать и в соответствии с ними действовать, но нас учили по-другому: патология хуже, чем норма; если есть болезнь, то должно быть лечение; диагноз установить очень важно именно потому, что это позволит назначить адекватное лечение.

Если уровень гемоглобина от 109 до 70 г/л ассоциируется с лучшими исходами беременности, чем 110 г/л и выше, то, возможно, логичнее было бы назвать такой

уровень нормой? Но ВОЗ этого не делает: в уже цитированном нами руководстве по железодефицитной анемии (2001) подтверждено, что нижней границей нормы для беременных является 110 г/л [14]. Все, что ниже, — анемия, но лечить ее, получается, не нужно.

Воистину, теория и практика не сошлись в вопросе о железодефиците у беременных, но так бывает довольно часто. В этом же случае не «подружились» даже опыт и рекомендуемая практика. Не это ли имел в виду Гиппократ в своем известном изречении «...опыт обманчив, суждение трудно»?

Следует отметить несколько существенных моментов. В выводах всех доказательных исследований подчеркивается нецелесообразность дополнительного назначения железа при полноценном питании беременных. Питаются ли беременные в нашей стране полноценно — неизвестно. Кто-то, наверняка, питается неполноценно.

В связи с этим хотелось бы напомнить, что источником железа для человека являются продукты животного и растительного происхождения. Всасывается в тонком кишечнике почти исключительно двухвалентное железо (Fe^{++}), которое входит в состав гема и содержится только в животных продуктах, точнее, в мясе. Трехвалентное железо (Fe^{+++}), находящееся в животных продуктах в составе ферритина и гемосидерина, а также в растительных продуктах, почти не всасывается, если его не восстановить до двухвалентного. Таким образом, лучше всего усваивается гемовое железо мяса, значительно хуже — железо ферритина и гемосидерина печени, сердца, почек, рыбных продуктов. Незначительное количество железа поступает из яиц, бобовых и фруктов.

В то же время наличие в рационе питания фруктов, ягод, зеленых овощей, соков, морсов и меда (лучше темных сортов) очень важно, поскольку содержащиеся в этих продуктах аскорбиновая, янтарная, лимонная и яблочная кислоты, аминокислоты и микроэлементы способствуют всасыванию железа. Важно также учитывать, что абсорбцию железа угнетают танины (содержатся в значительном количестве в чае), этилендиаминуксусная кислота (используется для консервирования продуктов), соли кальция (молоко и молочные продукты), фитин (зерновые), поэтому потребление их при анемии нужно ограничить или разделить во времени с употреблением продуктов, богатых железом.

Второй момент заключается в следующем: приведенные выше доказательные исследования касаются общей популяции беременных в основном здоровых лиц. Доказательств того, что анемия легкой и средней степени тяжести не имеет клинического значения для течения беременности и родов, состояния плода и новорожденного у женщин с сахарным диабетом, сердечной и легочной недостаточностью, хроническими заболеваниями почек или другой тяжелой экстрагенитальной патологией — нет. Именно отсутствие таких доказательств позволяет автору высказать личное мнение о том, что при всех перечисленных выше состояниях, при которых имеется гипоксия материнского организма различного генеза той или иной степени выраженности, которым присуща хроническая железодефицитная анемия, или, напротив, характерно повышение концентрации гемоглобина, как важный механизм компенсации, проведение лечения анемии во время беременности целесообразно и оправдано.



Еще один существенный момент: снижение у беременной концентрации гемоглобина само по себе еще не доказывает наличия железодефицита, поэтому назначению препаратов железа должно предшествовать дополнительное обследование. Наиболее простой и доступный способ подтверждения железодефицита — обнаружение в мазке периферической крови микроцитов, специфичных для этого вида анемии форм эритроцитов. Цветной показатель должен обязательно быть ниже 0,86. Не являются на сегодняшний день недоступными такие методы, как определение сывороточного железа, концентрации ферритина, железосвязывающей способности сыворотки.

Итак, пусть в меньшем числе случаев, чем раньше, но необходимость лечить железодефицитную анемию во время беременности возникает. А раз так, то хотелось бы напомнить практическому врачу основные современные принципы этого лечения.

1. Независимо от степени тяжести анемии препараты железа следует назначать *per os*. Исключение составляют лишь те немногочисленные случаи, когда внутреннее употребление железосодержащих средств противопоказано (индивидуальная непереносимость из-за тяжелых побочных явлений, состояние после резекции тонкого кишечника, энтерит, синдром мальабсорбции,

обострение язвенной болезни, неспецифического язвенного колита или болезни Крона).

2. Внутрь можно использовать ионные и неионные препараты железа. Среди наиболее распространенных ионных препаратов (входящее в их состав железо высвобождается в кишечнике и всасывается в виде свободного катиона) предпочтение следует отдавать содержащим Fe^{++} , биодоступность которого выше, чем у Fe^{+++} . Среди соединений Fe^{++} наилучшей всасываемостью обладают (в порядке убывания): сульфат, глюконат, хлорид, фумарат.

Могут быть использованы неионные препараты (железо всасывается в составе сложного полимальтозно-гидроксидного комплекса без предварительной диссоциации в кишечнике), преимуществом которых являются отсутствие прооксидантного действия и меньшее число случаев раздражительного влияния на слизистую тонкого кишечника.

3. Лечебная суточная доза Fe^{++} (т. е. не всего железосодержащего соединения, а железа — элемента) должна составлять 2 мг/кг массы тела (в среднем 100–200 мг/сут).

4. Лучше использовать препараты с высоким содержанием Fe^{++} и медленным его высвобождением (ретардные формы, *slow release*), что позволяет стабильнее

Таблица. Препараты железа

I. Для перорального применения

Торговое название	Лекарственная форма	Содержание железа элементарного (мг)	Пролонгированного действия	Аскорбиновая кислота	Аминокислоты/полипептиды	Фолиевая кислота
Железа сульфат (Fe^{++})						
Актиферин	Капсулы	34,5	—	—	+	—
	Капли	95/10 мл				
	Сироп	34/10 мл				
	Раствор	9,8/мл				
Сорбифер Дурулес	Таблетки	100	+	+	—	—
Тардиферон	Таблетки	80	+	+	+	—
Гино-Тардиферон	Таблетки	80	+	+	+	+
Фенотек	Капсулы	45	—	+	+	—
Фероплект	Таблетки	10	—	+	—	—
Ферофол	Таблетки	30	—	+	—	+
Ферроградумет	Таблетки	105	+	—	—	—
Ферроплекс	Драже	10	—	+	—	—
Железа глюконат (Fe^{++})						
Мегаферин	Таблетки шипучие	80				
Плюс железо + С	Таблетки шипучие	35	—	+	+	—
Тотема	Раствор	50/10 мл	—	—	—	—
Ферронал	Таблетки	300				
Железа хлорид (Fe^{++})						
Гемофер	Раствор	45 мг/мл	—	—	—	—
Железа фумарат (Fe^{++})						
Витафер	Капсулы	Нет информации	—	+	—	+
Глоброн-Н	Капсулы	100	—	—	—	+
Ранферон-12	Капсулы	100				
	Еликсир	41/5 мл	—	+	—	+
Хемси	Капсулы	65	—	—	—	+
Хеферол	Капсулы	100	—	—	—	—
Железа сахарат (Fe^{+++})						
Железное вино	Раствор	40/10 мл	—	+	—	—
Железа аспарагинат (Fe^{+++})	Раствор					
Феррамин-Вита	Таблетки	60	—	—	—	+
Гидроксидно-карбоксиметилцеллюлозный комплекс (Fe^{+++})						
Феростат	Таблетки	28	—	—	—	—
Гидроксидно-полимальтозный комплекс (Fe^{+++})						
Биофер	Таблетки жевательные	100	—	—	—	+
Глоброн	Сироп	50/5 мл	—	—	—	—
Мальтофер	Капли	50/мл	—	—	—	—
	Сироп	10/мл				
	Таблетки жевательные	100				
Мальтофер Фол	Таблетки жевательные	100	—	—	—	+
Феррум Лек	Сироп	10/мл	—	—	—	—
	Таблетки жевательные	100				

II. Для парентерального применения

Торговое название	Состав	Лекарственная форма, (ампула, мл)	Содержание железа (мг/мл)
Венофер	Комплекс гидроксида железа с сахарозой	5	20
Мальтофер	Комплекс гидроксида железа с мальтозой	2	50
Ферролек-плюс	Комплекс гидроксида железа и низкомолекулярного декстрана	2	50



поддерживать концентрацию железа сыворотки и уменьшить число гастроинтестинальных побочных эффектов.

5. Целесообразно использовать не монокомпонентные препараты, а комбинированные лекарственные средства, дополнительные компоненты которых:

- предотвращают окисление Fe^{++} в Fe^{+++} (аскорбиновая, янтарная кислоты);
- способствуют всасыванию Fe^{++} в кишечнике (аминокислоты, полипептиды, фруктоза);
- поддерживают щеточную кайму тонкого кишечника в активном состоянии (фолиевая кислота);
- уменьшают прооксидантное действие Fe^{++} в организме (аскорбиновая кислота, другие антиоксиданты).

6. При наличии противопоказаний к приему препаратов железа *per os* назначают парентеральные средства, содержащие Fe^{+++} . В этом случае доза железа не должна превышать 100 мг/сут.

7. В случаях железодефицитной анемии, резистентной к монотерапии железом, дополнительно назначают человеческий рекомбинантный эритропоэтин.

Так что же изменилось в вопросе об анемии беременных? Самое главное — отношение к ней, как к патологии, подлежащей предупреждению и, тем более, лечению во всех случаях. Это необходимо знать сегодня каждому врачу женской консультации и акушерского стационара. Но когда все-таки нужно лечить, то делать это следует правильно, выбирая оптимальные средства. Чтобы помочь врачу самому сделать такой выбор, мы привели таблицу железосодержащих препаратов.

Литература

1. Гайдуклова С.М., Видиборець С.В., Колесник І.В. Залізодефіцитна анемія. — К., Науковий світ, 2001. — 131 с.
2. Медведь В.І. Еще раз про анемию беременных // Лікування та діагностика. — 2002. — № 2. — С. 53-54.
3. Перехрестенко П.М., Ісакова Л.М., Третяк Н.М. та ін. Лекції з гематології. — К., Норапрінт, 2005. — 128 с.
4. Резніченко Ю.Г., Резніченко Г.І., Павлюченко Н.П. Аліментарна анемія у вагітних і дітей. — К., 2004. — 136 с.
5. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / М. Энкин, М. Кейрс, Дж. Нейлсон и др. Перевод с англ. — С-Пб., Петрополис, 2003. — 480 с.
6. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2004 рік. — К., МОЗ України, 2005. — 232 с.
7. Aleen L. Anemia and Iron Deficiency, Effects of Pregnancy Outcomes // Am J Clin Nutr. — 2000. — V. 71. — P. 1280S-1284S.
8. Cuervo L.G., Mahomed K. Treatments for iron deficiency anemia in pregnancy (Cochrane Review). In: Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
9. Hercberg S. et al. Consequences of Iron Deficiency in Pregnant Women // Clin Drug Invest. — 2000. — V. 19 (Suppl. 1). — P. 1-7.
10. Lozoff B., Jimenez E., Wolf A. Long — term development outcome of infants with iron deficiency // N Engl J Med. — 1991. — V. 325. — P. 678-680.
11. Mahomed K. Folate supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
12. Mahomed K. Iron and folate supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
13. Schorr T.O., Hediher M.H. Anemia and iron — deficiency anemia: complication of data pregnancy outcome // Am J Clin Nutr. — 1994. — V. 59 (Suppl.). — P. 492-501.
14. WHO/NHD. Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention and Control: A guide for programme managers. — 2001. — 114 p.
15. WHO/UNICEF. Guidelines for iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. — Report of International Nutritional Anaemia Consultative Group, 1998.
16. Viteri F.E. Consequences of Iron Deficiency and Anaemia in Pregnancy on Maternal Health and Fetus and the Infant // SCN News. — 1997. — V. 11. — P. 14-18.



СОРБИФЕР® ДУРУЛЕС®

СУЛЬФАТ ЖЕЛЕЗА ТАБЛ. 320 МГ + 60 МГ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ



● **БЫСТРЫЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**

● **ВЫСОКАЯ
БИОДОСТУПНОСТЬ** (60 МГ ВИТ. С)

● **МАКСИМАЛЬНОЕ
СОДЕРЖАНИЕ Fe II** (100 МГ)

● **ХОРОШАЯ
ПЕРЕНОСИМОСТЬ**

“...ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖДА”

ГЛАВНЫЙ ГЕМАТОЛОГ УКРАИНЫ ПРОФ. В.Л. НОВАК



Акушерські кровотечі

Наказ МОЗ України № 676 «Про затвердження клінічних протоколів акушерської та гінекологічної допомоги»

Кровотечі у I половині вагітності (рис. 1):

- мимовільний викидень;
- пухирний занос;
- позаматкова (ектопічна) вагітність (у тому числі шийкова).

Кровотечі у II половині вагітності:

- передлежання плаценти;
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти;
- розрив матки.

Кровотечі під час пологів:

I період:

- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти;
- передлежання плаценти;
- розрив матки;
- розрив шийки матки.

II період:

- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти;
- розрив матки.

III період:

- патологія прикріплення плаценти;
- затримка, защемлення плаценти;
- розрив м'яких тканин пологових шляхів.

Післяпологова кровотеча:

- гіпотонічна кровотеча;
- затримка частин посліду;
- розрив м'яких тканин пологових шляхів;
- розрив матки;
- емболія навколоплодовими водами;
- коагулопатична кровотеча.

Кровотечі, що непов'язані з вагітністю (рис. 1):

- поліп шийки матки;
- рак шийки матки.

Мимовільний викидень

Шифр МКХ-10

002.0 Загибле плідне яйце та непухирний занос:

- м'ясистий;
- внутрішньоматковий.

002.1 Викидень, який не відбувся

Рання загибель плода із затримкою мертвого плода у матці

003.1 Неповний аборт, ускладнений тривалою або надмірною кровотечею

003.6 Повний або неуточнений аборт, ускладнений тривалою або надмірною кровотечею

Класифікація

- загроза переривання вагітності (загроза викидня);
- викидень, що розпочався;
- викидень в ході;
- неповний мимовільний викидень;
- повний мимовільний викидень;
- викидень, що не відбувся.

Клініко-діагностичні критерії

Симптоми переривання вагітності:

- больовий синдром: біль, пов'язаний зі скороченням матки;
- підвищений тонус матки;
- кровотеча різного ступеня інтенсивності;
- структурні зміни шийки матки.

На основі двох останніх симптомів базується диференційна діагностика етапів переривання вагітності.

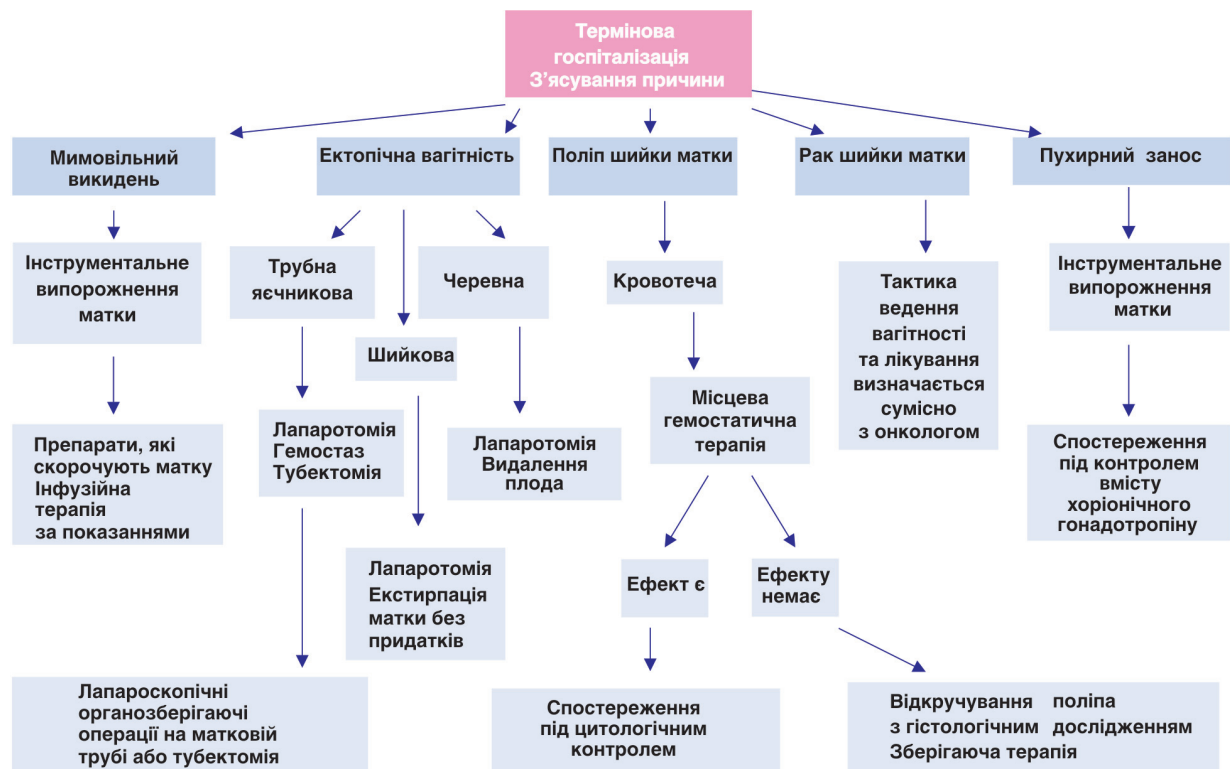


Рис. 1. Алгоритм дій лікаря при кровотечі в I половині вагітності
Кровотеча зі статевих шляхів



При загрозі переривання відсутня кровотеча та структурні зміни шийки матки.

Кровотеча під час мимовільного викидня, викидня, що розпочався, викидня в ходу, неповного мимовільного викидня

Клініка

- біль переймоподібного характеру;
- кровотеча різної інтенсивності.

Діагностика

- оцінка загального стану вагітної;
- огляд шийки матки за допомогою піхвових дзеркал, бімануальне дослідження;
- оцінка величини крововтрати.

Лікування

- інструментальне випорожнення матки під в/в наркозом (обов'язкове гістологічне дослідження отриманого матеріалу);
- препарати, які скорочують матку (10 ОД окситоцину в/в крапельно або 0,5 мкг метилергобrevіну в/в або в/м);
- при продовженні кровотечі — 800 мкг мізопростола ректально;
- відновлення величини крововтрати за показаннями;
- антибактеріальна терапія за показаннями.

Передлежання плаценти

Шифр МКХ-10-044

044 Передлежання плаценти

044.0 Передлежання плаценти, уточнене як без кровотечі

044.1 Передлежання плаценти з кровотечею

Передлежання плаценти — ускладнення вагітності, при якому плацента розташовується у нижньому сегменті матки нижче передлеглої частини плода, перекриваючи повністю або частково внутрішнє вічко шийки матки. При фізіологічній вагітності нижній край плаценти не досягає 7 см до внутрішнього вічка. Передлежання плаценти відмічається у 0,2-0,8% загальної кількості пологів (рис. 2).

Класифікація

1. Повне передлежання — плацента повністю перекриває внутрішнє вічко.

2. Неповне передлежання — плацента частково перекриває внутрішнє вічко:

- бокове передлежання — внутрішнє вічко перекрите на 2/3 його площі;
- крайове передлежання — до внутрішнього вічка підходить край плаценти.

3. Низьке прикріплення плаценти — розташування плаценти у нижньому сегменті нижче 7 см від внутрішнього вічка без його перекриття.

У зв'язку з міграцією плаценти або її розростанням вид передлежання може змінюватися зі збільшенням терміну вагітності.

Клініко-діагностичні критерії

До групи ризику виникнення передлежання плаценти належать жінки, які перенесли:

- ендометрити з наступними рубцевими дистрофічними змінами ендометрію;
- аборти, ускладнені запальними процесами;
- доброякісні пухлини матки, зокрема субмукозні міоматозні вузли;
- дію на ендометрій хімічних препаратів;
- з гіпопластичною маткою в анамнезі.

Клінічні симптоми

Патогномонічний симптом — обов'язкова кровотеча, яка може періодично повторюватись упродовж терміну вагітності з 12 до 40 тижнів, виникає спонтанно або після фізичного навантаження, набуває загрозливого характеру:

- з початком скорочень матки у будь-якому терміні вагітності;
- не супроводжується болем;
- не супроводжується підвищенням тонусом матки.

Тяжкість стану зумовлюється об'ємом крововтрати:

- при повному передлежанні — масивна;
- при неповному — може варіювати від невеликої до масивної.

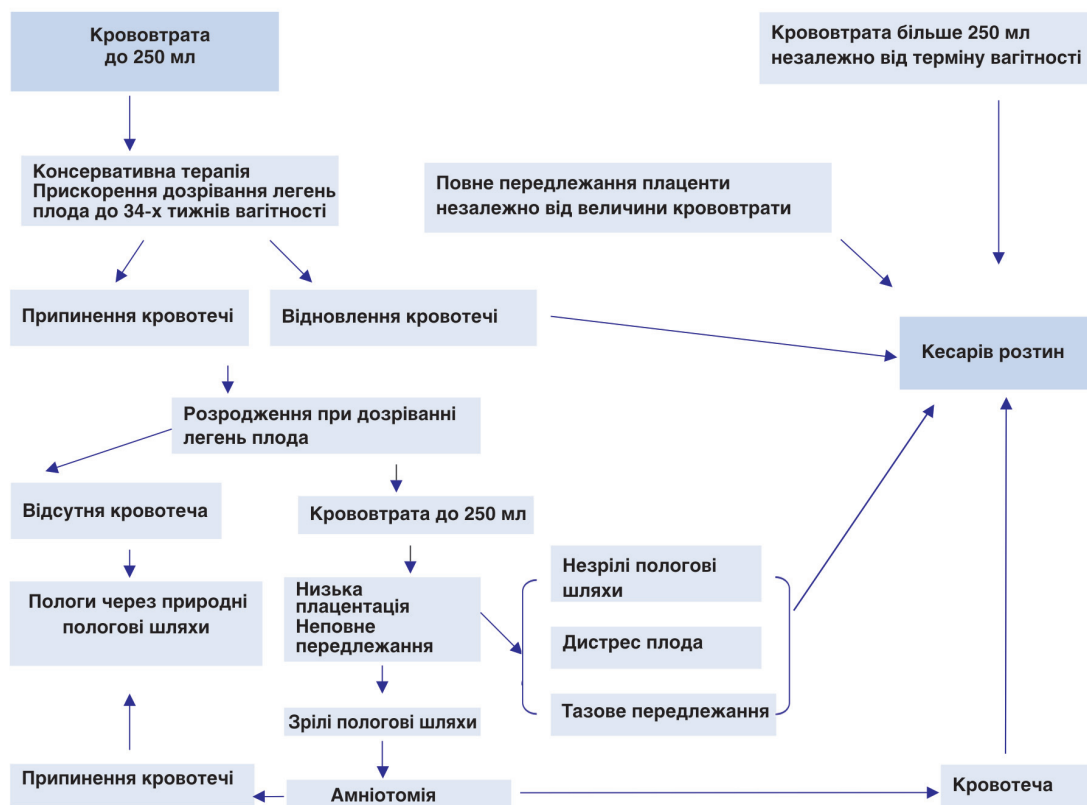


Рис. 2. Алгоритм ведення вагітних з передлежанням плаценти



Анемізація як результат кровотеч, що повторюються. При цій патології найбільш низький вміст гемоглобіну та еритроцитів у порівнянні з іншими ускладненнями вагітності, що супроводжуються кровотечами.

Частим є неправильне положення плода: косе, поперечне, тазове передлежання, неправильне вставлення голівки. Можливі передчасні пологи.

Діагностика

1. Анамнез.
2. Клінічні прояви — поява кровотечі, що повторюється та не супроводжується болем і підвищеним тонусом матки.
3. Акушерське дослідження:
 - а) зовнішнє обстеження:
 - високе стояння передлеглої частини;
 - косе або поперечне положення плода;
 - тонус матки не підвищений.
 - б) внутрішнє обстеження (проводять тільки в умовах розгорнутої операційної):
 - тістуватість тканин склепіння, пастозність, пульсація судин;
 - неможливість через склепіння пропальпувати передлеглу частину.

У разі кровотечі уточнення характеру передлежання не має сенсу, оскільки акушерська тактика визначається об'ємом крововтрати та станом вагітної.

Ультразвукове дослідження (УЗД) має велике значення для з'ясування локалізації плаценти та встановлення правильного діагнозу.

Передлежання плаценти з кровотечею є показанням до термінової госпіталізації у стаціонар.

Алгоритм обстеження при надходженні вагітної з кровотечею до стаціонару:

- уточнення анамнезу;
- оцінка загального стану, об'єму крововтрати;
- загальноклінічне обстеження (група крові, резус-фактор, загальний аналіз крові, коагулограма);
- зовнішнє акушерське обстеження;
- обстеження шийки матки та піхви при розгорнутій операційній за допомогою піхвових дзеркал для виключення таких причин кровотечі, як поліп шийки матки, рак шийки, розрив варикозного вузла, оцінки виділень;
- додаткові методи обстеження (УЗД) за показаннями за умови відсутності необхідності у терміновому розродженні.

Лікування

Тактика лікування залежить від об'єму крововтрати, стану пацієнтки та плода, характеру передлежання, терміну вагітності, зрілості легень плода.

Принципи ведення пацієнток з передлежанням плаценти:

1. У разі невеликої крововтрати (до 250 мл), відсутності симптомів геморагічного шоку, дистресу плода, відсутності пологової діяльності, незрілості легень плода при вагітності до 37 тижнів — вічкувальна тактика.
2. При припиненні кровотечі — УЗД, підготовка легень плода. Мета очікувальної тактики — пролонгування вагітності до терміну життєздатності плода.
3. У разі прогресуючої кровотечі, що стає неконтрольованою (більше 250 мл) і супроводжується симптомами геморагічного шоку, дистресом плода, незалежно від терміну вагітності, стану плода (живий, дистрес, мертвий) — термінове розродження.

Клінічні варіанти

1. *Крововтрата (до 250 мл)*, відсутні симптоми геморагічного шоку, дистресу плода, термін вагітності до 37 тижнів:

- госпіталізація;

- токолітична терапія за показаннями;
- прискорення дозрівання легень плода до 34-х тижнів вагітності (дексаметазон 6 мг через 12 годин протягом 2-х діб);
- моніторне спостереження за станом вагітної та плода.

При прогресуванні кровотечі (більше 250 мл) — розродження шляхом кесаревого розтину.

2. *Крововтрата значна (більше 250 мл) при недоношеній вагітності* — незалежно від ступеня передлежання — терміновий кесарів розтин.

3. *Крововтрата (до 250 мл) при доношеній вагітності.*

За умови розгорнутої операційної уточнюється ступінь передлежання:

- у разі часткового передлежання плаценти, можливості досягнення амніотичних оболонок та головного передлежання плода, активних скорочень матки проводять амніотомію. При припиненні кровотечі пологи ведуться через природні пологові шляхи. Після народження плода — в/м введення 10 ОД окситоцину, ретельне спостереження за скороченням матки та характером виділень із піхви. При відновленні кровотечі — кесарів розтин;
- при повному або неповному передлежанні плаценти, неправильному положенні плода (тазове, косе або поперечне) виконують кесарів розтин;
- при неповному передлежанні, мертвому плоді можлива амніотомія, при припиненні кровотечі — розродження через природні пологові шляхи.

4. *Крововтрата (більше 250 мл) при доношеній вагітності* незалежно від ступеня передлежання — терміновий кесарів розтин.

5. *Повне передлежання*, діагностоване за допомогою УЗД, без кровотечі — госпіталізація до строку розродження, кесарів розтин у терміні 37-38 тижнів.

У ранньому післяпологовому періоді — ретельне спостереження за станом породіллі. При відновленні кровотечі після операції кесаревого розтину та досягненні величини крововтрати більше 1% від маси тіла — термінова релапаротомія, екстирпація матки без придаків; за необхідності — перев'язка внутрішніх клубових артерій спеціалістом, який володіє цією операцією.

Відновлення величини крововтрати, лікування геморагічного шоку і ДВЗ-синдрому проводять за показаннями.

Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти

Шифр МКХ-10

O45 Передчасне відшарування (відторгнення плаценти)

O45.0 Передчасне відшарування плаценти з порушенням згортання крові

Відокремлення плаценти з сильною кровотечею, пов'язаною з:

- афібриногенемією;
- дисемінованим внутрішньосудинним згортанням;
- гіперфібринолізмом;
- гіпофібриногенемією.

O45.8 Інше передчасне відшарування плаценти

O45.9 Передчасне відшарування плаценти неуточнене

Відокремлення плаценти БДВ

Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти — це відшарування плаценти, розташованої поза нижнім сегментом матки під час вагітності або у I-II періодах пологів.

Класифікація

1. Повне відшарування (відшарування всієї плаценти).



2. Часткове відшарування:

- крайове;
- центральне.

Клініко-діагностичні критерії передчасного відшарування нормально розташованої плаценти

Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (рис. 3) може бути у вагітних у разі наступної патології:

- гестози;
- захворювання нирок;
- ізоімунний конфлікт між матір'ю та плодом;
- перерозтягнення матки (багатоводдя, багатоплідність, великий плід);
- захворювання судинної системи;
- цукровий діабет;
- захворювання сполучної тканини;
- запальні процеси матки, плаценти;
- аномалії розвитку або пухлини матки (підслизові, інтрамуральні міоми).

Безпосередньою причиною може бути:

- фізична травма;
- психічна травма;
- раптове зменшення об'єму навколоплодових вод;
- абсолютно чи відносно коротка пуповина;
- патологія скоротливої діяльності матки.

Клінічні симптоми

1. Больовий синдром: гострий біль у проекції локалізації плаценти, що потім поширюється на всю матку, поперек, спину і стає дифузним. Біль найбільш виражений при центральному відшаруванні і може бути невираженим при крайовому відшаруванні. При відшаруванні плаценти, що розташована на задній стінці, біль може імітувати ниркову коліку.

2. Гіпертонус матки аж до тетанії, який не знімається спазмолітиками, токолітиками.

3. Кровотеча із піхви може варіювати залежно від ступеня тяжкості та характеру відшарування (крайове або центральне) від незначної до масивної. Якщо формується ретроплацентарна гематома, зовнішня кровотеча може бути відсутня.

Діагностика

1. Оцінка стану вагітної, який буде залежати від величини відшарування, об'єму крововтрати, появи симптомів геморагічного шоку або ДВЗ-синдрому.

2. Зовнішнє акушерське обстеження:

- гіпертонус матки;
- матка збільшена у розмірах, може бути деформована з локальним випинанням, якщо плацента розташована по передній стінці;
- болючість при пальпації;
- утруднення або неможливість пальпації та аускультативні серцебиття плода;
- поява симптомів дистресу плода або його загибель.

3. Внутрішнє акушерське дослідження:

- напруженість плодного міхура;
- при вилитті навколоплодових вод – можливе їх забарвлення кров'ю;
- кровотеча різної інтенсивності із матки.

4. УЗД (ехонегативне вогнище між маткою та плацентою), але цей метод не може бути абсолютним діагностичним критерієм, так як гіпоехогенна зона може візуалізуватись у пацієток і без відшарування.

У разі відсутності зовнішньої кровотечі діагноз передчасного відшарування плаценти базується на підвищеному тонусі матки, локальній болючості, погіршенні стану плода. Кров із ретроплацентарної гематоми просочує стінку матки і формує матку Кувелера (матково-плацентарна апоплексія), яка втрачає здатність скорочуватись, що веде до розвитку кровотеч з масивною крововтратою за рахунок коагулопатії та гіпотонії.

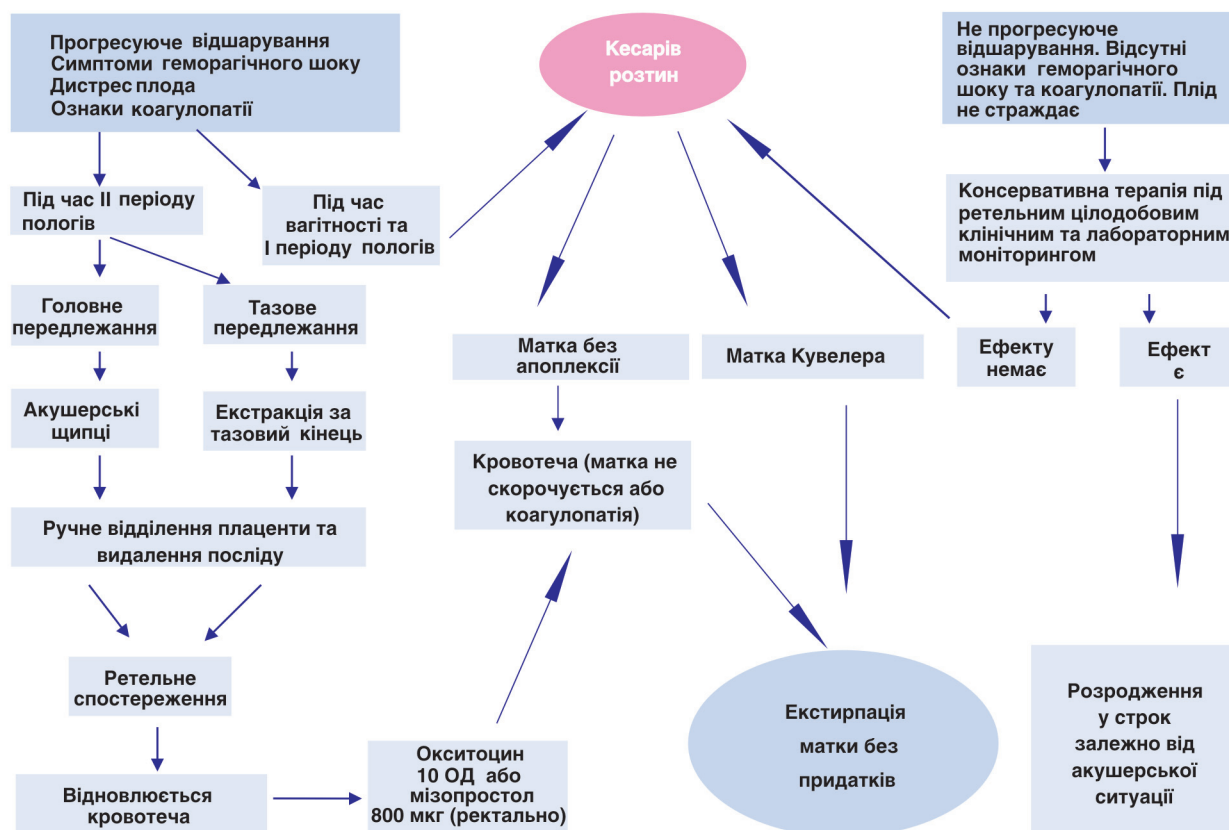


Рис. 3. Алгоритм ведення вагітних з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти



Лікування

Необґрунтоване запізніле розродження призводить до загибелі плода, розвитку матки Кувелера, масивної крововтрати, геморагічного шоку та ДВЗ-синдрому, втрати репродуктивної функції жінки.

1. У разі прогресуючого передчасного відшарування плаценти під час вагітності, або у першому періоді пологів, при появі симптомів геморагічного шоку, ДВЗ-синдрому, ознак дистресу плода, незалежно від терміну вагітності – термінове розродження шляхом кесаревого розтину. При наявності ознак матки Кувелера – екстирпація матки без придатків.

2. Відновлення величини крововтрати, лікування геморагічного шоку та ДВЗ-синдрому.

3. У разі непрогресуючого відшарування плаценти можливе динамічне спостереження при недоношеній вагітності до 34-х тижнів (проведення терапії для дозрівання легень плода) у закладах, де є цілодобове чергування кваліфікованих акушерів-гінекологів, анестезіологів, неонатологів. Проводять моніторне спостереження за станом вагітної та плода, КТГ, УЗД в динаміці.

Особливості кесаревого розтину:

- передуюча операції амніотомія (якщо є умови);
- обов'язкова ревізія стінок матки (особливо зовнішня поверхня) з метою виключення матково-плацентарної апоплексії;
- у разі діагностування матки Кувелера – екстирпація матки без придатків;
- при невеликій площі апоплексії – 2-3 вогнища діаметром 1-2 см, або одне – до 3 см, здатності матки до скорочення, відсутності кровотечі та ознак ДВЗ-синдрому, при необхідності зберегти дітородну функцію (перші пологи, мертвий плід), *на консилиумі вирішують питання про збереження матки*. Хірурги деякий час (10-20 хв) спостерігають за станом матки при відкритій черевній порожнині і за відсутності кровотечі дренують черевну порожнину для контролю гемостазу. Така тактика, у виняткових випадках, допускається лише у закладах, в яких наявне цілодобове чергування лікарів – акушера-гінеколога, анестезіолога;
- у ранньому післяопераційному періоді – ретельне спостереження за станом породіллі.

Тактика при відшаруванні плаценти наприкінці I або у II періодах:

- негайна амніотомія, якщо навколоплодовий міхур цілий;
- при головному передлежанні плода – накладання акушерських щипців;
- при тазовому передлежанні – екстракція плода за тазовий кінець;
- при поперечному положенні другого з двійні плода виконується акушерський поворот з екстракцією плода за ніжку. У деяких випадках більш надійним є кесарів розтин;
- ручне відділення плаценти та видалення посліду;
- скорочуючі засоби – в/в 10 ОД окситоцину, при відсутності ефекту – 800 мкг мізопроустолу (ректально);
- ретельне динамічне спостереження у післяпологовому періоді;
- відновлення величини крововтрати, лікування геморагічного шоку та ДВЗ-синдрому.

Емболія амніотичною рідиною

Шифр за МКХ-10

O88.1 Емболія амніотичною рідиною

Емболія амніотичною рідиною – критичний стан, який виникає у разі проникнення елементів навколоплодових вод у кровоток матері та супроводжується розвитком гострої серцево-легеневої недостатності або зупинки кровообігу (рис. 4).

Таке ускладнення можливе при підвищенні тиску в амніоні вище, ніж у кровоносних судинах матки або зяній венозних судин матки.

I. Причини, які підвищують внутрішньоматковий тиск:

- надмірна пологова діяльність;
- швидкі пологи;
- застосування великих доз окситоцину;
- багатоводдя;
- великий плід;
- багатоплідна вагітність;
- тазове передлежання;
- дисточія шийки матки;
- переношена вагітність;
- запізнілий розрив плодового міхура;

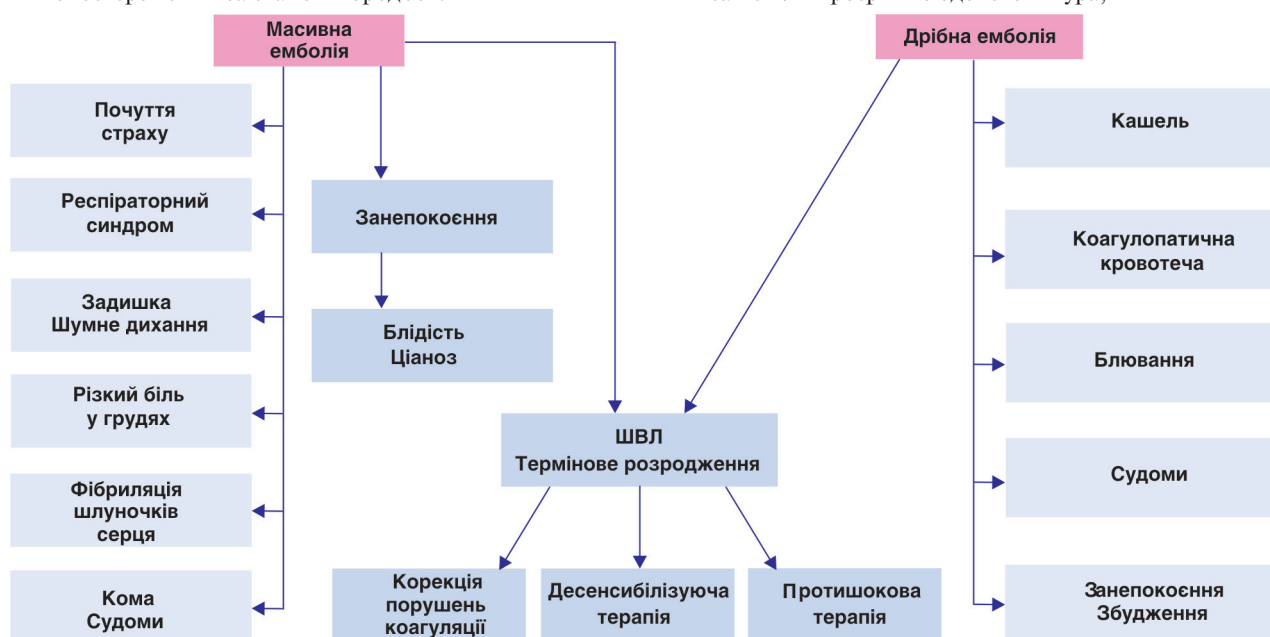


Рис. 4. Емболія амніотичною рідиною



- грубі маніпуляції під час розродження (прийом Крістеллера та ін.)

II. Причини, які викликають зияння маткових судин:

- гіповолемія будь-якого походження;
- передчасне відшарування плаценти;
- передлежання плаценти;
- ручне відділення та видалення посліду з порожнини матки;
- кесарів розтин;
- гіпотонія матки.

Клінічна картина залежить від об'єму та складу вод, що потрапили до кровоносних судин матері.

Діагностика емболії амніотичною рідиною базується на оцінці клінічної симптоматики, лабораторному обстеженні та додаткових методах дослідження.

Клінічні ознаки:

- почуття страху;
- занепокоєння, збудження;
- озноб та гіпертермія;
- кашель;
- раптова блідість або ціаноз;
- різкий біль у грудях;
- задишка, шумне дихання;
- зниження АТ;
- тахікардія;
- коагулопатична кровотеча із пологових шляхів або інших травмованих місць;
- кома;
- судоми;
- смерть внаслідок фібриляції шлуночків упродовж декількох хвилин.

Лабораторні ознаки — ознаки гіпокоагуляції та прискорення ШОЕ.

Додаткові методи дослідження:

- ЕКГ — синусова тахікардія, гіпоксія міокарда, гостре легеневе серце (S_1Q_{III} , P-pulmonale);
- рентгенологічні зміни виявляються одразу або через кілька годин після емболії та характеризуються картиною інтерстиціального зливного пневмоніту (симптом «бабочки» з ущільненням по всій прикореневій зоні та просвітленням малюнка легеневої тканини по периферії).

Диференційну діагностику проводять з наступною патологією:

- інфаркт міокарда: біль, що ірадіює у ліву руку, порушення ритму серця, зміни при ЕКГ, що не завжди фіксуються при свіжому інфаркті;
- тромбоемболія легеневої артерії: раптовість, різкий ціаноз обличчя, задишка, головний біль, біль за грудиною. Нерідко виникає при скомпрометованих венах (варикоз, тромбофлебіт, флебіт) правограма на ЕКГ;
- повітряна емболія (при грубому порушенні техніки в/в інфузій);
- синдром Мендельсона (бронхоспазм у відповідь на потрапляння кислого вмісту шлунку у верхні дихальні шляхи) — кислотно-аспіраційний гіперергічний пневмоніт. Виявляється, як правило, при вводитому наркозі при неспорожненому шлунку, коли блювотні маси потрапляють у дихальні шляхи: аноксія протягом 5 хвилин — загибель кори головного мозку.

Невідкладна допомога при емболії амніотичною рідиною проводиться бригадою лікарів у складі акушера-гінеколога та лікаря-анестезіолога. Необхідні консультації кардіолога, невропатолога, судинного хірурга.

Лікувальна тактика

1. Під час вагітності або пологів — термінове розродження.
2. Лікування кардіопульмонального шоку або проведення серцево-легеневої реанімації.
3. Корекція коагулопатії.
4. Своєчасне і в повному обсязі хірургічне втручання при кровотечі.

5. Профілактика та лікування поліорганної недостатності. Першочергові заходи:

1. При зупинці кровообігу — проведення серцево-легеневої реанімації.

2. При наростанні ознак дихальної недостатності — інтубація трахеї та ШВЛ 100% киснем з позитивним тиском у кінці видиху + 5 см вод. ст.

3. Пункція та катетеризація підключичної або внутрішньої яремної вени з обов'язковим контролем центрального венозного тиску (ЦВТ). Набрати 5 мл крові для дослідження коагулограми та наявності елементів навколоплодових вод.

4. Катетеризація сечового міхура постійним катетером.

Моніторинг життєво важливих функцій повинен включати:

- вимірювання АТ кожні 15 хв;
- ЦВТ;
- частоти серцевих скорочень (ЧСС);
- частоти дихання (ЧД);
- пульсоксиметрія;
- ЕКГ;
- погодинний діурез та загальний аналіз сечі;
- термометрія;
- рентгенографія органів грудної порожнини;
- загальний аналіз крові, Нт; тромбоцитограма;
- коагулограма;
- кислотно-основний стан та гази крові;
- біохімічне дослідження крові та вміст електролітів.

Подальша лікувальна тактика

1. Якщо ЦВТ < 8 см вод. ст. — корекція гіповолемії шляхом введення колоїдів та кристалоїдів у співвідношенні 2:1 зі швидкістю 5-20 мл/хв у залежності від рівня АТ. У випадку виникнення кровотечі у склад інфузійної терапії включають свіжозаморожену плазму. Протипоказано застосовувати 5% альбумін.

2. При ЦВТ > 8 см вод. ст. проводять інотропну підтримку: дофамін (5-10 мкг/кг/хв) або добутамін (5-25 мкг/кг/хв). Починають інотропну терапію з мінімальних доз, а при відсутності ефекту — поступово їх збільшують. Бажано застосовувати поєднане введення дофаміну (2-5 мкг/кг/хв) та добутаміну (10 мкг/кг/хв).

3. Одночасно з симпатоміметичною терапією застосовують глюкокортикоїди: преднізолон до 300-400 мг або гідрокортизон 1000-1500 мг.

4. Боротьба з коагулопатією.

5. Запобігання розвитку інфекційних ускладнень.

Критерії ефективності інтенсивної терапії:

- підвищення серцевого викиду;
- ліквідація артеріальної гіпотензії;
- усунення ознак периферичної вазоконстрикції;
- нормалізація діурезу > 30 мл/год;
- нормалізація показників гемостазу;
- зменшення ознак дихальної недостатності.

Критерії припинення ШВЛ:

- стабілізація клінічного стану хворої;
- ЧД менше 30 за хвилину;
- інспіраторне зусилля менше 15 см вод. ст.;
- PaO_2/FiO_2 > 80 мм рт. ст./0,4 при ПТКВ 7 см вод. ст.;
- можливість пацієнтки самостійно подвоїти об'єм видихуваного повітря за хвилину.



Предлежание и аномальное прикрепление плаценты: современные подходы к диагностике и ведению беременности

Н.И. Сопко, А.П. Тумасов, С.В. Дудка, О.Е. Чечельницкий, С.Н. Дикусарова, клиника «Исида»

Введение

Изучение плаценты имеет многовековую историю, за это время пройден путь от макроскопического описания до современных молекулярно-биохимических исследований. Однако, несмотря на достижения в ранней диагностике и лечении нарушений взаимосвязи функциональной системы мать-плацента-плод, в практическом акушерстве остаются проблемы, связанные с развитием плаценты, актуальность которых не утрачивается из-за большого количества осложнений беременности и родов. Частота встречаемости предлежания плаценты составляет 0,2-0,9%, однако продолжает оставаться одним из наиболее серьезных факторов развития акушерских кровотечений и перинатальных потерь. Ситуация усугубляется тем, что предлежание сочетается с разнообразными вариациями аномального (глубокого) прикрепления плаценты к стенке матки (placenta adhaerens, accreta, increta, percreta). В этом случае особое значение приобретает своевременная диагностика данной патологии, позволяющая оптимально подготовиться к родоразрешению.

Целью нашей работы было изучение сочетания предлежания и аномального прикрепления плаценты у женщин с отягощенным анамнезом. На примере двух клинических случаев проанализированы возможности современных методов диагностики и ведения беременности и родов.

Материал и методы исследования

Ультразвуковое исследование (УЗИ) пациенткам в динамике беременности проводилось с помощью аппарата «Антарес» фирмы «Сименс» (Германия) с использованием цветного доплеровского картирования. Кесарево сечение в обоих случаях выполнялось под эпидуральной анестезией с применением аутодонорства.

Описание случаев

Случай 1. Пациентка К., 35 лет, после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) обратилась в отделение амбулаторной помощи для УЗИ в 32 недели беременности. При УЗИ установлено центральное предлежание плаценты. На основании использования цветного доплеровского картирования заподозрено плотное прикрепление плаценты (placenta adhaerens). В дальнейшем беременность протекала без особенностей. Пациентка поступила на профкойку в акушерское отделение клиники с диагнозом: беременность II, 35 недель; центральное предлежание плаценты, подозрение на аномальное

прикрепление; неустойчивое положение плода ЭКО; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие, клиновидная резекция яичников); ожирение I степени; миокардиодистрофия, сердечная недостаточность (СН) 0.

У беременной установлена группа крови В (III) Rh-отрицательная принадлежность, что осложняло ситуацию с учетом предстоящих родов и возможного кровотечения. При сроке беременности 38-39 недель в плановом порядке проведено родоразрешение путем корпорального кесарева сечения. Извлечена живая доношенная девочка массой тела 3480 г, ростом 51 см, с оценкой по шкале Апгар 8-8 баллов. При осмотре матки и придатков обнаружено центральное предлежание плаценты, придатки матки — без особенностей. Плацента осторожно отделена и выделена с некоторыми затруднениями ввиду наличия интимного прикрепления (placenta adhaerens). Полость матки протерта марлевой салфеткой, при осмотре выявлено наличие кровоточащих участков в области нижнего сегмента и шейки матки. С целью сохранения матки решено попытаться выполнить гемостаз. Кровоточащие участки прошиты и лигированы викрилом. Кровотечение уменьшилось, однако полный гемостаз не достигнут. Решено произвести перевязку маточных сосудов. Маточные сосуды прошиты и лигированы на уровне внутреннего зева шейки матки. Кровотечение прекратилось. Далее целостность матки восстановлена двухрядным (викриловым) швом. После того, как хирурги убедились в наличии гемостаза, брюшная стенка ушита, оставлен дренаж в брюшной полости. Общая кровопотеря составила 800 мл. Послеоперационный период протекал гладко. Пациентка выписана домой на 8-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Случай 2. Пациентка Б., 32 года, наблюдалась в отделении амбулаторной помощи с 8-й недели беременности. В анамнезе — четверо родов путем операции кесарева сечения. Трое детей погибли на 2-е сутки после рождения, причина смерти не установлена. Для исключения хромосомной патологии у плода (в связи с отягощенным анамнезом) в сроке 16 недель произведены трансабдоминальный амниоцентез, биопсия плаценты. Кариотип плода — 46, XY. Трижды во время беременности пациентка лечилась по поводу антифосфолипидного синдрома. При УЗИ на 26-й неделе выявлено многоводие. Плацента располагалась по передней стенке матки, в области нижнего сегмента и рубца, частично перекрывая внутренний зев. В 32 недели при УЗИ с доплерографией обнаружены центральное предлежание плаценты, признаки



плацентарной недостаточности. Передняя стенка матки была значительно деформирована, мышечный слой в некоторых местах четко не визуализировался, что позволило предположить аномальное прикрепление плаценты. Женщина после лечения в отделении патологии беременных переведена в акушерское отделение для планового кесарева сечения с диагнозом: беременность 37-38 недель; поперечное положение плода; центральное предлежание плаценты; плацентарная недостаточность; четыре рубца на матке.

При вскрытии брюшной полости, на фоне выраженного спаечного процесса, обнаружено отсутствие мышечного слоя значительной части передней стенки матки, предлежание в рану плаценты и плодного пузыря, спаенных с апоневрозом. Через плаценту за ножки извлечен живой доношенный мальчик с оценкой по Апгар 8-8 баллов, весом 3100 г, ростом 50 см. Плацента осторожно отделена, при отделении обнаружено ее плотное прикрепление в области внутреннего зева. Определена повышенная кровоточивость плацентарной площадки в месте плотного прикрепления. Учитывая желание женщины сохранить матку, произведена перевязка внутренних подвздошных артерий. Однако кровотечение не прекратилось, и была произведена экстирпация матки.

Хотелось бы отметить анестезиологическое обеспечение и особенности предоперационной подготовки. В обоих случаях решено провести аутодонорство и восполнить интраоперационную кровопотерю аутологичной кровью. Одной из причин для принятия такого решения была невозможность подготовки нескольких доз свежемороженой нативной плазмы из-за трудностей, связанных с введением карантина. Кроме того, редкая группа крови беременной женщины в первом случае не позволяла иметь в запасе большое количество эритроцитарной массы. Пациенткам объяснены преимущества данного метода, получено их письменное согласие.

За два сеанса заготовлено 600 мл цельной крови для первой пациентки (в первый сеанс — забор 300 мл крови и восполнение 1000 мл 0,9% раствора хлористого натрия (NaCl); исходный гемоглобин — 110 г/л, после первого сеанса — 108 г/л. Во время второго сеанса, через двое суток, заготовлено 600 мл, восполнено — 300 мл аутологичной крови и 1000 мл 0,9% раствора NaCl; гемоглобин снизился до 102 г/л). Забор производился под тщательным мониторным наблюдением (артериальное давление, пульс, электрокардиография, пульсоксиметрия), последний сеанс был проведен за двое суток до операции.

По желанию беременных в обоих случаях операция начата под эпидуральной анестезией (перед операцией было оговорено, что при расширении объема оперативного вмешательства или начавшемся кровотечении будет произведена интубация трахеи и проведен эндотрахеальный наркоз с тотальной в/в анестезией).

После извлечения ребенка первая пациентка находилась в сознании, ребенок сразу приложен к груди и через 20 минут транспортирован в отделение неонатологии. После этого пациентке начато в/в введение гипнотика (диприван 50 мг/кг/час). Стабильность гемодинамики, отсутствие гипоксии и респираторных расстройств, адекватная скорость восполнения кровопотери определили продолжение анестезии на спонтанном дыхании. В начале ушивания брюшной полости в/в введение гипнотика прекращено, к окончанию операции сознание женщины

восстановлено полностью. За период оперативного вмешательства (включая инфузию перед выполнением эпидуральной анестезии) в/в введено: кристаллоидов 1500 мл, гидроксилэтилкрахмала 500 мл, аутологичной крови (после остановки кровотечения) — 600 мл). В послеоперационном периоде гемоглобин умеренно снижался до 94 г/л, послеоперационный период протекал без особенностей и осложнений. При переводе на 2-е сутки из палаты интенсивной терапии в послеродовое отделение пациентка оценила свое состояние во время операции как комфортное, а обезболивание путем пролонгированной эпидуральной анестезии в послеоперационном периоде — адекватным.

Во втором случае забор аутологичной крови был затруднен временем, отведенным на подготовку к оперативному вмешательству. По настоятельной просьбе пациентки операция перенесена на сутки раньше назначенного срока, что не позволяло полноценно за два сеанса провести забор крови. Принято решение провести за трое суток до операции сеанс аутодонорства в несколько большем объеме. Произведен забор 420 мл аутокрови с восполнением 500 мл рефортана и 1000 мл 0,9% раствора NaCl. Уровень гемоглобина — 98 г/л.

Операция начата под эпидуральной анестезией, после извлечения ребенок приложен к груди. Через 15 минут, в связи с начавшимся кровотечением, пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), в дальнейшем операция проводилась под эндотрахеальным наркозом. Кровопотеря во время операции составила 1300 мл, восполнение: 500 мл рефортана, 500 мл гелофузина, 2500 мл 0,9% раствора NaCl, 230 мл антигемофильной плазмы, 420 мл аутологичной крови. В раннем послеоперационном периоде в течение трех часов продолжалась ИВЛ в условиях операционной. Учитывая отсутствие признаков продолжающегося кровотечения, стабилизацию показателей коагулограммы, уровень гемоглобина (82 г/л), стабильную гемодинамику, пациентка переведена на спонтанное дыхание и транспортирована в палату интенсивной терапии. Послеоперационный период протекал без особенностей на фоне анемии I-II степени.

Обсуждение результатов

Предлежание плаценты наиболее часто возникает у повторнбеременных и повторнородящих. Раньше основными факторами для возникновения этой патологии считались воспалительные процессы после аборт, родов. Современные исследования свидетельствуют о том, что первопричиной предлежания и аномального прикрепления плаценты являются blastopatii, возникающие на фоне особенностей строения маточной стенки (в основном дистрофических изменений) после перенесенных внутриматочных вмешательств, операций, особенно кесарева сечения.

Патология blastogeneza, кроме нарушения gametogeneza, включает в себя все патологические процессы в blastociste, в том числе возникающие при ее имплантации в эндометрий в течение первых 12-15 суток после оплодотворения. Хотя blastopatii относятся сегодня к наименее изученным разделам антенатальной патологии, известно, что некоторые патологические процессы, происходящие в них, имеют отсроченное действие, которое не представляет серьезной угрозы для развития эмбриона и плода, однако грозит осложнениями в раннем послеродовом периоде. Речь идет о нарушении глубины имплантации blastociste.



Глубокая имплантация бластоцисты приводит, прежде всего, к формированию аномальных форм плаценты, таких как двудольная, окончатая, поясная, окруженная ободком, валиком (рис. 1).

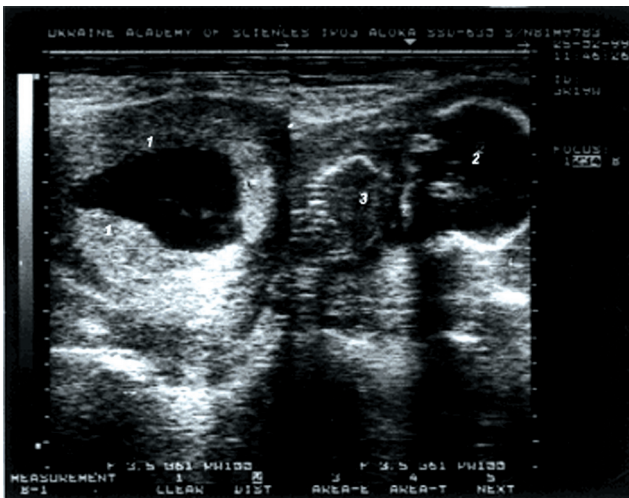


Рис. 1. Аномальная форма плаценты и ассиметричная гипотрофия плода II степени при беременности 19 недель: 1 – поясная плацента; 2 – головка плода; 3 – уменьшенный животик плода

Более серьезной формой глубокой имплантации является аномальное прикрепление плаценты. Вследствие особенностей строения мышечной и слизистой оболочек нижнего сегмента матки ворсин плаценты проникают глубже, чем при ее локализации в теле матки. В связи с этим часто возникает плотное прикрепление (placenta adhaerens), иногда истинное приращение плаценты. В результате нижний сегмент матки превращается в своеобразную кавернозную ткань, которая плохо сокращается и легко травмируется; процесс отслойки плаценты в родах нарушается, что приводит к маточному кровотечению и возникновению геморрагического шока.

Процессы формирования и имплантации плаценты находятся в прямой зависимости от уровня метаболизма в эндометрии и активности ряда ферментов.

Pl. accreta/incrета/percreta различаются между собой только степенью внедрения ворсин плаценты в миометрий. Эта классификация – условна, практически все три степени внедрения могут быть представлены у одной беременной, поэтому чаще употребляется термин incrета (рис. 2).

Лучшим методом диагностики аномалий предлежания и прикрепления плаценты считается УЗИ, которое помогает не только своевременно выявить данную патологию, но и предположить ее развитие в ранние сроки беременности.

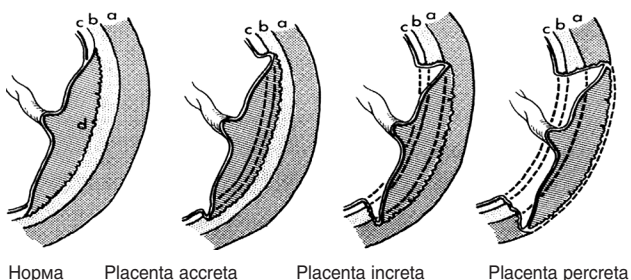


Рис. 2. Аномальное прикрепление плаценты: а – миометрий; б – базальный слой децидуальной оболочки; в – спонгиозный слой децидуальной оболочки; д – плацента

В конце первого триместра беременности плацента в 25-42% случаев полностью или частично перекрывает внутренний зев. В динамике беременности частота предлежания плаценты значительно уменьшается со сроком гестации. Это связано с миграцией плаценты, вызванной тем фактом, что свободная стенка матки растет быстрее, чем занятые плацентой участки [3].

В современных исследованиях установлено, что миграция плаценты частично зависит от трофотропизма, при котором плацентарная ткань атрофируется на менее оптимальной стороне имплантации и гипертрофируется на более оптимальной. К примеру, в 20 недель беременности плацента покрывает 1/4 поверхности миометрия, в конце беременности – 1/8.

По данным R.H. Becker et al. (2001), у обследованных с помощью эхографии более 8 тыс. беременных выявлено, что частота низко расположенной и предлежащей плаценты снизилась с 1,78% в 20 недель до 0,8% в 23 недели гестации [2].

Многие авторы предпринимали попытки прогнозирования предлежания плаценты в родах на основании данных УЗИ. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что, если в 23-25 недель гестации плацента перекрывает внутренний зев на 25 мм и более, возможность ее предлежания (полного или частичного) перед родами приближается к 60% [5].

Что говорит по этому поводу доказательная медицина? В методах, эффективность которых доказана, но не подтверждена в рандомизированных исследованиях, есть только один пункт, регламентирующий важность эхографии: повторное УЗИ на 32-й неделе беременности при низком расположении плаценты. Очевидно, до этого срока можно говорить лишь о вероятности того или иного исхода беременности.

Кроме того, что аномальное прикрепление плаценты часто связано с ее неправильным контуром и предлежанием, существуют исследования, показывающие взаимосвязь глубокого прикрепления плаценты с аномалиями развития матки. Так, placenta accreta в рудиментарном роге матки впервые описана Р.К. Heinonen в 1983 году [4]. M. Basbug et al. (1997) проанализировал 51 случай течения беременностей в рудиментарном роге матки, в 7 (13,7%) случаях отмечено наличие placenta accreta, т.е. беременность в рудиментарном роге значительно чаще ассоциируется с ней, чем обычная маточная беременность [1]. Сегодня все еще существуют большие проблемы в клинической диагностике этой патологии, в 40-60% случаев роды заканчиваются гистерэктомией не только по поводу кровотечения, но и из-за отсутствия своевременной диагностики.

Большую помощь в выявлении placenta accreta/incrета/percreta в динамике беременности оказывает цветное доплеровское картирование (ЦДК). Чувствительность и специфичность этого метода для диагностики placenta incrета очень высока, особенно расположенной по передней стенке матки, т.е. патологическая маточно-пузырная гиперваскуляризация, вызванная ангиогенезом плацентарной инвазии, определяется с достаточно высокой степенью достоверности.

Выделяют следующие ультразвуковые признаки аномального прикрепления плаценты.

1. Диффузный или локальный интраплацентарно-лакунарный кровоток с высокоскоростным турбулентным потоком венозного типа.



2. Патологическое сосудистое соединение плаценты с мочевым пузырем с низкорезистентным артериальным плацентарным кровотоком (рис.3).

3. Расширение периферических субплацентарных васкулярных каналов с венозным пульсационным потоком над шейкой матки.

Именно эти признаки позволили нам своевременно предположить наличие плотного прикрепления плаценты на фоне предлежания в обоих рассматриваемых выше случаях.

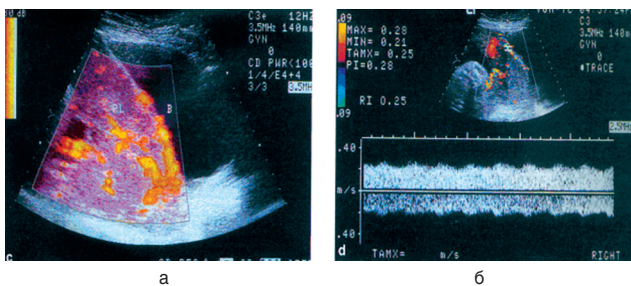


Рис. 3. Патологическое сосудистое соединение плаценты с мочевым пузырем: а – ЦДК (гиперваскуляция маточно-пузырной стенки); б – низкорезистентный артериальный плацентарный кровоток

При расположении плаценты по боковым стенкам, также как и по задней стенке, визуализировать патологию при УЗИ значительно тяжелее. В этих случаях некоторые авторы рекомендуют использовать магнитно-резонансную томографию.

Описаны случаи ложноположительных результатов, вызванных варикозным расширением вен и неоваскуляризацией после предшествующего кесарева сечения. У таких пациенток необходимо точно идентифицировать патологические сосуды, связывающие плаценту с мочевым пузырем, а также локальный лакунарный поток вокруг подозрительного плацентарно-миометрального участка.

Единственным методом родоразрешения при центральном предлежании плаценты является кесарево сечение. С позиций доказательной медицины никаких данных на основании контролируемых клинических исследований в поддержку других способов ведения беременных женщин с предлежанием плаценты не опубликовано. Однако оптимальное время для родов у таких пациенток продолжает дискутироваться, несмотря на то, что целесообразность выжидательного наблюдения до 37 недели признают практически все специалисты. Некоторые клиницисты, опасаясь кровотечения в поздние сроки беременности, рекомендуют плановое родоразрешение после 34-й недели беременности с предварительным исследованием амниотической жидкости на уровень зрелости легких у плода.

Активное ведение рожениц с предлежанием плаценты должно включать обеспечение безопасности оперативного вмешательства (квалификация врачей операционной бригады, наличие аппаратуры слежения, проведение мероприятий интенсивной терапии в ранний послеоперационный период).

Учитывая вероятность развития кровотечения, сложность прогнозирования этого осложнения в ходе операции, возникает проблема безопасного возмещения кровопотери, которое с экономическим эффектом обеспечивает такая процедура, как аутодонорство.

В настоящее время во всем мире наблюдается тенденция

к ограничению использования донорской крови в связи с опасностью инфицирования вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В, С, D, цитомегалии, вирусом Эпштейна-Барр, губчатого энцефалита крупного рогатого скота и другими; бактериями (бледная трепонема), простейшими (возбудители малярии). Кроме того, многие исследователи убедительно доказали, что переливание даже тщательно совмещенной донорской крови сопровождается иммунологическими реакциями, что может привести к депрессии иммунной системы, пирогенным и аллергическим реакциям.

Достоинствами аутодонорства, как лечебного мероприятия, когда больной выступает одновременно в роли донора и реципиента крови или ее компонентов, являются отсутствие аллоиммунизации, исключение риска передачи инфекций, существенное уменьшение риска трансфузионных реакций и потребности в аллогенных компонентах крови, стимуляция эритропоэза, благодаря чему обеспечивается большая безопасность заместительной трансфузионной терапии компонентами крови. Отсутствие банков крови в Украине (хотя консервация и забор стволовых клеток становится более популярным, что, вероятно, продвинет и проблему аутодонорства), отсутствие пропаганды аутодонорства требуют отдельного подхода к проблеме восполнения кровопотери в каждом родовспомогательном учреждении и дальнейшего развития этого метода в стране.

В описанных нами случаях женщины находились под наблюдением в отделении патологии беременности с 34-35 недели. Тщательный мониторинг состояния плода и матери позволил произвести плановое кесарево сечение после 37 недель.

Выводы

Таким образом, при наличии предлежания плаценты необходимо помнить о возможности ее плотного (глубокого) прикрепления. Наиболее информативным методом диагностики предлежания плаценты с аномальным прикреплением является УЗИ с применением ЦПК.

Ранняя диагностика и прогнозирование осложнений, связанных с предлежанием и аномальным прикреплением плаценты, адекватная подготовка и обеспечение необходимых мер для их ликвидации, способствовали в обоих описанных случаях безопасному проведению оперативного вмешательства и течению послеродового периода.

Литература

1. Basbug M., Soyuer I., Aygen E. Placenta accreta associated with rupture of a rudimentary horn pregnancy // In J Gynecol Obstet. — 1997. — V. 57. — P. 199-201.
2. Becker R.H., Vonk R., Mende B.C., Ragosch V., Entezami M. The relevance of placental location at 20-23 gestational weeks for prediction of placenta previa at delivery: evaluation of 8650 cases // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2001. — V. 17. — № 6. — P. 496-501.
3. Chou M.M., Ho E.S.K., Lee Y.H. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2000. — V. 15. — № 1. — P. 28-35.
4. Heinonen P.K. Clinical implication of the unicornuate uterus with rudimentary horn // Int J Gynecol Obstet. — 1983. — V. 21. — P. 145-150.
5. Mustafa S.A., Brizot M.L., Carvalho M.H.B. Transvaginal ultrasonography in predicting placenta previa at delivery: a longitudinal study // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2002. — V. 20. — № 4. — P. 356-359.



Антитромбоцитарная активность аспирина у женщин

В ряде клинических исследований отмечена недостаточная эффективность аспирина в первичной профилактике инфаркта миокарда (ИМ) и всех сердечно-сосудистых событий у женщин. В частности, в наиболее крупном рандомизированном испытании Women's Health Study (WHS), а также проведенном метаанализе ряда исследований было установлено, что применение аспирина у женщин не демонстрирует такого же эффекта в снижении риска развития ИМ, как у мужчин.

Американские ученые решили оценить, не являются ли указанные клинические различия следствием недостаточного антитромбоцитарного эффекта аспирина у женщин.

Методы и ход исследования

Данное исследование было запланировано как фрагмент текущего Генетического изучения ответа на аспирин (the Genetic Study of Aspirin Responsiveness [GeneSTAR]), оценивающего влияние генетических детерминант тромбоцитарной активности и их влияние на клиническую эффективность малых доз аспирина.

В исследование были включены 1 282 практически здоровых участника (571 мужчина и 711 женщин), являвшихся родными братьями и сестрами, 403 пациента с документированной коронарной болезнью сердца, развившейся в возрасте до 60 лет.

Участникам был назначен аспирин в дозе 81 мг/сут в течение двух недель с рекомендацией соблюдения обычной физической активности и диеты, за исключением употребления кофеина, шоколада, винограда и алкоголя. Оценка функции тромбоцитов была выполнена непосредственно перед назначением аспирина и через две недели терапии. Определяли число тромбоцитов, концентрацию фибриногена и фактора Виллебранда. Агрегационную способность тромбоцитов измеряли с помощью оптического агрегатометра (PAP-4 Aggregometer; Horsham) в плазме крови, обогащенной тромбоцитами, после стимуляции коллагеном (1 и 5 мкг/мл), аденозиндифосфатом (АДФ; 2 и 10 мкмоль), арахидоновой кислотой (0,5 ммоль) и адреналином (2 и 10 мкмоль). Импедансную агрегатометрию тромбоцитов цельной крови определяли с помощью двухканального агрегатометра (Chrono-Log dual-channel lumi-aggregometer; Havertown) после добавления коллагена (1 и 5 мкг/мл), АДФ (10 мкмоль) и арахидоновой кислоты (0,5 ммоль). Кроме того, один образец цельной крови был инкубирован с 20 мкмоль аспирина до стимуляции арахидоновой кислотой для определения способности клинической дозы препарата ингибировать циклооксигеназную (ЦОГ-1) активность. Время кровотечения в секундах (максимум 300 с) определяли *in vitro* после помещения цельной крови в картриджи (PFA-100, Dade-Behring), содержащие комбинацию коллагена и адреналина.

Результаты

Женщины были незначительно старше мужчин (46,1 против 44,7 лет; $p = 0,06$), чаще имели ожирение

(43 против 35%; $p = 0,003$) и были чернокожими (40 против 32%; $p = 0,002$), а также чаще страдали артериальной гипертензией (36 против 35%) и диабетом (9,4 против 7,5%). Из лабораторных показателей у женщин отмечено более высокое содержание лейкоцитов, тромбоцитов, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и фибриногена.

Исходно у женщин выявлено небольшое (но достоверное) повышение агрегационной способности тромбоцитов в 10 из 12 стимуляционных проб. В частности, остаточная (не нулевая) агрегация тромбоцитов при добавлении арахидоновой кислоты с 20 мкмоль аспирина отмечена у 2,14% женщин против 0,55% мужчин ($p = 0,02$).

После курса терапии аспирином у большинства участников обнаружено полное подавление ЦОГ-1 активности. Например, в цельной крови агрегация тромбоцитов при добавлении 0,5 ммоль арахидоновой кислоты определялась только у 3,8% женщин и у 4,38% мужчин ($p = 0,6$), а в плазме, богатой тромбоцитами, соответственно у 3,24 и у 2,65% участников ($p = 0,53$).

При оценке агрегационной способности тромбоцитов при стимуляции, непосредственно не связанной с ЦОГ-1 активностью (коллаген, адреналин, АДФ), у женщин отмечена большая остаточная активность тромбоцитов, чем у мужчин. Однако в процентном отношении в сравнении с исходным уровнем тромбоцитарная активность у женщин снизилась в той же или в большей степени в 8 из 9 выполненных тестов.

Во многофакторном анализе после приема аспирина в женской части участников исследования была выявлена достоверная связь с агрегацией тромбоцитов при стимуляции АДФ 2 мкмоль ($p = 0,02$) и 10 мкмоль ($p < 0,001$), коллагеном в дозе 5 мкг/мл ($p < 0,001$) независимо от возраста, сердечно-сосудистых факторов риска, менопаузального статуса и гормонотерапии (заместительной или контрацептивной). Женщины также имели на 34% меньшую вероятность достижения времени кровотечения (> 300 с), чем мужчины (отношение шансов 0,66; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,47-0,93).

Выводы

Низкодозовая терапия аспирином приводит, по крайней мере, к сходному подавлению тромбоцитарной активности у женщин в сравнении с мужчинами.

Хотя остаточная тромбоцитарная активность после применения аспирина у женщин остается несколько большей, чем у мужчин, полное ингибирование ЦОГ-1 достигается у подавляющего большинства участниц.

Авторы полагают, что резистентность к аспирину является маловероятной причиной недостаточной эффективности препарата в первичной профилактике ИМ у женщин.

Becker D.M., Segal Jodi., Vaidya D. et al. Sex Differences in Platelet Reactivity and Response to Low-Dose Aspirin Therapy. Journal of American Medical Association. Mar. 22, 2006; 295: 1420-142.



Гормональный континуум женского здоровья

Эволюция сердечно-сосудистого риска

В.И. Подзолков, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова



Начало эры доказательной медицины ознаменовалось разработкой четких подходов в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Большинство первых многоцентровых контролируемых исследований в кардиологии проводились в мужской популяции с учетом относительно более ранней заболеваемости и смертности этой категории населения. В последние десятилетия недооценка риска развития ССЗ у женщин сменилась бурным ростом интереса к проблемам женского здоровья. На сегодняшний день тесная взаимосвязь функционирования сердечно-сосудистой и половой систем у женщин не вызывает сомнения. Данная концепция требует междисциплинарного подхода и интеграционных усилий как кардиологов, так и гинекологов.

С недавнего времени в западной литературе часто употребляется термин «гормональный континуум женского здоровья», который большинство авторов трактуют в узком значении последовательного приема препаратов половых гормонов от менархе до постменопаузы [1, 2]. По нашему мнению, данное понятие следует рассматривать значительно шире, подразумевая под ним не только стратегию лечения, но и оценку развития факторов риска, диагностику и меры профилактики ССЗ в различные периоды жизни женщины в зависимости от ее гормонального статуса и состояния половой сферы.

Репродуктивный период

Рассмотрение гормонального континуума женского здоровья следует начать с менархе. Известно, что после наступления пубертата уровень артериального давления (АД) у мальчиков и девочек начинает различаться. У лиц женского пола 16-18 лет систолическое АД на 10-14 мм рт. ст. ниже, чем у юношей, а степень ночного снижения АД у девушек-подростков больше [3]. Для женщин репродуктивного возраста также характерен более низкий уровень систолического и диастолического АД по сравнению с мужчинами (в среднем разница составляет 6-7 и 3-5 мм рт. ст. соответственно). До наступления менопаузы артериальная гипертензия (АГ) в женской популяции выявляется гораздо реже, чем в мужской, что объясняется разнонаправленными эффектами воздействия тестостерона и эстрогена на тонус гладкой мускулатуры сосудов [4]. Существуют и иные, зависящие от пола, отличительные особенности сердечно-сосудистой системы. В мужской популяции выше распространенность гипертрофии миокарда левого желудочка [5, 6, 7]. Данное явление предположительно связано с меньшим

содержанием у мужчин циркулирующих эстрогенов по сравнению с женщинами, а также со специфичными для пола различиями в концентрации эстрогенных рецепторов в кардиомиоцитах и степени их ответа на действие данных гормонов [8]. Известно, что у мужчин процессы атерогенеза протекают гораздо активнее. Значительно менее выраженное утолщение интимы артерий после ее повреждения у женщин связано с первичным ингибирующим эффектом эстрогенов на толщину сосудистой стенки [9]. Таким образом, большинство исследователей сходятся во мнении, что отличительные характеристики действия мужских и женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему объясняют половые особенности кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Надо заметить, что эффекты эстрогенов определяются не только свойствами самих гормонов, но и различными подтипами эстрогенных рецепторов (α и β), которые экспрессируются практически во всех тканях организма и активируются двумя различными механизмами: путем прямого связывания и посттрансляционной модификации генома. На данный момент специфическая роль α - и β -рецепторов для поддержания нормальной функции сердечно-сосудистой системы и профилактики развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) неизвестна [10].

Риск ССЗ у женщин в репродуктивном возрасте относительно невысок, однако данное утверждение справедливо лишь при отсутствии серьезных нарушений функции половой системы. Гиперандрогения может быть причиной повышения АД. Например, у женщин состояния, характеризующиеся избыточным содержанием тестостерона в крови (синдром поликистозных яичников и вирилизирующая опухоль надпочечников), как правило, сопряжены с АГ [11, 12]. В исследованиях на животных терапия тестостероном вызывала рост АД у овариэктомированных самок и кастрированных самцов спонтанных гипертензивных крыс [3]. Гиперандрогения у женщин находится в тесной взаимосвязи с инсулинорезистентностью. Повышение уровня андрогенов является сильным и независимым фактором, увеличивающим риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа, ССЗ и общей смертности [13].

Особый этап у женщин репродуктивного возраста — беременность, характеризующаяся значительными гормональными и гемодинамическими изменениями. Беременные с ССЗ, выявленными ранее, требуют особенно тщательного наблюдения, так как для этой категории пациенток гестационный период сам по себе является фактором риска осложнений. К патологическим состояниям



с неблагоприятным прогнозом во время беременности относят аортальный и митральный стенозы, заболевания легочных сосудов любой этиологии, поражение аорты при синдроме Марфана, гипертрофическую кардиомиопатию, увеличение размеров и снижение сократительной способности левого желудочка. Наиболее угрожающее состояние — хроническая сердечная недостаточность (СН) III-IV функциональных классов по NYHA. Вероятными осложнениями у таких пациенток могут быть аритмии, тромбоэмболии ветвей легочной артерии и инсульт.

Необходимо отметить, что и у здоровых женщин беременность становится стресс-тестом для сердечно-сосудистой системы, углеводного и липидного обменов. В первые 10-12 недель гестационного периода прогестерон и эстрогены продуцируются желтым телом, затем оно начинает регрессировать, и к 16-й неделе гормональная функция переходит к фетоплацентарному комплексу, основным эстрогеном которого считается эстриол. Гормональная перестройка во время беременности вызывает системную вазодилатацию, следствием которой является снижение АД. Формирование плаценты и системы кровообращения плода приводят к увеличению объема циркулирующей крови до 50% к концу беременности. Сердечный выброс возрастает на 30-50%, что достигается в основном за счет повышения ударного объема. При недостаточном ударном объеме развивается тахикардия, что свидетельствует о напряжении компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы. Возрастание частоты сердечных сокращений усугубляет гемодинамические нарушения, возникающие у лиц с замедленным наполнением левого желудочка (пороки сердца и прочее), в связи с этим у таких пациенток высок риск развития аритмий. Роды значительно увеличивают сердечный выброс и уровень АД, так как во время сокращений матки повышается потребность в кислороде. Сердечный выброс продолжает расти и в ранние сроки после родоразрешения из-за поступления в кровоток дополнительного количества крови из уменьшающейся в размерах матки. Это вызывает увеличение преднагрузки и может привести к отеку легких у пациенток с имеющимися в анамнезе факторами риска. В течение 3-7 дней гемодинамические изменения, обусловленные беременностью, возвращаются в исходное состояние. Углеводный обмен во время беременности изменяется в связи с возрастающими потребностями в энергии растущего плода. При этом прогрессивно увеличивается выработка инсулина.

На метаболические показатели во время беременности оказывают действие и плацентарные гормоны, выработка которых резко возрастает с 14-й недели. Плацентарный лактоген является антагонистом инсулина: эстрогены, прогестерон и кортикостероиды обладают липолитическим действием, повышая уровень свободных жирных кислот [14].

Описанные выше изменения в организме женщины могут повлечь за собой нарушение адаптационных процессов и привести к развитию гестационных АГ или СД. Долгое время считалось, что эти состояния, все проявления которых исчезают после родов, не влияют на дальнейшее здоровье женщины и требуют внимания со стороны врачей лишь во время беременности. Сегодня такая позиция признается недальновидной. Современные исследования по долгосрочному наблюдению

за женщинами с гестационной АГ и диабетом беременных свидетельствуют о значимом увеличении у них частоты ССЗ. У пациенток с гестационным диабетом частота выявления СД 2 типа в последующие годы выше на 30%. Гестационная АГ в анамнезе повышает риск развития АГ у женщин в 2 раза, преэклампсия — в 3 раза [15, 16]. При изучении патогенеза гестозов было установлено, что механизм их возникновения связан с ремоделированием спиральных маточных артерий и высвобождением неизвестного фактора, вызывающего изменение функции эндотелия. Некоторые авторы высказывают предположение о единых генотипических и фенотипических особенностях, обуславливающих развитие преэклампсии и ССЗ, поскольку специфическое повреждение стенки сосудов при гестозе, называемое острым атерозом, имеет много общих черт с процессами формирования атеросклеротической бляшки [17, 18].

Таким образом, с точки зрения гормонального континуума, историю течения беременности можно назвать индикатором кардиоваскулярного риска у женщины в более позднем периоде. В связи с тем, что в молодом возрасте основной проблемой профилактики ССЗ является сложность оценки индивидуального прогноза, данные гинекологического анамнеза, возможно, помогут проводить профилактические мероприятия на раннем этапе.

Перименопауза и постменопауза

У пожилых женщин частота развития ССЗ выше, чем у молодых [10, 13, 19, 20]. Долгое время дискутировалось, считается ли это следствием возрастных изменений либо отсутствием защитного действия половых гормонов. Данные исследований последних десятилетий, свидетельствующие об отрицательных последствиях хирургической менопаузы, в том числе у молодых женщин, позволяют склониться в пользу последнего утверждения [10, 21]. Известно, что двухсторонняя овариэктомия является фактором риска ССЗ. Атеросклеротическое поражение аорты после этой операции выявляется в 3,4 раза чаще, чем у женщин с сохраненной репродуктивной функцией [22]. Одномоментное выключение стероидогенеза в яичниках при их удалении вызывает более неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему, чем постепенное угасание активности женских половых желез при естественной менопаузе [23]. Овариэктомия до 35-летнего возраста сопряжена с 7-кратным возрастанием риска инфаркта миокарда, в то время как спонтанная преждевременная менопауза увеличивает риск лишь в 2-3 раза [24].

В опытах на солечувствительных крысах выявлено, что у кастрированных самок уровень АД выше, чем у интактных крыс обоих полов. Высокосолевая диета вызывала рост АД у всех крыс, однако в наибольшей степени у самок, подвергшихся овариэктомии, и у самцов. Возврат к низкому содержанию поваренной соли в пищевом рационе вызывал нормализацию АГ у интактных животных, не оказывая положительного влияния на самок с удаленными яичниками [3]. Taylor и соавт. отмечают, что АГ чаще выявляется у женщин, перенесших тотальную овариэктомию, по сравнению с группой пациенток с естественной менопаузой [25]. Есть данные о том, что при хирургической менопаузе нарушения суточного профиля по типу over-dipper отмечаются чаще, а non-dipper и night-reaker реже, чем при утрате фертильности в результате нормального физиологического процесса [26].



В качестве основной причины роста риска ССЗ у женщин большинство авторов рассматривают эстрогенный дефицит. Протекторное действие эстрогенов во многом обусловлено их положительным влиянием на липидный профиль, что проявляется ускорением катаболизма липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), увеличением продукции желчных кислот, замедлением распада липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижением уровня общего холестерина, липопротеина А и аполипопротеина В [27, 28]. Эти эффекты подтверждены в ходе многих крупных исследований, посвященных изучению заместительной гормональной терапии (ЗГТ) как эстрогенами, так и комбинацией эстрогенов с гестагенами [29, 30]. Позитивное воздействие эстрогенов на уровень липидов отмечалось даже в клинических исследованиях, не подтвердивших эффективность ЗГТ в профилактике ССЗ, таких как HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) и WHI (Women's Health Initiative) [31, 32, 33, 34].

Кардиопротекторное влияние эстрогенов лишь на 1/4 обусловлено их действием на содержание липидов в плазме крови, известны и другие механизмы их воздействия. Тормозя окисление ЛПВП, которое ускоряет ранний атерогенез, эстрогены проявляют себя как естественные антиоксиданты [35]. Они улучшают рост эндотелия, подавляют апоптоз и пролиферацию гладкомышечных клеток в ответ на повреждение сосуда [36]. Эстрогены также способны уменьшать воспалительный процесс, связанный с развитием атеросклероза, и оказывать положительный эффект на циркулирующие клеточные адгезивные молекулы, которые способствуют прикреплению лейкоцитов к эндотелиальной поверхности и инициируют атеросклеротический процесс [37]. Выявлено, что одним из ингибиторов адгезии нейтрофилов к эндотелию является окись азота, которая известна и как эндотелиальный фактор релаксации сосудов [38]. Эстрогены через специфические рецепторы активируют экспрессию генов, отвечающих за синтез молекул оксида азота [39, 40]. Вазодилатирующее и антиатерогенное действие женских половых гормонов также обусловлены тем, что они обладают свойствами антагонистов кальция [27]. Согласно экспериментальным данным, эстрогены блокируют агрегацию тромбоцитов, увеличивают продукцию простациклина и эластичных коллагеновых волокон [41]. Их влияние на сосудистую стенку осуществляется и путем уменьшения содержания ангиотензинпревращающего фермента в плазме крови [42].

К эффектам эстрогенов относят воздействие на уровень гомоцистеина, увеличение секреции инсулина и повышение чувствительности к нему [43, 44]. Последнее имеет очень важное значение, так как инсулин стимулирует аккумуляцию липидов, пролиферацию гладкомышечных волокон стенок артерий, повышает антифибринолитическую активность. Возникновение же инсулинорезистентности является одним из основополагающих факторов кардиоваскулярного риска.

При наличии ССЗ снижается фибринолитическая активность, вызываемая увеличением содержания ингибитора активатора плазминогена-I. В литературе имеются указания на возрастание концентраций фактора VII, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена-I в плазме крови у женщин в постменопаузе, что позволяет предполагать положительное влияние эстрогенов на систему гемостаза [45].

В ряде исследований выявлено, что недостаток эстрогенов приводит к нарушению чувствительности сосудистой стенки к гистамину и серотонину, повышению синтеза катехоламинов [46, 27]. Кроме того, есть данные о прямом кардиопротекторном действии женских половых гормонов [47].

Эстрогенный профиль на протяжении всей жизни женщины определяет состояние сердца и сосудов, являясь осью гормонального континуума. В связи с этим закономерным представляется использование препаратов женских половых гормонов для улучшения качества жизни пациентки от менархе до постменопаузы.

Гормональные контрацептивы

В гормональный континуум женского здоровья нельзя не включить такой важный момент репродуктивного периода, как влияние противозачаточных средств на риск ССЗ. По приблизительным подсчетам, к концу XX века число женщин, принимающих препараты этой группы, достигло 150 млн. Назначение оральных контрацептивов (ОК) как для предохранения от нежелательной беременности, так и в лечебных целях при гиперандрогении остается прерогативой гинекологов. Кардиологический аспект приема данных препаратов касается в основном их безопасности с учетом длительного применения — от менархе до наступления менопаузы.

Комбинированные ОК первого поколения характеризуются низкой контрацептивной способностью и высоким содержанием половых гормонов, ставшими причиной развития таких опасных для жизни осложнений, как тромбозы и тромбоэмболии. Известно, что большие дозы эстрогенов стимулируют синтез ангиотензиногена и увеличивают уровень альдостерона. Вазоконстрикция и задержка жидкости, в свою очередь, могут приводить к повышению АД. Целью совершенствования комбинированных ОК на первом этапе было максимальное снижение риска развития наиболее серьезных осложнений при их применении.

Препараты второго поколения содержали гестаген в тех же дозах, что и первого поколения, однако количество эстрогенов в них, начиная с 1960 г. до настоящего времени, уменьшилось в 5 раз — до 30–35 мкг/сут. Риск возникновения тромбозов на фоне приема таких ОК снизился в 4 раза по сравнению с предыдущей генерацией. Следует отметить, что у курящих женщин протромботический эффект эстрогенов даже в небольших дозах усиливается за счет повышенного выделения тромбоксана [48].

К наиболее значимым побочным действиям гестагенов, входящих в состав ОК, относятся уменьшение толерантности к глюкозе, повышение АД, увеличение массы тела и гипертриглицеридемия. Основные отличия гестагенов третьего поколения — их высокая селективность и низкая андрогенная активность, что позволяет свести к минимуму влияние на метаболические показатели и количество побочных эффектов. В последние годы применяют микродозированные ОК, эстрогенная составляющая которых снижена до 20 мкг. Весьма перспективным представляется использование препаратов с антиандрогенными свойствами, обладающих благоприятным действием на углеводный и липидный обмены [49].

В 1994–1995 гг. ВОЗ был разработан новый подход к оценке безопасности различных методов контрацепции, в частности в отношении риска развития ССЗ, который включал следующие положения [50]:



- у некурящих женщин при отсутствии других факторов риска связь приема ОК с ростом ССЗ и смертности маловероятна;
- смертность от ССЗ у женщин, принимающих ОК, увеличивается с возрастом (риск для 40-44-летних примерно в 10 раз выше, чем для 20-24-летних);
- у некурящих женщин на фоне приема ОК риск смерти от ССЗ ниже, чем у курящих того же возраста, не принимающих противозачаточных средств;
- с возрастом измерение АД у женщин перед назначением ОК приобретает все большую клиническую значимость;
- наиболее частыми сердечно-сосудистыми осложнениями на фоне приема комбинированных ОК являются венозные тромбозы и тромбоэмболии, отдаленные последствия которых редко приводят к инвалидизации и летальным исходам.

Начиная с 1995 г., опасения по поводу безопасности приема ОК достигли апогея, пристальное внимание исследователей было обращено уже не на эстрогенный, а на гестагенный компонент терапии. Причиной этого послужили публикации о побочных эффектах комбинированных гормональных противозачаточных средств. Результаты крупных контролируемых исследований, проведенных в Лейдене (Leiden Trombophilia Study) и ВОЗ (Multinational Case-Control Study by the WHO), а также анализ основной базы данных исследований Великобритании GPRD (General Practice Research Database) установили, что риск венозных тромбозов и тромбоэмболий при приеме ОК третьего поколения в 2 раза выше, чем при использовании препаратов второй генерации [51, 52, 53]. Страх использования комбинированных противозачаточных средств у пациенток и врачей привел к резкому снижению их назначения. Однако вскоре были опубликованы критические статьи, в которых высказывались сомнения в повышении сердечно-сосудистого риска на фоне приема ОК третьего поколения, указаны серьезные недостатки анализа и наличие статистических ошибок в расчетах упомянутых исследований [54, 55]. Результаты проведенных в последующем клинических испытаний подтвердили несостоятельность выводов о высокой опасности применения современных низкодозированных комбинированных контрацептивных препаратов, содержащих гестагены третьего поколения [56, 57, 58]. Несмотря на то, что в настоящее время в этом вопросе достигнут консенсус и большинство авторов считают, что ОК оказывают гораздо меньшее влияние на частоту ССЗ, чем такие факторы риска, как возраст, индекс массы тела, курение, АГ и СД, в практической деятельности при назначении гормональных противозачаточных средств нельзя не учитывать возможности неблагоприятного их действия на сердечно-сосудистую систему [59, 60, 61, 62]. Врач должен оценить наличие всех факторов риска и с учетом этого разработать дальнейшую программу тактики и контроля приема ОК. Всем лицам, планирующим принимать комбинированные контрацептивные препараты, необходимо рекомендовать отказ от курения. Для женщин старше 35 лет, выкуривающих более 15 сигарет в день, назначение комбинированных ОК крайне нежелательно. При выявлении множественных факторов риска

ССЗ (возраст, курение, ожирение, дислипидемия, СД и др.) прием оральных противозачаточных средств неприемлем, один или два фактора риска ССЗ не являются препятствием к применению ОК в случае динамического контроля. Эти препараты также можно назначать женщинам с неосложненной АГ при условии полной коррекции уровня АД и тщательного наблюдения за пациенткой. К абсолютным противопоказаниям для использования комбинированных противозачаточных средств в настоящий момент относят выявление у женщины состояний, связанных с высоким риском развития тромбозов и тромбоэмболий: ИБС, перенесенные инсульты и динамические нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (для лиц старше 35 лет в эту категорию включают мигрень, сопровождающуюся фокальной неврологической симптоматикой), пороки сердца, СД тяжелого течения с развитием нефро-, ретино- и нейропатий [63]. Индивидуальный подход к назначению ОК позволяет свести к минимуму вероятность отрицательных последствий для сердечно-сосудистой системы при их приеме.

Заместительная гормональная терапия

В перименопаузе в рамках гормонального континуума на смену ОК приходит ЗГТ. На начальном этапе идея применения препаратов женских половых гормонов после утраты репродуктивной функции принадлежала гинекологам и была направлена на коррекцию климактерического синдрома. В результате эпидемиологических исследований было установлено снижение риска ССЗ у женщин на фоне ЗГТ, и возможность ее применения для профилактики ИБС и АГ заинтересовала кардиологов. За последние 15 лет проведено около десяти крупных рандомизированных клинических испытаний, в ходе которых получены данные как о позитивном, так и негативном влиянии эстрогенной и эстроген-гестагенной терапии на сердечно-сосудистую систему [33, 64].

Рост риска ИБС, инсульта, тромбоэмболий ветвей легочных артерий и инвазивного рака молочной железы у женщин на фоне комбинированной ЗГТ в исследовании WHI стал предметом бурных дискуссий [65, 66, 67]. Рабочая группа исследования WHI поспешила выступить с заявлениями о нецелесообразности применения ЗГТ с целью профилактики ССЗ. Их оппоненты советовали воздержаться от поспешных выводов в связи с выявлением многочисленных недочетов в организации исследования и подчеркивали неправомерность экстраполяции эффектов одной эстроген-гестагенной комбинации на другие виды, режимы и способы применения ЗГТ.

Таким образом, в настоящий момент не существует однозначного взгляда на эту проблему. Окончательные выводы могут быть сделаны после проведения многочисленных крупных исследований с использованием различных препаратов женских половых гормонов, в которых в первую очередь должна быть оценена целесообразность использования ЗГТ у женщин после гистерэктомии в репродуктивном возрасте. Перспективно также и изучение эффектов селективных модуляторов эстрогенных рецепторов (SERM) и тканеселективных регуляторов эстрогенной активности (STEAR) [68, 69].



Литература

1. Linn E.S., Kaunitz A.M., Schnare S., Taylor M. The hormone continuum: accrual of women's health benefits // *Int J Fertil Womens Med.* 2001; 46 (2): 60-72.
2. Burkman R.T. The hormone continuum: accrual of women's health benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185 (2 Suppl): S1-3.
3. Reckelhoff J.F. Gender differences in the regulation of blood pressure // *Hypertension.* — 2001. — № 37. — P. 1199-1208.
4. August P., Oparil S. Hypertension in Women // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 1999. — Vol. 84. — № 6. — P. 1862-1866.
5. Grohe C., Kahlert S., Lobbert K., Vetter H. Expression of oestrogen receptor alpha and beta in rat heart: role of local oestrogen synthesis // *J Endocrinol.* — 1998. — Vol. 156. — № 2. — P. 1-7.
6. Marcus R., Krause L., Weder A.B. et al. Sex-specific determinants of increased left ventricular mass in the Tecumseh Blood Pressure Study // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90. — № 2. — P. 928-936.
7. Gardin J.M., Wagenknecht L.E., Anton-Culver H. et al. Relationship of cardiovascular risk factors to echocardiographic left ventricular mass in healthy young black and white adult men and women. The CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults // *Ibid.* — 1995. — Vol. 92. — № 3. — P. 380-387.
8. Grohe C., Kahlert S., Lobbert K. et al. Cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors // *FEBS Lett.* — 1997. — Vol. 416. — № 1. — P. 107-112.
9. Akishita M., Ouchi Y., Miyoshi H. et al. Estrogen inhibits cuff-induced intimal thickening of rat femoral artery: effects on migration and proliferation of vascular smooth muscle cells // *Atherosclerosis.* — 1997. — Vol. 130. — № 1-2. — P. 1-10.
10. Здоровье женщин и менопауза / Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 528 с.
11. Soranno D., Prasad V., Oberfield D.R., Greco A., Sivaraman N., Drucker W. Hypertension and virilization caused by unique dioxycorticosterone and androgen- secreting adrenal adenoma // *J Pediatr Endocrinol Metab.* — 1999. — № 12. — P. 215-220.
12. Talbott E., Guzick D., Clerici A., Berga S., Detre K., Weimer K., Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 1995. — № 15. — P. 821-826.
13. Руководство по климактерию / Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2001. — 685 с.
14. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Eur Heart J.* — 2003. — № 24. — P. 761-781.
15. Sattar N., Greer I.A. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? // *Br Med J.* — 2002. — Vol. 325. — P. 157-160.
16. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study // *Br Med J.* — 2003. — Vol. 326. — P. 845-849.
17. Chambers J.C., Fusi L., Malik I.S. et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — P. 1607-1612.
18. Sattar N., Gaw A., Packard C.J., Greer I.A. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in pre-eclampsia // *Br J Obstet Gynaecol.* — 1996. — Vol. 103. — P. 614-620.
19. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.J.R., Price J.F., Rumley A., Lowe G.D.O. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in Edinburgh Artery Study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 1997. — № 17 — P. 3321-3325.
20. Stangl V., Baumann G., Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women // *Eur Heart J.* — 2002. — № 23. — P. 1738-1752.
21. Мартынов А.И., Майчук Е.Ю., Юренева С.В. и др. Особенности формирования и течения артериальной гипертензии у женщин после тотальной овариэктомии // *Русский медицинский журнал.* — 2004. — Т. 12. — № 6. — С. 352-356.
22. Colditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.J. et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women // *N Engl J Med.* — 1987. — № 316. — P. 1105-1110.
23. Краснопольский В.И., Рубченко Т.И. Хирургическая менопауза // *Проблемы репродукции.* — 1998. — № 5. — С. 22-25.
24. Rosenberg L., Hennekens C.H., Rosner S., Belanger C., Rothman K.J., Speizer F.E. Early menopause and the risk of myocardial infarction // *Am J Obstet Gynecol.* — 1981. — № 139. — P. 47-51.
25. Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Печенкина И.В., Мартынов А.И. Особенности формирования артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе // *Русский медицинский журнал.* — 2003. — Т. 11. — № 9. — С. 507-511.
26. Ларева Н.В., Говорин А.В., Перевалов Н.Г., Кочкова Т.В. Возможности суточного мониторирования АД в оценке особенностей артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе // *Вестник аритмологии.* — 2004. — № 35, прил. — С. 44.
27. Wood M.J., Cox J.I. HRT to prevent cardiovascular disease: What studies show, how to advise patients // *Postgraduate medicine.* — 2000. — Vol. 108. — № 3. — P. 59-72.
28. Stevenson J.Q., Crook D., Godsland I.F. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women // *Atherosclerosis.* — 1993. — Vol. 98. — P. 83-90.
29. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal Estrogen/Progestin interventions (PEPI) trial // *JAMA.* — 1995. — Vol. 273. — P. 199-208.
30. Spenser A.P. Hormone Replacement Therapy Should Be Administered as Secondary Prevention of Coronary Artery Disease // *Pharmacotherapy.* — 2000. — Vol. 20. — № 9. — P. 1028-1033.
31. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women // *JAMA.* — 1998. — Vol. 280. — № 7. — P. 605-613.
32. Schroct H.G., Bittner V., Vittinghoff E. et al. for the HERS Research Group: Adherence to National Cholesterol Education Program Treatment Goals in postmenopausal women with heart disease // *JAMA.* — 1997. — Vol. 277. — P. 1281-1286.
33. Barbour M.M. Hormone Replacement Therapy Should Not Be Used as Secondary Prevention of Coronary Heart Disease // *Pharmacotherapy.* — 2000. — Vol. 20. — № 9. — P. 1021-1027.
34. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 321-333.
35. Wakatsuki A., Ikenoue N., Sagara Y. Effects of estrogen on susceptibility to oxidation of low-density and high-density lipoprotein in postmenopausal women // *Maturitas.* — 1998. — Vol. 28. — P. 229-234.



36. Mendelsohn M., Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system // *N Engl J Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1801-1811.
37. Caulin-Glaser T., Farrell W.J., Pfau S.E. et al. Modulation of circulating cellular adhesion molecules in postmenopausal women with coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol.* — 1998. — Vol. 31. — № 7. — P. 1555-1560.
38. Ma X-L., Weyrich A., Krantz S., Lefer A. Diminished basal nitric oxide release after myocardial ischemia and reperfusion promotes neutrophil adherence to coronary endothelium // *Circ Res.* — 1993. — Vol. 72. — P. 403-412.
39. Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Коррекция нарушенной функции сосудистого эндотелия у женщин в период менопаузы: какой препарат лучше? // *Российский медицинский журнал.* — 2001. — Т. 9. — № 9. — С. 383-386.
40. Majumdar N.G., Robinson S.C., Ford G.A. Effects of the Menopause, Gender and Hormone Replacement Therapy on Vascular Nitric Oxide Activity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* // 2000. — Vol. 85. — № 4. — P. 1577-1583.
41. Adams M.P., Kaplan J.R., Manuck S.B. et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone // *Arteriosclerosis.* — 1990. — Vol. 10. — P. 1051-1057.
42. Umeda M. Hormone replacement therapy increases plasma level of angiotensin II in postmenopausal women // *Am J Hypertens.* — 2001. — Vol. 14. — № 3. — P. 206-211.
43. Paul S., Dean R.A., Tracy R.P. et al. Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on homocysteine and C-reactive protein levels in postmenopausal women. (Abstr) // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — № 17. — P. 1-7.
44. Barrett-Connor E., Laakso M. Ischemic heart disease risk in postmenopausal women. Effects of estrogen use on glucose and insulin levels // *Arteriosclerosis.* — 1990. — Vol. 10. — P. 531-534.
45. Lee A.J., Lowe G.O.D., Smith W.S.C. et al. Plasma fibrinogen in women: relationship with OC, the menopause, and HRT // *Br J Haematology.* — 1993. — Vol. 83. — P. 616-621.
46. Ma L., Yu Z., Xiao S. et al. Supersensitivity to serotonin- and histamine-induced arterial contraction following ovariectomy // *Eur J Pharmacol.* — 1998. — № 395. — P. 191-200.
47. Clanachan A.S., Fraser H. Половые различия в структуре, функции и метаболизме миокарда // *Сердце и метаболизм.* — 2002. — № 7. — С. 3-6.
48. Hatcher R.A., Trussell J., Stewart F. et al. *Contraceptive Technology.* — 17th ed. New York: Ardent Media, Inc., 1998.
49. Jemain C. and de Mouzon J. Selective prescribing of third generation oral contraceptives // *Contraception.* — 1996. — Vol. 54. — P. 55-56.
50. Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use. — Geneva: World Health Organization, 1996. — P. 13-26.
51. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease // *Lancet.* — 1995. — Vol. 346. — № 8990. — P. 1582-1588.
52. Jick H. et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components // *Lancet.* — 1995. — Vol. 346. — № 8990. — P. 1589-1593.
53. Bloemenkamp K.W. et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen // *Lancet.* — 1995. — Vol. 346. — № 8990. — P. 1593-1596.
54. Spitzer W.O. Data from transnational study on oral contraception have been misused // *Br Med J.* — 1995. — Vol. 311. — P. 1162.
55. Rosenberg L. et al. Are third-generation oral contraceptives safe? // *Hum Reprod.* — 1996. — Vol. 11 — P. 687-688.
56. Burnhill M.S. The use of a large-scale surveillance system in Planned Parenthood Federation of America clinics to monitor cardiovascular events in users of combined oral contraceptives // *In J Fertil.* — 1999. — Vol. 44. — № 1. — P. 19-30.
57. Farmer R.D.T. et al. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 83-88.
58. Farmer R.D.T. et al. The risks of venous thromboembolism among German women using oral contraceptives: a database study // *Contraception.* — 1998. — Vol. 57. — P. 67-70.
59. Lidegaard O. et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism: A case control study // *Contraception.* — 1998. — Vol. 57. — № 8990. — P. 291-301.
60. Lidegaard O., Milsom I. Oral contraceptives and thrombotic disease: impact of new epidemiological studies // *Contraception.* — 1996. — Vol. 53. — P. 135-139.
61. Heinemann L.A. The changing scene—an unnecessary pill crisis // *Hum Reprod Update.* — 1999. — Vol. 5. — № 6. — P. 746-755.
62. Lewis M.A. The Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. Methods, results, new analyses and the healthy user effect // *Hum Reprod Update.* — 1999. — Vol. 5. — № 6. — P. 707-720.
63. Cerel-Suhl S.I., Yeager B.F. Update on oral contraceptive pills // *Am Fam Physician.* — 1999. — Vol. 60. — P. 2073-2084.
64. Wenger N.K. Как влияет заместительная гормональная терапия на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний? // *Сердце и метаболизм.* — 2002. — № 7. — С. 13-16.
65. The Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial // *JAMA.* — 2002. — № 288. — P. 321-333.
66. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy // *JAMA.* — 2004. — Vol. 291. — № 14. — P. 1701-1712.
67. Grodstein F., Clarkson T.B., Manson J.E. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy // *N Engl J Med.* — 2003. — Vol. 348. — № 7. — P. 645-650.
68. Davis S.R. Menopause: new therapies // *MJA.* — 2003. — Vol. 178. — № 12. — P. 634-637.
69. Tremollieres F., Lopes P. Specific estrogen receptor modulators (SERMs) // *Presse Med.* — 2002. — Vol. 31. — № 28. — P. 1323-1328.



Предупреждает задержку жидкости и обеспечивает стабильность массы тела [1];



Уменьшает проявления ПМС (отечность, нервозность, усиленный аппетит) [2];



Благоприятно влияет на кожу при акне и себорее [3]



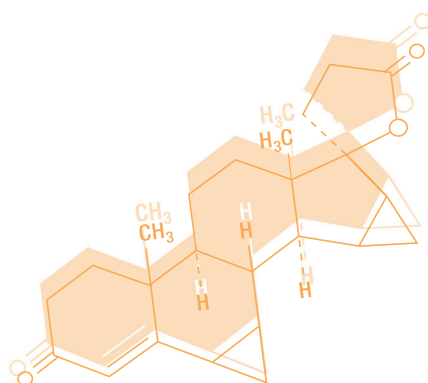
Показания: Препарат Ярина предназначен для предупреждения нежелательной беременности. Его назначение может быть особенно полезно женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с угревой сыпью и избыточной жирностью кожи и волос.

Противопоказания: Имеются в настоящее время или в прошлом заболевания, связанные с нарушением кровообращения, особенно если они были связаны с тромбозом; наблюдается сейчас или когда-либо возникало состояние, которое могло быть первым проявлением инфаркта миокарда (например, стенокардия или загрудинные боли), инсульта (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, желтуха или тяжелые заболевания печени, рак молочной железы или половых органов в настоящее время или в прошлом, доброкачественная или злокачественная опухоль печени в настоящее время или в прошлом, кровотечение из влагалища, причина которого не ясна, беременность или подозрение на беременность, аллергия на любые компоненты Ярины.

Ссылки:

1. Boschitsch E, Skarabis H, Wutke W, Heithecker R. The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being. The Eur Journal of Contraception and Reproductive Health care 2000; 5 (Suppl 3): 34-40.
2. Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. Contraception 2000; 61: 105-11.
3. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, et al. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. Cutis 2002; 69: 2-15.

Представительство компании Шеринг АГ в Украине:
03005, Киев, ул.Смоленская, 31/33.
Тел./факс (044) 585 03 30



Новый пероральный контрацептив с уникальным набором дополнительных преимуществ

Подробная информация о препарате содержится в инструкции для медицинского применения
№ P. 06.01/03261 от 15.06.2001



Менопауза та больовий синдром у спині

В.В. Поворознюк, Інститут геронтології АМН України,
Український науково-медичний центр проблем остеопорозу



В огляді з використанням даних літератури та матеріалів власних досліджень відображені сучасні уявлення щодо розповсюдженості, механізмів виникнення, діагностики больового синдрому в спині в жінок у перехідному та постменопаузальному періоді. Визначення причин больового синдрому, встановлення точного нозологічного діагнозу є необхідними для проведення ефективних лікувально-профілактичних заходів у даного контингенту.

13 січня 2000 р. у штаб-квартирі Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у Женеві (Швейцарія) було офіційно оголошено про початок Всесвітньої декади, присвяченої кістково-суглобовій патології (The Bone and Joint Decade 2000-2010). Генеральний директор ВООЗ Гру Харлем Брундтланд зазначила, що, незважаючи на те, що захворювання кістково-м'язової системи включають понад 150 хвороб та синдромів, і медико-соціальне та економічне навантаження на суспільство пов'язане, насамперед, з остеопорозом, остеоартрозом, болем у нижній частині спини, ревматоїдним артритом та травмами кістково-м'язової системи.

За прогнозами ВООЗ, до 2015 року на планеті налічуватиметься 46% жінок віком понад 45 років. Серед 26,3 млн українських жінок майже половина нині знаходиться у перехідному та постменопаузальному періодах, з них 9,5 млн досягли 50-річного віку та старше [3]. Сучасна жінка третину свого життя проводить у постменопаузі — періоді, який супроводжується значним зниженням якості життя за рахунок розвитку широкого спектру вегетосудинних, психоневротичних, уrogenітальних порушень, серцево-судинної патології та захворювань кістково-м'язової системи (остеопороз, остеоартроз та ін.).

На сьогодні встановлено, що клітини-мішені до естрогенних гормонів в опорно-руховому апараті наявні не тільки в кістковій тканині, але й у тканинах суглобів та міжхребцевих дисків. Дефіцит естрогенів призводить до розвитку остеопорозу, остеохондрозу та остеоартрозу великих суглобів [3].

Термінологія

Термін «менопауза» було вперше вжито в книзі Gardanne в 1812 р. Проте Е. Tilt першим пов'язав менопаузу та її ознаки з інволютивними змінами в яєчниках. У 1923 р. Doisey виділив з яєчкової фолікулярної рідини естрогени, а в 1936 — естрадіол. Постменопаузальний остеопороз вперше описав у 1941 р. F. Albright.

Для визначення фаз перехідного періоду експерти ВООЗ з дослідження проблем менопаузи запропонували наступну термінологію.

Менопауза — остання спонтанна менструація, дату якої встановлюють ретроспективно після 12 місяців аменореї, непов'язаної з будь-якими віковими причинами фізіологічного (вагітність, лактація) або патологічного характеру.

Пременопауза — період від появи перших «менопаузальних» симптомів до останньої менструації.

Постменопауза — період, який починається з часу настання останньої менструації й продовжується до кінця життя жінки.

Періменопауза — період, який безпосередньо передуює менопаузі (протягом даного періоду можуть виявлятися клінічні ознаки менопаузи, що наближається) та триває рік після настання менопаузи.

Деякі автори виділяють ще один період у житті жінки — перехідний, який розпочинається за 10 років до останньої менструації й характеризується прогресуючим виснаженням фолікулярного апарату яєчників та значною варіабельністю концентрації гормонів у сироватці крові.

В іноземній літературі часто використовується термін «back pain» — **біль у спині** (БС), причому одні дослідники пов'язують його з остеопорозом, інші — з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями хребта, треті — з гормональними змінами в жінок у пері- та постменопаузальному періоді. **Біль у шийному відділі хребта** переважно позначається як «neck pain», у **попереково-грудному відділі** — «back pain», у **нижньому відділі спини** (БНС) — «low back pain». Під синдромом БНС розуміють біль, локалізований між XII парєю ребер та сідничними складками [4].

Також виділяють **скелетно-м'язові симптоми** — «current musculoskeletal symptoms», які відображають наявність больового синдрому в будь-якому відділі кістково-м'язової системи, включаючи й біль уздовж хребта, непов'язаний з іншими захворюваннями.

Біль у спині та вік

Після вивчення даних літератури щодо больового синдрому в різних відділах хребта в жінок різного віку ми встановили, що найбільш виражений біль у спині був характерним для вікової групи 50-64 роки, причому частіше виявлявся в жінок, ніж у чоловіків [2, 6, 47, 55, 72; 41, 46, 47, 54, 55, 62, 73]. За даними різних авторів, його поширеність досягала 19-67% від усієї популяції [47, 73]. A.W. Sedgwick та співавт. вважають, що больовий синдром у спині пов'язаний з віком та статтю [62].



Головний біль частіше турбує молодих жінок, біль у шиї та плечових суглобах – жінок середнього віку, у ділянці стегон та колінних суглобів – жінок літнього віку [46]. Вперше біль у спині з'являється як у чоловіків, так і в жінок переважно у віці 20-30 років та найчастіше турбує в шийному та поперековому відділах хребта [47, 62]. У жінок біль переважно локалізується в ділянці шиї та плечових суглобів [6, 56]. G. Bovim та співавт. відмічають, що хронічний біль у шийному відділі хребта є найхарактернішим симптомом у 24,9% жіночої популяції й корелює з віком, тоді як частота скарг на головний біль не залежить від віку та тривалості постменопаузального періоду [11, 10]. T. Hasvold виявив спадкову схильність щодо виникнення головного болю та болю в плечовому поясі [26].

Вплив гормонального статусу на формування больового синдрому в спині

Існує зв'язок між виникненням больового синдрому та гормональним статусом жінок. Як відмічає J.O. Brynhildsen, у багатьох жінок больовий синдром у спині значно посилювався під час менструацій, вперше з'являвся під час вагітності та був предиктором больових відчуттів у постменопаузальному періоді [14]. Більшу кількість спонтанних абортів було виявлено в жінок з больовим синдромом у репродуктивному періоді, також відмічали збільшення частоти менопаузальних проявів. Виявлено незначну залежність між наявністю больового синдрому та прийомом замісної гормональної терапії (ЗГТ) у постменопаузальному періоді [14]. Деякі дослідники вказують на тісний зв'язок між виникненням больового синдрому та настанням менопаузи, інші – на його відсутність [5, 16; 10, 55]. Серед жінок з БНС у пері- та постменопаузальному періоді БС за останні 12 місяців від 1 до 14 днів відмічався у 45,6% пацієнток, принаймні 14 днів – у 54,4% [74].

Одні автори вважають, що біль у поперековому відділі хребта більш інтенсивний у жінок з ранньою менопаузою, і зі збільшенням тривалості постменопаузального періоду виразність больового синдрому в поперековому відділі хребта зростає, а G.T. Bungay стверджує, що зменшується [5; 15].

Однак такі фактори, як час настання менархе й менопаузи, кількість пологів не впливають на інтенсивність больового синдрому [9].

Результати аналізу клінічних скарг у жінок залежно від періоду менопаузи свідчать, що основними є головний біль, біль у спині, скутість у суглобах, втомлюваність та порушення сну. Дані скарги частіше відмічались у жінок у періменопаузальному періоді в порівнянні з пре- та постменопаузальним періодом [9].

Фактори ризику больового синдрому в спині

На виразність больового синдрому впливають фізичні навантаження та тютюнопаління, тому одночасна дія цих факторів значно підвищує вірогідність появи болю в період постменопаузи [39]. Скарги на больовий синдром пропорційно зростають зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) у жінок ($> 25 \text{ кг/м}^2$), проте, за даними H. Bergenudd, маса тіла та зріст не впливають на виникнення больового синдрому [12, 43, 54, 72; 9]. Відомо, що больовий синдром має

зв'язок із професійними фізичними навантаженнями, причому найбільшу кількість скарг на біль у спині було виявлено в осіб різних професій, для яких характерне незначне фізичне навантаження [47, 49, 71]. У сільських жителів скарги з боку кістково-м'язової системи відмічаються частіше і мають дифузний характер [54].

При проведенні дослідження WHI (Жіноча ініціатива здоров'я) в європеїдних жінок у постменопаузальному періоді вивчали розповсюдженість БНС і БНС, асоційованого з болем або порушеннями чутливості в нижній кінцівці (БНК), та їх вплив на функціональний стан та показники здоров'я [68]. Майже половина жінок (49%) мали БНС протягом місяця: 8% – тільки БНС та 41% – БНС у комбінації з БНК. У 9% хворих біль зменшувався у положенні сидячи. У пацієнток з БНС у комбінації з БНК ймовірність функціональних порушень була в 5 разів вищою та в 2-4 рази – ймовірність звертань за допомогою до лікаря. За опитувальником SF-36 жінки з БНС та БНК мали нижчі показники за шкалою фізичної активності та загального болю порівняно з обстежуваними без БНС та тільки з БНС [68]. Автори роблять висновок, що БНС з іррадіацією в нижню кінцівку доволі часто відмічається у жінок у постменопаузальному періоді та призводить до обмеження фізичної активності й погіршення якості життя.

Під час проведення дослідження щодо вивчення факторів ризику виникнення БНС в китайських жінок у пері- та постменопаузальному періоді відмічено, що БНС був характерним для наступних груп: А – жінок, які мали стресові ситуації за останні 12 місяців; В – жінок, які мали велике психоемоційне навантаження під час професійної діяльності та роботи по домогосподарству; С – жінки, які мали значні фізичні навантаження протягом останнього року; D – жінки, які мали низьке співвідношення обхвату талії до обхвату стегна [75]. У пацієнток, у яких відмічались постійні переживання, ризик БНС збільшувався на 67%; у жінок, які перебували в поганих сімейних стосунках, – на 70%; у жінок, які мали фізичні навантаження, ризик БНС був у 1,5-2 рази вищим [74]. Автори вважають, що запобігання психоемоційним та фізичним навантаженням, формування правильної постави відіграють значну роль у профілактиці БНС.

У жінок віком 45-60 років БНС був спричинений: дегенеративними процесами у міжхребцевих дисках (20% випадків), спондилоартритами (19%), сколіозом, зумовленим різною довжиною кінцівок (15%), ідіопатичним сколіозом (14%), спондилолістезом (7%) [32]. Остеопороз, як причина больового синдрому в хребті, відмічався в 6% хворих, з такою ж частотою виявлялися деформації тіл хребців. Рідко – серонегативна спондилоартропатія та фіброзит [32].

Постменопаузальний остеопороз та біль у спині

Постменопаузальний остеопороз характеризується, насамперед, появою больового синдрому в ділянці хребта [3, 4, 12, 30, 31]. Близько 25-44% жінок у постменопаузі становлять групу ризику щодо розвитку остеопорозу [18, 36]. Важливим є те, що ризик розвитку остеопорозу є вірогідно вищим у жінок, в анамнезі яких відмічені передменструальні симптоми, порушення оваріоменструального циклу, тяжкі вазомоторні симптоми



в період періменопаузи [12, 40]. Фактори, які впливають на виникнення остеопорозу в жінок у постменопаузі:

- вік [7, 8, 38, 51, 42, 59];
- менопаузальний статус [38, 51];
- короткий репродуктивний період [37];
- рання менопауза [37, 43, 51, 57, 64];
- тривалість постменопаузи [7, 8, 48, 51];
- ІМТ, зріст [67, 3, 51];
- зниження вмісту кальцію в раціоні [3, 25];
- сила м'язів [23, 50];
- тривала іммобілізація [43];
- вживання алкоголю та тютюнопаління [38, 43];
- застосування ЗГТ [58, 61];
- вагітність [21];
- наявність трьох і більше хронічних захворювань [60];
- переломи в анамнезі [57];
- наявність у сімейному анамнезі вертебрального остеопорозу або перелому шийки стегна [57, 8].

За даними інших авторів, тютюнопаління, вживання алкоголю, фізична активність, вміст кальцію в дієті, підвищена маса тіла не впливають на виникнення остеопорозу [32, 57, 7, 3, 67].

Незначна втрата кісткової тканини розпочинається ще до настання менопаузи, вона особливо виражена в шийці стегнової кістки й посилюється в період пері- та постменопаузи [14, 63]. Найінтенсивніша втрата кісткової тканини відбувається в поперековому відділі хребта. Остеопороз виникає в перші 3 роки, через 4-5 років, до 10 років тривалості постменопаузи, або починається в менопаузі [36, 64, 48, 52].

Інші автори вважають, що клінічна картина остеопорозу розвивається через 15 і більше років постменопаузи [70]. Відмічено зниження висоти тіл хребців, особливо по їх передньому краю, що зростає з віком і більш виражене у жінок у постменопаузі у порівнянні з жінками в пременопаузальному періоді [19, 30]. Проте G. Воно вважає, що ні кісткова маса, ні тривалість постменопаузи не впливають на виникнення кістково-м'язових симптомів [10].

Японські вчені вивчали зв'язок між структурно-функціональним станом кісткової тканини та больовим синдромом у спині. Мінеральна щільність кісткової тканини в ділянці променевої кістки в жінок з БНС у спокої та в русі була значно вищою в порівнянні з пацієнтками без БНС [33]. Показник відсутності болю в спині разом з показниками старіння, наявністю переломів в анамнезі, низьким ІМТ, менопаузою та відсутністю дотримання будь-якої дієти мали позитивну вірогідну кореляцію з мінеральною щільністю кісткової тканини при множинному регресійному аналізі.

Хірургічні втручання з приводу патології міжхребцевих дисків призводили до втрати кісткової тканини в жінок у репродуктивному віці та в постменопаузальному періоді: в 7 з 11 пацієнток, які мали до оперативного втручання нормальну кісткову масу, після операції відмічалася остеопенія; у 9 з 30 хворих, що мали остеопенію до оперативного лікування, через 3 місяці після втручання діагностували остеопороз (за результатами двохенергетичної рентгенівської денситометрії) [22]. В результаті дослідники дійшли висновку щодо необхідності доопераційного дослідження кісткової тканини та відповідних лікувально-профілактичних заходів.

Однак не виявлено кумулятивного впливу метилпреднізолону на мінеральну щільність кісткової тканини у практично здорових жінок у постменопаузальному періоді з БНС [20]. Навпаки, фізичні вправи, вірогідно, знижували виразність больового синдрому в спині, втрату кісткової тканини, рівень загального холестерину та тригліцеридів, призводили до збільшення сили м'язів (згиначів та розгиначів тулуба) [34, 35].

Розповсюдженість деформацій хребта практично є однаковою як у чоловіків, так і в жінок, проте більш різко ця патологія виражена у жінок [1, 23, 50].

Періодичний біль у грудному та поперековому відділах хребта характеризується однаковою частотою. Біль у грудному відділі хребта корелює зі ступенем кіфозу, кількістю деформованих хребців та сумарним рівнем змін у грудному відділі хребта, тоді як кореляція між болем у поперековому відділі хребта та його остеопоротичними змінами не відмічається, що може свідчити про різну етіологію болю в хребті [60].

Переломи кінцівок є незалежними предикторами майбутніх вертебральних переломів [69]. Середній вік виникнення вертебральних переломів становить 67 ± 7 років, що відповідає, приблизно, 20 рокам постменопаузального періоду [57]. За даними P.D. Ross та співавт., біль уздовж хребта, збільшення його інтенсивності при наявності переломів у тілах хребців свідчить про можливі переломи в майбутньому, а не є наслідком попередніх переломів [59].

В результаті дослідження зв'язку між сколіозом та остеопоротичними змінами в хребті (компресійні переломи тіл хребців) виявлено, що переломи виникали в зоні сколіозу, але не були причиною сколіотичних змін [28]. На основі цих досліджень зроблено висновок, що сколіоз у жінок літнього віку є клінічним маркером і може бути фактором ризику остеопорозу та компресійних переломів.

Інші причини больового синдрому в спині

Можливо, більшість скарг на больовий синдром у спині у жінок у перехідному періоді зумовлені генералізованою тендоміопатією. Генералізована тендоміопатія або фіброміалгія — захворювання, яке характеризується дифузним болем у кістково-м'язовому апараті й виникає переважно локально (наприклад, біль у ділянці попереку, ший), а потім протягом місяців чи років стає генералізованим [44]. Характеризується збільшенням інтенсивності болю в характерних точках, хоча больовий поріг загалом зменшується. Ці симптоми (біль у кістково-м'язовому апараті та у певних больових точках) супроводжуються психопатологічними станами (депресія та нервозність). При цьому зміни лабораторних параметрів та патогномонічні, гістологічні ознаки не відмічаються. Тендоміопатією страждають переважно жінки. Хвороба виникає у віці 35 років та сягає піку в постменопаузальному періоді.

Висновки

Таким чином, скарги на біль у різних відділах хребта, які часто відмічаються у жінок у пері- та постменопаузальному періоді, можуть бути спричинені різними хворобами (частіше дегенеративними захворюваннями хребта, рідше — остеопорозом та деформаціями тіл хребців), які призводять до обмеження фізичної активності й погіршення якості життя, що необхідно враховувати при виборі заходів профілактики та тактики лікування.



Література

1. Поворознюк В.В. Остеопороз позвоночника: механизмы развития, факторы риска, клиника, диагностика, профилактика и лечение // Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение) / Под ред. Н.Е. Полищука, Н.А. Коржа, В.Я. Фищенко. — К.: Книга плюс, 2001. — С. 272-304.
2. Поворознюк В.В., Бондаренко О.В. Синдром болю в спині у жінок різного віку // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. — 1999. — № 3. — С. 4-9.
3. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза та остеопороз. — К.: Українська асоціація остеопорозу. — 2002. — 356 с.
4. Поворознюк В.В., Литвин В.О., Орлик Т.В. Боль в нижней части спины // Доктор. — 2003. — № 1. — С. 31-37.
5. Adera T., Deyo R.A., Donatelle R.J. Premature menopause and low back pain. A population-based study // Ann Epidemiol. — 1994. — 4 (5). — P. 416-422.
6. Andersson H.I. The epidemiology of chronic pain in a Swedish rural area // Qual Life Res. — 1994. (Suppl 1.) S19-26.
7. Arteaga E., Campusano C., Rodriguez J.A. et al. Frequency of lumbar spine osteopenia in an asymptomatic postmenopausal Chilean population // Rev Med Chil. — 1994. — 122 (4). — P. 372-377.
8. Barilar-Antoljak N., Korsic M., Dekanic D. et al. The effect of menopause and age on bone mineral density in women living in an urban environment in northern Croatia // Lijec Vjesn. — 1994. — 116 (1-2). — P. 10-14.
9. Bergenudd H., Nilsson B., Uden A., Willner S. Bone mineral content, gender, body posture, and build in relation to back pain in middle age // Spine. — 1989. — 14 (6). — P. 577-579.
10. Bono G., Neri I., Granella F. et al. Factors associated with pain complaints in a clinical sample of postmenopausal women // J Psychosom Obstet Gynaecol. — 1995. — 16 (3). — P. 117-121.
11. Bovim G., Schrader H., Sand T. Neck pain in the general population // Spine. — 1994. — 19 (12). — P. 1307-1309.
12. Brown W.J., Dobson A.J., Mishra G. What is healthy weight for middle aged women? // Int J Obes Relat Metab Disord. — 1998. — 22 (6). — P. 520-528.
13. Brown W.J., Mishra G.D., Dobson A. Changes in physical symptoms during the menopause transition // Int J Behav Med. — 2002. — 9 (1). — P. 53-67.
14. Brynhildsen J.O., Bjors E., Skarsgard C., Hammar M.L. Is hormone replacement therapy a risk factor for low back pain among postmenopausal women? // Spine. — 1998. — 23 (7). — P. 809-813.
15. Bungay G.T., Vessey M.P., McPherson C.K. Study of symptoms in middle life with special reference to the menopause // Br Med J. — 1980. — 281 (6234). — P. 181-183.
16. Chan Y.N., Kim K.J., Jang H.S. et al. A study on menopausal symptoms and health needs among middle aged women // Taehan Kanho. — 1995. — 34 (4). — P. 70-82.
17. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low back pain // N Engl J Med. — 2001. — 344. — P. 363-370.
18. Di Renzo G.C., Coata G., Cosmi E.V. et al. Management of postmenopausal osteoporosis // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. — 1994. — 56 (1). — P. 47-53.
19. Diacinti D., Acca M., D'Erasmo E. et al. Aging changes in vertebral morphometry // Calcif Tissue Int. — 1995. — 57 (6). — P. 426-429.
20. Dubois E.F., Wagemans M.F., Verdouw B.C., Zwinderman A.H., van Boxtel C.J., Dekhuijzen P.N., Schweitzer D.H. Lack of relationships between cumulative methylprednisolone dose and bone mineral density in healthy men and postmenopausal women with chronic low back pain // Clin Rheumatol. — 2003. — 22 (1). — P. 12-17.
21. Dunne F., Walters B., Marshall T., Heath D.A. Pregnancy associated osteoporosis // Clin Endocrinol (Oxf). — 1993. — 39 (4). — P. 487-490.
22. Erdogan B., Bagis T., Sen O., Erkanli S., Altinors N., Aslan E., Aydin M.V., Atalay B. Effects of lumbar disc surgery on bone mineral density in women with lumbar disc disease // Adv Ther. — 2003. — 20 (2). — P. 114-120.
23. Felsenberg D., Wieland E., Hammermeister C. et al. Prevalence of vertebral spinal deformities in women and men in Germany. EVOS group in Germany // Med Klin. — 1998. — 93 (Suppl 2). — P. 31-34.
24. Haig A.J., Wallbom A., Hill P. G. et al. Low Back Pain // N Engl J Med. — 344. — P. 1644-1645.
25. Haines C.J., Chung T.K., Leung P. C. et al. Dietary calcium intake in postmenopausal Chinese women // Eur J Clin Nutr. — 1994. — 48 (8). — P. 591-594.
26. Hasvold T., Johnsen R. Headache and neck or shoulder pain — family learnt illnesses behaviour? The Bardu Musculoskeletal Study, 1989-1990 // Fam Pract. — 1996. — 13 (3). — P. 242-246.
27. Hasvold T., Johnsen R. Headache and neck or shoulder pain — frequent and disabling complaints in the general population // Scand J Prim Health Care. — 1993. — 11 (3). — P. 219-224.
28. Healey J.H., Lane J.M. Structural scoliosis in osteoporotic women // Clin Orthop. — 1985. — 195. — P. 216-223.
29. Israel O., Lubushitzky R., Frenkel A. et al. Bone turnover in cortical and trabecular bone in normal women and in women with osteoporosis // J Nucl Med. — 1994. — 35 (7). — P. 1155-1158.
30. Kajita E., Iki M., Tobita Y. et al. Bone mineral density of the lumbar spine and its relation to biological and lifestyle factors in middle-aged and aged Japanese women. Relationships of physical fitness and lifestyle factors to bone mineral density in premenopausal and postmenopausal women // Nippon Eiseigaku Zasshi. — 1995. — 50 (4). — P. 893-900.
31. Kaneda K., Kokaji M. Involutional osteoporosis // Nippon Rinsho. — 1994. — 52 (9). — P. 2378-2381.
32. Kann P., Schulz G., Schehler B., Beyer J. Backache and osteoporosis in perimenopausal women // Med Klin. — 1993. — 88 (1). — P. 9-15.
33. Kawada T., Ikagawa T., Ikeda E. Factors affecting bone mineral density in the general adult female population in Japan // Percept Mot Skills. — 2003. — 97. — P. 723-30.
34. Kemmler W., Engelke K., Lauber D., Weineck J., Hensen J., Kalender W.A. Exercise effects on fitness and bone mineral density in early postmenopausal women: 1-year EFOPS results // Med Sci Sports Exerc. — 2002. — 34 (12). — P. 2115-2123.
35. Kemmler W., Lauber D., Weineck J., Hensen J., Kalender W., Engelke K. Benefits of 2 years of intense exercise on bone density, physical fitness, and blood lipids in early postmenopausal osteopenic women: results of the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study (EFOPS) // Arch Intern Med. — 2004. — 164 (10). — P. 1084-1091.
36. Krasomski G. Contemporary views on use of estrogen replacement therapy in postmenopausal women. I. Hormone therapy in women with menopausal osteoporosis // Ginekol Pol. — 1995. — 66 (1). — P. 28-31.
37. Kritz-Silverstein D., Barrett-Connor E. Early menopause, number of reproductive years, and bone mineral density in postmenopausal women // Am J Public Health. — 1993. — 83 (7). — P. 983-988.
38. Kroger H., Tuppurainen M., Honkanen R. et al. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis — a population-based study of 1600 perimenopausal women // Calcif Tissue Int. — 1994. — 55 (1). — P. 1-7.
39. Kyllonen E.S., Hrikinen J.E., Vaananen H.K. et al. Influence of estrogen-progestin replacement therapy and exercise on lumbar spine mobility and low back symptoms in a healthy early postmenopausal female population: a 2-year randomized controlled trial // Eur Spine J. — 1998. — 7 (5). — P. 381-386.
40. Lee S.J., Kanis J.A. An association between osteoporosis and premenstrual symptoms and postmenopausal symptoms // Bone Miner. — 1994. — 24 (2). — P. 127-34.
41. Leino P.I., Berg M.A., Puska P. Is back pain increasing? Results from national surveys in Finland during 1978/9-1992 // Scand J Rheumatol. — 1994. — 23 (5). — P. 269-276.



42. Makela M., Heliovaara M., Sievers K. et al. Musculoskeletal disorders as determinants of disability in Finns aged 30 years or more // *J Clin Epidemiol*. — 1993. — 46 (6). — P. 549-459.
43. Miazgowski T., Napierala K., Czekalski S. et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in a population sample of Szczecin residents over 50 years of age // *Pol Tyg Lek*. — 1993. — 48 (Suppl 3). — P. 13-15.
44. Muller W., Lautenschlager J. Generalized tendomyopathy. I: Clinical aspects, follow-up and differential diagnosis // *J Rheumatol*. — 1990. — 49 (1). — P. 11-21.
45. Nakamura M., Aoki N., Nasu K., Kondo I. et al. An epidemiological study on osteoporosis using ultrasound bone densitometry // *Nippon Eiseigaku Zasshi*. — 1994. — 41 (12). — P. 1152-1161.
46. Natvig B., Nessioy I., Bruusgaard D., Rutle O. Musculoskeletal complaints in a population. Occurrence and localization // *Tidsskr Nor Laegeforen*. — 1994. — 114 (3). — P. 323-327.
47. Nohejl J., Dostal C., Faberova R. et al. Preliminary results of an epidemiological study of back pain in a Prague population // *Czech Med*. — 1987. — 10 (2). — P. 117-124.
48. Nuti R., Martini G. Effects of age and menopause on bone density of entire skeleton in healthy and osteoporotic women // *Osteoporos Int*. — 1993. — 3 (2). — P. 59-65.
49. Oberg T., Oberg U. Musculoskeletal complaints in dental hygiene: a survey study from a Swedish county // *J Dent Hyg*. — 1993. — 67 (5). — P. 257-61.
50. O'Neill T.W., Felsenberg D., Varlow J. et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study // *J Bone Miner Res*. — 1996. — 11 (7). — P. 1010-1018.
51. Pouilles J.M., Tremollieres F., Bonneau M., Ribot C. Influence of early age at menopause on vertebral bone mass // *J Bone Miner Res*. — 1994. — 9 (3). — P. 311-315.
52. Pouilles J.M., Tremollieres F., Ribot C. The effects of menopause on longitudinal bone loss from the spine // *Calcif Tissue Int*. — 1993. — 52 (5). — P. 340-343.
53. Pouilles J.M., Tremollieres F., Saint-Martin F., Ribot C. Postmenopausal bone loss: results of a topographic study by X-ray absorptiometry // *Rev Rhum*. — 1993. — 60 (12). — P. 891-896.
54. Pountain G. Musculoskeletal pain in Omanis, and the relationship to joint mobility and body mass index // *Br J Rheumatol*. — 1992. — 31 (2). — P. 81-85.
55. Raspe A., Matthis C., von Domarus U. et al. Current musculoskeletal symptoms in peri and postmenopausal women: results of a multicenter population epidemiological study. The EVOS Study Group // *Soz Praventivmed*. — 1994. — 39 (6). — P. 379-386.
56. Rekola K.E., Keinanen-Kiukaanniemi S., Takala J. Use of primary health services in sparsely populated country districts by patients with musculoskeletal symptoms: consultations with a physician // *J Epidemiol Community Health*. — 1993. — 47 (2). — P. 153-157.
57. Ribot C., Pouilles J.M. Postmenopausal osteoporosis: clinical characteristics in patients first vertebral crush fracture. Results of the GRIO National Multicenter Survey. Groupe de Recherche et d'Information sur les Osteoporoses // *Rev Rhum*. — 1993. — 60 (6). — P. 427-434.
58. Ringa V., Ledesert B., Breart G. Determinants of hormone replacement therapy among postmenopausal women enrolled in the French GAZEL cohort // *Osteoporos Int*. — 1994. — 4 (1). — P. 16-20.
59. Ross P.D., Davis J.W., Epstein R.S., Wasnich R.D. Pain and disability associated with new vertebral fractures and other spinal conditions // *J Clin Epidemiol*. — 1994. — 47 (3). — P. 231-239.
60. Ryan P.J., Blake G., Herd R., Fogelman I. A clinical profile of back pain and disability in patients with spinal osteoporosis // *Bone*. — 1994. — 15 (1). — P. 27-30.
61. Sagraves R. Estrogen therapy for postmenopausal symptoms and prevention of osteoporosis // *J Clin Pharmacol*. — 1995. — 35 (Suppl). — 2S-10S.
62. Sedgwick A.W., Davies M.J., Smith D.S. Changes over four years in musculoskeletal impairment in men and women // *Med J Aust*. — 1994. — 161 (8). — P. 482-486.
63. Slemenda C., Longcope C., Peacock M. et al. Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri- and postmenopausal women // *J Clin Invest*. — 1996. — 97 (1). — P. 14-21.
64. Soda M.Y., Mizunuma H., Honjo S. et al. Pre- and postmenopausal bone mineral density of the spine and proximal femur in Japanese women assessed by dual-energy x-ray absorptiometry: a cross-sectional study // *J Bone Miner Res*. — 1993. — 8 (2). — P. 183-189.
65. Speed C. Low back pain // *BMJ*. — 2004. — 328. — P. 1119-1121.
66. Svensson H.O., Andersson G.B., Hagstad A., Jansson P.O. The relationship of low-back pain to pregnancy and gynecologic factors // *Spine*. — 1990. — 15 (5). — P. 371-375.
67. Tremollieres F.A., Pouilles J.M., Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab*. — 1993. — 77 (3). — P. 683-686.
68. Vogt M.T., Lauerma W.C., Chirumbole M., Kuller L.H. A community-based study of postmenopausal white women with back and leg pain: health status and limitations in physical activity // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. — 2002. — 57 (8) — P. 544-550.
69. Wasnich R.D. Vertebral fracture epidemiology // *Bone*. — 1996. — 18 (Suppl 3). — 179S-183S.
70. Wenderlein J.M., Eissfeldt K., Heber F., Dannert E. Gerontologic aspects of postmenopausal measurement of bone density and prevention of osteoporosis // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. — 1995. — 55 (11). — P. 647-652.
71. Westgaard R.H., Jensen C., Hansen K. Individual and work-related risk factors associated with symptoms of musculoskeletal complaints // *Int Arch Occup Environ Health*. — 1993. — 64 (6). — P. 405-13.
72. Wigley R.D., Prior I.A., Salmond C. et al. Rheumatic complaints in Tokelau. I. Migrants resident in New Zealand. The Tokelau Island migrant study // *Rheumatol Int*. — 1987. — 7 (2). — P. 53-59.
73. Woo J., Ho S.C., Lau J., Leung P. C. Musculoskeletal complaints and associated consequences in elderly Chinese aged 70 years and over // *J Rheumatol*. — 1994. — 21 (10). — P. 1927-1931.
74. Yip Y.B., Ho S.C., Chan S.G. Socio-psychological stressors as risk factors for low back pain in Chinese middle-aged women // *J Adv Nurs*. — 2001. — 36 (3). — P. 409-416.
75. Yip Y.B., Ho S.C., Chan S.G. Identifying risk factors for low back pain (LBP) in Chinese middle-aged women: a case-control study // *Health Care Women Int*. — 2004. — 25 (4). — P. 358-69.

ОТДЕЛЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

В отделении проводятся диагностика и лечение всех форм бесплодия с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий:

- Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов
- Введение сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки
- Биопсия яичка с целью получения сперматозоидов из яичка или его придатка при самых тяжелых формах мужского бесплодия
- Вспомогательный хетчинг
- Инсеминация спермой мужа/донора
- Донация цитоплазмы (цитоплазматический перенос)
- Доимплантационная генетическая диагностика

ОТДЕЛЕНИЕ НЕОНАТОЛОГИИ

Отделение занимается профилактикой и своевременной диагностикой различных заболеваний новорожденных. При нарушении периода ранней адаптации имеется возможность полного спектра диагностических и лечебных процедур, которые могут понадобиться новорожденному (искусственная вентиляция легких, контролируемое непрерывное наблюдение за важнейшими параметрами жизнедеятельности, лечение и выхаживание недоношенных детей, проведение фототерапии, полное медикаментозное обеспечение).

ОТДЕЛЕНИЕ АМБУЛАТОРНОЙ ПОМОЩИ

Отделение амбулаторной помощи обеспечивает весь спектр диагностических, консультативных, профилактических и лечебных мероприятий, выполняемых в амбулаторных условиях.

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

Отделение специализируется на всех видах диагностики и лечения гинекологических заболеваний. Особое внимание уделяется менее травматичным и органосохраняющим операциям – лапароскопии и гистерорезектоскопии.

АКУШЕРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

Деятельность отделения направлена на оказание помощи беременным при возникновении осложнений течения беременности, непосредственно родоразрешения и ведения послеродового периода.

ОТДЕЛЕНИЕ АНАСТЕЗИОЛОГИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Отделение анестезиологии и интенсивной терапии оказывает весь спектр анестезиологических пособий при проведении хирургических вмешательств и ведении родов, а также контролирует состояние пациенток в послеоперационном периоде.



Особенности диагностики и лечения инфекций нижних мочевых путей у женщин

И.Г. Березняков, кафедра терапии, Харьковская медицинская академия последипломного образования



В соответствии с современными представлениями инфекции мочевых путей (ИМП) подразделяют в зависимости от условий возникновения заболеваний, локализации и фона, на котором они развились. Если ИМП возникла вне лечебного учреждения, это — внебольничная инфекция, если в стационаре спустя 48 часов и более после госпитализации — диагностируют внутрибольничную (госпитальную, нозокомиальную) ИМП. По локализации различают инфекции верхних (острый хронический пиелонефрит и его обострение) и нижних отделов мочевых путей (цистит и уретрит). Последнее заболевание, впрочем, относят не столько к ИМП, сколько к инфекциям, передающимся половым путем.

Диагностика цистита

В зависимости от фона, на котором развилось заболевание, различают неосложненные и осложненные ИМП. О неосложненных ИМП говорят в том случае, когда у пациентки отсутствуют анатомические и функциональные изменения мочевых путей и серьезные сопутствующие заболевания. Термин «осложненные ИМП» и сегодня остается предметом обсуждения в медицинских изданиях. Большинство авторов к осложненным ИМП относят заболевания, развившиеся:

- у больных с анатомическими нарушениями мочевых путей (мочекаменная болезнь; поликистоз почек; аномалии развития и расположения почек; стриктуры мочеточника, мочеиспускательного канала; пузырно-мочеточниковый рефлюкс и др.);
- у пациенток с функциональными нарушениями мочевых путей (нейрогенная дисфункция мочевого пузыря);
- при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, СПИД, нейтропения, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность);
- вследствие использования инструментальных (инвазивных) методов обследования и лечения (катетеризация мочевого пузыря, бужирование уретры, цистоскопия, катетеризация почки, трансуретральная уретротомия);
- у больных пожилого возраста;
- при механических повреждениях (травмах).

Цистит — это воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря без глубокой инвазии микроорганизмов в подслизистый слой. Диагноз устанавливают на основании клинических, лабораторных и бактериологических методов обследования. Необходимость в инструментальном подтверждении диагноза (цистоскопии) возникает крайне редко.

Заболевание начинается остро: с учащения мочеиспускания, появления позывов на мочеиспускание, сопровождающихся опасениями непроизвольного мочеотделения, а также с появления чувства жжения или боли при выделении небольшого количества мочи. Характерна никтурия с болью в надлобковой области, нередко — и в нижней части спины. Моча обычно мутная, макрогематурия отмечается почти у 30% пациентов.

Больные с катетеризированным мочевым пузырем жалоб обычно не предъявляют, но у них может возникать необъяснимая лихорадка. У пожилых людей ИМП часто протекают бессимптомно.

Цистит является самой распространенной ИМП. Преобладание женщин среди больных циститом связано с анатомическими особенностями мочевых путей: мочеиспускательный канал у женщин короче, чем у мужчин, ближе примыкает к заднему проходу и влагалищу — основным источникам бактерий. Хотя бы один эпизод цистита в своей жизни переносит почти каждая вторая женщина. Кроме того, как свидетельствуют данные литературы, у четырех из пяти женщин, перенесших цистит, заболевание рецидивирует в ближайшие 12-18 месяцев.

Социально-экономическая значимость цистита обусловлена не только распространенностью заболевания, дезадаптацией женщин в связи с дизурическими симптомами, длительным (в среднем около недели) сохранением жалоб и неспособностью в течение 1-2 дней посещать работу или учебные заведения. Многие больные считают неудобным говорить о проблемах, затрагивающих мочеполовую сферу, поэтому они редко обращаются за врачебной помощью, довольствуясь самолечением. Такая практика неизбежно способствует увеличению частоты осложненных и хронических форм ИМП.

Рецидивирующим называют цистит с клинической симптоматикой и возникающий после клинического излечения предшествующего эпизода цистита — в результате антибактериальной терапии, реже — спонтанно. Цистит часто встречается у молодых здоровых женщин с анатомически и физиологически нормальными мочевыми путями. Рутинное назначение пациентам с рецидивирующим циститом экскреторной урографии и других инвазивных процедур приводит к неоправданному увеличению стоимости лечения и повышению риска токсических эффектов [1].

Большинство рецидивов возникают в первые 3 месяца после излечения предшествующего эпизода [2]. В течение 6 месяцев после первого эпизода ИМП у 27% молодых женщин развивается хотя бы один культурально подтвержденный рецидив, у 2,7% — не менее двух рецидивов [3]. После самопроизвольного излечения неосложненного цистита заболевание рецидивирует в



течение года почти у половины женщин [4]. Если возбудителем цистита была кишечная палочка, рецидивы в течение года происходят у 36% женщин до 55 лет и у 53% женщин старше этого возраста [5]. Частые рецидивы цистита отмечаются у 10-15% женщин старше 60 лет [6].

Подавляющее большинство рецидивов цистита представляют собой реинфекцию (повторное инфицирование другим штаммом того же вида или другим видом микроорганизмов). Небольшая часть рецидивов обусловлена возбудителями, вызвавшими предшествующие эпизоды заболевания. Такие микроорганизмы способны персистировать в фекальной флоре после элиминации из мочевых путей, в последующем они повторно колонизируют промежность и мочевого пузыря и вызывают рецидивирующий цистит. Предполагается, что некоторые штаммы возбудителей способны «ускользнуть» от защитных сил организма-хозяина, внедряясь в эпителий мочевого пузыря, а затем вызывают рецидивирующие ИМП [7].

В клинической практике рецидивом обычно называют повторный эпизод цистита, вызванный тем же самым видом микроорганизма, что и предшествующий эпизод, при условии, что повторный эпизод развился в течение 2-х недель после лечения предшествующего. Если повторное заболевание возникло позже, чем через 2 недели, говорят о реинфекции. Впрочем, из этого правила возможны исключения, например, если после завершения лечения цистита при культуральном исследовании мочи не выявлено роста уропатогенов, то последующий эпизод заболевания расценивается, как реинфекция.

У здоровых людей большинство уропатогенов являются представителями флоры прямой кишки, которые попадают в мочевой пузырь через мочеиспускательный канал. Этому предшествует фаза колонизации периуретральной области и дистального отдела мочеиспускательного канала, длительность которой у различных людей может быть разной.

Специфическими факторами риска рецидивирующего цистита у здоровых женщин до наступления менопаузы являются:

- частые половые сношения (самый значимый фактор риска);
- возникновение первого эпизода цистита в возрасте не старше 15 лет (риск возрастает в 2-4 раза);
- эпизоды ИМП у матери (риск увеличивается в 2-4 раза);
- использование спермицидов в течение последнего года;
- появление нового полового партнера в течение последнего года [8].

После наступления менопаузы значительно снижаются образование и секреция эстрогенов в яичниках, которая часто ассоциируется с атрофией слизистой оболочки влагалища. Клинически этот синдром проявляется сухостью слизистой влагалища, зудом, раздражением в прилегающей области и диспареунией (появлением боли во время полового сношения). С дефицитом эстрогенов связывают также ИМП и недержание мочи. Кроме того, дефицит эстрогенов обуславливает уменьшение объема мышц влагалища, что приводит к расслаблению связок, поддерживающих матку, дно таза и мочевого пузыря. В результате в ряде случаев начинается выпадение внутренних гениталий [9].

Другими факторами риска рецидивирующего цистита у здоровых женщин после наступления менопаузы считаются:

- сохранение большого остаточного объема мочи в мочевом пузыре после мочеиспускания (более 100 мл);
- эпизоды ИМП до наступления менопаузы (риск рецидивирующих ИМП возрастает почти в 5 раз);
- наличие цистоцеле (грыжи мочевого пузыря);
- генетические факторы (например, неспособность секретировать антигены группы крови на поверхности уроэпителиальных клеток повышает риск рецидивирующих ИМП в 2,9 раза);
- хирургическое вмешательство на органах мочевого пузыря [10].

Этиология. Наиболее частые возбудители ИМП — бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, преимущественно *Escherichia coli*. На долю второго по частоте выделения возбудителя — *S. saprophyticus*, который обычно не является патогенным для человека, например, в США, приходится около 10% эпизодов острого цистита [11]. Частота выделения различных возбудителей ИМП зависит, прежде всего, от того, где именно возникло заболевание — в лечебном учреждении или во внебольничной среде (табл. 1) [12].

Таблица 1. Частота выделения различных возбудителей ИМП

Микроорганизм	Частота выделения, %	
	лечебные учреждения	внебольничная среда
<i>Escherichia coli</i>	50	75
<i>Proteus mirabilis</i>	14	8
<i>Klebsiella spp.</i>	12	5
Другие колиформные бактерии	4	1
Стафилококки	6	7
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	< 1
<i>Candida albicans</i>	< 1	0
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	< 1	< 1

Выраженное преобладание *E. coli* среди возбудителей ИМП у большинства пациентов объясняется, прежде всего, тем, что они составляют значительную часть кишечной микрофлоры. *Staphylococcus epidermidis*, дифтероиды, лактобациллы, *Gardnerella vaginalis*, различные анаэробы, другими словами, микроорганизмы, которые обычно колонизируют влагалище, дистальный отдел мочеиспускательного канала и кожу у мужчин и женщин, редко вызывают ИМП.

Лабораторная диагностика. Основное значение придается количественному подсчету бактерий в единице объема мочи и наличию или отсутствию в ней гноя (пиурии). В амбулаторной клинической практике при остром цистите культуральное исследование мочи, как правило, не проводится, его резервируют для пациенток с рецидивирующим циститом. Мочу для бактериологического исследования забирают во время обычного мочеиспускания. В особо оговоренных случаях возможно получение мочи путем катетеризации мочевого пузыря и надлобковой пункции. Если мочу собирают во время обычного мочеиспускания, то для анализа отбирают среднюю порцию мочи, поскольку первая порция изобилует микрофлорой мочеиспускательного канала и не подходит для исследования. Моча, собранная в течение суток или нескольких часов, не пригодна для микробиологического исследования [13, 14].

На микробиологическое исследование не следует направлять более одного образца мочи в сутки. Хранение мочи при комнатной температуре приводит к размножению как возбудителя, так и загрязняющей микрофлоры. Посев мочи на питательные среды должен производиться



в течение 30 минут после забора, в противном случае ее следует поместить в холодильник при температуре 4 °С. Посев мочи, хранившейся в холодильнике, проводится не позднее 24-х часов от момента забора. При подозрении на туберкулез мочевых путей необходимо направить на исследование три последовательных порции утренней мочи [13].

Для диагностики острых неосложненных ИМП в рутинной микробиологической практике используют критерий 10³ КОЕ (колониеобразующих единиц) уропатогенов/мл. Однако в ряде исследований было установлено, что этот пороговый уровень не позволяет диагностировать до 30–50% случаев ИМП [15]. При наличии симптомов ИМП пороговый уровень 10² КОЕ уропатогенов/мл свидетельствует в пользу заболевания [16].

Наилучшими способами выявления пиурии являются микроскопия осадка или использование специальных полосок для определения лейкоцитарной эстеразы. Хотя считается, что чувствительность последнего метода при ИМП доходит до 72–96%, истинная чувствительность, по-видимому, несколько ниже, поскольку хламидийный и гонококковый уретриты также могут вызывать пиурию [17]. Чувствительность специальных полосок для определения нитритов в моче не превышает 30%, *S. saprophyticus* и энтерококки вообще не продуцируют нитритов [16].

При невозможности использования специальных полосок и в случае отрицательных результатов исследований производится микроскопическое исследование мочи, для чего ее центрифугируют в течение 2-х минут, затем изучают осадок под микроскопом при большом увеличении. Обнаружение лейкоцитарных цилиндров указывает на инфекцию верхних отделов мочевых путей, пиурия диагностируется при обнаружении трех и более лейкоцитов в поле зрения [18, 19]. Микроскопическое выявление пиурии представляет определенные трудности, поскольку зависит от многих факторов: водного баланса в организме, времени и скорости центрифугирования, объема мочи, помещенной на предметное стекло микроскопа, и др. [17].

Принципы лечения ИМП

Основной метод терапии ИМП – применение антибактериальных препаратов. К числу других, скорее неспецифических, принципов лечения относятся:

- гидратация и повышенное потребление жидкости;
- ацидификация мочи;
- анальгезия.

Многие авторы рекомендуют при ИМП обильное потребление жидкости, это основывается на предположении, что при разведении мочи снижается концентрация возбудителей заболевания, а более частое мочеиспускание уменьшает возможность бактерий размножаться в мочевом пузыре [11]. Хотя в некоторых исследованиях удалось продемонстрировать при обильном приеме жидкости прекращение бактериурии, но во многих случаях – временное снижение КОЕ микроорганизмов в моче у большинства пациентов после прекращения обильного употребления жидкости возвращалось к исходному уровню. Если жидкость обильно потреблялась в течение дня, то количество бактерий становилось прежним за время ночного сна [20]. Кроме того, данный подход, по определению, имеет много недостатков. Разведение мочи приводит к снижению концентрации антибиотиков и естественных антибактериальных соединений в моче, а также способствует повышению pH. Обильное потребление жидкости может вызвать или усугубить пузырно-мочеточниковый рефлюкс и, таким образом, способствовать восхождению инфекции в верхние отделы мочевых путей.

Стерильность мочи в нормальных условиях отчасти объясняется ее кислой средой и наличием в ней ряда органических кислот. К числу последних относится гиппуровая кислота, которая входит также в состав клюквенного сока. Активность некоторых препаратов, которые используются для лечения ИМП (например, нитрофурантоин), повышается при снижении pH мочи. Напротив, аминогликозиды и фторхинолоны более эффективны при повышении pH. На практике добиться ацидификации мочи при лечении ИМП можно очень редко и зачастую затруднительно, если вообще когда-либо бывает необходимо [20].

Системная анальгезия может быть полезной у больных с выраженной дизурией, однако симптомы инфекций нижних отделов мочевых путей быстро исчезают после начала адекватной антибактериальной терапии, и потребность в специальных уроаналгетиках возникает редко [20].

Антибиотики для лечения ИМП

Пригодность того или иного антибиотика для лечения ИМП определяется многими факторами, в частности:

- концентрацией препарата в моче;
- концентрацией в секретах влагалища;
- спектром активности в отношении возбудителей заболеваний мочевых путей;
- периодом полувыведения;
- безопасностью и профилем побочных эффектов;
- стоимостью [21, 22].

Несомненное значение при назначении терапии ИМП имеет знание профиля безопасности антибиотика. Например, при беременности не используют фторхинолоны, доза аминогликозидов у больных с почечной недостаточностью должна корректироваться с учетом функции почек. Отдельные препараты или классы антибиотиков могут быть непригодны для использования у конкретного пациента в связи с анамнестическими указаниями на аллергические или другие нежелательные реакции.

Важную роль при выборе антибиотика имеет и его стоимость. Новые препараты, как правило, дороже старых. Несомненно, предпочтение следует отдавать более дешевому антибиотику, если нет иных соображений с точки зрения медицинской пригодности. Например, новый препарат может стоить дороже потому, что проявляет большую активность в отношении возбудителя, вызывает меньше побочных эффектов, удобнее дозируется. В каждом конкретном случае окончательное решение будет зависеть от учета этих соображений и предпочтений пациента. Кратность применения препаратов с длительным периодом полувыведения (T_{1/2}), особенно с длительной почечной экскрецией, реже, что повышает удобство при их использовании и готовность пациента соблюдать врачебные рекомендации [21].

Наиболее важные группы антибиотиков, которые используются в терапии цистита, – бета-лактамы антибиотиков, фторхинолоны, фосфомицин, нитрофураны и сульфаниламиды (в комбинации с триметопримом или самостоятельно).

В 1999 г. Американское общество инфекционных болезней проанализировало 80 рандомизированных исследований, посвященных лечению острого неосложненного цистита и острого пиелонефрита (ОП), и опубликовало рекомендации по антибактериальной терапии этих заболеваний [23]. Данный анализ представляет интерес как с точки зрения сравнительной оценки режимов лечения разной продолжительности (от 1–3 до 7–10 дней при



цистите), так и сравнения эффективности терапии различными классами антимикробных препаратов.

Ниже приводятся основные выводы этого исследования. При цистите однократный прием ко-тримоксазола, фторхинолонов и бета-лактамов уступает по эффективности более длительным курсам терапии. Напротив, трехдневные курсы лечения ко-тримоксазолом и фторхинолонами сопоставимы по эффективности с более длительным приемом тех же препаратов, хотя и сопровождаются повышением частоты рецидивов.

Следующий важный вывод касается меньшей эффективности бета-лактамов по сравнению с ко-тримоксазолом и фторхинолонами. Это связано с быстрым снижением концентрации бета-лактамов в моче и неспособностью данного класса антибиотиков обеспечить эффективное уничтожение грамотрицательных бактерий микрофлоры влагалища и толстой кишки, что может predispose к рецидивам цистита.

В ряде исследований продемонстрирована тенденция к снижению воздействия на возбудителей у пожилых женщин. Кроме того, трехдневные курсы лечения циститов, вызванных *S. saprophyticus*, уступали по эффективности более длительной терапии (особенно фторхинолонами) [23]. В подобных случаях целесообразно проводить более длительную терапию. Семидневные курсы антибактериальной терапии рекомендуются при беременности, остром цистите у мужчин, длительном сохранении симптомов (более 7 дней), рецидиве инфекции, использовании противозачаточных диафрагм и спермицидов, сахарном диабете.

Ниже приводятся основные сведения по использованию отдельных антимикробных средств и классов антибиотиков.

Нитрофурантоин:

- используется в клинике в течение нескольких десятилетий;
- отличается хорошей переносимостью;
- создает высокие концентрации в моче, но содержание в плазме крови неадекватное [20];
- характеризуется низким уровнем резистентности к *E. coli* (менее 5%), грамположительным коккам (включая *E. faecalis*), многим видам грамотрицательных микроорганизмов;
- неактивен в отношении большинства *Proteus spp.*, включая *P. mirabilis*, а также ряда штаммов родов *Enterobacter* и *Klebsiella*;
- нет подтвержденных данных о сопоставимости трехдневных курсов лечения нитрофурантоином либо терапии одной дозой у взрослых по сравнению с ко-тримоксазолом или фторхинолонами;
- в одном из опубликованных исследований трехдневная терапия острого цистита у женщин нитрофурантоином уступала по эффективности аналогичному курсу лечения ко-тримоксазолом [24];
- частота излечения циститов, вероятно, ниже, чем при использовании других антибиотиков [23];
- безопасен при назначении у беременных и детей [20, 25], хотя некоторые авторы допускают применение их только во II триместре беременности [26];
- должен применяться не менее 7 дней [27, 28].

Фосфомицин:

- одобрен FDA (Федеральным бюро по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств, США) для лечения неосложненного цистита одной дозой;
- лечение одной дозой фосфомицина сопоставимо по эффективности с семидневной терапией нитрофурантоином;

- уступает по эффективности терапии ципрофлоксацином в течение 7-10 дней или ко-тримоксазолом;
- не сравнивался с лечением первой дозой или трехдневной терапией ципрофлоксацином, или ко-тримоксазолом [27].

В целом, при нетяжелом цистите разумным представляется выбор нитрофурантоина, перорального цефалоспорины или фосфомицина [27, 28].

Ко-тримоксазол:

- средство выбора в лечении острого цистита у женщин:
 - без анамнестических указаний на непереносимость компонентов препарата;
 - не принимавших антибиотики в течение последних 3-6 месяцев (вне зависимости от причины);
 - при известном уровне резистентности к препарату не более 15-20%;
- факторы риска резистентности к препарату:
 - сахарный диабет;
 - недавняя госпитализация;
 - недавнее использование антибиотиков;
 - недавний прием ко-тримоксазола [27, 29].

Фторхинолоны являются средством выбора:

- у женщин при подозрении на инфицирование бактериями, резистентными к другим химиопрепаратам;
- при аллергии или непереносимости общепринятых антибиотиков;
- в регионах, где уровень резистентности к ко-тримоксазолу превышает 15-20% [23].

Дозировка антимикробных препаратов, применяемых для лечения циститов у взрослых, представлена в таблице 2.

Таблица 2. Дозы антибактериальных средств, применяемых перорально для лечения циститов у взрослых

Антибиотик	Доза
Аминопенициллины	
Амоксициллин	0,25-0,5 г 3 раза в сутки
Ампициллин	0,25-0,5 г 4 раза в сутки
Амоксициллин/клавуланат	0,375-0,625 г 3 раза в сутки
Цефалоспорины	
Цефаклор	0,25-0,5 г 3 раза в сутки
Цефуросим	0,25-0,5 г 2 раза в сутки
Цефиксим	0,2-0,4 г 1-2 раза в сутки
Цефтибутен	0,4 г 1 раз в сутки
Фторхинолоны	
Норфлоксацин	0,4 г 2 раза в сутки
Офлоксацин	0,2-0,4 г 2 раза в сутки
Левифлоксацин	0,25-0,5 г 1 раз в сутки
Пефлоксацин	0,4 г 2 раза в сутки
Ципрофлоксацин	0,25-0,5 г 2 раза в сутки
Препараты разных групп	
Ко-тримоксазол	0,96 г 2 раза в сутки
Нитрофурантоин	0,1 г 4 раза в сутки
Фосфомицин	3 г однократно

Профилактика рецидивов цистита

При частом рецидивировании цистита у молодых сексуально активных женщин, использующих в целях контрацепции спермициды, рекомендуется сократить или отказаться от их использования. Спермициды уничтожают лактобациллы, вырабатывающие перекись водорода, последние, в свою очередь, препятствуют колонизации влагалища уропатогенами. Если женщина не желает изменять привычный для нее метод контрацепции, следует рекомендовать профилактическое применение антимикробных средств.



Эффективность таких рекомендаций, как прием клюквенного сока, обильное употребление жидкости и быстрое опорожнение мочевого пузыря после полового акта, не была до настоящего времени подтверждена в клинических исследованиях, что, впрочем, не исключает возможной пользы от их соблюдения.

Особенностью ведения больных с часто рецидивирующим циститом (более двух обострений в течение 6 месяцев или более трех обострений в течение года) является профилактический прием медикаментов по специально разработанным схемам [30].

Схемы профилактики рецидивов цистита

1. Прием низких доз антибактериальных средств однократно на ночь.
2. Однократный прием антибиотика после полового акта.
3. Самостоятельный прием антибиотика при появлении клинической симптоматики.
4. У женщин в постменопаузальном периоде — периуретральное и интравагинальное применение гормональных кремов.

Антимикробную профилактику назначают после уничтожения (эрадикации) имеющейся инфекции, что должно быть подтверждено отрицательными результатами культурального исследования мочи через 1–2 недели после лечения. Наиболее важным фактором, влияющим на принятие решения о назначении профилактического приема антибиотиков, является степень дискомфорта, который испытывает пациент при эпизодах цистита. Режимы и эффективность профилактического приема антибиотиков при рецидивирующих ИМП представлена в таблице 3 [1].

Длительная антимикробная профилактика по сравнению с плацебо или с прошлым опытом пациента снижает частоту рецидивов на 95% (с 2–3 случаев ИМП у одного пациента в год до 0,1–0,2) [31–33]. Большинство авторов рекомендуют принимать антибактериальные препараты в течение 6 месяцев однократно на ночь, однако после прекращения профилактики у многих женщин частота рецидивов возвращается к исходному уровню. В подобных ситуациях рекомендуется более длительная профилактика — до двух и более лет [31]. В литературе имеются сообщения об эффективности и хорошей переносимости 5-летней профилактики ко-тримоксазолом и другими препаратами [2, 34].

У больных, у которых прослеживается связь между половыми сношениями и рецидивами ИМП, профилактический прием антибиотиков после полового акта может быть более приемлемым режимом, нежели ежедневная длительная профилактика. В едва ли не единственном контролируемом плацебо исследовании применение ко-тримоксазола после полового акта оказалось эффективным и при частых, и при редких половых сношениях. Частота рецидивов в группе ко-тримоксазола составила 0,3 случая на одного человека в год, в то время как в группе плацебо — 3,6 [35]. Сходные результаты при использовании других антибактериальных средств получены во многих неконтролируемых исследованиях (табл. 3). Потребление антибиотиков в случае их профилактического приема после полового сношения значительно ниже, чем при ежедневной длительной профилактике.

Самолечение трехдневными курсами ко-тримоксазолом или фторхинолонами можно рекомендовать женщинам, не желающим принимать антибиотики в течение длительного времени, при условии, что у них:

- имеются бесспорные документальные подтверждения рецидивов цистита;
- не вызывают сомнений достаточная мотивация и готовность соблюдать предписания врачей;

- отсутствует возможность своевременного обращения за медицинской помощью [1, 36].

Самостоятельное интермиттирующее лечение одной дозой ко-тримоксазола (при появлении симптомов цистита) уступает по эффективности длительному профилактическому приему этого препарата [37]. Трехдневное самолечение офлоксацином, левофлоксацином и норфлоксацином, напротив, оказалось высокоэффективным [1, 38]. Через 1–2 недели после завершения лечения показано бактериологическое исследование мочи для подтверждения элиминации возбудителя.

Таблица 3. Режимы профилактического приема антибиотиков при рецидивирующих ИМП

Режим	Число случаев ИМП у пациента в год
Постоянная профилактика	
Ко-тримоксазол 240 мг ежедневно	0-0,2
Ко-тримоксазол 240 мг 3 раза в неделю	0,1
Триметоприм 100 мг ежедневно	0-1,5*
Нитрофурантоин 50 мг ежедневно	0-0,6
Нитрофурантоин 100 мг ежедневно	0-0,7
Цефаклор 250 мг ежедневно	0
Цефалексин 125 мг ежедневно	0,1
Цефалексин 250 мг ежедневно	0,2
Норфлоксацин 200 мг ежедневно	0
Ципрофлоксацин 125 мг ежедневно	0
Профилактический прием после полового акта	
Ко-тримоксазол 240 мг	0,3
Ко-тримоксазол 480 мг	0
Нитрофурантоин 50 или 100 мг	0,1
Цефалексин 250 мг	0,03
Ципрофлоксацин 125 мг	0
Норфлоксацин 200 мг	0
Офлоксацин 100 мг	0,06

Примечание: * высокая частота рецидивов ассоциировалась с резистентностью к триметоприму.

Использование эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде

У женщин после наступления менопаузы периуретральное и интравагинальное применение гормональных кремов, содержащих эстрогены (эстриол 0,5 мг/г) каждую ночь в течение двух недель, затем — 2 раза в неделю в течение 8 месяцев превосходит по эффективности профилактический прием антибиотиков. Подобная заместительная терапия приводит к:

- снижению рецидивов ИМП в 12 раз;
- колонизации влагалища лактобациллами у большинства пациенток;
- более чем двукратному снижению частоты встречаемости бактерий семейства Enterobacteriaceae во влагалище;
- снижению pH влагалища примерно в 1,5 раза [39].

Таким образом, заместительная терапия эстрогенами для местного применения у постменопаузальных женщин нормализует микрофлору во влагалище и значительно снижает риск ИМП. Благоприятное влияние колонизации влагалища лактобациллами связывают с:

- блокадой возможных мест прикрепления уропатогенов;
- выработкой перекиси водорода, которая препятствует проникновению уропатогенов во влагалище, и ингибиторов роста бактерий;
- поддержанием низкого pH [1].



Эстриол при интравагинальном применении хорошо всасывается, пиковая концентрация неконъюгированного эстриола в плазме после введения во влагалище крема, содержащего 0,5 мг препарата в 1 г, сопоставима с таковой после приема внутрь 8-12 мг эстриола.

Эстриол представляет собой конечный продукт метаболизма эстрадиола. Рецепторы к нему обнаружены только во влагалище, поэтому лечение эстриолом не сопровождается пролиферацией эндометрия, и, соответственно, женщины, принимающие этот гормон, не нуждаются в дополнительном приеме прогестерона. За более чем сорок лет клинического использования эстриола не было получено никаких доказательств его карциногенности. При местном применении побочные эффекты минимальны, они могут быть в виде жжения и зуда и обычно исчезают спустя несколько дней на фоне продолжающегося лечения этим препаратом [40].

В ряде случаев у пожилых женщин могут возникать трудности с интравагинальным введением эстриола (например, вследствие физических недостатков — тремора, ожирения, деменции, последствий инсультов и др., либо негативного отношения к подобному методу лечения, обусловленного культурными традициями или уровнем образования). В подобных случаях можно назначить низкие дозы эстриола внутрь [40].

Таким образом, в клинических условиях убедительно доказана эффективность нескольких схем профилактики рецидивов цистита. Внедрение их в клиническую практику позволит избавить значительную часть женщин от тягостных физических и психических страданий.

Литература

1. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17 (4): 259-68.
2. Stamm W.E., McKevitt M., Roberts P.L., White N.J. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 77.
3. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80: 331-3.
4. Mabeck C.E. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in non-pregnant women. *Postgrad Med* 1972; 48: 69-75.
5. Ikaheimo S., Sutonen A., Heiskanen T., Karkkainen U., Kuosmanen P. et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 91-9.
6. Romano J.M., Kaye D. UTI in the elderly: common yet atypical. *Geriatrics* 1981; 36: 113-5.
7. Mulvey M.A., Lopez-Boado Y.S., Wilson C.L. et al. Induction and evasion of host defences by type-1 pilated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science* 1998; 282: 1494-7.
8. Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L., Stapleton A.E., Gupta K., Stamm W.E. Risk factors for recurrent UTI in young women. *J Infect Dis* 2000; 182: 1177-82.
9. Raz R. Role of estriol therapy for women with recurrent urinary tract infections: advantages and disadvantages. *Infect Dis Clin Pract* 1999; 8: 64-6.
10. Raz R., Gennesin Y., Wasser J., Stoler Z., Rosenfeld S., Rottensterich E., Stamm W.E. Recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 152-6.
11. Sobel J.D., Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 773-805.
12. Slack R.C.B. Urinary infections. In: Greenwood D., editor. *Antimicrobial chemotherapy*. 4th ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2001: 212-21.
13. Журавлев В.Н., Ахметова Л.И., Сехин С.В. Правила сбора мочи для бактериологического исследования и интерпретация его результатов // *Клиническая антимикробная химиотерапия*. — 1999 — № 1 (3). — С. 109-112.
14. Morgan M.G., McKenzie H. Controversies in the laboratory diagnosis of community-acquired urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12 (7): 491-504.
15. Schaeffer A.J. Urinary tract infections. In: Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002. p. 515-92.
16. Hooton T.M., Scholes D., Stapleton A.E. et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N. Engl J Med* 2000; 343: 992-7.
17. Pels R.J., Bor D.H., Woolhandler S. et al. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. *JAMA* 1989; 262: 1221-4.
18. Bakerman S., Bakerman P., Strausbauch P. Bakerman's ABC's of interpretive laboratory data. 2nd ed. Myrtle Beach, SC: Interpretive Laboratory Data, 1994. p. 516-9.
19. Bremner J.D., Sadovsky R. Evaluation of dysuria in adults. *Am Pham Phys* 2002; 65: 1589-96.
20. Naber K.G. Lectures in hospital infections. Part II. Complicated urinary tract infections. London: Science Press, 2003.
21. Johnson J.R., Stamm W.E. Overview of therapy of acute urinary tract infections. In: Brumfitt W., Hamilton-Miller J.M.T., Bailey R.R., editors. *Urinary Tract Infections*. London: Chapman and Hall 1998; 251-64.
22. Nicolle L.E. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A: 35S-44S.
23. Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R., Johnson J.R., Schaeffer A.J., Stamm W.E. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745-58.
24. Hooton T.M., Winter C., Tiu F., Stamm W.E. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA* 1995; 273: 41.
25. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A., editors. *The Sanford guide to antimicrobial therapy* 2003. 33rd ed. Hyde Park (VT): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2003.
26. Падейская Е.Н. Группа нитрофуранов. В кн.: *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М.: Бопрец, 2002. — с. 103-105.
27. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17 (4): 259-68.
28. APUA one on one urinary tract infection (UTI): treatments at a turning point. Interview with Lindsay E. Nicolle, M.D. *APUA Newsletter* 2003; 21 (1): 1, 5-6.
29. Wright S.W., Wrenn K.D., Haynes M.L. Trimethoprim-sulphamethoxazole resistance among urinary coliform isolates. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 606-9.
30. Набер К.Г. Оптимальная терапия инфекций мочевыводящих путей // *Клиническая микробиология, антимикробиология, химиотерапия*. — 1999. — № 1. — С. 23-30.
31. Nicolle L.E., Ronald A.R. Recurrent urinary tract infection in adult women: diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 793-806.
32. Nicolle L.E. Prophylaxis: recurrent urinary tract infection in women. *Infection* 1992; 20: 5203-5.
33. Chew L.D., Fihn S.D. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *West J Med* 1999; 170: 274-7.
34. Nicolle L.E., Harding G.K.M., Thomson M., Kennedy J., Urias B., Ronald A.R. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis* 1988; 157: 1239-41.
35. Stapleton A.E., Ratham R.H., Johnson C., Stamm W.E. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. *JAMA* 1990; 264: 703-6.
36. Страчунский Л.С., Рафальский В.В. Клиническое значение и антибактериальная терапия острых циститов // *Клиническая антимикробиология, химиотерапия*. — 1999. — № 1 (3). — С. 84-90.
37. Wong E.S., McKevitt M., Running K., Counts G.W., Turck M., Stamm W.E. Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. *Ann Intern Med* 1987; 102: 302-7.
38. Shaeffer A.J., Stuppy B.A. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999; 161: 207-11.
39. Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New Engl J Med* 1993; 329: 753-6.
40. Raz R. Postmenopausal women with recurrent UTI. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17 (4): 269-71.



Современные аспекты комплексного лечения урогенитального хламидиоза у беременных

В.В. Каминский, К.В. Гончар, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии
НМАПО им. П.Л. Шупика

Среди факторов, влияющих на репродуктивное здоровье женщины, следует отметить инфекции, передающиеся половым путем (ИППП). Из них ведущее место занимает хламидиоз [5, 8, 12]. Воспалительные заболевания, вызванные *Chlamydia trachomatis*, обычно протекают в хронической форме, бессимптомно. МЗ Украины начал официально регистрировать хламидиоз с 1994 года. С каждым годом количество вновь выявленных случаев возрастало, в 2003 году насчитывалось 65,8 случаев на 100 тыс. населения, сегодня в нашей стране хламидиоз выявляется в 1,5 раза чаще, чем гонорея.

Хронические воспалительные заболевания женских половых органов могут приводить к бесплодию [1, 2]. В последние годы отмечается увеличение частоты ИППП у беременных, частота выявления хламидий в последние годы возросла с 11 до 57%. Увеличение частоты и интенсивности инфицирования при беременности объясняется изменением физиологического и гормонального статусов [4, 5, 8]. В настоящее время *Chlamydia trachomatis* (серотипы Д и К) является одним из самых частых возбудителей инфекций мочеполового тракта у беременных. Хламидийная инфекция представляет для них значительную опасность и приводит не только к развитию воспалительных процессов урогенитальных органов, но и к поражению плодного яйца на разных стадиях развития. Примерно в половине случаев хламидиоз протекает у беременных бессимптомно, у остальных проявляется белями, цервицитом, дизурией, а также такими осложнениями, как неблагоприятные исходы беременности (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, послеродовые септические заболевания), внутриутробное инфицирование плода.

Процент инфицированных хламидиями новорожденных достигает 9,8%, частота выделения *Chlamydia trachomatis* из внутренних органов перинатально погибших плодов составляет 17%. Новорожденные могут заразиться в процессе родов, при этом инфекция проявляет себя в первые недели жизни ребенка в виде конъюнктивита, в первые 6 месяцев — как афебрильная пневмония. Если страдающая хламидиозом мать не получает соответствующей терапии, то указанные симптомы инфекции развиваются примерно у 25% детей. Медицинское и социальное значение этих осложнений

беременности и инфекций новорожденных подтверждается международными данными о частоте хламидийной инфекции у беременных. Согласно исследованиям может быть инфицировано до 21% (в среднем) беременных, хотя существуют большие региональные и социальные различия [1, 2, 4, 5, 12].

Лечение беременных, больных хламидиозом, основано на общих принципах комплексной и индивидуальной терапии при инфекционных болезнях. Больным назначают этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Выбор средств во многом определяется состоянием беременности и развитием осложнений заболевания. При хламидийной инфекции обязательными и главными компонентами лечения являются антибактериальная и иммуностропная терапия, однако беременным большинство стимулирующих средств и иммуномодуляторов противопоказаны. Тем не менее, без адекватной и достаточной антибактериальной терапии нельзя добиться элиминации возбудителя и предотвращения инфицирования плода.

Этиотропная терапия хламидиоза имеет специфические особенности, обусловленные биологическими свойствами возбудителя. Obligатный внутриклеточный паразитизм хламидий требует применения больших доз антибиотиков и продолжительного лечения, при этом приходится сталкиваться со многими проблемами. Это — высокая частота рецидивов (до 40%), наличие резистентных форм хламидий к препаратам, снижение иммунитета и необходимость применения высоких доз антибиотиков. Антибактериальная терапия должна быть рациональной, обоснованной, учитывать все отрицательные последствия для беременной и плода, а также возможность персистенции возбудителя.

Наибольшее значение в этиотропной терапии бактериальных инфекций, передаваемых половым путем, имеют макролиды. Они являются препаратами выбора при лечении детей, беременных и кормящих женщин, а также супругов, планирующих беременность.

При антибактериальной терапии у беременных наличие фетоплацентарного барьера предъявляет особые требования к фармакокинетике и биодоступности препаратов. Пиковые концентрации макролидов в сыворотке крови при приеме внутрь и величины, отражающие площадь под фармакокинетической кривой, зависят от вида препарата и его дозы. С повышением дозы антибиотика его биодоступность, как правило,



увеличивается. Джозамицин (вильпрафен) является оптимальным в этом направлении, создавая высокие концентрации и в сыворотке крови, и в тканях. Он хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы, ткани и среды. Джозамицин накапливается в миндалинах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхолегочном секрете, плевральной и перитонеальной жидкости, лимфатических узлах, органах малого таза (включая предстательную железу), причем при воспалении проницаемость препарата в соответствующий очаг увеличивается. Концентрации джозамицина, создаваемые в этих органах и средах, превышают их минимальную ингибирующую концентрацию для основных патогенов. В отличие от многих других антибиотиков, джозамицин хорошо проникает внутрь клеток и создает высокие внутриклеточные концентрации, что имеет существенное значение при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами (*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. и др.). Важным является также то, что джозамицин способен проникать внутрь фагоцитирующих клеток, таких как макрофаги, фибробласты, полиморфноядерные гранулоциты, и транспортироваться с ними в воспалительный очаг [14–16].

Джозамицин рассматривают как одну из самых безопасных субстанций, он очень редко вызывает серьезные нежелательные реакции. Для других макролидов наиболее типичны реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде боли, тошноты и рвоты, которые чаще возникают при оральном приеме высоких доз препаратов, но могут появляться и при внутривенном введении. Развитие диспептических расстройств наиболее характерно для эритромицина и олеандомицина, что связано с их стимулирующим действием на моторику ЖКТ. Установлено, что данные лекарственные средства являются агонистами рецепторов, чувствительных к эндогенному стимулятору моторики мотилину. 16-членные препараты (прежде всего, джозамицин) реже вызывают диспептические явления. Нежелательные реакции со стороны нижних отделов кишечника возникают редко, хотя описаны случаи диареи; возможно развитие суперинфекции (*Candida*, грамотрицательные бактерии) в ЖКТ или влагалище. Гиперчувствительность к джозамицину отмечается очень редко [14, 15].

В процессе биотрансформации 14-членные макролидные антибиотики способны превращаться в нитрозоалкановые формы, которые связываются с цитохромом Р-450 и образуют с ним неактивные комплексы, тем самым макролиды могут тормозить метаболизм в печени других лекарственных препаратов, повышая их концентрацию в крови и усиливая не только терапевтические эффекты, но и риск токсичности. Наиболее сильный ингибитор цитохрома Р-450 — тролеандомицин. По выраженности такого действия препараты можно расположить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин > джозамицин [14]. Таким образом, джозамицин практически не вызывает побочных эффектов со стороны ЖКТ, так как, в отличие от других макролидов, не связывается с системой цитохрома Р-450 и не влияет на метаболизм печени, а также не оказывает неблагоприятного влияния на другой важный фермент печени —

НАДФ-цитохром С-редуктазу. Другим преимуществом препарата является возможность его применения у беременных без ущерба для плода [10, 16].

В результате многочисленных исследований установлено отсутствие у вильпрафена тератогенного и эмбриотоксического эффектов. Этот препарат включен в российские и европейские стандарты лечения хламидийной инфекции у беременных.

Согласно большинству современных исследований, джозамицин — наиболее эффективный антибиотик-макролид для лечения урогенитальных инфекций. Назначение его по 500 мг 2–3 раза в день перорально в течение 15–20 дней обеспечивает более чем в 93% случаев микробиологическое выздоровление, в 95% — клиническое выздоровление. Совокупность полученных данных позволяет считать джозамицин базовым препаратом для лечения урогенитальных инфекций [3, 6–11]. Поскольку из всех макролидов джозамицин обладает наименьшим тератогенным эффектом, он рекомендован для лечения беременных, больных хламидиозом [10, 13, 16]. Его эффективность подтверждена в ряде клинических испытаний, выполненных согласно требованиям доказательной медицины. Так, А.Д. Юцковский и соавт. (2002) назначали джозамицин беременным при сроке от 24 до 32 недель со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией по 500 мг 2 раза в день № 10 или по 750 мг 2 раза в день № 7. Все наблюдаемые 47 женщин отмечали хорошую переносимость терапии, при этом побочных эффектов не наблюдалось. Этиологическая эффективность лечения зарегистрирована у 43 пациенток, 4 потребовалась дальнейшая терапия. Таким образом, успех лечения в данном исследовании составил $91,5 \pm 4,1\%$. Учитывая сложность лечения беременных в третьем триместре и осторожность при применении больших доз, результаты этого предварительного исследования можно считать вполне позитивными, поскольку у вильпрафена тератогенного и эмбриотоксического действия не наблюдалось [10].

Целью нашего исследования было изучение эффективности лечения хламидийной инфекции у беременных джозамицином в комплексной терапии смешанной хламидийно-бактериальной инфекции.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в родильном доме № 4 г. Киева находились 32 беременные с урогенитальным хламидиозом, средний возраст их составил 24,3 года, сроки беременности — от 16 до 32 недель. Для выявления хламидий исследовали соскоб из уретры, отделяемое из цервикального канала (получение соскоба из цервикального канала у беременных сопряжено с риском инфицирования плодного яйца) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также определение антител IgM и IgG в крови иммуноферментным методом до и после лечения. Лечение проводили у беременных с положительным ответом на ПЦР, наличием антител к хламидиям типа IgM, с нарастающим высоким титром антител типа IgG.

Клиническая картина включала незначительные дисурические симптомы (у 9 беременных), слизистые выделения из влагалища (скудные — у 11, умеренные — у 6), гиперемия стенок влагалища застойного характера



(у 11), явления эндоцервицита (у 14), гиперемии и инфильтрации губок уретры (у 7). Течение беременности у 24 из 32 женщин было осложнено угрозой прерывания: у 4 женщин развился гестоз, у 6 — хроническая фетоплацентарная недостаточность, у 3 — хроническая внутриутробная гипоксия плода, у 2 — многоводие.

Всем беременным с установленным диагнозом хламидиоза назначали вильпрафен (джозамицин) внутрь по 500 мг 2 раза в день в течение 10-15 дней (в зависимости от предполагаемого срока заражения, наличия и тяжести осложнений). В комплексном лечении хламидиоза вильпрафен применяли вместе с флуконазолом, витаминами, гепатопротектором легалонем 140 (по 3 капсулы 3 раза в день) и терапией, направленной на сохранение беременности. После применения вильпрафена беременные получали пробиотики для восстановления кишечной и влагалищной флоры.

Антимикробную и иммуномодулирующую терапию проводили мужьям и половым партнерам беременных по следующей схеме.

В качестве этиотропной терапии пациенты получали вильпрафен по 500 мг 3 раза в сутки 15 дней; кагоцел — по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней (всего на курс — 30 таблеток 0,1 г, содержащих 0,012 г активного вещества).

Клинический эффект оценивали по объективным данным и данным ПЦР-исследования (первый контроль излеченности проводили через 5-6 недель, второй — через 3 месяца после окончания этиотропной терапии).

Безопасность и переносимость лечения определяли в зависимости от наличия и выраженности побочных эффектов: хорошая переносимость — отсутствие побочных эффектов; непереносимость — наличие их.

Результаты исследований и их обсуждение

Изучение анамнеза воспалительных заболеваний мочеполовых органов показало, что 21 пациентка (65,6%) до наступления беременности страдала указанными заболеваниями и проходила лечение амбулаторно или в стационаре (табл. 1).

Среди беременных с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов в анамнезе первичнобеременных было 69%, повторнوبرеменных — 31%. У повторнوبرеменных с данной патологией в анамнезе имелись самопроизвольные аборт (27%), замершая беременность (9%), преждевременные роды (3,12%), преждевременное излитие околоплодных вод (35%).

Таблица 1. Воспалительные заболевания мочеполовых органов, перенесенные до наступления беременности у обследованных пациенток (n = 32)

Заболевания	Абсолютное число	%
Хронический вагинит	4	12,5
Хронический эндоцервицит	12	37,5
Хронический эндометрит	2	6,2
Хронический аднексит	9	28,1
Хронический уретрит	3	9,3
Хронический цистит	3	9,3

Помимо хламидий, у беременных, включенных в исследование, установлено наличие других микробов (табл. 2). Результаты изучения микробиоценоза показали, что хламидийная инфекция у беременных, в качестве моноинфекции, практически не встречалась. У 2 беременных отмечали ассоциацию хламидии + уреоплазмы + золотистый стафилококк. Часто в микробиоценозе обнаруживали ассоциации хламидии + стафилококк + кишечная палочка (37,8%), хламидии + коринебактерии (19,7%). Эти данные подтверждают существующее в настоящее время мнение о полимикробном характере инфекционных осложнений при беременности.

После проведенного лечения вильпрафеном в микробиоценозе урогенитальных органов хламидий обнаружено не было, другие представители патогенной флоры выявлялись редко (табл. 2). Побочных эффектов в процессе лечения не отмечалось.

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у беременных с хламидиозом и смешанной хламидийно-бактериальной урогенитальной инфекцией макролид вильпрафен в комплексе с гепатопротектором легалонем выявили высокую эффективность и безопасность. Абсолютно необходимо при этом проведение антимикробной и иммуномодулирующей терапии мужьям и половым партнерам беременных с применением вильпрафена по 500 мг 3 раза в сутки 15 дней и кагоцела по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней. Использование этих препаратов необходимо рекомендовать для терапии урогенитального хламидиоза у беременных и их половых партнеров. Предложенный метод лечения удобен в применении, хорошо переносится больными и может с успехом применяться в практическом здравоохранении.

Таблица 2. Урогенитальный микробиоценоз у обследованных беременных

Микроорганизмы	До лечения			После лечения		
	влагалище (%)	цервикальный канал (%)	уретра (%)	влагалище (%)	цервикальный канал (%)	уретра (%)
Хламидии	25 (78,1)	25 (78,1)	22 (68,7)	—	—	—
Уреоплазмы	24 (75)	24 (75)	1 (3,12)	—	—	—
Стафилококк золотистый	17 (53,1)	17 (53,1)	5 (15,6)	1 (3,1)	—	—
Стафилококк гемолитический	7 (21,8)	7 (21,8)	1 (3,1)	2 (6,25)	1 (3,1)	—
Стафилококк эпидермальный	14 (43,7)	14 (43,7)	2 (6,25)	3 (9,3)	—	—
Стрептококки	15 (46,8)	15 (46,8)	1 (3,1)	—	—	—
Кишечная палочка	18 (56,2)	18 (56,2)	1 (3,1)	—	—	—
Коринебактерии	16 (50)	16 (50)	2 (6,25)	1 (3,1)	—	—
Дрожжеподобные грибы	22 (68,7)	22 (68,7)	7 (21,8)	—	—	—

Список литературы находится в редакции.

«Репродуктивное здоровье женщины» № 3 (23) 2005



Репродуктивная хирургия

Виктор Гомель (V. Gomel), профессор факультета акушерства и гинекологии (Medicine University of British Columbia), Ванкувер, Канада



Предлагаемый вниманию читателей материал — перевод доклада, представленного в марте 2005 г. на Международном конгрессе по репродукции человека в Венеции (Италия), который был опубликован в журнале Minerva Ginecologica (2005, v. 57, n. 1, p. 21-28). Автор данной публикации хорошо известен специалистам, особенно хирургам-гинекологам. Профессор Виктор Гомель более четверти века является всемирно признанным opinion leader в области репродуктивной хирургии у женщин, в особенности операций с микрохирургическим доступом. Представляя, с любезного разрешения автора, эту статью, мы рассчитываем, в первую очередь, на глубокий интерес к обсуждаемой теме как практикующих гинекологов, так и врачей, специализирующихся в области репродуктивной медицины.

А.Ф. Ефименко

Цель данного обзора — попытка ответить на следующие актуальные вопросы. Каково значение репродуктивной хирургии и круг ее интересов? Что приводит к формированию послеоперационных спаек, столь пагубных для женщин детородного возраста? Существует ли взаимосвязь между типом хирургического доступа, например, лапароскопического или лапаротомного, и выраженностью послеоперационных спаек? Что представляют собой микрохирургия, какова ее роль в репродуктивной хирургии? Приносит ли обучение микрохирургической технике пользу практикующим гинекологам и их пациенткам? В современных условиях, когда вспомогательные репродуктивные технологии представляют огромный прогресс, а методика их реализации поставлена на конвейер, какова роль реконструктивной хирургии маточных труб при лечении трубного бесплодия?

Терминологически понятие «репродуктивная хирургия» определяется как хирургические процедуры, способствующие повышению фертильности у женщин детородного возраста, например, реконструктивная трубная хирургия, рассечение внутриматочных синехий и т. д. Тем не менее, подобное определение достаточно узко и неполно. В действительности же, к репродуктивной хирургии, в дополнение к процедурам, улучшающим фертильность, следует отнести все хирургические вмешательства, осуществляемые на тазовых органах ребенка женского пола, девочки-подростка, а также женщин детородного возраста.

Женское бесплодие часто обусловлено невыявлением, поздней диагностикой и несвоевременным лечением у юных женщин и женщин репродуктивного возраста таких острых состояний, как воспалительные процессы в малом тазу, аппендицит, внематочная беременность и т. д. К этому следует добавить недостаточно обоснованные вмешательства, излишне объемные и/или чрезмерно травматичные, результатом чего становятся неполноценность либо утрата нормальных репродуктивных органов и возникновение послеоперационных спаек.

Хирургические вмешательства на органах брюшной полости всегда сопряжены с послеоперационными спайками независимо от типа хирургического доступа. Сегодня мы пришли к лучшему пониманию значения послеоперационных спаек. Их существование лежит в основе

формирования тазовой боли, включая диспареунию (боль при половом сношении), нарушение кишечной проходимости и бесплодие. Этот факт совершенно очевиден, так как около 1/3 пациенток, перенесших абдоминальные хирургические вмешательства, в последующем имели спаечную болезнь, требующую госпитализации. Таких пациенток госпитализировали в среднем около двух раз в течение 10 лет с момента первичного вмешательства. При этом частота госпитализаций была примерно одинаковой как у пациенток, оперированных на репродуктивных, так и на других интраперитонеальных органах [1-3].

Причины, приводящие к образованию послеоперационных спаек, многообразны. Одной из важнейших является собственно операционная травма. Ишемическое и термическое повреждения, контакт с чужеродными субстанциями, использование реактивных шовных материалов, пересыхание брюшины и послеоперационные инфекции выступают дополнительными усугубляющими факторами [4, 5]. Все вышеизложенное требует формирования абсолютно точных подходов к проведению хирургических вмешательств. Подобные вмешательства, независимо от типа доступа, должны предусматривать определенную консервативность и использование микрохирургических принципов в целях минимизации риска возникновения послеоперационных спаек: намного легче предупредить возникновение спаек de-novo, чем устранять существующие посредством адезиолизиса.

Спайки и бесплодие

Сочетание послеоперационных спаек и женского бесплодия — общепризнанный факт. Мы сообщали о результатах лапароскопического сальпинго-овариолизиса у 90 пациенток, первичной причиной бесплодия у которых были периаднексальные спайки. Так, у 40 (44%) из 90 пациенток периаднексальным спайкам и последующему бесплодию предшествовали хирургические вмешательства на яичниках, миомэктомия, удаление эктопической беременности и т. д. [6].

Из всех органов брюшной полости яичник, покрытый лишь одним слоем мезотелиальных клеток, более всего склонен к формированию послеоперационных спаек (табл. 1) [7].



Яичники весьма легко травмируются, в том числе в результате высыхания их поверхности вследствие контакта с атмосферной средой при открытых вмешательствах или избыточной инсуффляции газа при лапароскопии. Несоблюдение традиционного принципа бережного захвата яичника, его излишнее прошивание во время манипуляций являются определяющими моментами в формировании овариальных спаек, в основе чего лежат травма, ишемия и излишнее использование шовного материала.

Таблица 1. Частота возникновения послеоперационных спаек

Орган	Частота возникновения спаек, %	
	Первичное вмешательство	Контрольная лапароскопия
Яичники	78	55
Фимбрии труб	64	36
Боковые отделы м/таза	60	40
Дуглас	42	20

Периаднексальные спайки оказывают однозначно неблагоприятное влияние на фертильность. Контрольное исследование, проведенное в канадских центрах, выявило терапия-зависимое и терапия-независимое наступление беременности у 147 пациенток с периаднексальными спайками, первоначально установленными в ходе диагностической лапароскопии. При этом пациентки с трубными окклюзиями и эндометриальными поражениями были исключены из исследования. Из числа обследованных 69 женщин подвергнуты микрохирургическому сальпинго-овариолизису, остальные 78 не подвергались лечению и входили в контрольную группу. Частота наступления маточной беременности составила 42% в первой группе, у пациенток контрольной группы — лишь 12% (табл. 2) [8]. Более того, в обеих группах частота наступления беременности находилась в обратной зависимости от степени распространения спаек [8].

Таблица 2. Выраженность периаднексальных спаек и частота наступления беременности (с изменениями по Tulandi et al.)

Показатель	Первая группа (n = 69)		Контрольная группа (n = 78)	
	Маточная беременность	Трубная беременность	Маточная беременность	Трубная беременность
Число, %	29 (42)	5 (7)	9 (12)	3 (4)
Спаечный индекс по AFS	3,6 ± 0,2		3,8 ± 0,2	

Неблагоприятное воздействие периаднексальных спаек на фертильность доказано и на примере лапароскопической сальпингостомии. Среди пациенток, подвергнутых лапароскопической сальпингостомии, имевших периаднексальные спайки с умеренной степенью поражения маточных труб, согласно критериям классификации R-AFS*, частота наступления беременности была намного ниже, чем у тех, у кого этих спаек не наблюдалось (рис.) [9, 10].

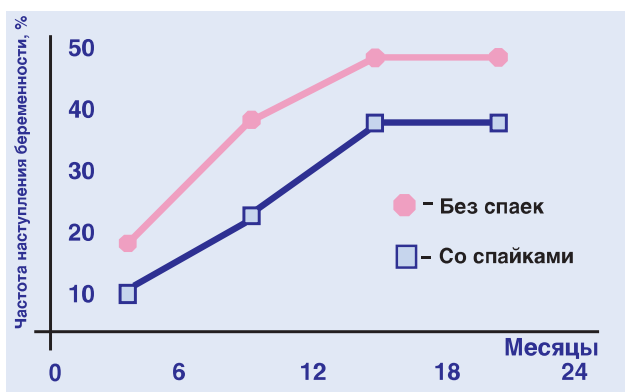


Рис. Влияние периаднексальных спаек на результаты сальпингостомии у пациенток с поражением среднего отдела труб (умеренные и распространенные спайки, по R-AFS классификации 10; с изменениями по Milingos et al.)

* Пересмотренная классификация Американского общества фертильности, основанная на подсчете количества гетеротопий (в баллах), позволяет прогнозировать возможность восстановления фертильности после лечения.

Микрохирургия

Микрохирургические технологии были внедрены в гинекологическую практику для оптимизации реконструктивной трубной хирургии за счет уменьшения операционной травмы и, соответственно, послеоперационных спаек. Все это происходило в тот период времени, когда IVF-ET (экстракорпоральное оплодотворение с переносом эмбрионов) еще не представляло достаточной альтернативы реконструктивной хирургии маточных труб.

Микрохирургия терминологически изначально определялась как хирургия под оптическим увеличением, в действительности она является лишь одной из ее составляющих, подразумевает своеобразную философию бережного отношения к тканям, минимизацию их повреждения.

Таким образом, основные принципы микрохирургии таковы.

1. Бережное захватывание ткани и осторожное использование электрической или лазерной энергии.
2. Непрерывное интраоперационное орошение подвергаемых вмешательству тканей при помощи гепаринизированного лактата раствора Рингера, предупреждающего высушивание брюшины.
3. Предупреждение контаминации брюшины чужеродными веществами и материалами.
4. Тщательный точечный гемостаз, минимизирующий травматизацию соседних тканей.
5. Идентификация и расслаивание тканей по анатомическим слоям.
6. Полное удаление патологически измененных тканей.
7. Точное выведение и сближение анатомических краев тканей при их сшивании.
8. Осуществление тщательного лаважа в конце вмешательства с целью удаления всех сгустков крови, чужеродных материалов и разрушенных тканей, которые могут остаться в брюшной полости.
9. Использование оптического увеличения, позволяющего четко выявлять патологические морфологические изменения, обнаруживать и исключать излишнюю хирургическую травму и использовать вышеописанные принципы с применением соответствующих инструментов и шовного материала [11-14].

В итоге, микрохирургия выступает, скорее, своеобразной хирургической философией, чем просто технологией, включая бережный хирургический подход, направленный на минимизацию операционной травмы и повреждений тканей, предупреждая формирование послеоперационных спаек, способствуя, наряду с этим, точности вмешательства и улучшению его результативности [15].

Показания к хирургическому вмешательству

Любое хирургическое вмешательство служит, прежде всего, интересам пациента. Следовательно, лишь реальные показания должны обосновывать необходимость оперативного вмешательства. При проведении операции без показаний наносится абсолютно ненужная травма, которая не приносит какой-либо пользы пациентке и может сопровождаться потенциальными осложнениями. Например, само по себе наличие миомы матки не является показанием для выполнения миомэктомии у пациенток с бесплодием. Взаимосвязь между фиброидами и фертильностью в какой-то степени ясна лишь для процедур IVF-ET. Частота имплантаций, как и частота наступления беременности, заметно уменьшаются в результате наличия фиброидов, деформирующих полость матки. Когда же фиброиды сами по себе не деформируют полость матки, частота имплантации и наступления беременности ничем не отличается от таковой при нормальной матке (табл. 3) [16].



Таблица 3. Внутриполостные фиброиды и эффективность IVF-ET (с изменениями по Fahri et al.)

Показатели	Матка		
	Полость матки деформирована фиброидами (n = 18, 55 циклов), %	Полость матки на фоне фиброидов не деформирована (n = 18, 86 циклов), %	Фиброиды отсутствуют, полость матки не деформирована (n = 50, 127 циклов), %
Частота наступления беременности	9	25,1	29,9
Частота имплантации	2,7	9,7	8,9

Таким образом, миомэктомия может быть показана бесплодным пациенткам с интрамуральными фиброидами, деформирующими полость матки. Тем не менее, следует признать, что миомэктомия нередко сопровождается послеоперационными спайками, вовлекающими матку и область придатков. Спайки более выражены и чаще возникают, когда разрез на матке выполняется в области ее задней стенки, чем когда этот разрез располагается по передней стенке или в области дна матки (табл. 4) [17]. Гистероскопический доступ более всего подходит для удаления субмукозных миом. Он дает наилучшие результаты тогда, когда фиброид выступает изолированной причиной бесплодия [18-20].

Таблица 4. Миомэктомия: послеоперационные придатковые спайки (с изменениями по Tulandi et al.)

Рассечение матки	Число пациенток	Число пациенток со спайками	Спаячный индекс
По задней стенке	16	15	22,2 ± 2,3
По передней стенке/дну	6	5	2,7 ± 1,2

При отсутствии любых прочих причин бесплодия полное удаление патологически измененных тканей при ретроцервикальном эндометриозе может дать благоприятный результат. В группе из 30 пациенток с бесплодием и наличием лишь ретроцервикального эндометриоза бережное иссечение пораженных тканей привело к наступлению спонтанной беременности у 14 пациенток [21]. Следует сказать, что имевшаяся у пациенток до операции диспареуния также могла быть причиной снижения репродуктивной функции.

Хирургический доступ и послеоперационные спайки

До сих пор существует ошибочная точка зрения, что лапароскопические вмешательства приводят к более существенному снижению формирования спаек, чем при лапаротомии. Когда-то у нас тоже существовало подобное мнение, и для того, чтобы определиться, мы провели исследование на лабораторных животных. Используя микрохирургическую технику, с помощью лапаротомического или лапароскопического доступов, на глубину серозного и поверхностного мышечного слоя одного из маточных рогов наносили стандартную травму в виде трех надрезов размером примерно в 1 см. Послеоперационные спайки оценивали две недели спустя посредством повторной обзорной лапаротомии, во время которой спайки, затрагивающие маточные рога, разрушали под операционным микроскопом с помощью микроножниц. Образовавшиеся в результате раневые поверхности обрабатывали метиленовой синькой и измеряли с помощью специальной линейки, поверхность их исчисляли в квадратных миллиметрах. Все хирургические вмешательства выполнял один и тот же исследователь. Средняя площадь маточных спаек в лапаротомной группе составила 4,29 мм² по сравнению с 8,88 мм² в лапароскопической. Подобный результат был для нас крайне неожиданным, мы предполагали совсем противоположное. Отсутствие статистической достоверности в

различиях мы отнесли на счет слишком малой группы (n = 31) экспериментальных животных [22]. Однако последующие экспериментальные работы подтвердили обнаруженную закономерность.

Последующие клинические исследования также показали, что многие гинекологические манипуляции в брюшной полости приводили к образованию послеоперационных спаек. Частота формирования их в области первичного хирургического вмешательства была примерно одинаковой для всех видов доступа, будь то лапаротомия или лапароскопия (табл. 5) [17, 21-26, 27, 28].

Таблица 5. Частота возникновения послеоперационных спаек после лапаротомии и лапароскопии

Хирургическая процедура	Частота возникновения спаек	
	Лапаротомия, %	Лапароскопия, %
Адезиолизис	76	66
Операции на яичниках	90	80
Внематочная беременность	—	50
Фимбриопластика	—	67
Миомэктомия	68	88
Иссечение очагов эндометриоза	82	—

Общеизвестно, что хирургическая травма при определенных вмешательствах примерно одинакова для всех видов доступа. Подобная закономерность требует использования наиболее щадящих, атравматических хирургических технологий и продолжения обучения врачей микрохирургическим принципам и технологиям, упомянутым выше. Более того, все эти технологии легко можно применять и посредством лапароскопических вмешательств.

Лапароскопический доступ предоставляет множество микрохирургических приемов и преимуществ: вмешательство происходит при закрытой брюшной полости, исключается необходимость использования салфеток и уменьшается риск бактериальной инфекции и контаминации чужеродными веществами. При этом становится возможным подводить дистальный конец лапароскопа непосредственно к области предмета хирургического интереса и достигать хорошей визуализации и освещенности, а также дополнительного увеличения поля обзора. Сдавливающий эффект пневмоперитонеума снижает венозную трансудацию и способствует спонтанному гемостазу в мелких сосудах. Также становятся доступными выполнение интраоперационной ирригации обрабатываемых и кровоточащих сосудов, сохранение ткани в увлажненном состоянии. Для точечного электрогемостаза при этом используют миниатюрные электроды. Как и при микрохирургии, лапароскопию можно выполнять, используя множество адаптированных инструментов. С точки зрения формирования спаек в зоне первичного хирургического вмешательства, можно утверждать, что при лапароскопии они менее часты [23]. Тем не менее, значительный объем и быстрая инфуляция газов в брюшную полость способствуют высыханию мезотелиальных клеток на поверхности брюшины. Принимая это во внимание, целесообразно использование слегка увлажненного CO₂ [29]. Однако пневмоперитонеум с помощью CO₂ нарушает защитные механизмы борьбы клеток со свободными радикалами. Исходя из этого, весьма полезна во время вмешательства частая и обильная ирригация тканей раствором лактата Рингера [30].

Реконструктивная микрохирургия маточных труб

«Обескураживающие в недалеком прошлом результаты реконструктивной хирургии при бесплодии, а также совершенствование хирургических технологий привели к параллельной оптимизации в отборе пациенток. Послеоперационные спайки были своего рода бичом для хирургии подобного типа. Лично у меня сохранились яркие и одновременно угнетающие воспоминания о тех разочарованиях, когда,



участвуя в качестве резидента в лапароскопических операциях second look по удалению протезных устройств типа колпачка Мюллигана, я наблюдал наличие обширных спаек, вовлекающих сращение между собой толстого кишечника, сальника и внутренних половых органов. Широкий адезиолизис и рассечение сращений между вышеперечисленными структурами часто были обязательным условием для визуализации самого овидукта и удаления протезных устройств, оставленных *in situ* во время предыдущих реконструктивных операций».

Данный абзац процитирован с первой страницы моей монографии *Microsurgery in Female Infertility*, опубликованной в январе 1983 г. [31]. Эти наблюдения констатировали развитие микрохирургических технологий при реконструктивной хирургии маточных труб.

Использование сугубо микрохирургических технологий первоначально лапаротомным, а позднее лапароскопическим и мини-лапаротомным доступами, существенно улучшило отдаленные результаты реконструктивной хирургии маточных труб (табл. 6) [31]. Периаднексальные сращения могут быть достаточно легко устранены путем лапароскопического сальпинго-овариолизиса, выполняемого (предпочтительно) одновременно с первичной диагностической лапароскопией. Когда периаднексальные спайки — основная причина бесплодия, то подобное вмешательство обуславливает частоту наступления последующей маточной беременности в пределах 51-62% случаев. Этот показатель варьирует между 40 и 50% при лапароскопической фимбриопластике, проводимой при фимбриальных фимозах с или без периаднексальных спаек [6, 14, 15, 31]. Дистальные трубные окклюзии (гидросальпингс) также могут быть устранены посредством лапароскопии с использованием микрохирургической техники [32]. В последующем частота наступления беременности варьирует от 20 до 40%. Данные результаты аналогичны таковым при проведении трубной реконструкции открытым доступом [5, 31-33]. Результативность лечения была тесно связана с состоянием маточных труб, а также с протяженностью и степенью периаднексальных спаек. Эти прогностические спаячные факторы просчитаны в количественном исчислении и оформлены в виде классификации R-AFS в 1988 г. [9]. После микрохирургической сальпингостомии при средней степени распространенности беременность и роды наступали у 40-60% пациенток. Этот показатель резко снижался до 20% у пациенток с выраженной степенью спаечного процесса [14, 15, 31-34]. Данные наблюдения демонстрируют значимость микрохирургической сальпингостомии при хорошо подобранных группах пациенток. В последующем она стала основой манипуляций и при первичной диагностической лапароскопии.

Микрохирургия отлично проявила себя при выполнении тубо-тубарных анастомозов. Ее отдаленные результаты превосходят и в основном зависят от длины самой трубы и пораженности овидукта. При вмешательствах по поводу ранее проведенной стерилизации реконструированные трубы, как правило, оставались нормальными, реже — слегка укороченными. При формировании

реконструированной длины трубы не менее 4-5 см, а ее ампулярного отдела более 2 см — последующее деторождение достигалось у 60-80% пациенток [11, 12, 15, 31, 35].

Истинные трубные окклюзии, располагающиеся обычно в области маточных рогов, являющиеся следствием *salpingitis isthmica nodosa*, эндометриоза либо распространенного поствоспалительного фиброза, также подвластны микрохирургической тубо-тубарной реконструкции. В опубликованных результатах сообщалось о деторождении после подобных вмешательств у 33-56% пациенток, эктопическая беременность наступала у 5-7% пациенток [11, 12, 15, 31, 36].

Микрохирургия позволила также устранять некоторые редко выявляющиеся аномалии. Например, транспозицию маточной трубы и яичника при односторонней матке за счет выполнения тубо-корнуального анастомоза, «подключив» трубу к матке [37]. Подобные случаи технически достаточно сложны, однако с точки зрения пациенток, для которых особо важен сам прогноз, положительный результат сопряжен лишь с хирургической процедурой, хотя и достаточно сложной. Кроме того, прогноз не всегда обратно пропорционален сложности самого вмешательства [15].

Внедрение микрохирургии в гинекологию привнесло тем более значительный вклад, что менее сложной стала сама процедура по восстановлению фертильности, она обеспечивала большую информированность о негативных последствиях перитонеальной травмы и последующих послеоперационных спаиках. Принципы микрохирургии позволяют проводить точную оценку нормальных и патологических деталей тканей и побуждают гинекологов к более бережному захватыванию тканей во время операции [38]. К тому же микрохирургия способствовала развитию общих консервативных подходов, которые сегодня считаются стандартными при хирургическом лечении доброкачественной патологии репродуктивной системы женщин. Все это, по моему убеждению, служит неоспоримым вкладом микрохирургии в гинекологию.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что реконструктивная трубная хирургия занимает достойное место в лечении трубного бесплодия, обеспечивая удовлетворительные результаты; обучение гинекологов микрохирургическим навыкам улучшает хирургическую подготовленность и косвенно положительно сказывается на их пациентах [38, 39].

IVF-ET в сравнении с трубной хирургией

Для женщин с трубным фактором бесплодия есть лишь два реальных варианта достижения беременности: реконструктивная хирургия маточных труб и IVF-ET. Ни в коем случае не следует расценивать их как взаимоконкурирующие направления, каждый из методов дает существенное улучшение показателей относительно конечного результата. Выбор метода на первичном этапе лечения и всех последующих видов лечения должен находиться в полном соответствии с тщательным соблюдением как технических, так и нетехнических факторов. Они должны быть максимально индивидуализированы относительно каждой пациентки [40]. К нетехническим факторам следует отнести возраст, финансовые затраты и пожелания пары. Например, ИКСИ с проведением протокола IVF-ET выступает лишь одним из вариантов вмешательства при тяжелых формах мужского бесплодия; IVF-ET — один из терапевтических вариантов при неоперабельных формах трубного бесплодия, обусловленных грубыми повреждениями маточных труб в сочетании с другими факторами бесплодия [31]. Для прочих случаев, когда единственной

Таблица 6. Результаты трубной микрохирургии (с изменениями по Gomel, [13])

Хирургическая процедура	Беременность	
	маточная, %	эктопическая, %
Сальпинго-овариолизис	50-60	5-7
Фимбриопластика	40-50	5-7
Сальпингостомия	20-40	5-15
Тубо-корнуальные анастомозы *	35-55	5-7
Тубо-тубарные анастомозы **	60-85	2-3

Примечания: *при патологической проксимальной окклюзии;

**при устранении окклюзии после хирургической стерилизации.



причиной бесплодия является операбельный трубный фактор, реконструктивная хирургия может создать возможность для последующего многократного зачатия, а также условия для наступления более чем одной беременности.

Выводы

За последние 15 лет IVF-ET и вспомогательная репродуктивная технология (BPT) достигли небывалого прогресса, который сопровождался индустриализацией этих технологий во всем мире. Параллельно с этим происходило постепенное уменьшение объемов и глубины преподавания гинекологам основ реконструктивной и микрохирургической технологий. Это подтверждается и малым числом публикаций, посвященных данной тематике. Сегодня часто IVF-ET предлагается в роли первичной лечебной процедуры в большинстве случаев, обусловленных трубными факторами бесплодия. Подобные негативные перемены происходили, несмотря на широкую доступность и возможность лапароскопических вмешательств при обеспечении реконструктивных операций, а также на фоне развития мини-лапаротомного доступа при выполнении более сложных анастомозирующих операций, ставших большим достижением в гинекологической хирургии [41]. Более того, вышеуказанная тенденция сохранялась, невзирая на неплохую эффективность реконструктивных операций среди правильно отобранных групп пациенток, и тот факт, что хирургия дает возможность парам достичь зачатия [31].

Все имеющиеся доказательства свидетельствуют, что реконструктивная хирургия должна сохранять должное место в лечении трубного бесплодия. Реконструктивная хирургия и BPT — взаимодополняющие подходы, используемые изолированно либо в комбинации при лечении семейных пар с трубным бесплодием. Обучение микрохирургическим технологиям несомненно улучшит хирургические навыки гинекологов. Этот факт уже сам по себе выступает серьезным мотивом для продолжения преподавания данной дисциплины в учреждениях последилового образования.

Литература

- Ellis H., Moran B.J., Thompson J.N., Parker M.C., Wilson M.S., Menzies D. et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery; a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1476-80.
- Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 5-9.
- Lower A.M., Hawthorn R.J., Ellis H., O'Brien F., Buchan S., Crowe A.M. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG* 2000; 107: 855-62.
- Gomel V., Urman B., Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996; 41: 35-41.
- Ellis H. Pathological changes produced by surgical dusting powders. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 76: 5-8.
- Gomel V. Salpingo-ovariolysis by laparoscopy, in infertility. *Fertil Steril* 1983; 40: 607-11.
- Diamond M.P. Surgical aspects of infertility. In: Sciarra J.J., Simpson J.L., Speroff L., editors. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia, PA: JB Lippincott Co 1991; 5: 1-23.
- Tulandi T., Collins J.A., Burrows E., Jarrell J.F., McInnes R.A., Wrixon W. et al. Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy among women with periadnexal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 354-7.
- American Fertility Society: The R-AFS classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49: 944-55.
- Milingos S.D., Kallipolitis G.K., Loutradis D.C., Liapi A.G., Hassan E.A., Mavrommatis C.G. et al. Laparoscopic treatment of hydrosalpinx: factors affecting pregnancy rate. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7: 355-61.
- Gomel V. Tubal reanastomosis by microsurgery. *Fertil Steril* 1977; 28: 59-65.
- Gomel V. Reconstructive surgery of the oviduct. *J Reprod Med* 1977; 18: 181-90.
- Gomel V. Microsurgery in infertility. *Int J Fertil* 1978; 23: 244-5.
- Gomel V., Yarali H. Infertility surgery: microsurgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4: 390-9.
- Gomel V. Reconstructive Tubal Surgery. In: Rock H.A., Jones H.W. III editors. *Te Linde's Operative Gynecology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003; p. 557-93.
- Farhi J., Ashkenazi J., Feldberg D., Dicker D., Orvieto R., Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1995; 10: 2576-8.
- Tulandi T., Murray C., Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 213-5.
- Giatras K., Berkeley A.S., Noyes N., Licciardi F., Lolis D., Grifo J.A. Fertility after hysteroscopic resection of sub-mucous myomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 155-8.
- Vercellini P., Zaina B., Yaylayan L., Pisacreta A., De Giorgi O., Crosignani P.G. Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 341-7.
- Fernandez H., Sefrioui O., Virelizier C., Gervaise A., Gomel V., Frydman R. Hysteroscopic resection of sub-mucosal myomas in patients with infertility. *Hum Reprod* 2001; 16: 1489-92.
- Chapron C., Fritel X., Dubuisson J.B. Profound endometriosis and infertility. Fertility results after laparoscopic treatment of profound endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *Contracept Fertil Sex* 1999; 27: I-VI. French.
- Filmar S., Gomel V., McComb P.F. Operative laparoscopy versus open abdominal surgery: a comparative study on postoperative adhesion formation in the rat model. *Fertil Steril* 1987; 48: 486-9.
- Wiseman D.M., Trout J.R., Diamond M.P. The rates of adhesion development and the effects of crystalloid solutions on adhesion development in pelvic surgery. *Fertil Steril* 1998; 70: 702-11.
- Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second-look procedures. Operative Laparoscopy Study Group. *Fertil Steril* 1991; 55: 700-4.
- Lundorff P., Thorburn J., Lindblom B. Second-look laparoscopy after ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1990; 53: 604-9.
- Lundorff P., Hahlin M., Kallfelt B., Thorburn J., Lindblom B. Adhesions formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. *Fertil Steril* 1991; 55: 911-5.
- Gehlbach D.L., Sousa R.C., Carpenter S.E., Rock J.A. Abdominal myomectomy in the treatment of infertility. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 40: 45-50.
- Mais V., Ajossa S., Piras B., Guerriero S., Marongiu D., Melis G.B. Prevention of de-novo adhesion formation after laparoscopic myomectomy: a randomized trial to evaluate the effectiveness of an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Hum Reprod* 1995; 10: 3133-5.
- Ott D.E. Desertification of the peritoneum by thin-film evaporation during laparoscopy. *JSL* 2003; 7: 189-95.
- Taskin O., Buhur A., Birincioglu M., Burak F., Atmaca R., Yilmaz I. et al. The effects of duration of CO₂ insufflation and irrigation on peritoneal microcirculation assessed by free radical scavengers and total glutathione levels during operative laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5: 129-33.
- Gomel V. Microsurgery in Female Infertility. Boston Lime: Brown and Co; 1983.
- Gomel V. Salpingostomy by laparoscopy. *J Reprod Med* 1977; 18: 265-8.
- Gomel V. Salpingostomy by microsurgery. *Fertil Steril* 1978; 29: 380-7.
- Gomel V., Erenus M. The American Fertility Society, 46th Annual Meeting. *Fertil Steril Supplement (Abstracts)* P-097, S-106, 1990.
- Gomel V. Microsurgical reversal of female sterilization: a reappraisal. *Fertil Steril* 1980; 33: 587-97.
- McComb P., Gomel V. Cornual occlusion and its microsurgical reconstruction. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23: 1229-41.
- Gomel V., McComb P. Microsurgical transposition of the human fallopian tube and ovary with subsequent intrauterine pregnancy. *Fertil Steril* 1985; 43: 804-8.
- Gomel V. The impact of microsurgery in gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23: 1301-10.
- Gomel V. From microsurgery to laparoscopic surgery: a progress. *Fertil Steril* 1999; 63: 464-8.
- Gomel V., Taylor P.J. In vitro fertilization versus reconstructive tubal surgery. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 306-9.
- Gomel V. Operative laparoscopy: time for acceptance. *Fertil Steril* 1989; 52: 1-11.



Генетические аспекты преждевременного истощения яичников

А.Б. Лившиц, Л.А. Лившиц, С.А. Кравченко,
отдел геномики человека Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины

В настоящей работе рассматриваются клинические и генетические аспекты патогенеза преждевременного истощения яичников (ПИЯ). В группах пациенток с ПИЯ и доноров яйцеклеток с использованием методов ДНК-анализа проведено исследование мутации 769G→A гена $INH\alpha 1$ и аллельного полиморфизма области CGG-повторов в гене FMR1. Полученные данные стали новым доказательством вовлечения генов FMR1 и $INH\alpha 1$ в регуляцию функционального резерва яичников. В результате исследования сделан вывод о необходимости проведения тестирования мутаций генов $INH\alpha 1$ и FMR1 у молодых женщин с целью раннего выявления риска развития ПИЯ и планирования рождения ребенка. Такая программа генетического тестирования может быть важной для выбора стратегии стимуляции овуляции у пациенток с бесплодием, которые проходят лечение методом экстракорпорального оплодотворения, а также для доноров яйцеклеток.

Яичник — уникальный орган женщины, функционирование которого прекращается задолго до конца ее жизни. Именно в тот период, когда количество фолликулов в яичнике достигает определенной критической величины (от 100 до 1000), прекращается их созревание и наступает физиологическая менопауза. Средний возраст женщин, когда они достигают менопаузы, в норме около 50 лет, почти у 1% женщин — к 60-и годам и у 1-2% — до 40 лет [1, 2]. Раннее наступление менархе или выключение функции яичников формируют симптомокомплексы, при которых в патологический процесс вовлекаются не только органы репродукции, но и системы, чутко реагирующие на изменение уровней половых гормонов. В настоящее время все эстроген-дефицитные состояния, при которых уровень E_2 в крови составляет 80 пмоль/л и менее, в зависимости от поражений репродуктивной системы подразделяют на нарушения центрального и яичникового генеза. Именно о последнем образно выразился Н. Wollett: «Преждевременная менопауза выбивает женщину из марафонского забега задолго до ожидаемого финиша» [3].

Симптомокомплексы, формирующиеся у женщин моложе 40 лет и проявляющиеся вторичной аменореей, признаками выраженной гипоестрогении и бесплодием на фоне повышенного уровня гонадотропинов — ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), ЛГ (лютеонизирующий гормон), принято называть преждевременным истощением яичников. Иногда в литературе используют иные термины: «преждевременная недостаточность

яичников» (ПНЯ), «преждевременное выключение функции яичников» (ПВФЯ), «преждевременная менопауза» (ПМ).

На основании проведенных исследований ПИЯ относили к необратимым состояниям. В 1969 г. G. Jones и M. de Morales-Ruehsen описали троих пациенток с вторичной аменореей, бесплодием, высоким уровнем гонадотропинов и сохраненным фолликулярным аппаратом, у которых крайне редко возникали самостоятельные менструации [4]. Подобное состояние было охарактеризовано, как синдром резистентных яичников, или Савадж-синдром — по имени одной из пациенток [5]. Для этой клинической ситуации С. О'Herlity и соавт. предложили термин «скрытая форма ПИЯ» [6].

Современные исследователи полагают, что ПИЯ может развиваться вследствие снижения фолликулярного пула, которое обусловлено нарушениями фолликулогенеза и ускорением процесса апоптоза и атрезии фолликулов. ПИЯ становится большой проблемой для семейных пар, если женщина откладывает создание семьи на поздний период, когда у нее уже развилось бесплодие. Кроме того, у женщин с ПИЯ возникают патологические процессы, которые в молодом возрасте связаны с гипоестрогенией, что является фактором риска развития остеопороза и коронарной сердечной недостаточности [7]. Анализ становления менструальной функции, продолжительности менструального цикла у пациенток с ПИЯ не выявил каких-либо особенностей, которые в пубертатном и юношеском возрасте могли бы настораживать в отношении повышенного риска развития в дальнейшем преждевременного снижения функции яичников. Наиболее частыми причинами, которые приводят к формированию яичниковой недостаточности, считают стрессовые ситуации. По мнению A. Vermeulen, хронический стресс относится к ведущим повреждающим факторам, воздействующим на эндокринные железы [8]. Индивидуальное восприятие повышенных физических и психических нагрузок может изменять регуляторную функцию иммунной системы и через повышение уровня кортикостероидных гормонов оказывать влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. Преждевременное выключение функции яичников с исходом в гипергонадотропный гипогонадизм, в конечном итоге, приводит к изменению функционирования гипоталамической и лимбической систем и секреции нейrogормонов. В результате этого снижается активность допаминергических и повышается активность норадренергических структур, вследствие чего снижается уровень



эндорфинов, серотонина, допамина, изменяется терморегуляция, появляются приливы, гипергидроз, развиваются гипертензия и ожирение.

Установлено, что химио- или радиотерапия резко уменьшают число фолликул и могут вызывать ПИЯ. Несмотря на то, что аутоиммунные заболевания отмечаются у 10-20% женщин с ПИЯ, роль аутоиммунных процессов, некоторых инфекций в развитии патологии остается не до конца изученной [7]. Другими факторами развития ПИЯ могут быть такое заболевание, как галактоземия, недостаток отдельных ферментов и нарушение сигнальной системы гонадотропина [9].

Установлено, что ПИЯ имеет наследственную природу, этому способствует существование наследственных генетических дефектов. Число женщин с ПИЯ и женщин, которые имеют семейный анамнез, в разных исследованиях существенно отличается (от 5 до 37,5%), что можно объяснить неоднородностью популяционных групп пациенток с ПИЯ [10]. Известно, что ПИЯ может наследоваться как по отцовской, так и по материнской линии, по аутосомально-рецессивному и X-сцепленному типу наследования с неполной пенетрантностью [11-14].

У женщин с ПИЯ описаны и хромосомные абберации, которые, в основном, наблюдали на X-хромосоме, эти нарушения могут приводить к полной делеции или частично нарушать отдельные гены, важные для репродукции, а также процесс инактивации X-хромосомы либо опосредованно воздействовать на спаривание хромосом во время мейоза.

Предполагается, что генами-кандидатами, локализованными на X-хромосоме, нарушение которых и обуславливает ПИЯ, являются гены POF1, POF2 и FMR1, а местом локализации других генов-кандидатов ПИЯ считается 3-я хромосома (регион 3q22-3q23) [14]. Возможными генами-кандидатами патогенеза ПИЯ считаются гены семейства ингибинов. Таким образом, генетическая природа ПИЯ определяется мутациями в различных генах, которые приводят к подобным фенотипическим признакам. Вот почему важно выяснить роль конкретного генетического фактора при обследовании отдельного пациента.

Как мы уже отмечали, одним из генов-кандидатов, детерминирующим развитие ПИЯ, является ген FMR1, изучение его изначально было связано с синдромом ломкой X-хромосомы (синдром Мартина-Белла). Данная наследственная патология — наиболее распространенная после синдрома Дауна и генетически обусловленная форма умственной отсталости, частота которой составляет 1 на 1500 новорожденных мальчиков и 1 на 2500 девочек [15, 16]. Задержка развития психомоторных функций и умственная отсталость — наиболее важные клинические признаки синдрома ломкой X-хромосомы. Развитие данной патологии связано с так называемой динамической мутацией — гиперэкспансией тринуклеотидных CGG-повторов, локализованных в 5' нетранслируемой области гена FMR1 (fragile X mental retardation) [17, 18].

Когда количество копий повторов превышает 200, происходит гиперметилирование последовательности ДНК ближайшего CpG-островка. Считается, что именно это приводит к выключению транскрипционной активности гена и остановке синтеза соответствующего белка FMRP (fragile X mental retardation protein) [18, 19], данный белок является РНК-связывающим [20]. Важно

отметить, что РНК-связывающие белки играют большую роль в клеточных процессах как в ядре, так и в цитоплазме, регулируют посттранскрипционную экспрессию генов, иницируя регуляцию сплайсинга про-мРНК, поддерживают стабильность мРНК, влияют на эффективность трансляции, а возможно, и регулируют транспорт РНК между ядром и цитоплазмой [21]. Некоторые РНК-связывающие белки могут функционировать как ДНК-связывающие и регулировать транскрипцию специфических генов. При изучении пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы было обнаружено, что белок FMRP играет важную роль в пролиферации половых клеток, о чем свидетельствует высокий уровень его экспрессии в сперматогониях. С другой стороны, среди родственниц пациенток с синдромом Мартина-Белла были выявлены специфические фенотипы, не характерные для данного заболевания, в частности ПИЯ и другие нарушения функции яичников. Следует отметить, что в области CGG-повторов гена FMR1 возникают так называемые динамические мутации. Суть этого явления заключается в том, что у потомков конкретного индивида в поколении может меняться количество копий CGG-повторов. У матерей и сестер, больных синдромом Мартина-Белла, определяют премутацию, которая варьирует от 50 до 199 повторов. Полная же мутация, как отмечалось выше, составляет 200 и более повторов, наименьший размер аллеля, который в следующем поколении может превратиться в полную мутацию, — не менее 59 CGG-повторов [22]. Существуют так называемые промежуточные аллели, которые потенциально нестабильны в процессе наследования, минимальный размер таких аллелей риска варьирует от 39 до 41 CGG-повтора.

В ходе недавно проведенных исследований были получены данные о том, что приблизительно у 20% женщин-носительниц премутации выявляют ПИЯ. Интересно отметить, что по результатам этих исследований женщины-носительницы полной мутации имеют одинаковый риск развития ПИЯ (1%) с женщинами, не имеющими премутации. Также было установлено, что даже те носители премутации, у которых цикл не нарушается, имеют более высокий уровень ФСГ по сравнению с носителями полной мутации или неносителями премутации [23, 24]. Кроме того, выявлена связь между развитием ПИЯ и происхождением премутантного аллеля от одного из родителей. Так, установлено, что большинство женщин-носительниц премутации в гене FMR1, у которых развивалось ПИЯ, унаследовали мутантный аллель от отца и лишь в редких случаях — от матери [25]. В широкомасштабном исследовании подтверждена статистически достоверная ассоциация между увеличением размера области CGG-повторов гена FMR1 и развитием нарушения функции яичников [26]. Исходя из полученных данных по исследованию ассоциации между мутантными вариантами гена FMR1 и недостаточностью функции яичников, можно сделать вывод о том, что экспрессия белка FMRP играет существенную роль в формировании физиологического резерва яичников, а тестирование CGG-области гена FMR1 у пациенток с ПИЯ и другими формами патологии яичников важно как с точки зрения выяснения тонких молекулярно-генетических механизмов патологического процесса, так и для ранней диагностики заболевания у пациенток с высоким риском развития ПИЯ.



Другим потенциальным «кандидатом», влияющим на развитие наследственных форм ПИЯ, является ген ингибина. Ингибин и активин — мультифакторные гормоны, входящие в семейство белков факторов роста, они ингибируют и стимулируют синтез и секрецию ФСГ [26-32].

Синтез трех субъединиц ингибина (α , β_A и β_B) происходит только в гранулярных клетках яичника на ранних стадиях формирования фолликулов [33]. У женщин основная функция ингибина — регуляция секреции ФСГ — снижение концентрации ингибина в сыворотке крови отмечается при уменьшении резерва фолликулов в яичнике [34]. С другой стороны, повышение концентрации ФСГ совпадает со степенью фолликулярного истощения при переходе к менопаузе [35]. Именно поэтому нарушения (мутации) гена *INH1*, которые обуславливают уменьшение уровня биоактивного ингибина и, в свою очередь, повышают концентрацию ФСГ по принципу негативной регуляции, приводят к первичному истощению фолликулов и в результате — к ПИЯ.

Миссенс — мутация 769G→A (замена во 2-м экзоне гена) — встречается примерно у 7% пациенток с ПИЯ, развивается в очень раннем возрасте [36]. Предполагается, что эта мутация нарушает связывание ингибина и с рецептором и, таким образом, ослабляет активацию ингибина и нарушает регуляцию синтеза ФСГ.

Наши исследования были посвящены изучению роли мутации 769G→A гена *INH1* и количества CGG-копий гена *FMR1* в регуляции физиологического резерва яичников. Для анализа мутации 769G→A гена *INH1* мы разработали метод, основанный на рестрикционном анализе продукта полимеразной цепной реакции (ПЦР) 2-го экзона с использованием эндонуклеазы рестрикции *BstVII*. В случае мутации на одной из хромосом 2 исчезает один из сайтов узнавания *BstVII*, поэтому у гетерозигот на электрофореграмме наблюдаются рестрикционные фрагменты длиной 25, 85, 134 и 159 п.н.

При отсутствии мутации (дикий тип) после рестрикционного анализа мы наблюдали фрагменты 85, 25 и 134 п.н., в случае мутации 769G→A в гомозиготном состоянии — фрагменты длиной 85 и 159 п.н. (рис.1).

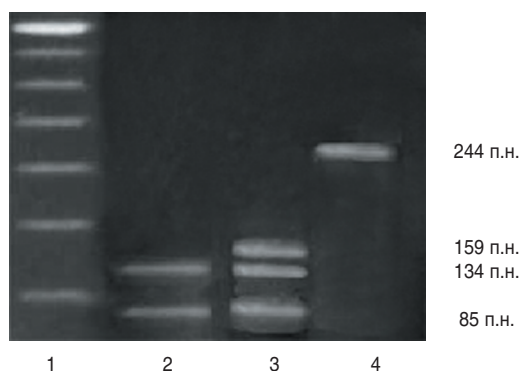


Рис. 1. Электрофореграмма рестрикционных *BstVII* фрагментов продукта амплификации последовательности 2-го экзона гена *INH1* (10% ПААГ)

Примечания: 1 — маркер молекулярной массы (Ladder 100 bp);
2 — норма;
3 — мутация 769 G → A в гетерозиготном состоянии;
4 — нерестрицированный фрагмент.

Мутация 769G→A в гене *INH1* выявлена у 4,4% женщин-доноров яйцеклеток ($n = 183$) и у 7,5% женщин с клиническим диагнозом ПИЯ ($n = 53$). Таким образом, данная мутация чаще отмечалась у индивидов с ПИЯ, чем в

общей популяции женщин. У доноров яйцеклеток с данной мутацией количество ооцитов, полученных после стимуляции, было статистически достоверно меньше ($5,0 \pm 1,3$), чем у доноров без мутации ($10,9 \pm 2,8$).

Для идентификации количества CGG-повторов в гене *FMR1* Су-5 меченые продукты ПЦР анализировали на автоматическом лазерном флуориметре ALF-express (рис. 2).

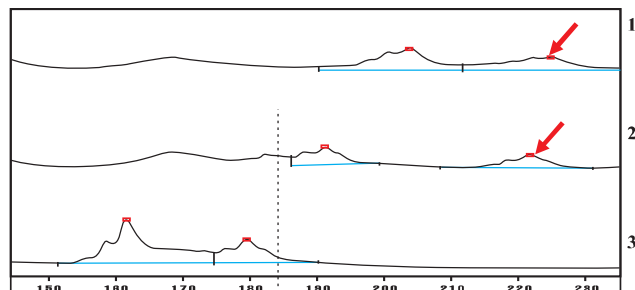


Рис. 2. Флуорограмма продуктов амплификации последовательности ДНК в области CGG-повторов гена *FMR1*

Примечания: 1 — индивид с аллелями 38 и 45 CGG-повторов (зона риска);
2 — индивид с аллелями 34 и 44 CGG-повторов (зона риска);
3 — индивид с аллелями 24 и 30 CGG-повторов (норма).

В результате проведенного исследования среди 477 женщин-доноров яйцеклеток выявлено 4,8% носителей аллелей высокого риска (≥ 40 CGG-повторов), у доноров с аллелями высокого риска или премутацией на втором цикле стимуляции овуляции необходимая доза гонадотропина была существенно выше, чем у доноров без премутации.

Данные, полученные нами в группе доноров яйцеклеток, которым проводили стимуляцию овуляции с использованием гонадотропина, а также у пациенток с ПИЯ, — новое доказательство вовлечения генов *FMR1* и *INH1* в регуляцию функционального резерва яичников. Эти данные — также веский довод в пользу проведения тестирования мутаций генов *INH1* и *FMR1* у молодых женщин с целью раннего выявления риска развития ПИЯ и планирования рождения ребенка. Программа генетического тестирования важна для выбора стратегии стимуляции овуляции у пациенток с бесплодием, которые проходят лечение методом экстракорпорального оплодотворения, а также для доноров яйцеклеток.

Литература

- McKinlay S.M., Brambilla D.J., Posner J.G. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14: 103-15.
- Epplen J.T., Buitkamp J., Bocker T., Epplen C. Indirect gene diagnoses for complex (multifactorial) diseases a review. *Gene* 1995; 159: 49-55.
- Wollett H. Questioning «mother hood» as a model for women's lives and development. Paper presented at Womtn and psychology Conference, University of Leeds 1995.
- Jones G.S., de Morales-Ruehsen M. A new syndrome of amenorrhea in association with hypogonadotropism and apparently normal follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 597.
- Laml T., Schulz-Lobmeyr L.A. Ovarian Premature ovarian failure: etiology and prospects. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 292-302.
- O'Herlihy C., Pepperell R.J., Evans J.H. The significance of FSH Elevations in young women with disorders of ovulation. *Brit Med J* 1980; 281: 1447-50.
- Andrew N. Shelling, Karen A. Burton, Ashwini L. Chand, Cynhia C.van Ee, John T. France et al. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure // *Hum Reprod.* — 2000. — V.15. — № 12. — P. 2644-2649.



8. Vermeulen A. Environment, human reproduction, menopause and andropause. *Environment Health Perspectives Supplements* 1993; 101 (suppl 2): 91-100.
9. Cramer D.W., Xu H.J., Harlow B.L. Family history as a predictor of early menopause // *Fertil Steril.* — 1995. — V. 64. — № 4. — P. 740-745.
10. Fitch N., de Saint Victor J., Richer C.L., Pinsky L., Sitahal S. Premature menopause due to a small deletion in the long arm of the X chromosome: a report of three cases and a review // *Am J Obstet Gynecol.* — 1982. — V. 142. — № 8. — P. 968-972.
11. Coulam C.B. The prevalence of autoimmune disorders among patients with primary ovarian failure // *Am J Repro Immunol.* — 1983. — V. 4. — № 2. — P. 63-66.
12. Mattison D.R., Evans M.I., Schwimmer W.B., White B.J., Jensen B., Schulman J.D. Familial premature ovarian failure // *Am J Hum Gen.* — 1984. — V. 36. — № 6. — P. 1341-1348.
13. Vegetti W., Tibiletti M.G., Testa G. et al. Inheritance in idiopathic ovarian failure — analysis of 71 Cases // *Hum Repro.* — 1998. — V. 13. — № 7. — P. 1796-1800.
14. Van Kasteren Y.M., Hundscheid R.D.L., Smits A.P.T., Cremers F.P.M., van Zonneveld P., Braat D.D.M. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? // *Hum Repro.* — 1999. — V. 14. — № 10. — P. 2455-2459.
15. McKusick V.A., Francomano C.A., Antonarakis S.E., Pearson P.L. Mendelian Inheritance in man: A catalogs of human genes and genetic disorders. — 11th ed. — Baltimore: The Johns Hopkins University Press. — 1994. — V. 2. — P. 3009
16. Webb T.P., Bunday S.E., Thake A.I., Todd J. Population incidence and segregation rations in the Martin-Bell syndrome // *Am J Med Genet.* — 1986. — V. 23. — № 2. — P. 573-580.
17. Fu Y.H., Kuhl D.P., Pizzuti A., Pieretti M., Sutcliffe J.S., Richards S., Verkerk A.J., Holden J.J., Fenwick R.G., Jr, Warren S.T. et al. Variation of the CGG-repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox // *Cell.* — 1991. — V. 67. — № 6. — P. 1047-1058.
18. Oberle I., Rousseau F., Heitz D., Kretz C., Devys D., Hanauer A., Boue J., Bertheas M.F. and Mandel J.L. Instability of a 550-base pair D.N.A segment and abnormal methylation in fragile X syndrome // *Science.* — 1991. — V. 252. — № 5010. — P. 1097-1102.
19. Verkerk A.J., Pieretti M., Sutcliffe J.S., Fu Y.H., Kuhl D.P., Pizzuti A., Reiner O., Richards S., Victoria M.F., Zhang F.P. et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome // *Cell.* — 1991. — V. 65. — № 5. — P. 905-914.
20. Sutcliffe J.S., Nelson D.L., Zhang F., Pieretti M., Caskey C.T., Saxe D. and Warren S.T. DNA methylation represses FMR-1 transcription in fragile X syndrome // *Hum Mol Genet.* — 1992. — V. 1. — № 6. — P. 397-400.
21. Pieretti M., Zhang F.P., Fu Y.H., Warren S.T., Oostra B.A., Caskey C.T. and Nelson D.L. Absence of expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome // *Cell.* — 1991. — V. 66. — № 4. — P. 817-822.
22. Devys D., Lutz Y., Rouyer N. et al. The FMR1 protein is cytoplasmic, most abundant in neurons and appears normal in carriers of a fragile X permutation // *Nat Genet.* — 1993. — V. 4. — № 4. — P. 335-340.
23. Murray A., Ennis S., MacSwiney F., Webb J. and Morton N.E. Reproductive and menstrual history of females with fragile X expansions // *Eur J Hum Genet.* — 2000. — V. 8. — № 4. — P. 247-252.
24. Murray A., Webb J., MacSwiney F., Shipley E.L., Morton N.E. and Conway G.S. Serum concentrations of follicle stimulating hormone may predict premature ovarian failure in FRAXA premutation women // *Hum Reprod.* — 1999. — V. 14. — № 5. — P. 1217-1218.
25. Sherman S.L. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome // *Am J Med Genet.* — 2000. — V. 97. — № 3. — P. 189-194.
26. Mallolas J., Duran M., Sanchez A., Jimenez D., Castellvi-Bel S., Rife M. and Mila M. Implications of the FMR1 gene in menopause: study of 147 Spanish women // *Menopause.* — 2001. — V. 8. — № 2. — P. 106-110.
27. Sullivan A.K., M-Marcus, Epstein M.P., Allen E.G., Anido A.E., Paquin J.J., Yadav-Shah M. and Sherman S.L. Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction // *Hum Reprod.* — 2005. — V. 20. — № 2. — P. 402-412.
28. Ling N., Ting S.Y., Ueno N., Esch F., Denoroy L. and Guillemin R. Isolation and partial characterization of a Mr 32,000 protein with inhibin activity from porcine follicular fluid // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 1982. — V. 82. — № 21. — P. 7217-7221.
29. Miyamoto K., Hasegawa Y., Fukuda M., Nomura M., Igarashi M., Kangawa K. and Matsuo H. Isolation of porcine follicular fluid inhibin of 32K daltons. *Biochem Biophys Res Commun.* — 1985. — V. 129. — № 2. — P. 396-403.
30. Rivier J., Spiess J., McClintock R., Vaughan J. and Vale W. Purification and partial characterization of inhibin from porcine follicular fluid // *Biochem Biophys Res Commun.* — 1985. — V. 133. — № 1. — P. 120-127.
31. Robertson D.M., Foulds L.M., Leversha L., Morgan F.J., Heam M.T., Burger H.G., Wettenthal R.E. and de Kretser D.M. Isolation of inhibin from bovine follicular fluid // *Biochem Biophys Res Commun.* — 1985. — V. 126. — № 1. — P. 220-226.
32. Ling N., Ying S.Y., Ueno N., Shimasaki S., Esch F., Hotta M. and Guillemin R. A homodimer of the beta-subunits of inhibin A stimulates the secretion of pituitary follicle stimulating hormone // *Biochem Biophys Res Commun.* — 1986. — V. 138. — № 3. — P. 1129-1137.
33. Vale W., Rivier J., Vaughan J., McClintock R., Corrigan A., Woo W., Karr D. and Spiess J. Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid // *Nature.* — 1986. — V. 321. — № 6072. — P. 776-779.
34. Santoro N., Adel T. and Skurnick J.H. Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women // *Fertil Steril.* — 1999. — V. 71. — № 4. — P. 658-662.
35. Burger H.G., Cahir N., Robertson D.M. et al. Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women // *Clin Endocrinol.* — 1998. — V. 48. — № 6. — P. 809-813.
36. Shelling A.N., Burton K.A., Chang A.L., van. Eecc., France J.T. et al. Inhibin: a candidate gene prematutture ovarian failure // *Hum Reprod.* — 2000. — V. 15 — № 12 — P. 2644-2649.



**НЕГОСУДАРСТВЕННАЯ
АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ
КЛИНИКА "ИСИДА"**

**Клиника "ИСИДА" в связи с расширением
объявляет конкурс на замещение должностей
врачей акушеров-гинекологов.**

Основные требования к кандидатам:

- возраст от 30 до 45 лет
- опыт работы по специальности не менее 5 лет
- наличие квалификационной категории
- стремление к постоянному профессиональному развитию

**Предпочтение отдается кандидатам, владеющим
английским (немецким) языком. Предусматривается
стажировка в зарубежных клиниках.**

**Уровень заработной платы определяется индивидуально,
после прохождения всех этапов собеседования.**

03126, г. Киев, бульвар Ивана Лепсе, 65
тел.: +38 (044) 251 2106 (внутренний 532)
факс: +38 (044) 251 2108
e-mail: hr@isida.com.ua



Алергічні реакції на лікарські засоби: сучасні проблеми

О.П. Вікторов, Державний фармакологічний центр МОЗ України, Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН України

За даними ВООЗ, алергічні захворювання відносяться до 3-6 провідних патологічних станів, а такі їхні прояви, як анафілактичний шок, набряк горлянки, бронхіальна астма нерідко є причиною смерті. До 20% населення різних регіонів світу страждає алергічним ринітом, атопічний дерматит зустрічається у 10% дітей, алергія на їжу вражає до 50% популяції.

Високий алергічний фон сучасного довілля приховує в собі ризик розвитку алергії на ліки. Тому серед проблем безпечного застосування лікарських засобів (ЛЗ) питання розвитку алергії на ліки займає особливе місце за своєю поширеністю, особливостями клінічного перебігу та наслідками щодо якості життя (М.Н.Б. Дюкс, 1983, 1995; Д.Р. Лоуренс, П.Н. Бенніт, 1991; А.С. Лопатин-Бремзен, 2000; Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров, 2001; О.П. Вікторов и соавт., 2002; О.П. Вікторов та інші, 2004). Слід підкреслити, що незалежно від розбіжностей поглядів на цю проблему у різних дослідників, особливо при ідентифікації достовірності кожного конкретного випадку в статистичній сфері, нині сформувались уніфіковані підходи щодо розуміння механізму розвитку алергічних реакцій (АР) на ЛЗ, методів їх діагностики, попередження тощо. Останнє стало суттєвим кроком вперед у напрямку створення умов для забезпечення більш раціональної фармакотерапії та фармакопрофілактики.

АР при медичному застосуванні ЛЗ — це такі реакції, які виникають у випадку, якщо раніше мала місце сенсibilізація внаслідок контакту з конкретною речовиною або зі спорідненою з нею за хімічною структурою сполукою. Підгрунтя зазначених ефектів опосередковано імунною системою. Дуже часто для ототожнення цього явища використовуються такі терміни, як «гіперчутливість» та «лікарська алергія» (А.Г. Гілман, 2006). Патологічні прояви алергії на ліки супроводжуються підвищенням чутливості до препаратів або їх метаболітів, в основі якої — генетична природа людини, і визначають як ідіосинкразію. Вона може маніфестувати вкрай високою чутливістю до низьких доз речовини та, навпаки, відрізнятися виключною стійкістю до її високих доз. При цьому за якістю ідіосинкразійна реакція подібна до нормальної реакції на зазначену речовину. Ідіосинкразійні реакції можуть бути зумовлені особливостями фармакокінетики препарату внаслідок поліморфізму генів, які кодують ферменти його метаболізму. Отже, терміни «лікарська алергія» або «гіперчутливість» застосовуються тільки по відношенню до

тих реакцій, в основі розвитку яких — імунологічні механізми. Їх розвиток непередбачуваний (в тому числі за типом та вираженістю проявів) і непов'язаний з фармакологічними ефектами ЛЗ. Один і той же препарат може викликати різні варіанти алергії на ліки. Так, при призначенні пеніциліну можуть розвиватися всі реакції зазначених нижче типів:

- I тип — анафілактичний шок;
- II тип — гемолітична анемія;
- III тип — сироваткова хвороба;
- IV тип — контактний дерматит (після місцевого застосування).

В залежності від особливостей імунної відповіді організму визначають 4 типи алергічних реакцій (А.Г. Гілман, 2006).

АР негайного типу (I тип) розвиваються найшвидше. Їм передують продукція IgE та їх фіксація на поверхні базофілів та тучних клітин. Взаємодія антигену з фіксованим IgE ініціює викид метаболітів запалення (гістаміну, лейкотриєнів, простагландинів), які викликають розширення судин, набряк та запалення. Найчастіше зазначені реакції вражають шлунково-кишковий тракт (ШКТ) (алергія на їжу), шкіру (дифузні нейродерміти), дихальні шляхи (алергічний риніт, бронхіальна астма) та судини (анафілактичний шок).

Цитотоксичні АР (II тип) зумовлені взаємодією IgG або IgM з антигенами, які зафіксовані на мембранах клітин організму. Зв'язування з ними антитіл призводить до активації комплементу та загибелі цих клітин. Подібні реакції зазвичай відбуваються з клітинами крові (наприклад, гемолітична анемія, яку викликають пеніциліни та метилдофа; тромбоцитопенічна пурпура при введенні хінідину; гранулоцитопенія під впливом сульфамідамідів). Більшість цих проявів зникає через декілька місяців після відміни препарату.

Імунокомплексні АР (III тип, феномен Артюса) відбуваються через утворення імунних комплексів IgG з циркулюючими в крові антигенами, які внаслідок цього активують комплемент. Зсідання останніх на ендотелію судин сприяє розвитку запальної реакції, яка його руйнує. Таким чином, імунокомплексні реакції суттєво відрізняються від цитотоксичних, які зумовлені взаємодією антитіл з антигенами клітин організму. Імунокомплексні реакції є підгрунтям сироваткової хвороби, яка маніфестує кропивницею, артралгією, артритом, збільшенням лімфовузлів, лихоманкою (викликають частіше сульфамідами, пеніциліни, деякі протисудомні



засоби, препарати йоду). Зазначені вище симптоми тривають від 6 до 12 діб та зникають після усунення подразнюючого фактора. Більш тяжку форму васкуліту – синдром Стівенса-Джонсона, для якого притаманна поліморфна ексудативна ерітема, артрит, ураження центральної нервової системи, нефрит, міокардит, найчастіше викликають сульфаніламідні ЛЗ.

АР уповільненого типу (IV тип) зумовлені взаємодією з антигеном, сенсibilізованими Т-лімфоцитами та макрофагами. Наслідок взаємодії – стимуляція синтезу цитокінів та накопичення в цій зоні клітин запалення (нейрофілів та макрофагів).

Більшість ЛЗ не відносяться до справжніх алергенів, найчастіше ЛЗ (або їх метаболіти) – це гаптени, тобто молекули, які здатні ставати справжніми антигенами лише після міцного з'єднання з власними білками організму. Сенсibilізація до певного ЛЗ не належить до стабільних та позитивних явищ, вона може зникнути (наприклад, через 2-3 місяці після АР на пеніцилін шкірний тест був позитивний у 90% випадків, через 5 років – тільки в 11%). В той же час можливе позитивне зберігання ситуації, що вимагає у кожному конкретному випадку вживати всіх необхідних заходів перестороги.

Серед типів АР на ЛЗ у залежності від швидкості розвитку особливо небезпечними є анафілактичні реакції, клінічними еквівалентами яких є анафілактичний шок, алергічний риніт, кропивниця, алергічна бронхіальна астма.

Більшість випадків побічних реакцій (ПР) ЛЗ мають неалергічну природу. АР на ЛЗ зустрічаються у незначній кількості осіб, які отримують конкретний препарат, і складають лише 6-10% від усіх виявлених ПР (Р.Д. Сворт, Р. Паттерсон, 2000). Ряд інших авторів (U. Wahn et al., 1997; J. Lazarun et al., 1998) вважають, що у 15-30% госпіталізованих хворих у 70% зустрічаються АР, серед яких 0,005% завершуються летально, 34,1% алергозів пов'язані з алергією на ЛЗ. Ризик сенсibilізації для більшості ЛЗ складає 1-3%. Алергію на один і той же ЛЗ виявляють приблизно у 5% дорослих. Однак припускають у себе алергію на ЛЗ, або помилково віднесені до числа сенсibilізованих ЛЗ до 15% пацієнтів. Часто тільки ця обставина є причиною відмови від призначення показаних їм ЛЗ. Необхідність обов'язкового доказу наявності або відсутності алергії обґрунтована лише в тих випадках, коли немає альтернативного ЛЗ.

Сьогодні майже не існує жодного ЛЗ, який би потенційно не являв собою загрозу розвитку АР при його застосуванні. Проте серед арсеналу сучасних ЛЗ є такі, прийом яких спричиняє найбільший ризик АР (Р. Паттерсон і соавт., 2000):

- β-лактамі антибіотики;
- алопуринол;
- антиаритмічні ЛЗ (новокаїнамід, хінідин);
- антигіпертензивні ЛЗ (ІАПФ, метилдопа);
- ацетилсаліцилова кислота та інші негормональні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ);
- вакцини;
- екстракти з інших органів (інсулін, інші гормональні препарати);

- імунні сироватки (антитоксичні, моноклональні антитіла);
- йодвміщуючі рентгеноконтрастні ЛЗ;
- латекс;
- ЛЗ, які застосовуються при наркозі (міорелаксанти, тіопентал);
- нітрофурані;
- протисудомні ЛЗ (похідні індоламіну, карбамазепіну);
- протитуберкульозні ЛЗ (ізоніазид, рифампіцин);
- психотропні ЛЗ (транквілізатори);
- солі золота;
- сульфаніламідні (антибактеріальні, цукрознижувальні, діуретики);
- ферментні препарати;
- цисплатин.

Деякі з них визначаються як найбільш поширені і небезпечні при виникненні лікарського анафілактичного шоку (Ф.С. Глумчер, 2004):

- антибіотики;
- НПЗЛЗ;
- анагетіки;
- хіміотерапевтичні препарати;
- місцеві анестетики;
- м'язові релаксанти;
- рентгеноконтрастні ЛЗ.

Серед хімічних речовин виділяють також інсектициди та латекс.

Вважається, що при введенні ЛЗ анафілактичний шок зустрічається у 51% та більше осіб (на харчові продукти, наприклад, у 15%).

Взагалі факторів ризику щодо можливості розвитку АР існує дуже багато, вони мають свою специфіку стосовно цілих груп ЛЗ, так і окремих препаратів (табл. 1).

Таблиця 1. Фактори ризику, пов'язані з природою ЛЗ та його застосуванням

Природа ЛЗ	Фактори, пов'язані з організмом хворого
Імунологічна активність	Вік, стать
Неімунологічна активність	Генетичні фактори
Особливості фармакодинаміки ЛЗ	Швидкість ацетилювання
Шлях введення	Тип HLA
Доза, тривалість та частота застосування	Випадки лікарської алергії у родині
	Незвичайні реакції на ЛЗ в анамнезі
	Збереження імунної відповіді на ЛЗ
	Перехресна сенсibilізація
	Синдром лікарської мультіалергії до ЛЗ
	Супутні захворювання
	Бронхіальна астма
	Муковісцидоз
	Інфекції, спричинені вірусом
	Епштейна-Барр
	ВІЛ-інфекція
	Супутня медикаментозна терапія
	β-адреноблокатори

Хворі з atopічними захворюваннями (наприклад, бронхіальною астмою) більш схильні до алергії на ЛЗ, ніж здорові люди. У дітей алергія на ліки зустрічається рідше, ніж у дорослих. Алергічні ураження шкіри на 35% частіше реєструються у жінок, і анафілактичні реакції на рентгеноконтрастні ЛЗ відбуваються частіше, ніж у чоловіків. Більшість дітей (60-66%), чий батьки мають алергію, також страждають алергічними захворюваннями (спадкова обтяженість).



Наприклад, при застосуванні антибіотиків (А) фактори ризику розвитку АР такі:

Фактори з боку препаратів А:

- особливості метаболізму: більшість АР виникає на метаболіти А (пеніцилін);
- дозовий режим (доза, тривалість і частота введення): одноразові профілактичні дози в хірургії рідше викликають сенсibiliзацію, ніж тривале парентеральне введення А у високих дозах; за ступенем ризику шляхи введення А поділяються на: місцевий (АР уповільненого типу) < парентеральний (анафілаксія) < пероральний.

Фактори ризику, пов'язані із супутніми захворюваннями та терапією:

- частота АР на А зростає при: ВІЛ, хронічному лімфолейкозі, інфекційному мононуклеозі, подагрі (макулопапульозні висипи зустрічаються у 50-80%), у дітей з муковісцидозом (бронхоспазм);
- не відносяться до факторів ризику atopічні захворювання: харчова алергія, бронхіальна астма, поліноз, atopічний дерматит (однак АР у осіб з atopією можуть перебігати тяжко);
- вплив ЛЗ на маніфестацію алергії на ЛЗ: β -адреноблокатори підвищують вірогідність виникнення і вираженість анафілактичних реакцій, знижують ефективність адреналіну;
- супутня терапія H_1 -блокаторами та глюкокортикоїдами може знижувати вираженість АР.

Фактори ризику з боку хворого:

- генетичні (у дітей батьків з АР на А ризик у 15 разів вищий) та конституціональні особливості, вік (менш характерна та полегшено перебігає у дітей молодшого віку та у осіб похилого віку), стать (ризик у жінок на 35% вищий), алергологічний анамнез (у осіб з АР в анамнезі ризик розвитку АР, які не відносяться до β -лактамних А на фоні інших А, вищий у 10 разів) тощо.

Багато АР на ЛЗ має перехресний характер, причому не тільки між групами, різними за хімічною будовою та

Таблиця 3. Препарати з групи нестероїдних протизапальних ЛЗ, які перехресно реагують з ацетилсаліциловою кислотою

Сильні інгібітори циклооксигенази		
Індометацин Суліндак Толметін Піроксикам Диклофенак	Ібупрофен Напроксен Фенопрофен Кетопрофен Кеторолак	Мефеномова кислота Дифлунізал Етодолак Набуметон Оксапрозин
Відносно слабкі інгібітори циклооксигенази		
Парацетамол	Сальсалат	Фенілбутазон
ЛЗ, які не інгібують циклооксигеназу		
Декстпропороксифен	Холіну магнія трисаліцилат	

клініко-фармакологічними характеристиками, але і в межах однієї фармакологічної групи (табл. 2, 3). Так, наприклад, у 2-8% хворих з алергією на пеніциліни може спостерігатися перехресна гіперчутливість до цефалоспоринов.

Нині значне зростання АР на ЛЗ починає відмічатися вже в періоді новонародженості (С.М. Тавалов, 2000). Згідно даних цього автора, відомі деякі особливості структури сенсibiliзації:

- до різних груп ЛЗ у матерів: антибіотики – 35%, вітаміни – 27%, спазмолітики – 10%, місцеві анестетики – 7%, сульфамідаміди – 7%, ненаркотичні аналгетики – 5%, йод – 4%, протигельмінтні – 3%, преднізолон – 2%;
- у новонароджених: антибіотики – 33%, вітаміни – 30%, спазмолітики – 6%, місцеві анестетики – 6%, сульфамідаміди – 6%, ненаркотичні аналгетики – 6%, йод – 6%, протигельмінтні – 5%, преднізолон – 2%;
- структура антитіл, виявлених у грудному молоці матерів диспансерної групи: вітамін B_1 – 28%, вітамін B_6 – 27%, вітамін Е – 9%, пеніцилін – 9%, оксацилін – 9%, сульфадимезин – 9%, димедрол – 9%.

У зв'язку зі зростаючими проявами АР на ЛЗ суттєво важливим стає необхідність підходу до діагностики цих патологічних станів. Алгоритм застосування методів обстеження хворих з підозрою на лікарську гіперчутливість представлений у таблиці 4.

Таблиця 2. ЛЗ, яким притаманні перехресні АР

ЛЗ	ЛЗ, які викликають перехресні реакції
Пеніцилін	Всі природні, синтетичні, напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорино, монобактами
Левоміцетин	Синтіоміцин
Стрептоміцин	Всі препарати антибіотиків, аміноглікозидів
Тетрациклін	Доксициклін, рандоміцин, вібраміцин, олететрин, тетраолеан, оксикиклозол та інші тетрацикліни
Еритроміцин	Сумамед, макропен та інші макроліди
Поліжинакс	Гараміцин, пімафуцин, гентаміцин, флуцинар та інші
5-НОК	Квінтер, ципробай, нормакс, спектрама, таривід, невіграмон
Клотримазол	Леворін, мікозолон, нізорал, дифлюкан, метронідазол
Метронідазол	Трихопол, тінідазол, міконазол, нізорал, нафтизин
Аспірин	Див. табл. 3
Сульфамідаміди	Всі антибактеріальні сульфамідаміди, солутан, алмагель А, гідрохлоротіазид, фуросемід, триампур, букарбан, манііл, гліпізид, новокаїнамід, новокаїн, анестезин
Піпільфен	Амітізин, діпрозин, тетрамен, нонахлазин, етмозин, метиленовий синій
Барбітал	Теофедрин, пенталгін, антастман, корвалол, белетамінал, пульснорма, пірантел
Йод	Солутан, ентросептол, розчин Люголя, кардіотрес
Еуфілін	Супрастин, амінофілін, етамбутол
Стугерон	Цинаризин
Вітамін B_1	Кокарбоксілаза, комплексні вітамінні препарати (ревіт та інші)
Резерпін	Адельфан, раунатин, кристепін, депресин
Димедрол	Тавегіл, орфенадин

Таблиця 4. Методи обстеження хворих з підозрою на лікарську гіперчутливість на ЛЗ

Детальний збір анамнезу*	У більшості випадків є основою діагностики Повна інформація про всі застосовані раніше ЛЗ, а також попередні реакції на прийом ЛЗ Клінічні прояви реакцій Оцінка інтервалу часу між прийомом ЛЗ та виникненням реакції
Тестування <i>in vivo</i>	У деяких випадках для цього існують клінічні показання Шкірні тести для виявлення реакцій, зумовлені IgE* Аплікаційні тести Провокаційний тест зі зростаючими дозами препарату
Тестування <i>in vitro</i>	Рідко буває корисним з клінічних позицій виявлення специфічних до ЛЗ IgE-АТ (РАСТ) Виявлення специфічних до ЛЗ АТ класів IgG і IgN Біотрансформація лімфоцитів Інші тести, в тому числі і вивчення звільнених медіаторів, активація комплементу, визначення імунних комплексів
Відміна підозрюваного препарату*	Елімінація препаратів, до яких існують чіткі показання до призначення Застосування альтернативного препарату, якщо такий дійсно існує

* Найбільш придатні та корисні методи при оцінці реакцій, викликані алергією на ЛЗ.



В Україні контроль за побічною реакцією ЛЗ розпочався в 1996 р. Однак інформація, яка надходить з різних регіонів, свідчить про певну специфіку в цьому питанні.

Було проаналізовано дані близько 14 тис. спонтанних повідомлень про ПР ЛЗ, які надійшли до Відділу фармакологічного нагляду Державного фармацевтичного Центру (ДФЦ) МОЗ України в 1996-2006 р.р.

Групи ЛЗ (АТС, WHO, 1999), які найчастіше викликали прояви АР (табл. 5).

Таблиця 5. Групи ЛЗ, які найчастіше викликали прояви АР

Група ЛЗ	Кількість алергічних проявів серед всіх випадків ПР, %
Антибактеріальні засоби для системного застосування	78
Анальгетики	76
Антинеопластичні засоби	28
Антагоністи кальцію	27
Антибіотики і хіміотерапевтичні препарати для застосування у дерматології	91
Кровозамінники і перфузійні розчини	76
Кардіологічні препарати	34
Периферійні вазодилататори	52
Засоби, що діють на ренін-ангіотензивну систему	31

При цьому хворі з обтяженим алергологічним анамнезом (за даними повідомлень) складали лише 15,6%.

Згідно отриманих даних, до групи ризику розвитку АР належать хворі віком від 31 до 72 років, за статтю переважали чоловіки – 62,85%.

Серед зареєстрованих випадків АР анафілактичний шок зустрічався у 1,61%; ангіоневротичний набряк – у 0,6%; набряк Квінке – у 2,3%; гіпертермічний синдром – у 3,25%; різні форми ураження шкіри спостерігались у 35,75% випадків, смерть – 0,19%.

Переважає більшість проявів побічної дії (ПД) вимагали додаткових фармакотерапевтичних та інших лікувальних заходів, а також змін дозового режиму базисного медикаментозного лікування тощо. Відповідно до критерію користь/ризик мали місце випадки необґрунтованого призначення ЛЗ.

За наслідками проявів АР розподілялись наступним чином: видужання без наслідків – 92,33%, видужання з наслідками – 7,66%.

За частотою проявів алергічних ускладнень фармакотерапії в 1996-2006 рр. були зареєстровані наступні 20 ЛЗ (табл. 6).

Таблиця 6. ТОП-20 ЛЗ, що викликали алергічні ускладнення (1996-2006)

Назва ЛЗ	Кількість проявів, %	Назва ЛЗ	Кількість проявів, %
Диклофенак	2,93	Метронідазол	1,44
Амоксицилін	2,71	Ніфедипін	1,39
Цефазолін	2,41	Лідокаїн	1,30
Цефтриаксон	2,37	Метамізол	1,25
Еналаприл	2,13	Гентаміцин	1,16
Декстран	2,05	Сульфаметаксазол і триметоприм	1,05
Пентоксифілін	2,00	Ізосорбід дінитрат	1,05
Ампіцилін	1,67	Мідекаміцин	0,95
Калтоприл	1,62	Амінофілін	0,92
Ципрофлоксацин	1,60	Нікотинова кислота	0,87

Як свідчать зазначені дані, переважну більшість препаратів складали антибіотики та антибактеріальні ЛЗ системної дії (40%); серцево-судинні препарати займали другу позицію (35%).

У зв'язку із зазначеним вище, впровадження та розбудова системи фармакологічного нагляду в Україні має сприяти підвищенню професійної культури роботи лікарів з ЛЗ, безпечності їх медичного застосування.

Основні ЛЗ, що рекомендовано для фармакотерапії алергічних захворювань

1. ЛЗ, які пригнічують алергічне запалення:

- глюкокортикостероїди (гідрокортизон, метилпреднізолон, беклометазон, клобетазол, бетаметазон, тощо);

- кромони (недокромолін натрій, кромолін натрій).

2. ЛЗ, які впливають на утворення та дію медіаторів алергії:

- антигістамінні ЛЗ (переважно ЛЗ II та III генерації, лоратадин, фексофінілін, дезлорантадин).

3. ЛЗ симптоматичної дії:

- бронхолітики (антагоністи β_2 -адренорецепторів – сальбутамол, тербуталін, бретаніл, фенотерол, сальметазол, формотерол; антихолінергічні препарати – іпратропій бромід, іпратроніт бромід, тіотропій бромід; препарати теофіліну – теофілін, амінофілін, теопек, теодур);

- комбіновані бронходилататори;

- судинозвужувальні ЛЗ;

- муколітичні ЛЗ.

Література

1. Гавалов С.М. Лекарственная аллергия у роженцев и их новорожденных. В кн.: Труды VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М.: 2000. – С. 514-525.
2. Гілман А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Серия «Классика современной медицины», № 5. – М.: Практика, 2006. – 1648 с.
3. Глумчер Ф.С. Анафилактические и анафилактоидные реакции // Мистецтво лікування. – 2004. – № 3 (009). – С. 57-61.
4. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. – СПб.: Питер, 2001. – 448 с.
5. Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение / Под ред. М.Н.Г. Дюкса. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, МБ. – Бишкек, 1995. – 219 с.
6. Лопатин-Бремзен А.С. Лекарственный шок. – М.: Изд-во Медпрактика, 2000. – 196 с.
7. Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н. Клиническая фармакология: В 2-х т. – М.: Медицина, 1991. – Т. 1. – 656 с.
8. Паттерсон Р., Громмер Л.К., Гринберг П.А. Алергические болезни: диагностика и лечение: Пер. с англ. / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина и др. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 768 с.
9. Побочные действия лекарственных средств: Пер. с англ. / Под ред. М.Н.Г. Дюкса. – М.: Медицина, 1983. – 560 с.



Старение кожи и хронические дерматозы у женщин менопаузального периода

Л.Д. Калюжная, кафедра дерматологии НМАПО им. П.Л. Шупика



Старе́ние кожи и ее патологические возрастные изменения связаны со старением всего организма в целом. При этом в эпидермисе наблюдаются наиболее выраженные и последовательные гистологические изменения — сглаживание дермоэпидермального перехода со стиранием как дермальных сосочков, так и эпидермальных выростов. У женщин между 30 и 90 годами более чем на 50% уменьшается количество выростов, что влияет на трофику кожи. Установлено, что в возрасте 30–80 лет уровень эпидермального обмена снижается приблизительно на 30–50%, также уменьшается скорость линейного роста волос и ногтей.

Ощутимые и принципиальные изменения происходят и в дерме. У пожилых людей толщина дермы уменьшается примерно на 20%, хотя на защищенных от солнца участках кожи существенное истончение происходит только после 80 лет. При этом значительно сокращается клеточный состав дермы, исчезают сосуды. Каждое десятилетие жизни и у мужчин, и у женщин эластичность и растяжимость кожи снижаются приблизительно на 25%.

Размер сальных желез и их число с возрастом не изменяются, но продукция кожного сала уменьшается приблизительно на 23% в десятилетие, начиная со второго, что связано с уменьшением производства гонадного или надпочечного андрогена, к которому сальные железы исключительно чувствительны.

Имеются данные о возможно связанных с возрастом изменений в мукополисахаридах или других молекулах основного вещества, в которое погружены коллагеновые и эластические волокна. Отмечено уменьшение содержания в коже мукополисахаридов. В итоге наступает обезвоживание кожи, а потеря воды ассоциирована с сухостью кожи у пожилых людей.

Особую проблему представляют процессы увядания и изменения со стороны кожи и придатков у женщин. Известно, что после 30–35 лет начинается постепенное снижение содержания некоторых половых гормонов в крови человека. В период пери- и постменопаузы происходит угасание функции яичников и почти полностью прекращается производство эстрогенов фолликулярным аппаратом, но в строме яичников продолжается секреция их андрогенных предшественников. Так, суммарное количество эстрогенных гормонов у женщин после 40–45 лет снижается примерно в 13 раз по сравнению со средними значениями в норме. Снижение, а позднее и прекращение функции яичников в

период пре- и постменопаузы приводят к синдрому дефицита эстрогенов, но, в отличие от гипоестрогении, образование тестостерона и андростендиола в яичниках продолжается более длительное время.

Одно из ведущих мест среди причин заболеваемости и смертности у женщин менопаузального возраста занимают поражения сердечно-сосудистой системы. Специалисты ВОЗ рассматривают менопаузу как один из главных факторов сердечно-сосудистой патологии у женщин. В этот период сосудистая патология становится причиной смерти в 5–6 раз чаще, чем гормонально зависимый рак молочной железы и эндометрия.

В последнее время уделяется большое внимание возрастным изменениям микроциркуляторного русла кожи. Установлен факт снижения с возрастом количества капилляров на единицу площади. Так, у людей пожилого возраста количество сосудистых петель на лбу уменьшено на 40%. В основе многих физиологических изменений в коже пожилых людей лежит связанная с возрастом потеря сосудов, особенно вертикальных капиллярных петель, которые в коже молодых расположены в дермальных сосочках. Дермальная микровазкуляризация у людей среднего или пожилого возраста может способствовать умеренному утолщению сосудистой стенки. От состояния микроциркуляции зависит также толщина кожного покрова, при нарушении микроциркуляции уменьшается толщина всех слоев кожи. Наполняемость микрососудов кровью значительно влияет на степень гидратации кожи. Сокращение сосудистой сети, окружающей луковицы волос, потовые и сальные железы, с возрастом может способствовать их постепенной атрофии и фиброзу. Возрастные изменения в сосудистом русле приводят к уменьшению способности дермы освобождаться от трансэпидермально абсорбированных веществ.

Хронические заболевания кожи лица

С возрастными изменениями кожи ассоциированы некоторые хронические дерматозы у женщин: розацеа, сухость кожи, поздние угри, андрогенетическая алопеция, очаговая склеродермия.

Розацеа — хроническое заболевание кожи лица. Клинически розацеа характеризуется эритемой центральной части лица, телеангиэктазиями, папулами, пустулами, узлами, очагами гиперплазии сальных желез и соединительной ткани. Розацеа редко выявляется у людей с темной кожей, болеют ею преимущественно светлокосые.



Первые признаки в основном появляются в 30-40 лет, полная клиническая картина формируется в 40-50 лет. Чаще болеют женщины.

В патогенезе розацеа значительная роль отводится патологии желудочно-кишечного тракта, дисфункции эндокринной системы, психосоматическим и иммунным нарушениям. У 50-90% больных розацеа проявляются симптомы гастрита, многими авторами установлена корреляция розацеа с гепатопатией или холецистопатией. Однако, если у 28% больных розацеа был подтвержден гастрит, то среди пациентов с другими заболеваниями кожи — у 35%.

Некоторые продукты, такие как алкоголь, горячие напитки, пряности, благодаря рефлекторному действию вызывают расширение сосудов кожи лица. Однако существует мнение, что на расширение сосудов лица больше влияют не кофе, кола и другие напитки, а температура воды выше 60 °С. Предположение о связи чрезмерного увлечения мясными продуктами с ринофимой не подтверждается наличием розацеа у вегетарианцев. Вместе с тем больным розацеа рекомендуют исключить из рациона продукты, вызывающие эритему. Утяжеляют клинические проявления розацеа такие физические факторы, как солнечное облучение, тепло, холод. Считается, что в секрете сальных желез кожи лица повышено содержание порфиринов, в связи с чем возникает фотодинамическое поражение структурных элементов кожи.

Содержимое пустул при розацеа стерильно, грамотрицательные микроорганизмы обнаруживают только при тяжелых формах — так называемая грамотрицательная розацеа.

Не выяснена роль клещей *Demodex folliculorum* в развитии розацеа. *Demodex folliculorum* — физиологический представитель микрофлоры кожи, и заселение им фолликулов с возрастом увеличивается. Клещи при розацеа обнаруживаются при гистологических исследованиях содержимого инфильтратов, что может свидетельствовать в пользу предположения о *Demodex folliculorum* как причине розацеа. При всех клинических формах розацеа в устьях фолликулов и выводных протоках сальных желез обнаруживаются *Demodex folliculorum* и его личинки.

Чаще всего заболевание отмечается у женщин с ранней менопаузой, физиологическим или хирургическим климаксом, в патогенезе розацеа несомненна роль изменений метаболизма половых стероидных гормонов. Высказывалось мнение о роли психических факторов в возникновении розацеа, однако, скорее, можно говорить о влиянии розацеа, как серьезного косметического дефекта, на психику больного.

При розацеа развивается венозный стаз в области оттока лицевой вены, соответствующей наиболее частой локализации розацеа. В зону оттока лицевой вены попадает и конъюнктивит, что объясняет частое наличие при розацеа конъюнктивита. Предполагают, что кровеносные и лимфатические сосуды кожи первично не вовлекаются в патологический воспалительный процесс.

Различают четыре стадии заболевания — эритематозную, папулезную, пустулезную, инфильтративно-продуктивную. Частые эпизоды приливов (первая стадия) следуют за стойкой эритемой (эритроз) и телеангиэктазией (вторая стадия). Только у небольшого количества

больных развиваются папулы и пустулы (акне розацеа). Ринофима является четвертой и последней стадией, развивающейся только у ограниченного числа больных, особенно у мужчин с эритрозом, ограниченным только кожей носа. Обычно одновременно с акне розацеа развивается поражение глаз.

У большинства больных заболевание начинается с транзиторных приливов к коже лица. Эмоциональные стрессы, горячее питье и пища, алкогольные напитки, острая пища, инсоляция, температурные колебания могут быть пусковым механизмом этих вспышек. Сначала продолжительность эритемы колеблется от нескольких минут до нескольких часов, сопровождается ощущением жара или тепла и исчезает бесследно. Длится это месяцы, годы. Со временем возникают телеангиэктазии, которые становятся подчеркнутыми рельефными. Эритема — более насыщенная с синюшным оттенком — нередко переходит на кожу носа, части щек, лба и подбородок. Следующая стадия, акне розацеа, характеризуется появлением на фоне диффузного утолщения кожи изолированных и сгруппированных розово-красных папул, покрытых нежными чешуйками. Папулы существуют длительное время, недели. У некоторых крупных папул основание инфильтрировано. Затем узелки превращаются в папуло-пустулы и пустулы. Поражение захватывает кожу лба, заушных областей, передней поверхности шеи, исключая периорбитальную область. Образуется классическая картина больного розацеа: «развившийся бугристый загар при одетых черных очках». Ринофима — четвертая стадия розацеа характеризуется гипертрофией сальных желез и прилегающей соединительной ткани с расширением сосудов и лимфатической, приводящим к багрово-красному дольчатому утолщению нижней части носа с расширенными порами. Выявляется почти исключительно у мужчин и может быть только проявлением розацеа. Рубцевание при ринофиме не характерно, форма носа становится асимметричной, на фоне застойно-синюшной эритемы располагаются многочисленные крупные телеангиэктазии, активность сальных желез резко усилена. При надавливании из устьев фолликулов освобождается беловатый пастообразный секрет. Щеки, уши, подбородок, лоб обычно не поражены. Однажды появившись, ринофима без хирургического вмешательства не рассасывается.

Лечение

При розацеа в патологический процесс могут вовлекаться глаза, поражение их может быть легким и тяжелым. Легкие проявления включают блефарит и конъюнктивальную гиперемию, ирит, эписклерит, поверхностную точечную кератопатию. Субъективно поражение глаз при розацеа характеризуется чувством жжения, болезненностью, слезоточивостью и ощущением инородного тела.

При лечении розацеа учитывается противовоспалительный эффект используемых средств, назначают курсы терапии, направленные на коррекцию различных нарушений функций внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, гормональных дисфункций).

В эритематозной стадии преимущественно используют примочки с целью противовоспалительного



действия, уменьшения притока тепла, устранения субъективных ощущений жжения и жара. Примочки из лекарственных трав (настой чая, ромашки, череды, шалфея, зверобоя), кроме того, оказывают противозудное и антимикробное действие.

На этой стадии проводят ротационный массаж для усиления лимфодренажа и устранения отека (кругообразное поглаживание). При папулезно-пустулезной стадии массаж противопоказан в связи с его усиливающим гиперемии действием.

Когда приливы становятся частыми, прежде всего исключают такие провоцирующие факторы, как алкогольные напитки, горячую и острую пищу, тепло и влажность, вазоактивные средства, ограничивают пребывание на солнце, энергичные упражнения. При стадии эритроза (стойкой гиперемии) эффективное лечение практически отсутствует; больные должны использовать фотозащитные средства и избегать пребывания в тепле.

Необходимо проводить лечение демодекоза, осложняющего розацеа.

При папулезно-пустулезной розацеа некоторые специалисты эффективным считают 20% крем азелаиновой кислоты, он уменьшает содержание свободных жирных кислот в липидах кожного сала, нормализует процессы кератинизации в протоках сальных желез. Чаще всего для лечения купероза используют микросклеротерапию и лазеротерапию.

При папулезно-пустулезном поражении иногда эффективны топические кремы с эритромицином и клиндамицином. Топические стероиды (дермозалон, синалар, лоринден, кеналог и др.) не назначают, в крайнем случае — всего на 4–5 дней, чтобы избежать формирования стероид-индуцированной розацеа. Достаточно высокий эффект имеет 0,75% топический гель метронидазола.

При развитии папулезно-пустулезной формы розацеа, как правило, назначают общую терапию. Тетрациклины — наиболее эффективные антибактериальные препараты в терапии розацеа. Лечение продолжается до 12 недель, что сопряжено с возможностью развития побочных явлений. В настоящее время начали использовать антибиотики из группы макролидов. Механизм терапевтического действия антибиотиков при розацеа невыяснен.

Другим достаточно эффективным средством лечения розацеа является метронидазол, он усиливает защитные и регенеративные функции желудочно-кишечного тракта, обладает противоотечным действием; бактериостатичен в отношении грамотрицательных анаэробных палочек, обеспечивает антипаразитарный эффект по отношению *Demodex folliculorum*. Продолжительность курса метронидазола — 4–6 недель, изредка — до 8 недель. Полагают, что местное использование метронидазола по эффективности не уступает системному. В последнее время при лечении тяжелых форм розацеа (конглобатной и фульминантной) применяют синтетические ретиноиды (этретинат, ацетритин, тизазон, роаккутан). Длительность лечения роаккутаном — 4–6 месяцев. Улучшение отмечается уже через месяц, продолжается и после отмены препарата. Повторный курс назначают не раньше, чем через 8 недель. Ретиноиды при лечении женщин можно сочетать с антиандрогенными препаратами, которые тормозят функцию сальных желез. Топические ретиноиды можно применять длительно (32 недели).

При ринофиме используют электроскальпельную, лазерную хирургию, дермабразию. При дермабразии удаляют эпидермис и сосочковый слой дермы, в местах локализации высыпных элементов создается ровная раневая поверхность с расчетом на такую же ровную эпителизацию. Существуют рекомендации по рациональному сочетанию хирургического вмешательства с приемом изотретиноина, что приводит к ремиссии на протяжении трех лет.

Электрокоагуляция применяется для разрушения телеангиэктазий, папулезных и папулезно-пустулезных элементов. Для деструкции телеангиэктазий используют длинноволновые лазеры.

Установлено, что розацеа чаще выявляется у женщин с выраженными клиническими проявлениями климактерического синдрома, у них обнаруживают существенные гормональные изменения при всех клинических формах заболевания, в первую очередь снижение уровня эстрогенов, в меньшей степени — прогестерона.

Андрогенетическая алопеция — прогрессирующее облысение, вызванное действием андрогенов на волосяной фолликул у лиц с наследственной предрасположенностью. Удельный вес этого вида алопеции составляет 90% среди облысения у женщин. Генетически передается не выпадение волос как таковое, а повышенная чувствительность волосяных фолликулов лобно-теменной зоны к мужским половым гормонам, а действие генов происходит только под их действием. Биологическое действие половых стероидов в тканях-мишенях (сальные железы, волосяной фолликул) связано как с уровнем гормонов в сыворотке крови, так и с наличием в этих органах специфических рецепторов. У трети лиц с отягощенной родословной возможно развитие андрогенетической алопеции независимо от пола. В кератиноцитах волосяных фолликулов из тестостерона под действием фермента 5- α -редуктазы образуется дегидротестостерон, он действует на фазу роста волоса так, что он преждевременно переходит в фазу покоя. В фолликулах лобно-теменной зоны женщин содержится значительно больше антагониста 5- α -редуктазы-ароматазы, в связи с чем у женщин выпадение волос диффузное и менее выражено. Клинически больные прежде всего отмечают замещение длинных волос на тонкие и короткие. Сначала этот процесс обращает на себя внимание в височных областях, затем начинается поредение волос в теменной области, сохранившиеся волосы становятся тонкими. Иногда потеря волос у женщин может происходить по мужскому типу, но чаще диффузно распределяется в лобно-теменной области. Облысение у женщин чаще начинается в теменной области, постепенно захватывая височную, лобную и затылочную зоны. Как правило, у женщин андрогенетическая алопеция не приводит к формированию лысин.

Андрогенетическая алопеция является одним из проявлений системных дисгормональных нарушений у женщин, которые находятся в менопаузальном периоде. Лечение андрогенетической алопеции у женщин в период перименопаузы основано на применении заместительной гормональной и местной раздражающей терапии. Наиболее эффективным средством наружного применения в последние годы считают препараты миноксидила (например, ригейн).



При старении кожи происходят биохимические изменения коллагена, эластина и дермальной основной субстанции. В коже прогрессивно уменьшается отношение растворимого коллагена к нерастворимому. Известно, что ограниченной склеродермией в 3 раза чаще болеют лица женского пола, преимущественно девочки и женщины перименопаузального возраста.

При оценке гормонального профиля у больных склеродермией женщин позднего репродуктивного возраста выявлены достоверное снижение уровня гонадотропных гормонов и недостаточность гонадотропной функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Количественными капилляроскопическими методами установлена прогрессирующая редукция капиллярной сети, которая проявляется внесосудистыми и внутрисосудистыми нарушениями. Бессосудистые участки в дерме у здоровых женщин отсутствуют, их выявляют у 96% больных склеродермией.

Лечение очаговой склеродермии (формы: бляшечная, линейная, склероатрофический лишай, гемиатрофия Ромберга, атрофодермия Пазини-Пьерини) включает в себя курсы пенициллинотерапии, витамины А, Е, С, РР, лидазу, биостимуляторы.

С возрастом существенные изменения претерпевают и сальные железы, в частности в них начинаются атрофические и дегенеративные изменения. К гормонам, стимулирующим выделение кожного сала, относятся андрогены, прогестерон, к гормонам, подавляющим салоотделение, — эстрогены. Развитие себореи у женщин климактерического возраста объясняется изменением нормальных соотношений в организме между андрогенами и прогестероном. При этом чаще отмечаются гиперандрогения в сочетании с гипоэстрогенией или гиперпрогестеронемией, приводящие не только к гиперсекреции, но и к гиперплазии сальных желез. Уровень гонадотропных гормонов в сыворотке крови у женщин с заболеваниями сальных желез повышен, уровень эстрадиола — снижен, причем в большей степени у женщин с поздними угрями. С возрастом у женщин дисфункция сальных желез преимущественно проявляется в виде сухости кожи, у части женщин изменение секреции кожного сала происходит в сторону ее усиления. Такая нехарактерная для перименопаузального возраста гиперсекреция кожного сала может выразиться и в развитии воспалительных папулезно-пустулезных элементов — так называемые поздние акне. Терапия их мало отличается от лечения юношеских угрей: витамин А и его синтетические аналоги, тетрациклиновая группа антибиотиков, наружно комедонолитики, кремы с эритромицином и клиндомицином. Единственным принципиальным различием в терапии поздних и юношеских акне является назначение гормонозаместительной терапии, которая оказывается весьма эффективной.

Влияние возрастных гормональных дисфункций у женщин климактерического возраста на хроническое прогрессирующее течение дерматозов (розацеа, очаговая склеродермия, андрогенетическая алопеция, поздние угри) обосновывает рациональность применения заместительной гормональной терапии после обследования гормонального статуса у больных и консультации гинеколога-эндокринолога.

Повний спектр топічних кортикостероїдів



Якість, перевірена часом!

Представництво "ПФ "Ельфа" СА"
Україна, 03040, м. Київ, вул. Васильківська, 1,
корпус 2, офіс 207, тел./факс: +38 (044) 461-91-96,
www.jelfa.com.ua; jelfa@citiustele.com

№ UA/3512/02/01, діє до 14.09.2010; № UA/1719/01/01, діє до 6.08.2010;
№ UA/3512/01/01, діє до 14.09.2010; № UA/2402/01/01, діє до 9.12.2009;
№ UA/3511/02/01, діє до 14.09.2010; № UA/1031/01/01, діє до 14.05.2009;
№ UA/3511/01/01, діє до 14.09.2010; № UA/1717/01/01, діє до 6.08.2009;
№ П.06.01/03188, діє до 1.06.2008; № UA/1718/01/01, діє до 6.08.2009;
№ UA/2877/02/01, діє до 14.03.2010; № UA/1720/01/01, діє до 6.08.2009;
№ UA/2877/01/01, діє до 14.03.2010; № UA/2878/01/01, діє до 14.03.2010;
№ UA/2880/01/01, діє до 14.03.2010; № UA/2879/01/01, діє до 14.03.2010;
№ UA/1719/02/01, діє до 6.08.2010



Депрессия у женщин

Клиника, этиология, диагностика, принципы терапии

В.Н. Кузнецов, кафедра психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика



Реформирование системы оказания психиатрической помощи в Украине связано с кардинальными социально-политическими изменениями в обществе. Критерием доступности психиатрической помощи должна быть ее максимальная приближенность к населению. Для решения этой задачи необходимо самое тесное взаимодействие психиатрической и общемедицинской служб в рамках амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения, врачей-психиатров и семейных врачей.

Место депрессивных расстройств в общемедицинской практике

В 1996 г. Всемирной организацией здравоохранения была опубликована версия психических расстройств для специалистов первичной медицинской практики [4]. Этот документ подготовлен с учетом потребностей врачей общего профиля в разных странах мира в соответствии с главой V Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В версии для специалистов первичной медицинской помощи указаны состояния, которые часто встречаются в практике и эффективно лечат врачи общего профиля. Версия содержит указания по диагностике и ведению больных для каждого состояния психического расстройства, в том числе депрессий, которые включают информацию для пациента и его семьи, рекомендации по консультированию, а также описания терапевтических методов и показания для направления больного на консультацию к специалисту-психиатру.

Эмоции — особый тип реакции человека на внешние и внутренние стимулы, выражающие удовлетворенное или неудовлетворенное отношение индивидуума к разным явлениям жизни. Развитие эмоций выражается в их дифференциации, в расширении круга объектов, вызывающих душевный отклик, в способности контролировать эмоции, их внешнее проявление. Первичная форма эмоций — эмоциональный тон ощущений — переживание приятного или неприятного в структуре ощущений, побуждающих действия человека к раздражителю или от него. Такие органические эмоции тесно связаны с физиологическими процессами и инстинктами. Основной формой проявления эмоциональной жизни человека является настроение — устойчивый и нерезко выраженный эмоциональный фон, сопровождающий бодрствование, который определяется физическим состоянием, а также оценкой происходящего с позиций жизненно важных целей. Устойчивое, хорошее настроение — показатель здоровья, интегрированности личности. Аффект — сильная, кратковременная форма проявления эмоции, связанная с неожиданным и резким изменением жизненно важных обстоятельств.

Большинство авторов признают, что аффективный психоз у женщин встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин. Аффективный психоз обычно развивается у женщин в период менструации, после родов, в инволюции, что подтверждает участие эндокринного фактора в его патогенезе [12].

Одним из основных проявлений расстройства настроения является депрессия.

Депрессия (*depressio*; от лат. *deprimo, depressum* — понижать, подавлять, угнетать) — подавленное психическое состояние, характеризующееся угнетенным или тоскливым настроением, снижением психической активности, сочетающимися с двигательными расстройствами и разнообразными соматическими нарушениями (потеря аппетита, похудание, запоры, изменение ритма сердечной деятельности и т. п.) [8].

В докладе ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире «Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда» (2001) депрессия характеризуется как состояние грусти, потери интереса к какой-либо деятельности и снижение энергичности [2]. Другие симптомы включают потерю уверенности в себе, понижение самооценки, чувство необоснованной вины, мысли о смерти и самоубийстве, уменьшение способности к концентрации внимания, нарушения сна и аппетита, при которых могут присутствовать ряд соматических симптомов. Хотя ощущения депрессии чрезвычайно распространены, особенно после каких-либо неудач в жизни, депрессивные расстройства поддаются диагностике лишь тогда, когда симптомы достигают пороговых пределов и длятся, по крайней мере, две недели. Тяжесть депрессивного состояния — от легкой до очень тяжелой, чаще всего она носит эпизодический характер, но может повторяться или стать хронической. По данным Е. Krepelin, у женщин диагностируется 2/3 всех случаев маниакально-депрессивного психоза. Риск развития рекуррентной депрессии у женщин составляет 10-25%, у мужчин — 5-12%. Распространенность униполярных депрессивных расстройств составляет 1,9% среди мужчин и 3,2% среди женщин; 5,8% мужчин и 9,5% женщин испытывают на протяжении 12 месяцев депрессивные расстройства. Эти показатели распространенности различны для разных групп населения и в отдельных группах могут быть несколько выше.

Доказано, что униполярные депрессивные расстройства — это огромное бремя для общества, они стоят на четвертом месте среди ведущих причин всех заболеваний, составляя 4,4% для общего показателя DALY (количество лет жизни, потерянных в результате инвалидности) и являясь ведущей причиной YLD (инвалидности) — 11,9% от общего YLD. В случае продолжения



демографических переходных тенденций бремя депрессии к 2020 г. возрастет до 5,7% от общего бремени болезней и станет второй ведущей причиной потерянных в связи с инвалидностью лет жизни. Во всем мире депрессия будет уступать лишь ишемической болезни сердца в отношении DALY для обоих полов. Во многих исследованиях констатируется распространенность депрессивных расстройств при таких заболеваниях, как рак (от 25 до 38%), ВИЧ-инфекция (30,5%), сахарный диабет (24%), коронарная патология (от 16 до 19%), частота развития депрессии после недавно перенесенного инфаркта миокарда составляет от 15 до 22% [6].

Врачам общей практики необходимо знать, что некоторые пациенты имеют повышенный риск депрессии. Это — женщины в послеродовом периоде, больные инсультом, паркинсонизмом, рассеянным склерозом. Симптомы депрессии могут вызывать некоторые лекарственные препараты (например, бета-блокаторы, другие гипотензивные средства, блокаторы рецепторов гистамина H₂, гормональные контрацептивы, кортикостероиды, употребление алкоголя, наркотических и других препаратов).

В начале заболевания женщины предъявляют жалобы на отдельные соматические симптомы (усталость, боль). Дальнейший расспрос позволяет выявить сниженное настроение или утрату интересов, иногда необъяснимую раздражительность. Основными диагностическими признаками являются пониженное или печальное настроение, утрата интересов и чувства удовольствия (ангедония). Часто возникают и такие дополнительные симптомы, как нарушение сна, отсутствие чувства комфорта после сна, чувство вины или низкая самооценка, тревоги или беспокойства, утомляемость или снижение активности, трудность сосредоточиться, возбуждение или заторможенность движений и речи, расстройство аппетита, суицидальные мысли или действия, снижение полового влечения.

Этиологические факторы и патогенез депрессивных расстройств

Исследования последних лет, посвященные характеру наследования и нейрохимии депрессий, действию антидепрессантов и других фармакологических препаратов на уровне рецепторов нервных клеток, позволили по-новому оценить роль ранее известных факторов — нарушения метаболизма биогенных аминов, эндокринные сдвиги, изменения водно-солевого обмена, патологию циркадных ритмов, особенности пола и возраста, психогенные влияния, конституциональные особенности — в этиологии и патогенезе депрессивных расстройств, дать представления о биологической сущности заболевания и клинических особенностях депрессий.

Данные позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), полученные при обследовании больных с тяжелой депрессией, свидетельствуют о наличии отклонений в состоянии передних отделов коры головного мозга, лимбической системы, таламуса и стриатума бледного шара (Globus pallidus). Наследственные факторы — ведущие в развитии эндогенных депрессий в рамках биполярных психозов, периодической монополярной депрессии, инволюционной меланхолии. Нарушение метаболизма биогенных аминов является фактором предрасположенности к расстройствам настроения.

Предполагается, что депрессивные расстройства связаны с относительным дефицитом в синаптической щели одного или более биогенных аминов: серотонина, норадреналина или дофамина. В развитии депрессивных расстройств важную роль играют снижение активности дофаминергической системы, низкий уровень нейротрансмиттеров в синаптической щели, изменения количества и чувствительности соответствующих нейротрансмиттеру рецепторов нервных клеток в центральной нервной системе. Депрессивные расстройства связаны с разными соматическими заболеваниями, такими как эндокринопатия, снижение функции щитовидной железы, синдром Иценко-Кушинга, болезнь Аддисона, карцинома, коллагеновые (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), инфекционные заболевания, неврологические расстройства.

Выявлена связь между стрессовыми, или негативными, жизненными событиями и развитием депрессии. Среди различных жизненных событий потери, связанные с расставанием или смертью близких людей, особенно значимы и часто приводят к психогенным депрессиям. Стрессовые события чаще всего предшествуют только первому эпизоду депрессивного расстройства, а не последующим. Стресс, связанный с первым эпизодом депрессии, приводит к стойким изменениям биологии ЦНС. Результат этих изменений — повышение риска развития депрессивных эпизодов в будущем, даже при отсутствии внешнего раздражителя.

Клиника и диагностика депрессий

Ответом на неблагоприятную ситуацию, особенно на какие-то неудачи в жизни, у здорового человека могут быть ощущения депрессии или развитие чувства насто-роженности, тревоги, подозрительности, опасения, которые относят к сложным общечеловеческим реакциям. Термином «депрессия» в обиходной жизни нередко описывают ощущения внутреннего дискомфорта. Как болезнь депрессивные расстройства поддаются диагностике лишь тогда, когда симптомы депрессии достигают пороговых пределов и длятся не менее двух недель.

Международная классификация болезней (10-го пересмотра) различает три степени тяжести депрессивного состояния: легкую, умеренную и тяжелую [9]. В типичных случаях при всех трех вариантах, как уже указывалось выше, больной страдает от плохого настроения, утраты интересов и удовольствия (ангедонии), снижения энергичности, которые могут привести к повышенной утомляемости и снижению активности. Выраженная утомляемость отмечается даже при незначительном усилии. К другим симптомам относятся: сниженная способность к сосредоточению внимания, ослабление самооценки, чувство неуверенности в себе, виновности и унижения, мрачное и пессимистическое видение будущего, идеи или действия по самоповреждению или суициду, нарушенный сон, сниженный аппетит.

Депрессивный синдром в классическом варианте включает триаду признаков: аутохтонное, или возникающее психогенно, или по другим причинам снижение настроения (гипотимия), заторможенность мыслительной деятельности (брадифрения), ослабление побуждений к деятельности и общее снижение активности (гипобулия).

Меланхолическая подавленность настроения при легком эпизоде депрессии — это депримированность, удрученность, печальность, при более тяжелых вариантах



депрессии преобладает аффект тоски. Пациенты с депрессией разной степени не могут сформулировать свои переживания и прибегают к сравнениям, метафорам: «на душе тяжесть, камень, мрак», «все потеряло смысл, радость», «стало тяжело жить», «безвозвратно потеряно самое главное», но в то же время почти все подчеркивают, что угнетенное настроение отличается от горя, которое люди испытывают при различного рода несчастиях, после смерти близких людей. Нарастание аффекта тоски часто происходит следующим образом: прежде всего возникает неопределенное, не поддающееся описанию ощущение какого-то неблагополучия, угнетенности, угасания, снижения жизненного тонуса; больной еще не чувствует отчетливо плохого настроения, но утрачивает способность испытывать радость, а неприятные события воспринимает сильнее, болезненнее. Часто больные не осознают, что это начало фазы, и понимание приходит только после выздоровления [10]. При эндогенной депрессии тоска с самого начала приобретает витальный оттенок: исчезает чувство бодрости, доминирует слабость, немоощность, нарушаются сон, аппетит, половые функции, появляются ощущения тяжести, боли, давления, сжимания, локализованные чаще всего в области сердца. Физические ощущения могут быть и в других частях тела, в которых пациенты локализируют тоску. Характерны безотчетное чувство вины, угрызания совести. Больные жалуются на равнодушие, ослабление интересов, утрату желаний, безучастность, субъективно переживаемые как болезненное состояние. Пациенты нередко проводят обстоятельную ревизию своей прошлой жизни с патологической фиксацией внимания на ошибках и проступках, тяжесть которых чрезмерно утрируют, испытывая моральные страдания или душевную боль (психалгия). Мучительность психалгии превосходит все, что способен вынести человек, не идет ни в какое сравнение с тяжестью большинства физических страданий [11].

В структуре гипотимии часто встречаются страх и тревога. В легких случаях — это психологически понятные, хотя и преувеличенные опасения, связанные с реальными событиями: болезнью близких, семейными и служебными проблемами и т. д. Часто появляются беспредметное беспокойство, безотчетное ощущение беды, «ужасного конца», напряженность, двигательное беспокойство, непоседливость (акатизия). Тревога может проявляться острыми приступами, во время которых пациенты «не находят себе места», испытывают необъяснимую потребность бежать, кричать, подвергают себя самоистязанию. Часто больных беспокоит страх перед наступающим днем, который представляется пугающим, тяжелым, предвещающим только неприятности и мучения.

Депрессивную подавленность обычно сопровождает идеаторное торможение: аспонтанность, замедление течения мыслей и представлений, изменения репродуктивной функции, нарушения памяти, снижение яркости впечатлений и непрочная фиксация их в памяти, рассеянность, ослабление планирования последовательности действий. Психомоторная заторможенность может достигать депрессивного ступора, на фоне которого нередко возникают взрывы отчаяния с двигательным возбуждением и суицидальными попытками — меланхолический раптус, во время которого больные мечутся, стонут, рвут одежду, царапают, кусают себя, катаются по полу, пытаются справиться с необъяснимой и нестерпимой душевной болью.

Для эндогенной депрессии характерна так называемая психическая анестезия, которая характеризуется большим спектром расстройств — от переживаний эмоциональной ушербности восприятий и утраты чувств до явлений телесной анестезии, когда присутствует эмоциональный аккомпанемент целого ряда ощущений одновременно. Больной это воспринимает, как утрату ощущения тела или отдельных его частей. Явления психической анестезии в депрессии могут касаться разных видов ощущений — зрительных, слуховых, тактильных, проприоцептивных, висцеральных. Болезненная психическая анестезия, «чувство бесчувственности», или болезненное бесчувствие — переживание неполноты эмоционального реагирования, исчезновения родственных чувств, недостаточности эмпатии и отсутствия эмоционального отклика на окружающее, утрата эмоционального отношения к работе, интеллектуальной деятельности, эстетической стороны воспринимаемого, этических аспектов своего и чужого поведения. У многих больных, страдающих депрессией, наблюдаются суицидальные тенденции.

Брадифрению — заторможенность в интеллектуальной сфере — пациенты описывают как чувство «неясности в голове», ощущение «скованности мыслей», «преграды на пути мыслей», «пустоты в голове». У таких больных замедлен темп ассоциативного процесса, затруднено воспроизведение прошлого опыта, поверхностно воспринимается происходящее в настоящее время. Им трудно формулировать свои мысли, в речи появляются оговорки, дополнения, исправления сказанного. Речь становится маловыразительной, замедленной, часто прерывается паузами.

Гипобулия связана с обеднением и ослаблением интенсивности побуждений, внешне проявляется общим снижением активности, заторможенностью в психомоторной сфере, аспонтанностью. Движения пациентов замедлены, нарушается походка, почерк, буквы теряют уверенность очертаний. Поза становится скорбной, выражение лица — страдальческим, взгляд — тусклым, углы рта — опущены; жестикуляция — вялая, сопровождающаяся жестами безнадежности и отчаяния.

В практике врача общего профиля встречается маскированная депрессия — особый вариант депрессивного состояния, выражающийся преобладанием в клинической картине «соматических эквивалентов» в виде функциональных расстройств органов и систем, в то время как собственно аффективные нарушения, скрытые соматической симптоматикой, остаются на втором плане и могут быть выявлены лишь при соответствующем обследовании. Среди соматизированных психических расстройств видное место занимают сенестопатические явления — разнообразная боль, парестезия, ощущения жжения, локализованные в разных частях тела. Не меньшую роль играют вегетативные расстройства: головокружение, тахикардия, приступы сердцебиения, сухость слизистых полости рта, анорексия, диспепсия желчных путей, запоры, снижение веса, гипергидроз, гиперестезия мочевого пузыря и др. Решающее значение для диагностики маскированной депрессии имеет выявление собственно аффективных расстройств, они сводятся к нерезко выраженному понижению настроения с преобладанием безрадостности, потере удовольствия от жизни, пессимизму, чувству безнадежности. Наблюдаются также тревожность, раздражительность, слезливость, ухудшение внимания, памяти, притупление умственной



деятельности (рассеянность, несобранность, неумение поддерживать разговор и т. д.), ослабление побуждений, потеря интересов в различных сферах жизни и обеднение эмоциональной жизни.

Возрастные особенности депрессий

Депрессия в детском возрасте может развиваться с первых лет жизни ребенка и проявляться нарастающей безучастностью, двигательной вялостью, бездеятельностью, потускнением эмоциональных реакций, снижением настроения. Дети, ранее отличавшиеся активностью, становятся молчаливыми, с трудом поднимаются по утрам, часто беспричинно длительно плачут. После пробуждения у таких детей усталый вид, они вялые и безучастные, на их лицах часто страдальческое выражение. Дети отказываются от игр и прогулок, речь их становится тихой, смазанной, фразы — укороченными или недостаточно связными. Отмечается психомоторная заторможенность, которая может сменяться состояниями беспокойства. Дети почти перестают выражать свои желания и практически не общаются с окружающими. Нарушения сна проявляются поздним засыпанием, частыми пробуждениями в ночное время, отсутствием ощущения чувства отдыха после сна. Отмечается снижение аппетита. Депрессивные состояния становятся более очерченными после 3–4-х лет, когда дети жалуются на чувство «плохого», боли в области сердца или без четкой локализации (в животе, ногах, руках и т. п.), на усталость, нежелание двигаться; дети старшего возраста — на скуку, трудность общения со сверстниками, свою несостоятельность в играх. Приступы депрессии могут продолжаться до 3–5 недель, иногда до 4–6 месяцев.

Клиническая картина депрессии у лиц позднего возраста, наряду с такими типичными депрессивными симптомами, как общая подавленность, упадок побуждений и инициативы, мрачные размышления, чувство вины, расстройство сна, возникают характерные для позднего возраста тревога, ипохондрия и бред, которые и определяют появление особых разновидностей депрессивных фаз. Это — тревожно-ажитированная депрессия, в клинической картине которой симптомы подавленности сочетаются с переживанием страха и двигательным возбуждением. Это — ипохондрическая депрессия, характеризующаяся тревожно-депрессивными расстройствами и ипохондрическими опасениями. Чаще всего внимание пациентов фиксируется на соматоформных проявлениях самого депрессивного синдрома, особенно на нарушениях функции кишечника, расстройствах аппетита, снижении массы тела. Ипохондрические опасения также могут быть связаны с симптомами реально существующих хронических соматических заболеваний, а также сочетаться с различными патологическими ощущениями и алгиями. Самой сложной формой является меланхолическая парадоксия. Депрессивные идеи виновности, осуждения приобретают фантастический характер, они сопровождаются яркими образными сценочными представлениями устрашающего характера. Развиваются зрительные и слуховые иллюзии. Двигательное беспокойство достигает выраженной ажитации, чередующейся с эпизодами психомоторного оцепенения [12].

Ведение больных и тактики лечения

В соответствии с Законом Украины о психиатрической помощи осмотр пациента с целью выявления или отсутствия

психического расстройства проводит врач-психиатр по просьбе или при информированном согласии самого лица; осмотр несовершеннолетнего до 15 лет — по просьбе или с согласия родителей или другого законного его представителя [1]. В связи с тем, что тщательное психиатрическое обследование занимает много времени и нередко невыполнимо в условиях обычной медицинской практики, а также для окончательной психиатрической диагностики депрессии, проведения дифференциального диагноза, получения рекомендации по лечению депрессивного состояния врач первичной медицинской помощи должен направить пациента на консультацию к психиатру, особенно, если есть риск самоубийства или опасность для других людей, а также существуют психотические расстройства при выраженной депрессии, несмотря на проводимые лечебно-восстановительные мероприятия. При консультировании пациента и его семьи оценить риск суицида семейному врачу помогут следующие вопросы: приходят ли мысли о смерти или о том, как умереть? Бывали ли в прошлом суицидальные мысли? Уверен ли пациент, что не совершит самоубийство? Членам семьи и окружающим врач рекомендует постоянно наблюдать за больным. Пациента следует побуждать сопротивляться пессимизму и самообвинениям, не действовать под влиянием пессимистических настроений (например, оставить работу, расторгнуть брак), не сосредотачиваться на неприятных мыслях или чувстве вины. Необходимо выявить текущие жизненные проблемы и социальные стрессоры и посоветовать пациенту заняться деятельностью, которая доставит ему удовольствие и вселит уверенность.

Назначение антидепрессантов целесообразно, если в картине заболевания на протяжении, по крайней мере, двух недель ведущее место занимают ангедония, печальное настроение, утрата интересов и другие вышеуказанные симптомы депрессии. В тяжелых случаях назначение антидепрессантов целесообразно уже при первом обращении пациента. При умеренной тяжести заболевания, если общие рекомендации оказались недостаточными, необходимо подумать о назначении препаратов при повторном обращении больного. При выборе препаратов следует учитывать следующие моменты: если препарат в прошлом был эффективен у пациента, его следует назначить снова; пациентам пожилого возраста и при соматическом неблагополучии желательно назначать препараты с менее выраженными антихолинергическими и кардиоваскулярными побочными эффектами; при наличии тревоги и бессонницы подбирать препарат с более выраженным седативным действием. Рекомендуется повышать дозировку до достижения эффективной дозы. Например, антидепрессанты трициклического ряда назначают, начиная с дозы 25–50 мг перед сном, с постепенным повышением дозы в течение 10 дней до 100–150 мг в сутки. Более низкие дозировки применяют у пациентов пожилого возраста или с наличием соматического неблагополучия. Необходимо информировать пациента о том, что антидепрессанты следует принимать ежедневно, улучшение состояния можно ожидать через две-три недели лечения, могут появиться легкие побочные эффекты, которые должны постепенно исчезнуть через 7–10 дней. Пациенту рекомендуется продолжать терапию антидепрессантами на протяжении, по крайней мере, трех месяцев после улучшения психического состояния.



При лечении депрессий используют несколько классов препаратов, с которыми врачи амбулаторно-поликлинического звена хорошо знакомы. Это — транквилизаторы, трициклические антидепрессанты (ТЦА), тетрациклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС), ингибиторы моноаминоксидазы, препараты лития и другие. Транквилизаторы позволяют быстро устранить тревогу, их можно использовать в сочетании с большинством лекарственных средств, но они не устраняют симптомов основного заболевания у больных тревожной депрессией. На фоне приема транквилизатора, например, диазепама, пациенты успокаиваются и более точно описывают симптомы депрессии. Эффективность всех современных антидепрессантов нового поколения примерно одинакова, поэтому нередко критериями выбора лекарственного средства являются побочные эффекты. Трициклические антидепрессанты имеют выраженные побочные эффекты: увеличение массы тела, сухость во рту, запоры, седативный эффект, поэтому пациенты, получающие ТЦА, должны регулярно проходить врачебный осмотр, в первый месяц — еженедельно. Препараты тетрациклической структуры (мапротилин, миансерин, мirtазапин, амоксапин) более хорошо, чем ТЦА, переносятся пациентами, лишены кардиотоксического действия, поэтому их можно применять у пожилых пациентов и даже у больных с инфарктом миокарда. Среди побочных явлений наиболее часто отмечаются преходящая дневная сонливость, которая обычно исчезает в течение первой недели лечения по мере адаптации к препарату, и сухость слизистых оболочек полости рта.

Каждый препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флувоксамин, стимулотон, флуоксетин, золофт, прозак, циталопрам, пароксетин, сертралин и др.) обладает определенным преимуществом с точки зрения спектра побочных эффектов, периода полувыведения, лекарственного взаимодействия, показаний к применению. Одним из первых селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, введенных в клиническую практику, является феварин (флувоксамин малеат) — производное аралкилкетона, имеющий моноциклическую структуру. Он синтезирован в 1983 г., с 1994 г. используется в США, с 1999 г. — в Японии, продается более чем в 30 странах мира. Феварин — сильный избирательный ингибитор обратного захвата серотонина из синаптической сети. Снижает чувствительность серотонинергических рецепторов к эндогенному медиатору, он единственный препарат из класса СИОЗС, имеющий моноциклическую структуру. Механизм действия феварина связан с избирательным ингибированием обратного захвата серотонина нейронами головного мозга и характеризуется минимальным влиянием на адренергические, гистаминергические, мускариновые, холинергические, дофаминергические рецепторы. У одних пациентов СИОЗС оказывают седативное действие, у других усиливают чувство тревоги в первые 7-14 дней терапии, поэтому необходимо информировать больных о возможных побочных эффектах и рекомендовать дифференцированный прием препаратов в зависимости от индивидуальной чувствительности к ним. Флуоксетин рекомендуют принимать в утренние часы, так как он нередко проявляет возбуждающее действие. Циталопрам и

пароксетин назначают во второй половине дня или на ночь: они оказывают легкий анксиолитический и седативный эффекты. Терапия СИОЗС может сопровождаться психомоторным возбуждением и головной болью, особенно у пациентов, склонных к тревожным реакциям, которые с обостренной настороженностью относятся к своему физическому состоянию. У некоторых мужчин отмечались нарушения половых функций. Тианептин — селективный стимулятор обратного захвата серотонина — не блокирует, а стимулирует обратный захват серотонина, что определяет его противотревожное и антистрессовое действия параллельно с антидепрессивным эффектом. Он безопасен при передозировке и хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами. В общей практике, в связи с отсутствием побочных явлений, успешно применяется антидепрессант растительного происхождения гелариум, оказывающий анксиолитическое и антидепрессивное действия и сочетающийся с другими антидепрессантами, кроме ингибиторов МАО. К антидепрессантам нередко присоединяют препараты лития в дозе 600-800 мг/сут до достижения в сыворотке крови терапевтической концентрации лития — 0,5-1 ммоль/л.

Разные методы психотерапии, широко используемые врачами-психиатрами в комплексном лечении депрессий, панических приступов, тревожно-депрессивных расстройств, высокоэффективны и хорошо воспринимаются пациентами. В связи с этим врачи общей практики должны активно сотрудничать со службами психиатрической помощи.

Таким образом, диагностика и терапия депрессий в общей практике не вызывают трудностей, если семейный врач, пройдя общеобразовательную программу по психиатрии для врачей общего профиля, будет способен выявить и проанализировать имеющиеся у пациента симптомы, четко понимать клиническую картину заболевания. Направляя больного к специалисту, необходимо обязательно констатировать, что врач-психиатр, который поможет окончательно диагностировать депрессивное состояние, наметит алгоритм терапевтического воздействия и при необходимости проведет психотерапевтическую коррекцию.

Литература

1. Закон України про психіатричну допомогу. — К.: 2000.
2. Доклад ВОЗ «Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда». — 2001.
3. Краснов В.Н. Научно-практическая программа «Выявление и лечение депрессий в первичной медицинской сети» // Социальная и клиническая психиатрия. — 1999. — Т. 9. — Вып 4. — С. 5-9.
4. Diagnostic and management guidelines for mental disorders in primary care: ISD-10 charter V, primary care version. — Hogrefe & Huber Publisher, 1996.
5. Hatfield, Agnes B. // Family Education in mental illness. — New York London, 1990.
6. Hance M., Carney R.M., Rich M.W., Freedland K.E., Skala J. Gen Hosp Psychiatry 1996; 18: 61-65.
7. Rutz W., Walinder J., von Knorring L. et al. An update of the Gotland Study. — Cambridge: Universite Press, 1997. — 12 p.
8. Энциклопедический словарь медицинских терминов, т. 1. — М.: Советская энциклопедия, 1982.
9. Международная классификация болезней (10-го пересмотра) / Классификация психических и поведенческих расстройств. — К.: Факт, 1999.
10. Жмуров В.А. Психопатология. — М.: Медицинская книга, 2002.
11. Нуллер Ю.Л., Михайленко И.Н. Аффективные психозы. — Л.: Медицина, 1988.
12. Руководство по психиатрии / Под ред. А.С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999.



Первый среди Селективных Ингибиторов
Обратного Захвата Серотонина

ФЕВАРИН®

антидепрессант



**Верни жизни краски,
чувствам - контроль!**

- Надежное лечение и профилактика депрессий, тревожных состояний и обсессивно-компульсивных расстройств
- Безопасность, проверенная временем
- Улучшение качества жизни
- Препарат выбора у пациентов
 - с соматической патологией
 - пожилых
 - детей и подростков



**SOLVAY
PHARMA**

01133, г. Киев, ул. Щорса, 31, 3 этаж
тел./факс: (044) 230 2098, 230 2984
e-mail: solvay@pharma.com.ua
www.solvay-pharma.com.ua
www.vertigo.com.ua



Женский мозг — мужской мозг

Серж Гингер (Serge Ginger), Международная федерация организаций по гештальтной подготовке (FORGE), Франция



Предлагаем вашему вниманию лекцию физиолога-клинициста, преподавателя Gestalt-терапии, специализирующегося в нейрологии в течение 20 лет, основателя гештальтной Парижской школы, президента Международной федерации организаций по гештальтной подготовке (FORGE), Генерального секретаря French Umbrella for Psychotherapy, регистратора Европейской ассоциации психотерапии (EAP), известного ученого Сержа Гингера. Редакция благодарит автора за предоставленные материалы.

Слушание с помощью двух полушарий

Ученые считают, что 20% мужчин имеют женский мозг, а 10% женщин — мужской, конечно, с множеством индивидуальных различий. Например, женщины слышат вдвое громче (в 2,3 раза), чем мужчины. Женщины слышат, что я кричу (и думаю, что я зол), тогда как у мужчин создается ощущение, что я говорю в доверительной манере, даже с неким оттенком участия.

Женщина слышит говорящего с помощью обоих полушарий (левого и правого), тогда как мужчина — преимущественно с помощью левого полушария, с участием вербального, логического мышления и, следовательно, критически. У женщин — более тесные связи между двумя полушариями мозга (через corpus callosum), что позволяет решать одновременно несколько задач, и моя речь им кажется эмоционально окрашенной, субъективно осознанной через их желания и тревоги, пропущенной сквозь этические или социальные ценности (например, феминизм). Они слышат, что я говорю, но еще больше чувствуют, как я это делаю, ощущая тембр моего голоса, ритм моего дыхания, мои предполагаемые чувства. Конечно, это доминирование слуха и субъективного слушания — всего лишь деталь, но она интересна тем, что мы можем наблюдать ее здесь и сейчас.

Два различных «вида»

Откровенно говоря, мы принадлежим к двум различным «видам». В настоящее время завершена расшифровка генома человека, доказано, что человек и обезьяна имеют почти одинаковую генетическую наследственность — общую на 98,4%. Это значит, что различия между мужчиной и обезьяной (самцом человекоподобных обезьян) составляют всего лишь 1,6%, в то время как между мужчиной и женщиной эта разница — 5%. Таким образом, физиологически мужчина ближе к самцу обезьяны, чем к женщине. А женщина, как вы уже поняли, ближе к самке обезьяны.

Безусловно, такие провоцирующие подсчеты пренебрегают качественным аспектом: например, гены, способствующие развитию языка, искусства, философии и других наук, подчеркивают большой разрыв между родами у всех видов животных, включая человека. Такая родовая идентичность отлична от половой идентичности.

Обычно лекции, которые я читаю студентам, составляют 40 тыс. страниц научных работ на английском и французском языках по этой тематике — около 150 специализированных книг и такое же количество статей. Сегодня я лимитирован объемом статьи и приведу перечень лишь части основных различий между мужчиной и женщиной.

Правое полушарие — мужское

Исследователи разных стран сходятся во мнении, что левое полушарие мозга более развито у женщин, а правое, так называемое эмоциональное, у мужчин. Это противоречит тому, что думают обыватели, а иногда даже психотерапевты.

Итак, женщина более вовлечена в вербальное участие и коммуникацию, тогда как мужчина больше подготовлен к действию и конкуренции.

Уже в детском саду, в течение 50 занятий, девочки разговаривают 15 минут, а мальчики — только 4 минуты (в четыре раза меньше). Мальчики шумят и дерутся в 10 раз чаще, чем девочки (в среднем 5 мин против 30 сек). В 9-летнем возрасте девочки опережают мальчиков в развитии на 18 месяцев. Взрослые женщины тратят в среднем 20 минут на каждый телефонный разговор, мужчины — 6 минут и только для того, чтобы передать необходимую или срочную информацию. Женщине необходимо поделиться своими мыслями, чувствами, эмоциями, тогда как мужчина сдерживает и контролирует эмоции, пытаясь найти решение. Муж прерывает жену, чтобы предложить решение, а у жены создается ощущение, что он ее не слушает. Фактически же мужчины более эмоциональны, чем женщины, но они меньше выражают свои эмоции, и этим не следует пренебрегать в супружеской жизни, а также во время сеансов психотерапии. Для женщины более важно время, за это отвечает левое полушарие. Мужчине важнее пространство, и тут играет важную роль правое полушарие. Преимущество мужчины при испытаниях в объемном пространственном вращении — огромно, начиная с детства (Kimura, 2000).

Женщина находит дорогу по конкретным маркерам: превосходя мужчину в запоминании или определении конкретных объектов.



Мужчина оперирует абстрактными понятиями: он способен импровизировать, «срезать путь, чтобы добраться до своего автомобиля или отеля».

Органы чувств

Считается, что женщина более чувствительна, но не эмоциональна. У нее очень хорошо развит слух, вот почему важное значение имеют для нее нежные слова, тембр голоса, музыка и т.п. Более развита у нее тактильная чувствительность: на коже женщины находится в 10 раз больше, чем у мужчины, рецепторов, чувствительных к прикосновению. Кроме того, окситоцин и пролактин (гормоны привязанности и ласки) усиливают ее потребность в прикосновении и ласке. Восприятие запахов у женщин ярко выражено и усиливается в 100 раз в период менструального цикла. Ее вомероназальный орган (Vomero Nazal Organ) — воистину шестое чувство, которое позволяет различать феромоны, выражающие разного рода эмоции: сексуальное желание, страх, гнев, грусть. Может, это и называется интуицией?

Что касается зрения, то у мужчин оно более развито и более эротизировано: отсюда их интерес и возбуждение, вызываемые одеждой, макияжем, ювелирными украшениями, наготой, порнографическими журналами. Однако у женщин лучше развита зрительная память (на лица, порядок расположения предметов, форму объектов и т.д.).

Почему такие различия? Теория эволюции

Исследователи объясняют фундаментальные различия между мужчиной и женщиной естественным отбором в течение более миллиона лет эволюции человеческого вида. Если проводить сравнение со временными периодами в течение часа, то десять тысяч лет цивилизации, не считая одного миллиона лет эволюции человека, составят около полминуты. Предполагается, что такая адаптивная эволюция и сформировала наш мозг и органы чувств путем комбинированного действия гормонов и нейротрансмиттеров.

Мужчина приспособлен к охоте на больших пространствах и расстояниях (а также к борьбе и войне между племенами). Обычно ему приходилось вести молчаливое преследование добычи, иногда в течение нескольких дней, а затем находить дорогу обратно в свою пещеру (ориентация). В давние времена вербальный обмен был очень незначительным, подсчитано, что доисторический человек за всю жизнь встречал не более 150 людей. В течение того же периода времени мозг женщины приспособился к выполнению ее основного назначения — воспитания детей, что требовало вербального общения. Исходя из этого, на биологическом уровне мужчина запрограммирован на конкуренцию, женщина — на сотрудничество, таким образом, каждый может увидеть, что биологически психотерапия — женское занятие.

Эти различия закладываются в течение самых первых недель внутриутробной жизни, и, похоже, на них очень незначительно воздействуют в дальнейшем образование и культура.

Природа и культивирование

Сегодня специалисты в области нейрологии и генетики считают, что наша личность детерминирована и определена на треть наследственностью, на треть — внутриутробной жизнью. Личность определяется на треть и

приобретенными знаниями, на что влияют культурная среда, уровень образования, воспитание, случайные обстоятельства или психотерапия.

В течение первых недель после оплодотворения эмбрион — женский (Durdeen-Smith & Desimone, 1983; Badintez, 1992; Magre & all, 2001), а маскулинизация — это медленное и тяжелое преобразование. Таким образом, девочка — это не мальчик, потерявший свой пенис (гипотеза Фрейда), но мальчик — это девочка, завоевавшая (приобретшая) пенис. Так называемое в психоаналитике желание, или потребность в пенисе, является гипотезой, которая никогда не проверялась. Среди транссексуалов можно обнаружить в 5 раз больше мужчин, желающих стать женщиной, чем женщин, желающих превратиться в мужчину. Во время войн рождается вдвое больше мужчин-гомосексуалистов, вероятно, потому что матери переживали стресс, нарушивший гормональный баланс (Durdeen-Smith & Desimone, 1983; Le Vay, 1993).

Эти две части — наследственная и врожденная — кажутся важными. Согласно разным исследованиям, если один из однояйцевых близнецов гомосексуален, то второй в 50–65% случаев тоже будет гомосексуальным; в случаях разноразовой двойни в 25–30% случаев, что в 5 раз больше, чем в общей популяции. В большинстве случаев гомосексуальность можно предсказать уже в возрасте 1–2 лет (Le Vay, 1993).

При более общем подходе межличностная корреляция обусловлена:

- наследственностью (50% между однояйцевыми близнецами);
- гормональным насыщением в период внутриутробного развития (25% между разноразовыми близнецами);
- воспитанием (10% между братьями и сестрами);
- отсутствием корреляции между чужими людьми.

Влияние наследственности, внутриутробной жизни, приобретенных на протяжении жизни знаний, по данным ученых университета штата Миннесота, в разной степени сказывается на умственной деятельности, восприятии музыки, спортивных достижениях и даже на оптимизме.

Гормоны

Вы замечали, что, когда мяч лежит на земле, мальчики бьют по нему ногой, а девочки берут в руки и прижимают к груди. Это происходит непроизвольно и имеет непосредственное отношение к гормонам.

Тестостерон — это гормон желания, сексуальности и агрессии. Его можно было бы назвать гормоном завоевания (военного или сексуального). В оптимальной концентрации тестостерон:

- развивает силу мышц (40% мышц у мужчины; 23% — у женщины);
- обуславливает скорость реакций и несдержанность (92% водителей сигналят в транспортных «пробках», и это, главным образом, мужчины);
- способствует формированию агрессии, конкуренции, доминирования (доминирующий самец поддерживает качество вида);
- также выносливость, настойчивость;
- способствует заживлению ран, увеличению лысины, зоркости, развитию правосторонности тела (Kimura, 1999), точности движений и ориентации, привлечение молодой самки, способной к деторождению.



Эстрогены, в свою очередь, способствуют развитию ловкости, раздельному движению пальцев (Kimura, 1999), левосторонности тела, а также образованию около 15% жира в организме мужчин и 25% — у женщин, необходимого для защиты и вскармливания младенца.

Эстрогены также влияют на слух женщины, она различает больший диапазон звуков, лучше, чем мужчина, (в 6 раз) узнает звуки и музыку, и лучше поет. Женщина хорошо запоминает названия цветов, у нее также хорошо развита слуховая и зрительная память. Женщину привлекает доминирующий самец, сильный, способный защитить, опытный и социально признанный, который, как правило, старше по возрасту.

В помощь психотерапевту

Исследования в нейрологии в значительной степени подтверждают традиционные знания, они помогают психотерапевтам в повседневной работе при консультациях отдельных пациентов или супружеских пар.

А теперь, подходя к концу этой короткой лекции, несколько конкретных примеров использования достижений нейрологии. Знание ее помогает психотерапевту спокойно выслушать женщину, не перебивая и не пытаясь быстро решить ее проблему.

Врач должен поощрять мужчину говорить больше, выражать и разделять его эмоции, учитывать важность зрительного восприятия для мужчины и слуха для женщины, принимая во внимание эротическое значение музыки, голоса. Надо стимулировать пациента: усадить его рядом с окном (оно открывает внешний мир), это помогает лечению; а также стимулировать пожилых людей: пассивное отношение к ним ускоряет старение.

Во время психотерапевтических сеансов врачу нужно быть очень осторожным относительно воспоминаний о сексуальных злоупотреблениях, произошедших в раннем возрасте с пациентом: память о сценах, реальных или вызванных воображением, обрабатывается в одних и тех же зонах мозга и создает такие же нейрохимические реакции (40% воспоминаний, как правило, — ложная память, реконструированная из сознательных или бессознательных страхов или желаний).

Психотерапевт помогает больному мобилизовать центр ответственности и автономности (способность сказать «нет»), используя все богатство парадоксальной и провоцирующей терапии.

Несколько общих замечаний

- Занятия любовью ускоряют заживление ран (благодаря тестостерону).
- Ориентированное на человеческий организм лечение помогает мобилизовать проводящие нервные пути в нейрологии: движение — правое полушарие — лимбическая система — эмоции — глубокое кодирование опыта.
- Определенное количество эмоций помогает запоминанию, вербализация способствует их воспроизведению.
- Долгосрочное запоминание в большинстве случаев происходит во время сна (REM-фаза). В случае психической травмы (несчастный случай, смерть близкого человека, изнасилование, нападение террориста, землетрясение) расспросы психотерапевта наиболее полезны во время, предшествующее первому сну (С. Гингер, Emergency Gestalt, 1987).

- Женщины предпринимают попытки самоубийства (так они выражают свои эмоции) в 10 раз чаще, чем мужчины, которые более преуспевают в свершении этого акта.
- Женщина говорит не думая; мужчина действует не думая.
- Женщина, несчастливая в личных отношениях, имеет проблемы и на работе; мужчина, несчастливый в работе, имеет проблемы в отношениях с женщинами.
- Женщине нужна близость для того, чтобы оценить сексуальность, мужчина нуждается в сексуальности для того, чтобы оценить близость.

В заключение следует отметить, что продолжение исследований по генетике и нейрологии является основополагающим и необходимо постоянно (еженедельно) пополнять наши знания. Простейший путь — проконсультироваться в Internet, где можно узнать о новых исследованиях, еще не опубликованных и не переведенных.

Очевидно, что для пациента совсем не безразлично, наблюдаться у врача-женщины или врача-мужчины: в противоположность гипотезам психоаналитиков, не подтвержденным различными исследованиями. Это создает различие в восприятии действительности противоположных полов и приводит к лучшим результатам (Краузе-Гирт, 2001). Мировосприятие мужчины и женщины очень различается, но при этом служит и приятным дополнением.

Литература

1. Aron Claude La Sexualit 2 (Pheromones et desir). Paris: Odoile Jacob. 2000, p. 206.
2. Badinter elisabethxy, de l'identite masculine. Paris: Odile Jacob. 1992, p. 315.
3. Braconnier Alain Le sexe des emotions. Paris: Odile Jacob. 1996, p. 210.
4. Crepault Claude La sexoanalyse. Paris: Payot 1997.
5. Cyrulnik Boris Les nourritures affectives. Paris: Odile Jacob. 1993, p. 244.
6. Durden-Smith & DESIMONE (83) Sex and the Brain. USA. P. 270.
7. Ginger S. et al. La Gestalt, une therapie du contact. Paris: Hommes et Groupes. 6th ed. 2000, p. 535 Chapitres 12 et 13, 1987, p. 297 to 324 & 332 to 346.
8. Ginger Serge La Gestalt, l'art du contact. Bruxelles: Guide de poche Marabout. 5th ed. 2001, p. 288 chap. 6 et 7 (p. 93 to 132), 1995.
9. Gray John Men are from Mars, Women are from Venus. Haroer Collins (USA), 1998.
10. Janov Arthur The Biology of Love. New York: Prometheus Books. 2000, p. 380.
11. Kimura Doreen Sex and Cognition. MIT Press. 2000, p. 230.
12. Krause-Girth Cornelia The position of Women in Psychotherapy (lecture in Frankfurt & Paris), 2001.
13. Le Vay Simon The Sexuel Brain. Cambridge (Mass.): MIT Press 1993, p. 230.
14. Marge S. Et Vigier B. Developpement et differenciation sexuelle de l'appareil genital, in La reproduction chez les mammiferes et l'homme. Paris: Ellipses, 2001.
15. Pease Allan & Barbara Why Men Don't Listen and Women Can't Read Maps. Orion. 2001, p. 430.
16. Plomin R. et al. Behavioral Genetics. Freeman & Company, New York. 1997.
17. Vincent J.D. Biologie des Passions. Paris: Odile Jacob. 1986, p. 352.
18. Willer Ellen Les hommes, les femmes, etc. Bruxelles: Marabout. 2001, p. 190.



Нужно ли активно лечить диабет беременных?

Гестационный диабет (ГД) или диабет беременных — это состояние нарушенной толерантности к глюкозе, впервые диагностированное во время беременности и исчезающее после родов. Частота случаев ГД в мире варьирует от 2 до 8% беременностей. Несмотря на то, что осложнением ГД является макросомия плода, ведущая, в свою очередь, к родовым осложнениям, среди специалистов нет единого мнения по поводу того, насколько агрессивно должно быть ведение беременной с данной патологией.

Австралийские и британские ученые для оценки целесообразности диагностики и лечения диабета беременных провели исследование ACHOIS (Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women).

Методы и ход исследования

С 1993 по 2003 г. в исследование были включены 1 тыс. женщин при сроке беременности 24 недели, у которых с помощью двух тестов с нагрузкой глюкозой выявлена нарушенная толерантность к глюкозе. Женщины рандомизированы в группу активного вмешательства ($n = 490$) и в группу рутинного ведения ($n = 510$). В группе вмешательства у женщин проверяли уровень глюкозы в капиллярной крови 4 раза в день; они получали инсулинотерапию для поддержания уровня глюкозы — натощак 3,5–5,5 ммоль/л, перед едой $\leq 5,5$ ммоль/л, после еды ≤ 7 ммоль/л. Они также были проконсультированы по поводу диеты и двигательной активности. В группе рутинного ведения женщин и их лечащие врачи не знали о поставленном диагнозе нарушенной толерантности к глюкозе. В дальнейшем женщин тестировали и лечили только в случае развившихся клинических симптомов диабета.

Первичная конечная композитная точка для новорожденных включала серьезные перинатальные осложнения, лечение в палате интенсивной терапии (ПИТ) и желтуху, требующую фототерапии. У женщин оценивали: необходимость родостимуляции, роды через естественные пути или путем кесарева сечения, общее физическое и психическое здоровье. В качестве вторичных конечных точек для новорожденных выступали отдельные компоненты первичной конечной точки и другие показатели здоровья, для женщин — частота пренатальных визитов к врачу, прибавка в весе, частота родовых госпитализаций и другие показатели.

Результаты

По завершению исследования исходы были известны для всей 1 тыс. женщин и их 1 030 детей.

Частота серьезных перинатальных осложнений (смерть, дистония плечиков, перелом, паралич нерва) была гораздо ниже в группе вмешательства, чем в группе рутинного ведения (1 против 4%, $p = 0,01$ [все p исследования определены при поправке на возраст матери, этническую группу и число родов в анамнезе]). Однако в ПИТ поступило большее число детей из группы вмешательства: 71 против 61%, $p = 0,01$. Между группами не

отмечено различий в длительности пребывания ребенка в ПИТ (в среднем — 1 день) и частоте развития желтухи.

Родостимуляция имела место в большем числе случаев в группе вмешательства, чем в группе рутинного ведения (39 против 29%, $p < 0,001$). При оценке общего физического здоровья матерей выявлена общая тенденция в пользу вмешательства, но различия между группами не были существенными (через 6 недель и 3 месяца всего 682 и 573 женщины соответственно вернули анкеты, оценивающие общее здоровье). Через 3 месяца после родов у меньшего числа женщин из группы вмешательства отмечались симптомы депрессии (8 против 17%).

Ни один ребенок не умер в группе вмешательства, 5 детей умерли в группе рутинного ведения беременных (2 внутриутробных смерти без видимых причин, 1 внутриутробная смерть, связанная с преэклампсией, 1 неонатальная смерть от несовместимых с жизнью дефектов развития и 1 неонатальная смерть от асфиксии).

Существенной разницы между группой вмешательства и группой рутинного ведения в частоте дистонии плечиков не отмечалось (1 и 3% соответственно). Новорожденные в группе вмешательства не имели переломов костей и повреждений нервов. В группе рутинного ведения отмечались 1 перелом плеча, 1 паралич радиального нерва и 2 паралича Эрба.

У детей из группы вмешательства был заметно меньший вес при рождении, чем у детей из группы рутинного ведения ($p < 0,001$), у них значительно реже отмечалась макросомия (вес при рождении 4 кг и более). Не наблюдалось достоверного различия между группами в развитии гипогликемии новорожденных, требующей внутривенного лечения — 35 (7%) в группе вмешательства и 27 (5%) в группе рутинного ведения ($p = 0,16$).

Инсулинотерапию получали 100 женщин из группы вмешательства (20%) и только 17 (3%) в группе рутинного ведения; прибавка в весе за время беременности составила 8,1 кг в среднем в группе вмешательства и 9,8 кг — в группе рутинного ведения. Частота родовых госпитализаций и гестационный срок на момент родов между группами существенно не различались. У значительно меньшего числа женщин из группы вмешательства до родов диагностирована преэклампсия (гестоз): 58 (12%) против 93 (18%) ($p = 0,02$).

Выводы

Результаты данного исследования подтверждают целесообразность агрессивного лечения диабета беременных. Неясной осталась причина более частого поступления новорожденных из группы вмешательства в ПИТ. Авторы признают некоторую этическую неловкость от того, что женщины из группы рутинного вмешательства не знали о поставленном им диагнозе нарушенной толерантности к глюкозе.

Caroline A. Crowther et al. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. N Engl J Med. June 16, 2005; 352: 2477–86.



Интраперитонеальное введение цисплатина и паклитаксела при раке яичников

Среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов рак яичников (РЯ) приводит к особенно высокой смертности, поскольку во многих случаях диагноз ставится тогда, когда опухоль выходит за пределы органа. Типичным местом распространения РЯ является брюшная полость, поэтому логично рассмотреть возможности проведения интраперитонеальной химиотерапии.

На сегодняшний день проведено два масштабных рандомизированных исследования по этому вопросу. В работе D.S. Alberts et al. (1996) отмечено, что интраперитонеальная химиотерапия цисплатином существенно повышает выживаемость при распространенном РЯ, однако предложенная авторами схема лечения не включала паклитаксел. M. Markman et al. (2001) продемонстрировали достоверное повышение выживаемости без прогрессирования при РЯ III стадии за счет интраперитонеальных введений цисплатина, выполненных после внутривенных введений карбоплатина в высоких дозах и паклитаксела. Однако интерпретация результатов исследования M. Markman et al. затруднялась тем, что в контрольной группе, в отличие от экспериментальной, препараты платины в высоких дозах не вводили. Ни одна из этих работ не привела к широкому распространению метода интраперитонеальной химиотерапии. Отчасти это объяснялось недостатками самих работ, отчасти — высокой стоимостью и токсичностью данного метода лечения, относительной сложностью его проведения. Поэтому потребовалось проведение дополнительного исследования по данной проблеме.

Методы и ход исследования

Настоящее исследование проведено в нескольких клиниках США под эгидой Группы гинекологической онкологии (Gynecology Oncology Group). В исследование были включены 415 женщин, больных РЯ (около 90%) или первичным раком брюшины III стадии (около 10%), в возрасте от 21 до > 80 лет, ранее не получавших химиотерапии или лучевой терапии по поводу РЯ. Более половины больных составляли пациентки в возрасте от 51 до 70 лет. Все они были прооперированы, объем оставшейся опухолевой ткани у них не превышал 1 см в диаметре; 210 пациенткам назначали только внутривенные химиопрепараты (контрольная группа), а 205 — внутривенные и интраперитонеальные (экспериментальная группа).

В контрольной группе в 1-й день химиотерапии вводили внутривенно паклитаксел в дозе 135 мг на м² площади поверхности тела в течение 24 часов; во 2-й день — цисплатин в дозе 75 мг/м².

Таблица

Критерий сравнения		Контрольная группа	Экспериментальная группа
Выживаемость без прогрессирования, месяцы		18,3	23,8
Общая выживаемость, месяцы		49,7	65,6
Токсичность 3-4-й степени, % от числа больных в группе	Лейкопения	64	76
	Тромбоцитопения	4	12
	Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта	24	46
	Неврологические осложнения	9	19
	Осложнения со стороны мочеполовой системы	2	7
	Лихорадка	4	9
	Инфекции	6	16
	Слабость	4	18
	Нарушения метаболизма	7	27
	Боль	1	11
Гепатотоксичность		<1	3

В экспериментальной группе в 1-й день — паклитаксел в/в в той же дозе, на 2-й день — интраперитонеально цисплатин в дозе 100 мг/м², на 8-й — интраперитонеально паклитаксел в дозе 60 мг/м². Для интраперитонеальных введений необходимую дозу цисплатина или паклитаксела разводили в 2 литрах подогретого физиологического раствора; полученный раствор вводили как можно быстрее через имплантируемый перитонеальный катетер. Эти циклы повторяли каждые 3 недели — всего 6 циклов. Не позднее, чем через 8 недель после последнего цикла химиотерапии, некоторым больным (если было получено их согласие) проводили контрольную операцию для оценки эффективности лечения (second-look operation): такая операция осуществлена у 49% женщин обеих групп.

Медиана наблюдения за пациентками составила в контрольной группе 48,2 месяца, в экспериментальной — 52,6 месяца.

Главными критериями сравнения эффективности лечения служила выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость.

Второстепенными критериями сравнения выступали токсические эффекты лечения, а также качество жизни, которое оценивали по опроснику для пациентов «Функциональная оценка противораковой терапии — вариант для рака яичников» (Functional Assessment of Cancer Therapy — Ovarian, FACT-O), состоящему из 38 вопросов. При ответе на каждый вопрос больная использовала шкалу от 0 до 4 баллов. Чем больше балл по этой шкале, тем более выражен признак, оцениваемый с помощью данного вопроса. Опросник FACT-O применяли 4 раза: при вступлении больной в исследование, перед 4-м циклом химиотерапии, в период между 3-й и 6-й неделями после 6-го цикла и через год после окончания лечения.

Результаты

В контрольной группе полный запланированный курс из 6 циклов химиопрепаратов, вводившихся внутривенно, получили 174 больные (83%); в экспериментальной группе — всего 86 пациенток (42%). Основными причинами прекращения интраперитонеальной химиотерапии были осложнения, связанные с интраперитонеальным катетером, они подробно описаны авторами настоящей работы в другой статье (Walker J.L. et al., 2006).

Смерти, связанные с лечением, наблюдались в обеих группах: 4 — в контрольной и 5 — в экспериментальной, они были обусловлены инфекционными осложнениями, в некоторых из этих случаев смерти способствовала сама опухоль.

Сравнение некоторых результатов лечения в обеих группах кратко представлено в таблице.

Различия между группами по приведенным показателям достоверны.

До начала химиотерапии качество жизни, определяемое в баллах по опроснику FACT-O, у больных экспериментальной группы были достоверно ниже, чем контрольной группы. Это различие стало еще более выраженным перед 4-м циклом и через 3-6 недель после окончания химиотерапии, однако через год после лечения показатели качества жизни между группами существенно не различались.

Выводы

У больных РЯ интраперитонеальная химиотерапия дает значительное увеличение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Повышение частоты токсических осложнений при таком виде лечения авторы считают приемлемым. Однако, по их мнению, необходима разработка мер по снижению токсичности. Для успеха лечения определенное значение имеет и тип интраперитонеального катетера.

Armstrong D.K. et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med Jan. 5, 2006; 354: 34-43.



Индометацин эффективен и безопасен для закрытия функционирующего артериального протока у недоношенных детей

Клинически значимый функционирующий артериальный проток (ФАП) является общей проблемой недоношенных младенцев. Внутривенное введение индометацина (ИМ) детям с диагностированным ФАП в 70-80% случаев приводит к постоянному закрытию протока без необходимости оперативного вмешательства. Немецкие ученые поставили задачу оптимизировать фармакотерапию ФАП и предложить новый подход в лечении ИМ для снижения числа младенцев с потребностью в хирургическом закрытии протока.

Цель настоящего исследования — выработка эффективной и безопасной стратегии в использовании данного препарата.

Методы и ход исследования

С 1993 по 2002 г. в перинатальном центре университетской больницы Гейдельберга (Германия) проведено ретроспективное исследование 129 младенцев, родившихся в сроке гестации < 33 недель с подтвержденным диагнозом ФАП.

Всем младенцам, начиная от момента рождения, проведено 5 внутривенных вливаний ИМ в разовой дозе 0,2 мг/кг в течение 30 минут с интервалом в 12 часов. При отсутствии к 36 часам жизни младенцев терапевтического эффекта (сохраняющийся открытый проток) введение ИМ продолжено с увеличением разовой дозы каждые 12 часов на 0,2 мг/кг до 1 мг/кг и достижения полного закрытия ФАП.

Новорожденным ежедневно проводили эхокардиографию, также оценивали плазматические параметры коагуляции, количество тромбоцитов, уровни креатинина и электролитов, наличие симптомов внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК), перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ), гастроинтестинального кровотечения (ГИК), некротического энтероколита (НЭК) и перфорации кишечника.

Результаты

Из 129 младенцев успешно пролечено 73 (57%) ребенка с максимальной разовой дозой ИМ 0,2 мг/кг; 39 (30%) — от 0,2 до 0,4 мг/кг, 8 (6%) — от 0,4 до 0,6 мг/кг; 6 (5%) — от 0,6 до 0,8 мг/кг и 3 (2%) — от 0,8 до 1 мг/кг.

Детям, у которых не было позитивных результатов на лечение ИМ в средних дозах (0,2 мг/кг), продолжение внутривенного введения ИМ в больших дозах привело к закрытию ФАП (в 98,5% случаев); только у 2 младенцев лечение не привело к позитивному результату. Суммарная доза ИМ (1,5 мг/кг) была достаточной для закрытия ФАП у 53% детей, 4 мг/кг — у 87%. Только 2 младенца (двойня, родившаяся в сроке 28 недель беременности) не отвечали на фармакологическую терапию, хотя получили полную дозу 30 мг/кг и 33 мг/кг соответственно. Оба младенца перенесли операцию по закрытию ФАП в возрасте 1 года. Повторное открытие ФАП произошло у 14 младенцев (11%). У этих детей терапия ИМ начата повторно с пошаговым повышением доз препарата, в результате ФАП успешно закрыт у всех младенцев. У младенцев, которым лечение ИМ было прервано после 36 часов жизни из-за неблагоприятного побочного действия (у 1 новорожденного из-за тромбоцитопении, у 1 — из-за некротического энтероколита в 1-й стадии и

у 1 — из-за желудочной перфорации зондом), продолжение терапии ИМ позже привело к закрытию протока.

Для определения потенциальных побочных и отдаленных эффектов большой дозы ИМ проведено сравнение лечения 68 младенцев промежуточной дозой (суммарная доза ИМ < 1,5 мг/кг) и 61 младенца — большей дозой (> 1,5 мг/кг).

Дети, которым требовалось лечение ИМ в большей дозе, имели схожий гестационный возраст с детьми из группы лечения ИМ промежуточной дозой. Дородовая профилактика глюкокортикоидами и частота респираторного дистресс-синдрома были также подобны в обеих группах наблюдения.

Общими причинами смерти в обеих группах стали рефрактерная гипоксемия или неизлечимая инфекция. В обеих группах значительных различий в частоте некротического энтероколита, гастроинтестинального кровотечения, перфорации, внутрижелудочкового кровоизлияния 3-й и 4-й степени, перивентрикулярной лейкомаляции не выявлено.

Анализ почечной функции продемонстрировал транзитное увеличение серологического уровня креатинина в группе применения промежуточной дозы от 92 мкмоль/л (1,04 мг/дл) перед терапией до 120 мкмоль/л (1,36 мг/дл) в течение терапии ИМ ($p < 0,001$). В группе лечения большой дозой — серологический уровень креатинина увеличился от 92 мкмоль/л (1,04 мг/дл) против терапии до 110 мкмоль/л (1,24 мг/дл) в течение терапии ИМ ($p < 0,001$). Через 2-3 недели после лечения ИМ сывороточный креатинин возвратился к 63 мкмоль/л (0,71 мг/дл; $p < 0,001$ против начального значения) в группе промежуточной дозы и к 74 мкмоль/л (0,84 мг/дл; $p = 0,026$ против начального уровня) в группе большой дозы. Ни один из уровней значений креатинина и его изменения не имели существенных различий в обеих группах. Креатинин сывотки после лечения ИМ был немного выше в группе большой дозы по сравнению с группой промежуточной дозы ($p = 0,08$). Уменьшение диуреза в группах изучения было сопоставимо. Во время лечения ИМ уровень натрия в сывотке был схожим в группах промежуточной и большой доз. Количество младенцев с уровнем натрия в сывотке < 130 ммоль/л в течение лечения ИМ было одинаковым как в группе большой дозы (38%), так и промежуточной (37%).

Выводы

Авторы исследования пришли к выводу, что применение ИМ в больших дозах приводит к закрытию ФАП у недоношенных младенцев в 98,5% случаев.

По мнению авторов, ИМ в разовой дозе до 1 мг/кг не только эффективнее по сравнению с более низкими дозами препарата, но и не вызывает тяжелых побочных эффектов у новорожденных, кроме транзитной почечной недостаточности. Авторы считают, что для закрытия ФАП у недоношенных детей пошаговая стратегия применения ИМ в больших дозах оправдана и целесообразна.

Markus Sperandio et al. Effectiveness and Side Effects of an Escalating, Stepwise Approach to Indomethacin Treatment for Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants Below 33 Weeks of Gestation, Pediatrics. December 2005; 116: 1361-1366.



Влияние эстрогенной терапии на течение желчекаменной болезни

Известно, что эстрогенная терапия ускоряет образование желчных камней и усугубляет течение желчекаменной болезни. Это подтверждено в рандомизированном исследовании, которое было частью Women Health Initiative (WHI) испытания. Само по себе WHI, являющееся самым большим и продолжительным изучением заместительной гормонотерапии у женщин в период менопаузы, состояло из двух частей. Одна из них включала женщин, перенесших гистерэктомию, и охватывала 8 376 пациенток. Участницы были рандомизированы на две группы, одна из которых получала 0,625 мг конъюгированных эстрогенов в день (Conjugated equine estrogens – CEE группа), а другая – плацебо (P). Во вторую часть WHI испытания вошли женщины без гистерэктомии – 14 203 пациентки, которые также были рандомизированы на две группы. Пациентки первой группы, кроме эстрогена, получали 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата в день (E + P группа), пациентки второй группы – плацебо.

На основании анализа результатов WHI испытания авторы данного исследования пытались оценить влияние эстрогенной терапии на заболеваемость желчекаменной болезнью и частоту холецистэктомии.

Методы и ход исследования

Исследование проходило в 40 центрах США и включало относительно здоровых женщин от 50 до 79 лет. Медиана наблюдения составила 7,1 лет для CEE группы (исследование остановлено в феврале 2004 г.) и 5,7 лет

для E + P группы (исследование остановлено в июле 2002 г.). В начале исследования женщины подвергались углубленному обследованию, впоследствии один раз в год; раз в полгода их интервьюировали по телефону. Наряду с этим анализировали медицинскую документацию. Основными измеряемыми величинами были зарегистрированы эпизоды госпитализации или хирургические вмешательства по поводу желчекаменной болезни.

Результаты

Группы женщин, получавших лечение, и группы плацебо, сбалансированы по основным демографическим показателям и показателям здоровья. Годовая частота событий, связанных с желчекаменной болезнью (холецистит, холелитиаз, холецистэктомия) составила 78 на 10 тыс. человеко-лет в CEE группе и 47 на 10 тыс. человеко-лет в группе плацебо. Для E + P ветви исследования эти данные составили 55 на 10 тыс. человеко-лет в E + P группе и 35 на 10 тыс. человеко-лет в группе плацебо. Отношение рисков составило 1,67 для CEE и 1,59 – для E + P частей исследования; для холецистита – 1,80 для CEE и 1,54 для E + P части; для холелитиаза – 1,86 и 1,68, для холецистэктомии – 1,93 и 1,67 соответственно.

Выводы

Результаты исследования показали, что эстрогенная терапия повышает риск заболеваний желчного пузыря у женщин в период менопаузы. Присутствие прогестина, как компонента лечения, не влияет значительно на величину риска.

Journal of American Association. Jan. 19, 2005; 293: 330-339.

Дайджест сформирован по обзорам мировых медицинских журналов, предоставленных американской некоммерческой организацией – International Medical Information Technologies, Inc, IMIT (www.imithome.org) и ассоциацией русскоязычных врачей США – Russian American Medical Association, R-AMA (www.russiandoctors.org).

С более полной подборкой статей, посвященных клиническим исследованиям, которые публикуются в крупнейших медицинских журналах, можно ознакомиться на русскоязычном сайте IMIT (www.medmir.com)



Уважаемые читатели!

Нас интересует ваше мнение относительно информационного наполнения журнала, поэтому будем очень рады получить от вас отзывы, предложения и пожелания, узнать, какие темы, на ваш взгляд, заслуживают особого внимания, что бы хотели видеть на наших страницах, какая информация вам необходима в работе.

Открытый диалог позволит журналу «Медицинские аспекты здоровья женщины» стать по-настоящему для вас интересным.

Присылайте вопросы и пожелания на почтовый/электронный адрес редакции:

03049, г. Киев, ул. Богдановская, 10, оф. 20

E-mail: mazz@medmail.info

Внимание! Подписка на 2006 год

• Юридическим лицам: для оформления подписки необходимо обратиться для получения счет-фактуры по телефону (044) 246-34-66, 246-10-94

• Физическим лицам: если Вы заинтересованы получать журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» в 2006 году, заполните анкету и отправьте по адресу:

03049, г. Киев, ул. Богдановская, 10, оф. 20

Прізвище, ім'я, по батькові
 Місце роботи
 Спеціальність Посада
 Дата народження
 Домашня адреса: індекс місто село
 район область
 вулиця будинок корпус квартира
 Телефон E-mail:

Журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины»



Мікроелементи: магній

Магній — один з найважливіших мікроелементів людського організму. Розміщуючись переважно внутрішньоклітинно, він є другим після K^+ незамінним катіоном. Магній є ко-фактором більше ніж 300 ензимів, у тому числі ферментів, що регулюють весь каскад синтезу АТФ, без його участі неможливі такі біохімічні реакції, як синтез ДНК і білків, гліколіз, окислювальне фосфорилування.

Магній забезпечує нормальне скорочення м'язів, а також міокарда (як антагоніст кальцію попереджує розвиток порушень серцевого ритму, запобігає гіпоксії та ішемії міокарда); бере участь у процесах побудови кісток та зубів, згортання крові (як стабілізатор фібриногену та тромбодитів); стимулює захисні механізми організму (завдяки стимулюванню фагоцитів та утворенню антитіл зменшує розвиток запальної реакції); регулює нормальний вміст калію в крові; діє заспокійливо та протисудомно (гальмує процеси збудження в корі головного мозку, зменшує нервово-м'язову збудливість).

В організмі дорослої людини міститься близько 21-28 г магнію — приблизно 1 моль, при цьому до 53% концентрується в кістковій тканині, дентині та емалі зубів і близько 20% — у тканинах з найвищою метаболічною активністю: мозок, серце, нирки та печінка.

У фізіологічних умовах магній потрапляє в організм з їжею та водою. Добова потреба його споживання залежить від віку, статі та інших факторів (таблиця).

Таблиця. Рекомендоване вживання магнію* (мг в день)

Періоди життя		Чоловіки	Жінки
Діти	0-6 місяців	30	30
	6 місяців-1 рік	75	75
	1-3 роки	80	80
	4-8 років	130	130
	9-13 років	240	240
Підлітки	14-18 років	410	360
Дорослі	19-30 років	400	310
	Старше 30	420	320
Вагітні	14-18 років	—	400
	19-30 років	—	350
	Старше 30	—	360
Годування груддю	14-18 років	—	360
	19-30 років	—	310
	Старше 30	—	320

* Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Calcium. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, D.C.: National Academy Press; 1997: 71-145.

При дефіциті магнію для його корекції та лікування пов'язаних з ним порушень добова доза магнію зростає до 10-20 мг/кг маси тіла. Розповсюдженість дефіциту магнію в популяції складає від 16 до 42%.

Основні причини дефіциту магнію в організмі:

- **недостатнє надходження** — через дієтичні обмеження, вживання рафінованих та термічно оброблених продуктів, надлишок жирів, цукру та кальцію в раціоні, порушення абсорбції магнію при захворюваннях шлунково-кишкового тракту;
- **посилене виведення** — внаслідок стресу, при фізичних навантаженнях, при застосуванні сечогінних засобів, пероральних контрацептивів, при цукровому діабеті, надмірному вживанні кави та міцного чаю, алкоголю;
- **підвищена потреба** — при розумових навантаженнях та навчанні, в період швидкого росту у дітей, у жінок при передменструальному синдромі, в період вагітності, менопаузи, при стресі.

Дефіцит магнію не має патогномонічних клінічних ознак, але полісимптомність дозволяє на основі клінічної картини запідозрити дефіцит магнію у хворого.

Клінічні прояви дефіциту магнію в організмі

Серцево-судинні: ангіоспазм, артеріальна гіпертензія, дистрофія міокарда, тахікардія, аритмія, подовження інтервалу QT, схильність до тромбозів.

Неврологічні: синдром хронічної втоми, вегетативна дисфункція, погіршення уваги, депресія, страх, тривога, запаморочення, мігрень, порушення сну, парестезії, тетанія.

Вісцеральні (крім серцево-судинних): бронхоспазм, ларингоспазм, спастичні закрепи, пілороспазм, дискінезія жовчовивідних шляхів та холелітаз, дифузний абдомінальний біль, сечокам'яна хвороба.

Метаболічні: атеросклероз, остеопороз.

М'язові: судоми скелетних м'язів, тремтіння повік.

В період вагітності: збільшення скоротливості міометрію (ризик невиношування вагітності, передчасні пологи), патологічний перебіг вагітності (токсикози та гестози).

Лікування дефіциту магнію

Лікарські засоби для корекції дефіциту магнію можуть містити як неорганічні, так і органічні солі, при цьому більшість солей магнію майже не всмоктується в шлунково-кишковому тракті і погано засвоюється організмом. Біодоступність, а також безпечність лікарського засобу для корекції дефіциту магнію та пов'язаних з ним порушень залежить від декількох факторів:

- виду солі — найкраще всмоктуються та засвоюються сполуки магнію з амінокислотами чи іншими органічними кислотами (особливо хелати);
- форми випуску — краще всмоктуються лікарські форми, не вкриті кишково-розчинною оболонкою;
- складу препарату — засвоєння магнію покращується за наявності вітаміну B_6 (він на 20-40% покращує його всмоктування з шлунково-кишкового тракту, підвищує концентрацію магнію в плазмі крові та еритроцитах, зменшує його екскрецію з сечею).

Новий лікарський засіб для профілактики та корекції дефіциту магнію — **магнефар B_6** відповідає усім вищевказаним вимогам, містить 500 мг магнію гідроаспартату (сіль магнію з найвищим ступенем засвоєння) та 5 мг вітаміну B_6 — оптимальне співвідношення «магній-піридоксин». Магнію гідроаспартат — це сполука магнію з аспарагіновою амінокислотою, завдяки чому препарат є джерелом аспарагінової амінокислоти, яка покращує метаболізм нервової тканини і особливо необхідна при станах фізичного і психічного навантаження та в період реконвалесценції. **Магнефар B_6** випускається у формі овальних видовжених таблеток, не вкритих оболонкою, завдяки чому швидко всмоктується і, крім того, легко розчиняється у воді, що важливо при утрудненому проковтуванні таблеток (засіб можна приймати у вигляді суспензії).

Застосування: з метою лікування дорослим та дітям від 12 років слід приймати 1-2 таблетки 3 рази на добу; дітям 6-12 років — 1 таблетку 2-3 рази на добу під час їжі, запиваючи склянкою води. Для профілактики — 1-2 таблетки на добу дорослим і дітям старше 6 років.

Висока ефективність завдяки оптимальному співвідношенню комплексу «магній/амінокислота-піридоксин», зручність у застосуванні, безпечність, висока якість (виробник — польський завод Biofarm® гарантує найвищу якість сировини та кожної кінцевої серії продукту згідно міжнародних стандартів якості, підтверджених європейським стандартом GMP в 2001 році) та економічна доступність — ось основні аргументи для широкого застосування **магнефару B_6** з метою профілактики та корекції дефіциту магнію.

Матеріал надано компанією «Промо-Ремедія» та Biofarm®



Правила оформления публикаций

Редакция журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» приглашает авторов к активному сотрудничеству и просит соблюдать следующие правила оформления публикаций.

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается отправление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и не возвращаются авторам.

Убедительно просим представлять текстовый материал, отпечатанным в двух экземплярах и на дискете или диске (CD). Материал можно отправить по электронной почте, уведомив об этом редакцию. При этом необходимо придерживаться следующих правил:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А 4.
2. Текст на дискете должен быть полностью идентичен прилагаемой к нему принтерной распечатке.
3. В текст не включаются иллюстрации или кадровые рамки для указания места размещения иллюстраций в тексте.
4. Каждый файл должен быть проверен на наличие вирусов.
5. Титульная страница: название статьи (не допускается употребление сокращений в названии статьи); инициалы и фамилия (фамилии), должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов); принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению; полное название учреждений, на базе которых выполнено исследование (фамилию руководителя учреждения указывать не нужно); полностью фамилия, имя и отчество автора, с которым можно контактировать по поводу работы, а также адрес с почтовым индексом для корреспонденции, номер телефона, факса, e-mail; подписи всех авторов.
6. Публикация должна содержать аннотацию (не более 150 слов): в ней необходимо отразить материал и методы исследования, основные идеи статьи, выводы. Отдельно прилагается перечень ключевых слов статьи.
7. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения.
8. Единицы измерения даются в системе СИ. Употребление в публикации не общепринятых сокращений не допускается. Малоупотребляемые и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу после него в круглых скобках. В публикации следует пользоваться современной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированные с иностранных слов.

9. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное название (МНН), торговое наименование и в скобках — фирма-производитель; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Описания пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

10. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну-производителя аппаратуры.

11. Каждый иллюстративный материал (фотографии, рисунки, рентгенограммы, графики, диаграммы и таблицы) представляется либо в оригинальном исполнении (фотографии, рисунки), либо отдельным файлом на электронных носителях в формате TIF, EPS, текст-подпись — отдельно в формате Word (с соответствующей нумерацией):

- рисунки и фотографии (черно-белые) должны быть четкими и контрастными. На оборотной стороне каждой фотографии ставится ее номер, фамилия автора и название статьи, а также обозначается верх рисунка;
- однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, соответствовать характеру представленной информации;
- чертежи, диаграммы и таблицы должны иметь принтерную распечатку.

12. Список использованной в статье литературы прилагается на отдельном листе. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более четырех, то указывают три фамилии, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в оригинальных статьях желательно цитировать не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте рукописи порядковые номера даются в квадратных скобках в строгом соответствии со списком использованной литературы;
- авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

Статьи отправлять по адресу:
журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины»
ул. Богдановская, 10, офис 20;
г. Киев
03049
rakoed@health-ua.com