

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

Дубоссарская Зинаида Михайловна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и пери-
натологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Ефименко Анатолий Федорович

к.м.н., заведующий отделением оперативной гинекологии клиники «Медиком»

Жилка Надежда Яковлевна

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

Калюжная Лилия Денисовна

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

Кузнецов Валерий Николаевич

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

Лившиц Людмила Аврамовна

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

Маньковский Борис Никитич

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

Мегведева Ирина Ивановна

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

Мегведь Владимир Исаакович

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

Поворознюк Владислав Владимирович

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

Смоланка Иван Иванович

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

Сопко Наталья Ивановна

д.м.н., научный директор клиники «Исида»

Татарчук Татьяна Феофановна

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

Фернандес Эрвэ

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

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»

Директор

Татьяна Артюнина
t.artunina@health-ua.com

Шеф-редактор

Анна Ракоед
rakoed@health-ua.com

Научный консультант

Наталья Сопко

Ответственный секретарь

Светлана Недогибченко

Медицинский редактор

Элиз Карапетян

Литературный редактор

Алла Яворская

Дизайн/верстка

Елена Ткач

Начальник отдела рекламы

Евгений Афанасьев
evgen@health-ua.com

Начальник производственного отдела

Ивалтин Крайчев

Отдел подписки
(044) 455-92-00
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 14.06.07
Заказ № 14/06
Печать – ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,
не разделяя точки зрения авторов.

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

Рукописи не возвращаются и не рецензи-
руются.

Адрес редакции:
03680, г. Киев,
ул. Народного ополчения, 1
тел./факс: (044) 246-83-56
246-83-57



Метаболический синдром: существует ли решение проблемы?

В течение последних двух десятилетий в медицинском мире с возрастающим интересом обсуждается проблема метаболического синдрома (МС) у женщин в период менопаузы. Это объясняется тем, что за последнее время наблюдается заметное увеличение его распространенности. Термин «метаболический синдром» был впервые предложен немецкими учеными М. Henefeld и W. Leonhardt в 1980 г. Ранее это состояние было известно как метаболический трисиндром (J.P. Camus., 1966) и синдром избытка (H. Mehnert, 1968). В 1988 г. G.M. Reaven на основании анализа всех имеющихся в литературе данных, в т.ч. и собственных результатов, предложил определение «метаболический синдром X», включив в это понятие тканевую инсулинорезистентность, дислипотеинемия, абдоминальное ожирение и артериальную гипертензию. И лишь в конце 90-х годов клиницисты начали обсуждать проблему постменопаузального метаболического синдрома (ПМС). Причиной тому послужило неуклонное увеличение продолжительности жизни женщин. По данным статистического ежегодника США, в настоящее время 95% женщин достигают возраста менопаузы, тогда как в начале прошлого века этот показатель был ниже 60%, т.е. за столетие жизнь женского населения увеличилась на 30-40 лет. Эта ситуация поставила перед врачами практически всех медицинских специальностей множество вопросов, касающихся, главным образом, профилактики и лечения патологических состояний, развивающихся на фоне дефицита эстрогенов.



Доктор Джеральд М. Ривен (Gerald M. Reaven), руководитель медицинского центра Стэнфордского университета, Калифорния, США

ПМС – это полисимптомное состояние. При обследовании пациенток с этим синдромом чаще всего выявляют нарушение толерантности к углеводам или сахарный диабет (СД) 2-го типа, дислипидемию, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и абдоминальное ожирение. Следовательно, при выборе лекарственных средств для проведения долгосрочной терапии ПМС крайне важно тщательно анализировать не только наличие и степень метаболических нарушений, но и различные сопутствующие патологии.

Предлагаем вашему вниманию заседание круглого стола по теме «Метаболический синдром: существует ли решение проблемы?».

Постменопаузальный метаболический синдром: взгляд эндокринолога



Б.Н. Маньковский, д.м.н., профессор, заместитель директора Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

— По современным представлениям МС — это сочетание целого ряда патологических феноменов, к которым относятся СД 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе; инсулинорезистентность; артериальная гипертензия (АГ); ожирение (по андроидному типу с преимущественным отложением жировой ткани в области передней брюшной стенки живота); дислипидемия (повышение содержания триглицеридов, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови); сдвиги со стороны коагуляционных свойств крови (увеличение активности ингибитора тканевого плазминогена-1, фактора фон Виллебранда, фибриногена); нарушение функции эндотелия (в том числе микроальбуминурия); повышенное содержание мочевой кислоты в плазме крови; нарушение функции печени, жировая дистрофия; активация генерализованного воспаления.

Проблема патогенеза, клинических проявлений и подходов к терапии МС привлекает внимание многих врачей-эндокринологов. Это объясняется тем, что одним из важнейших компонентов данного синдрома является нарушение углеводного обмена, которое может проявляться как СД 2-го типа, так и нарушением толерантности к глюкозе (латентным СД). Весьма часто в клинической практике, оказывая медицинскую помощь пациентам, страдающим СД 2-го типа, врач-эндокринолог обращает внимание на выявление и проведение медикаментозной коррекции других проявлений МС, прежде всего таких как АГ, дислипидемия и др. Однако большинство исследователей в настоящее время склонны считать, что в основе патогенеза МС лежит снижение чувствительности тканей к действию инсулина, так называемая инсулинорезистентность. Проблема взаимодействия инсулина с тканями-мишенями, механизмы развития инсулинорезистентности на фоне как нормального, так и нарушенного углеводного обмена привлекают особое внимание эндокринологов.

Как нам представляется, важность проблемы МС заключается прежде всего в том, что у лиц с проявлениями данного синдрома значительно повышен риск развития инфаркта миокарда (ИМ), острых нарушений мозгового кровообращения. Накопленные данные позволяют утверждать, что имеются определенные гендерные особенности как развития МС, так и его значения в качестве фактора риска развития ССЗ. В недавно опубликованном крупном метаанализе, охватившем 37 проспективных исследований,



в которых участвовало 172 573 человека, было показано, что наличие МС повышает ССЗ и кардиоваскулярную смертность в 1,78 раза по сравнению с лицами, у которых отсутствовали признаки данного синдрома. При этом было обнаружено, что взаимосвязь между МС и кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью была значительно выше у женщин, чем у мужчин (Gami et al., 2007).

Частота МС у женщин повышается с возрастом, причем наиболее значительная его распространенность отмечается после наступления менопаузы. По всей видимости, в основе развития ПМС лежит целый ряд факторов, таких как гипоестрогения и связанные с ней увеличение массы тела, накопление жировой ткани, особенно так называемого висцерального жира (именно этот вид жировой ткани более вредоносен в плане своих биологических свойств), и развивающаяся вследствие этого инсулинорезистентность. Одним из проявлений МС является предиабет — патологическое состояние, при котором отмечается нарушение гликемии натощак и/или толерантности к глюкозе. Недавно были представлены результаты крупного проспективного исследования, в котором участвовали 1455 исходно здоровых лиц в возрасте 39–79 лет в течение 6 лет. Было обнаружено, что у женщин наблюдается тесная статистически достоверная взаимосвязь между риском развития предиабета, с одной стороны, и повышенным содержанием в плазме крови целого ряда протромботических факторов (адгезивных молекул ингибитора тканевого активатора плазминогена), возрастанием частоты встречаемости АГ, с другой стороны. Вместе с тем у мужчин с предиабетом подобная взаимосвязь не была выявлена. Также при сравнении показателей лиц обоего пола с предиабетом у женщин отмечалось повышение содержания адгезивных и протромботических факторов в плазме крови (Donahue et al., 2007), что свидетельствует о возрастании риска развития ССЗ. Следовательно, можно сделать вывод о том, что формирование атеросклеротического поражения сосудов у женщин с МС начинается раньше, чем у лиц мужского пола.

Возможно, указанные различия лежат в основе опубликованных данных о том, что у пациенток с СД риск развития ИМ и инсульта по сравнению с женщинами, не болеющими СД, выше, чем аналогичный показатель у мужчин с СД. Так, в недавно опубликованном метаанализе 37 эпидемиологических исследований, включавших 447 064 больных СД, было показано, что риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), обусловленный СД, был на 50% выше у женщин, чем у мужчин (Huxley et al., 2006). При этом, чем моложе больные СД, тем в большей степени повышается у них относительный риск развития ССЗ по сравнению с женщинами соответствующего возраста без диабета.

Следует помнить, что повреждающее влияние могут оказывать не только «развернутые» проявления МС, но и более «мягкие», например такие как прегипертензия, то есть когда уровень артериального давления (АД) выше 120/80, но ниже 140/90 мм рт. ст. В представленном в одном из последних номеров журнала *Circulation* исследовании, в котором участвовало 60 785 женщин в постменопаузальном периоде в течение 7,7 года, было выявлено, что у лиц с прегипертензией риск кардиоваскулярной смертности был выше в 1,58, ИМ — в 1,76, инсульта — в 1,93, сердечной недостаточности — в 1,36 раза по сравнению с аналогичным риском у женщин с нормальным АД (Hsia et al., 2007). Доказано, что среди пациенток, у которых имелись клинические признаки ИБС, нарушения углеводного обмена, свидетельствующие о возможном наличии МС,

встречались в 1,43 раза чаще, чем у мужчин. Однако только у 19% женщин и у 27% мужчин отмечали нормальные показатели углеводного обмена (Dotevall et al., 2007).

С одной стороны, при лечении пациенток с СД следует помнить о возможности развития клинически выраженных ССЗ в относительно молодом возрасте, независимо от состояния менструальной функции, особенно на фоне длительно протекающего СД. С другой стороны, активные профилактические мероприятия, направленные на снижение риска развития кардиоваскулярной патологии, должны проводиться у женщин с СД так же агрессивно, как и у мужчин с СД. При наступлении менопаузы значительно возрастает риск формирования МС и еще больше повышается риск развития ССЗ. Актуальным сегодня является вопрос о необходимости и безопасности назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у пациенток с СД с целью профилактики развития ССЗ в период менопаузы. Следует подчеркнуть, что в последние годы не рекомендовалось использовать данные препараты как средства профилактики ИМ и инсульта, поскольку были получены предварительные результаты, свидетельствующие об увеличении риска развития этих заболеваний на фоне приема ЗГТ.

Однако после тщательного субанализа полученных данных в зависимости от сроков назначения ЗГТ, были обнаружены противоположные результаты. Сердечно-сосудистый риск (ИБС и инсульт), который исследователи WHI связывали с гормонотерапией еще в 2002 г., сейчас кажется не актуальным, по крайней мере, у пациенток до 59-летнего возраста (Rossouw J.E. et al., 2007). Таким образом, ЗГТ на ранних этапах постменопаузы (во время так называемого «терапевтического окна» — в возрасте 50–59 лет) имеет большое значение для улучшения качества жизни. Более того, существует достаточно данных в поддержку применения ЗГТ как компонента общей стратегии поддержания здоровья женщин в постменопаузе. Говоря о противоположной чаше этих весов, можно сказать, что на ранних этапах постменопаузы серьезный риск незначителен.

Лечение женщин, у которых имеют место проявления МС, должно быть поэтапным и требует назначения соответствующих лекарственных средств с целью коррекции всех имеющихся нарушений: гипогликемических препаратов — пациентам с СД, антигипертензивных препаратов — при наличии АГ, статинов и фибратов — для коррекции дислипидемии, ацетилсалициловой кислоты или клопидогреля — с целью воздействия на реологические свойства крови. У лиц с МС представляется оправданным назначение фибратов как в комбинации со статинами, так и в виде монотерапии. Это объясняется частотой встречаемости у этих пациентов гипертриглицеридемии и пониженного содержания ЛПВП. В настоящее время не существует общей терапии, оказывающей влияние на этиологические или патогенетические факторы формирования МС. В качестве универсального терапевтического подхода следует подчеркнуть необходимость снижения избыточной массы тела и повышения физической активности, благотворно воздействующих на все компоненты МС.

Таким образом, МС, развивающийся у женщин в постменопаузальном периоде, имеет определенные особенности, и у таких пациенток следует проводить активные диагностические и лечебные мероприятия, направленные на снижение риска развития у них ССЗ.



Менопаузальный метаболический синдром: взгляд кардиолога

Е.И. Митченко, д.м.н., профессор, руководитель отдела дислипидемий Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины



— Особенностью АГ у женщин в период перехода от репродуктивного возраста к менопаузе является реализация патогенетических механизмов на фоне формирующегося эстрогенового дефицита, что заключается в своеобразии патофизиологических явлений и в определенной специфике клинической картины заболевания. Следует отметить, что, судя по синдромам, данное состояние чаще всего характеризуется сочетанием АГ с формированием избыточной массы тела, появлением нарушений липидного и углеводного обмена, т.е. с постепенным развитием состояния, которое принято классифицировать как МС, а поскольку речь в данном конкретном случае идет о женской популяции, то характеризуется как менопаузальный метаболический синдром (ММС). Недооценка всей совокупности патологии нередко приводит к ошибочной трактовке отдельно взятого его проявления, как например, АГ в качестве самостоятельного заболевания, в то время как только многофакторный подход к диагностике, а в дальнейшем — к лечению и профилактике может позволить полноценно и максимально эффективно повлиять на основные показатели здоровья исследуемых групп населения. Актуальность данной проблемы усугубляется тем, что во многих развитых странах значительно увеличилась доля женщин в менопаузе, и вопросы медико-социальной реабилитации таких пациенток стали объектом пристального внимания врачей. Большинство женщин глубоко переживают наступление менопаузы, поскольку в этот период нередко появляются серьезные проблемы со здоровьем. Это обусловлено тем, что менопауза, не являясь собственно заболеванием, тем не менее нарушает существовавшее до этого времени эндокринное равновесие в организме. Дисбаланс гормонов приводит к резкому подъему уровня ССЗ, осложнения которых нередко являются основной причиной смертности.

Распространенность МС среди взрослого населения, оцененная даже с помощью «щадящих» критериев (2001), довольно высока и в США составляет 23,7% (24% среди мужчин и 23,4% среди женщин). При этом в возрастных группах от 20 до 49 лет МС чаще наблюдается у мужчин, в 50-69-летнем возрасте распространенность практически одинакова у мужчин и женщин, а в возрасте старше 70 лет чаще наблюдается у женщин.

Большая по сравнению с мужчинами частота МС у женщин в старших возрастных группах обусловлена, по мнению большинства авторов, наступлением менопаузы. Сама концепция ММС впервые была выдвинута С. Spence в 1997 г. На основании тщательного анализа работ, посвященных влиянию менопаузы на чувствительность к инсулину, показатели липидного и

углеводного обмена, распределение жировой ткани и систему гемостаза, а также данных о влиянии ЗГТ на вышеизложенные параметры, большинством авторов предложено выделять ММС как комплекс факторов риска развития ИБС, в основе которого лежит дефицит эстрогенов.

Следует отметить, что единой концепции МС для лиц мужского и женского пола не существует, поскольку формирование МС у мужчин находится в прямой зависимости от выраженности абдоминального ожирения, а у женщин такая закономерность появляется только с наступлением менопаузы и гипострогенемии. ММС мы сознательно выделяем, потому что 50% пациентов с АГ составляют женщины в период менопаузы, частота выявления СД 2-го типа у женщин 40-50 лет — 3-5%, а в возрасте 60 лет достигает 10-20%, т.е. с возрастом прогрессирует нарушение углеводного обмена. Различия степени риска возникновения фатальных ССЗ нашло свое отражение в системе SCORE (Sistematic Coronary Risk Evaluation), презентованной еще в 2003 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов, из которой видно, что у мужчин ССЗ начинают прогрессировать с достижением 40-летнего возраста, тогда как у женщин такая угроза возникает лишь в возрасте 50-55 лет и с наступлением менопаузы. В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe, 2000) показано, что повышение уровня АД (>160/95 мм рт. ст.) и нарушение чувствительности к инсулину увеличивают риск развития ССЗ у женщин в постменопаузе даже при незначительных изменениях уровня АД и чувствительности к инсулину. Наиболее уязвимым периодом переходного возраста есть пременопауза, т.е. начальный период снижения функции яичников (в основном в возрасте после 45 лет и до наступления менопаузы), которая сопровождается стремительным снижением уровня эстрогенов. Реализация дефицита эстрогенов в период менопаузы включает влияние на метаболизм липопротеинов, прямое влияние на биохимические процессы в стенке сосудов через специфические рецепторы к эстрогенам, а также опосредствованное влияние через метаболизм глюкозы, инсулина, гомоцистеина, систему гемостаза и т.п.

Как было установлено, именно висцеральное или абдоминальное ожирение рассматривается сегодня как основа метаболических нарушений, ассоциированных с наступлением менопаузы. Дефицит эстрогенов приводит к изменению типа распределения жировой ткани с периферического (глютеофemorального), характерного для женщин в пременопаузе, на центральный (абдоминально-висцеральный), более характерный для мужчин. Накопление абдоминальной жировой ткани, в свою очередь, приводит к инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией в начале процесса, повышению синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, повышению уровня триглицеридов и снижению уровня холестерина ЛПВП, а также к повышению уровня АД. Таким образом формируется клиническая картина ММС.

В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты нескольких исследований. Так, было показано, что в группе женщин с АГ и с ожирением количество висцеральной



жировой ткани, оцененное с помощью ультразвукового исследования, тесно коррелирует с индексом инсулинорезистентности (НОМА) и со среднесуточным систолическим АД. У клинически здоровых женщин в постменопаузе, по данным компьютерной томографии, наблюдается четкая взаимосвязь объема висцеральной жировой ткани с чувствительностью тканей к инсулину, уровнем триглицеридов, холестерина ЛПВП и глюкозы в крови натощак. Гиперинсулинемия у здоровых женщин в постменопаузе четко коррелирует с антропометрическими показателями центрального, а не общего ожирения. Таким образом, перераспределение жировой ткани, ассоциированное с наступлением менопаузы, значительно увеличивает риск возникновения МС.

Альтернативная гипотеза, которая объясняет формирование ММС, — снижение чувствительности тканей к инсулину, вызванное дефицитом эстрогенов с наступлением менопаузы. Исследования с применением эуликемического клемп-теста (определение инсулинорезистентности) у больных АГ продемонстрировали, что в постменопаузе женщины более инсулинорезистентны, чем в пременопаузе, по сравнению с мужчинами соответствующего возраста и с той же степенью ожирения. Инсулинорезистентность у женщин в постменопаузе тесно связана с нарушениями липидного обмена — увеличением уровня триглицеридов, снижением холестерина ЛПВП натощак и с показателями постпрандиальной липемии (триглицеридами и ремнантными липопротеинами). Показано также, что при наличии АГ у женщин в постменопаузе уровни глюкозы и инсулина выше, чем у нормотензивных женщин; при этом наблюдается четкая корреляция показателей гиперинсулинемии и среднесуточного систолического АД. Следовательно, инсулинорезистентность, ассоциированная с наступлением менопаузы, может иметь значение для развития клинических проявлений МС — дислипидемии, АГ и гипергликемии натощак. В то же время есть данные о сопоставимой чувствительности к инсулину между женщинами в пре- и постменопаузе, при этом количество висцеральной жировой ткани выше у лиц в постменопаузе ($p < 0,001$).

По эпидемиологическим данным, распространенность АГ у женщин в постменопаузе выше, чем в пременопаузе. В большей мере повышается уровень систолического АД как дневного, так и среднесуточного. Кроме того, есть сведения о недостаточном снижении уровня систолического и диастолического АД в ночное время (по данным суточного мониторирования) у женщин с АГ в постменопаузе. Несмотря на существование отличий, установлен ряд закономерностей, характеризующих АГ у женщин на протяжении всей перименопаузы (состоящей из пре- и постменопаузы):

- повышение активности симпатoadреналовой системы, типичное для этого периода, приводит к формированию гиперкинетического типа кровообращения;
- дискретный выброс катехоламинов определяет высокую вариабельность АД в течение суток;
- в целом происходит потенцирование клиники нейровегетативных проявлений климактерического синдрома и АГ, поэтому для эффективного лечения пациенток в ряде случаев необходимо применение сочетанной гипотензивной терапии и ЗГТ.

Влияние менопаузы на уровень АД может быть опосредовано разными механизмами. Эстрогены влияют на функцию ренин-ангиотензиновой системы, вызывая как повышение АД (путем увеличения уровня ангиотензиногена), так и снижение — за счет снижения уровня ренина. В эксперименте на животных показано, что при овариэктомии наблюдается повышенная экспрессия рецепторов к ангиотензину типа АТ1. Важным механизмом влияния дефицита эстрогенов на АД является повышение активности симпатической нервной системы. Установлено, что уровень норадреналина в плазме после стимуляции выше у женщин с АГ в постменопаузальном периоде, нежели в пременопаузе. Трансдермальная терапия эстрогенами женщин в постменопаузе приводит к снижению симпатической активации. Кроме того, эстрогены могут прямо влиять на артериальную стенку резистивных сосудов, снижая АД. Повышение АД при ММС может быть связано также с накоплением висцеральной жировой ткани, гиперинсулинемией, а также изменениями трансмембранного транспорта катионов и структурного состояния клеточных мембран.

Наступление менопаузы ассоциируется с атерогенными сдвигами в липидном профиле сыворотки крови: увеличением общего холестерина (ОХ), триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижением уровня холестерина ЛПВП. Уровень холестерина ЛПНП у женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин соответствующего возраста. Являются ли эти изменения прямым следствием дефицита эстрогенов, окончательно не исследовано. Возможно, они вторичны относительно перераспределения жировой ткани и снижения чувствительности тканей к инсулину, который наблюдается в постменопаузе. Терапия эстрогенами приводит к увеличению уровня холестерина ЛПВП и снижению уровня холестерина ЛПНП; в то же время в исследовании WHI (Women's Health Initiative) продемонстрировано отрицательное влияние ЗГТ на заболевания сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе. Однако следует отметить явные недостатки исследования WHI, особенно такие как поздние сроки назначения ЗГТ (средний возраст пациенток составил 62 года) и неудачный выбор прогестероновой составляющей ЗГТ (медроксипрогестерона ацетат — один из наиболее атерогенных гестагенов), что обусловило инициацию проводимых в настоящее время новых многоцентровых исследований, дизайн которых составлен более корректно.

Гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе и СД 2-го типа как проявление синдрома инсулинорезистентности часто наблюдаются у женщин в постменопаузе. Вероятность заболевания СД 2-го типа у женщин старше 45 лет в 2 раза выше, нежели у мужчин того же возраста. Риск заболеваемости ИБС у женщин с СД выше, чем у мужчин; относительный риск смерти от ИБС при наличии СД увеличивается в 1,9 раза у мужчин и в 3,3 раза у женщин.

Вместе с тем нарушения углеводного обмена приводят к потере защитных свойств эстрогенов уже в пременопаузальном периоде. Гипергликемия и формирование конечных продуктов гликозилирования снижают опосредованную эстрадиолом продукцию оксида азота и увеличивают оксидативный стресс. Следствием этих процессов есть



ускорение атерогенеза. Следует отметить, что соединение нарушений углеводного обмена с другими компонентами МС у женщин, равно как и СД 2-го типа, в большей степени влияет на прогноз, нежели у мужчин. По данным исследования FOS (Framingham Offspring Study), которое включало 2406 мужчин и 2569 женщин в возрасте от 18 до 74 лет, объединение трех метаболических факторов риска и более (включающих гипергликемию, снижение холестерина ЛПВП, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, ожирение и повышение уровня систолического АД) ассоциируется с увеличением риска ИБС в 2,39 раза у мужчин (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,56-3,36) и в 5,9 раза у женщин (95% ДИ: 2,54-13,73). При этом сумма факторов риска была прямо связана с возрастом только в группе женщин.

В последние годы МС рассматривается как состояние, характеризующееся иммунным воспалением низких градаций. Данные нескольких исследований свидетельствуют, что повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ) более 3 мг/л является независимым предиктором ССЗ в популяции и следствием увеличения секреции провоспалительного цитокина, интерлейкина-6. Продemonстрирована четкая взаимосвязь С-РБ с показателями ожирения, чувствительностью к инсулину и уровнем инсулина натощак. Повышение уровней С-РБ и интерлейкина-6 наблюдается также у больных с эссенциальной АГ и при повышении уровня пульсового АД. Установлено также, что гипергликемия индуцирует синтез интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли в жировой ткани. В то же время концентрация в плазме крови адипонектина, противовоспалительного белка, который продуцируется жировой тканью, снижена при ожирении и при инсулинорезистентности. Таким образом, имеются доказательства взаимосвязи иммунного воспаления и МС. Наступление менопаузы ассоциируется с увеличением уровней провоспалительных цитокинов. Имеются сообщения, в которых С-РБ четко является предиктором возникновения МС у женщин, но не у мужчин. В исследовании WHS (Women's Health Study) было показано, что уровень С-РБ у лиц женского пола имеет даже большее прогностическое значение, чем уровень холестерина ЛПНП. У женщин в постменопаузе равные уровни интерлейкина-6 и С-РБ продемонстрировали отрицательную корреляцию с уровнем адипонектина. Таким образом, иммунное воспаление может играть важную роль в патогенезе ММС, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В последнее время уделяется особое внимание лечению данной патологии. Установлено, что женщины по сравнению с мужчинами в 2 раза лучше осведомлены о наличии у них АГ и в 3 раза эффективнее лечатся, принимают антигипертензивные и прочие необходимые препараты и достигают целевых уровней АД.

Снижение риска возникновения ССЗ и смертности — основная цель терапии АГ на фоне ММС. Комплексные меры воздействия на основные составные МС, которое включает мероприятия по изменению образа жизни и медикаментозную терапию, должны проводиться у каждой пациентки. Первоочередным моментом является именно модификация образа жизни. Соединение диеты и регулярных физических нагрузок приведет к улучшению или нормализации практически всех

составных МС: снижению массы тела и АД, повышению чувствительности тканей к инсулину, нормализации показателей липидного и углеводного обмена и снижению маркеров иммунного воспаления. К сожалению, во многих случаях модификация образа жизни невыполнима или дает временный эффект.

Все мероприятия по изменению образа жизни можно обобщить следующим образом:

- отказ от курения;
- снижение массы тела;
- ограничение употребления алкогольных напитков;
- увеличение физических нагрузок;
- снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут.

Медикаментозная терапия показана практически в каждом случае у больных АГ на фоне ММС. В современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ больные с МС и женщины в постменопаузе отнесены к так называемым специальным группам, в которых при назначении антигипертензивных препаратов необходимо учитывать их метаболическую нейтральность и возможность возникновения побочных эффектов. Каждый раз, назначая антигипертензивную терапию, необходимо задавать себе вопрос: какую цену мы платим за достижение целевых уровней АД? Чтобы ответить на этот вопрос можно привести довольно демонстративные результаты исследования ALPINE (Antihypertensive treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy) относительно влияния антигипертензивной терапии на метаболический профиль больных с АГ, в котором при достижении одинакового антигипертензивного эффекта в обеих группах, в группе кандесартана и фелодипина до конца исследования лишь в 0,5% пациентов выявлены случаи возникновения СД, тогда как в группе атенолола и гидрохлортиазида таких больных было 4,1%.

Таким образом, к препаратам для лечения АГ у женщин в перименопаузе предъявляются следующие требования:

- удобный режим приема (1-2 раза в сутки);
- отсутствие усугубляющего воздействия на нейровегетативные проявления климактерического синдрома;
- отсутствие гипотензивных реакций;
- уменьшение активности симпатoadреналовой системы;
- отсутствие отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен;
- отсутствие отрицательного влияния на костную систему (нейтралитет в отношении остеопороза);
- при необходимости, возможность комбинации с препаратами для ЗГТ.

С учетом существующих рекомендаций и рассмотренных патогенетических механизмов ММС наиболее обоснованным является назначение лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторов ангиотензиновых рецепторов) и симпатическую нервную систему (агонистов имидазолиновых рецепторов). Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов рекомендуются для терапии АГ при МС; могут быть препаратами выбора. Применение современного блокатора ангиотензиновых рецепторов (например Теветена [эпросартана мезилата]) может быть обоснованным именно у пациенток с ММС, так как имеются экспериментальные данные о повышенной



экспрессии рецепторов к ангиотензину типа АТ1 у больных данной категории. Кроме того, препарат Теветен имеет высокий профиль безопасности — не вызывает развития гипотензии.

Серьезные нарушения углеводного и липидного обмена, изменение вегетативного фона значительно усложняют подбор антигипертензивной терапии у пациентов с МС. Гипотензивное средство не должно усугублять обменные нарушения. Симпатикотония является важным доводом для применения β -адреноблокаторов. Однако их негативное действие на метаболизм глюкозы лимитирует назначение этой группы лекарственных средств. Кардиологи рекомендуют назначение препаратов центрального действия для устранения вегетативного компонента МС. Вместе с тем высокая частота побочных эффектов при использовании агонистов β_2 -адренорецепторов (клонидина) ограничивает их применение. Относительно новой группой препаратов центрального действия являются агонисты имидазолиновых рецепторов, например препарат Физиотенз. Данный препарат воздействует на центральные и периферические имидазолиновые рецепторы, снижая уровень АД до нормальных величин.

По эффекту агонисты имидазолиновых рецепторов (Физиотенз) сопоставимы с современными ингибиторами АПФ, блокаторами β -адренорецепторов, блокаторами кальциевых каналов. В экспериментах показано, что Физиотенз нормализует уровни инсулина и липидов в плазме крови за счет усиления утилизации глюкозы инсулинзависимой мышечной тканью, снижение уровня липидов, уменьшение периферической инсулинорезистентности. На основании вышесказанного Физиотенз можно считать препаратом выбора при МС.

В последних европейских исследованиях получены данные, что Физиотенз уменьшает гипертрофию левого желудочка, устраняет прогрессирование почечной недостаточности.

В особо тяжелых случаях, когда не удастся снизить АД до нормального уровня и восстановить показатели углеводного обмена, назначают диуретики, корректоры углеводного обмена и гиполипидемические препараты.

Назначение агонистов имидазолиновых рецепторов (Физиотенза) приводит к снижению симпатической гиперактивации и повышает чувствительность периферических тканей к инсулину. Продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность Физиотенза, подтвержденная при суточном мониторинговании АД у женщин с АГ в перименопаузе и у больных с ММС. В отделе дислипидемий Национального научного центра Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско проведены исследования по использованию Физиотенза с целью выяснения влияния на АД и проявления инсулинорезистентности у больных с ММС. Через 3 мес от начала терапии получены положительные результаты в группе Физиотенза: снижение уровня глюкозы и инсулина, а также повышение чувствительности тканей к инсулину в соответствии с определением индекса НОМА.

Исходя из вышеизложенного, хотелось бы еще раз подчеркнуть, что существуют различия в формировании АГ, ИБС и МС у мужчин и у женщин.

Менопаузальный метаболический синдром: взгляд гинеколога

Т.Ф. Татарчук, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины



При обследовании женщин с ММС чаще всего выявляют нарушение толерантности к углеводам или СД 2-го типа, дислипидемию, ССЗ и абдоминальное ожирение. Именно поэтому при выборе лекарственных средств для проведения долгосрочной терапии ПМС крайне важно тщательно анализировать не только наличие и степень метаболических нарушений, но и различной сопутствующей патологии.

Основным проявлением ММС является увеличение массы тела после менопаузы с формированием абдоминально-висцерального ожирения. В ряде крупных эпидемиологических исследований убедительно продемонстрировано, что после наступления менопаузы у 80% женщин происходит увеличение массы тела. По данным WHS, в первые три года после наступления менопаузы масса тела увеличивается на 3-5 кг и, кроме того, отмечается перераспределение и накопление жировой ткани в брюшной висцеральной области. Избыточная масса тела и ожирение — одна из наиболее важных проблем современной медицины. Даже незначительное увеличение массы тела существенно повышает риск возникновения таких заболеваний и синдромов, как СД 2-го типа, сердечно-сосудистые нарушения, АГ, нарушения липидного обмена, злокачественные опухоли репродуктивной системы.

Основными особенностями обмена липидов в менопаузе являются:

- повышение уровня общих липидов, ЛПНП, триглицеридов;
- снижение уровня ЛПВП, особенно субфракций 2 и 3;
- накопление перекисномодифицированных ЛПНП и ЛПОНП;
- снижение элиминации хиломикронов, выделяемых после еды;
- снижение активности липопротеинлипазы в жировой ткани бедренно-ягодичной области при одновременном ее повышении в абдоминальных и висцеральных адипоцитах;
- изменение баланса энергии — снижение скорости обменных процессов на фоне повышения аппетита и увеличения (относительного или абсолютного) поступления энергии с пищей;
- повышение тонуса симпатической нервной системы;
- снижение уровня женских половых гормонов;
- относительная гиперандрогения;
- усиленная глюкокортикоидная стимуляция;
- снижение уровня гормона роста.

Абдоминальное ожирение является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности от ИБС не только у мужчин, но и у женщин (G.R. Dagenais et al., 2005). Очевидно, что именно висцеральное (андроидное) ожирение сочетается с инсулинорезистентностью, низким уровнем холестерина ЛПВП,



повышением триглицеридов и коагуляционными нарушениями, свойственными метаболическому синдрому (European Consensus: Sex Steroids and Cardiovascular Disease, 2003).

Висцеральная жировая ткань имеет высокую плотность β_1 -адренорецепторов, андрогенных и кортикостероидных рецепторов и относительно низкую концентрацию β_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Это определяет низкую чувствительность висцеральной жировой ткани к антилипидическим эффектам инсулина, особенно в постпрандиальный период, что приводит к поступлению большого количества свободных жирных кислот в портальную систему, где они используются в качестве субстрата для синтеза триглицеридов и стимулируют глюконеогенез (В.И. Подзолков и соавт., 2004). Свободные жирные кислоты активируют секрецию инсулина поджелудочной железой и тормозят утилизацию глюкозы мышцами, способствуя развитию гипергликемии (Я.В. Благодосклонная и соавт., 2001).

С возрастом у женщин происходят изменения углеводного обмена, выражающиеся в снижении секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и в нарушении периферической чувствительности к инсулину (инсулинорезистентность). Инсулинорезистентность приводит к развитию гиперинсулинемии, а высокий уровень инсулина в крови активирует симпатическую нервную систему. Повышение симпатического тонуса повышает периферическое сосудистое сопротивление и нарушает поступление глюкозы в скелетные мышцы. В постменопаузе частота СД 2-го типа составляет 10-20% в сравнении с 3-5% у женщин в возрасте 40-50 лет (О.Р. Григорян и соавт., 2001; G.M. Reaven, E.P. Reaven, 1985). Общая частота встречаемости нарушений углеводного обмена (СД и нарушение толерантности к глюкозе) в постменопаузе может достигать 30% и более (M.I. Harris, 1989). Важно подчеркнуть, что частым метаболическим нарушением у женщин в постменопаузе является значительное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови после еды, в то время как уровень глюкозы натощак повышается незначительно (D.L. Weigard et al., 1900).

Точная этиология ММС неизвестна. Существует несколько теорий, указывающих на роль следующих факторов в развитии ММС:

- дефицит эстрогенов и прогестерона;
- повышение тонуса симпатической нервной системы;
- гиперандрогения;
- инсулинорезистентность;
- дефицит инсулиноподобного фактора роста;
- роль провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α [ФНО α], С-РБ, интерлейкина-6 и 10).

Однако современные данные свидетельствуют о влиянии эстрогенов на углеводный механизм (уменьшают резистентность к инсулину и увеличивают чувствительность тканей к инсулину; повышают секрецию инсулина β -клетками и его последующую элиминацию; улучшают толерантность к глюкозе), а также на липидный спектр (см. табл.). Именно гипоестрогения принадлежит один из главных ключевых механизмов в патогенезе ММС. Протекторное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему проявляется их положительным влиянием на липидный профиль, т.е. ускорением катаболизма ЛПНП, увеличением продукции желчных кислот, замедлением распада ЛПВП, снижением уровня ОХ,

липопротеина А и аполипопротеина В. Вазодилатирующее и антиатерогенное действие женских половых гормонов также обусловлены тем, что они обладают свойствами антагонистов кальция. Их влияние на сосудистую стенку осуществляется и путем уменьшения АПФ в плазме крови.

К эффектам эстрогенов относят воздействие на уровень гомоцистеина, увеличение секреции инсулина и повышение чувствительности к нему. 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.

По мнению ряда авторов, ММС представляет собой предстadium СД 2-го типа и отличается от последнего отсутствием стабильной гипергликемии, поскольку инсулинорезистентность в этой стадии еще может преодолевать за счет гиперинсулинемии. Снижение массы тела за счет расширения двигательной активности и адекватной диеты уменьшает риск развития СД 2-го типа на 30-50% даже в этой стадии.

Все компоненты МС: инсулинорезистентность, дислипидопроteinемия, гиперреактивность симпатической нервной системы, — так или иначе взаимообусловлены, но каждый из них неизбежно связан с избыточным количеством абдоминального и висцерального жира. Именно на этом основании абдоминальное ожирение считается ключевым признаком МС.

Половые гормоны определяют характер распределения жировой ткани: эстрогены и прогестерон влияют на локализацию жира в ягодично-бедренной области (гинеоидный тип), андрогены отвечают за андроидный (абдоминальный) тип ожирения с абдоминальной локализацией жира. Кроме того, жировая ткань является местом экстрагонадного синтеза и метаболизма эстрогенов при участии ароматазы цитохрома P450. Повышение активности ароматазы с возрастом способствует медленной биологической трансформации в ответ на выключение гормонов яичников.

При ММС дефицит половых гормонов ведет к снижению уровня глобулина, связывающего половые стероиды, что способствует увеличению содержания свободных андрогенов в кровотоке, которые сами по себе могут снижать холестерин ЛПВП и вызывать инсулинорезистентность, гиперинсулинемию и андроидное распределение жира.

Таблица. Влияние эстрогенов на обмен липидов

	Продукция	Циркуляция	Выделение
ОХ	↓	↓	↑
ЛПВП	↑	↑↑	↓
ЛПВП 2	↑	↑	—
ЛПВП 3	↑	↑	—
Аполипопротеин А 1	↑	↑	—
ЛПНП	—	↓	↑
ЛПОНП	↑	—	↑
Триглицериды	↑	↑	—



При ожирении и инсулинорезистентности часто выявляется активация факторов провоспалительной реакции (ФНО α , ИЛ-6, ИАП-1 и др.), что приводит к эндотелиальной дисфункции, оксидативному стрессу, воспалительному каскаду цитокинов, способствуя возникновению атеросклеротических изменений и развитию инсулинорезистентности.

Инсулин стимулирует аккумуляцию липидов, пролиферацию гладкомышечных волокон стенки артерий, повышает антифибринолитическую активность посредством стимуляции продукции ИАП-1. Нельзя не согласиться с точкой зрения о том, что инсулинорезистентность в постменопаузе нередко может быть центром «запутанной паутины» факторов риска ССЗ. Поскольку в постменопаузе увеличивается частота развития СД 2-го типа, инсулинорезистентность может вызывать атерогенные изменения в эндотелии сосудов, что приводит к гипертензии и изменению эластичности сосудов.

Кроме того, гиперинсулинемия, сопровождающая ММС, способствует развитию АГ, вызывая повышение концентрации натрия и кальция в гладкомышечных клетках артериол, повышая их чувствительность к прессорным субстанциям (катехоламинам и ангиотензину) и приводя к пролиферации гладкомышечных клеток артериол. Инсулин усиливает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, задерживая внутриклеточную жидкость (N.M. Kaplan, 1989). Инсулинорезистентность способствует развитию дисфункции эндотелия, так как свободные жирные кислоты угнетают активность NO-синтазы (С.А. Бутрова, 2001).

Повышение уровня АД на фоне ожирения нередко сопровождается возрастанием активности симпатической нервной системы (M. Esler et al., 2001). Гиперсимпатикотония, по мнению J. Reckelhoff и A. Fortepiani (2004), воздействует на почечный механизм регуляции АД и способствует активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Известно, что у тучных людей

отмечается высокая концентрация норадреналина в почках (M. Esler et al., 2001). Кроме того, у больных с ожирением нередко наблюдается синдром обструктивного апноэ во сне, что способствует усугублению АГ у пациентов с избыточной массой тела и с ожирением (N.M. Kaplan, 2004).

Важной особенностью АГ у женщин после менопаузы является большая частота повышенной чувствительности к хлориду натрия (Н.П. Маслова, Е.И. Баранова, 2000). Ожирение тоже способствует развитию АГ (А.В. Погожева, 2004). Повышение АД в постменопаузе в какой-то степени обусловлено снижением уровня эстрогенов и прогестерона, а также относительным избытком андрогенов и альдостерона (Е.И. Баранова, 1998).

Ведущая роль гипоестрогемии в патогенезе развития АГ в постменопаузе обусловлена прежде всего эндотелийзависимым и эндотелийнезависимым механизмами вазодилатационного действия эстрогенов (см. рисунок). При этом эстрогены улучшают рост эндотелия, подавляют апоптоз и пролиферацию гладкомышечных клеток в ответ на повреждение сосуда, проявляясь как естественные антиоксиданты.

Повышенный уровень андрогенов, избыточный абдоминальный жир, АГ и повышенный уровень катехоламинов, связанный с инсулинорезистентностью, являются факторами риска ССЗ в менопаузе. На фоне дефицита эстрогенов в менопаузе, наряду с изложенными выше метаболическими изменениями, происходят множественные изменения в функции эндотелия, сердца, в гемодинамике, в гладкомышечных клетках артерий, в автономной нервной системе и пр. Патогенетические механизмы сложных взаимоотношений сердечно-сосудистой системы и половых гормонов интенсивно исследуются, однако еще не до конца изучены.

Таким образом, патогенез метаболического сердечно-сосудистого синдрома у женщин в постменопаузе сложен, а сочетание его составляющих резко повышает риск

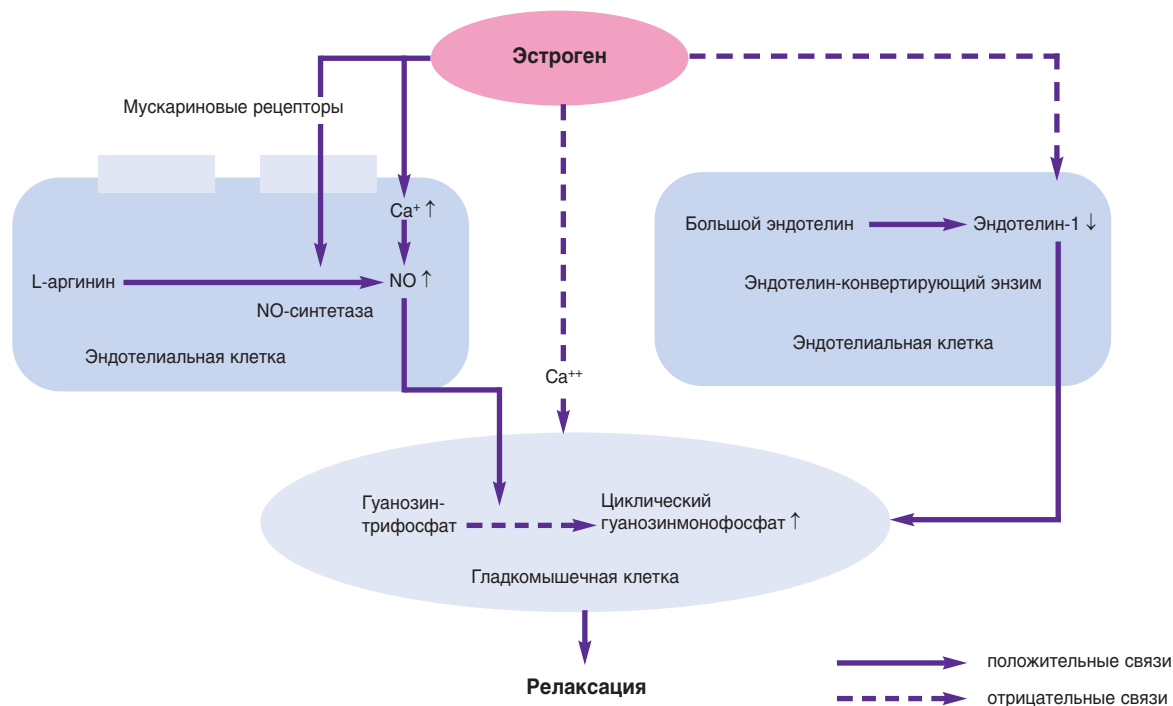


Рисунок. Эндотелийзависимый и эндотелийнезависимый механизмы вазодилатационного действия эстрогенов



развития сердечно-сосудистых осложнений. Следовательно, пациенты с МС нуждаются в адекватном лечении.

Врачебная тактика при МС должна быть направлена на устранение или уменьшение инсулинорезистентности и на коррекцию отдельных компонентов этого синдрома, которые являются модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (В.А. Алмазов и соавт., 1999).

Из критериев диагностики ММС наиболее показательны данные анамнеза: значительная прибавка массы тела (5-10 кг) за короткий период времени (6-12 мес) с наступлением менопаузы.

В апреле 2005 г. Международная диабетическая федерация представила новые диагностические критерии МС. Согласно современному определению МС, центральное ожирение характеризуется объемом талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин в сочетании как минимум с двумя из следующих нарушений:

- повышенные уровни триглицеридов: $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл);
- пониженные уровни холестерина ЛПВП: $<1,04$ ммоль/л (40 мг/дл) — у мужчин; $<1,29$ ммоль/л (50 мг/дл) — у женщин;
- АД $>130/85$ мм рт. ст.;
- гипергликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл);
- установленный ранее СД или нарушение толерантности к глюкозе.

Учитывая, что именно избыточный вес является пусковым механизмом ММС, для его эффективного лечения необходимо формирование и поддержание внутренней мотивации пациентки к снижению массы тела; постоянный контакт с ней, постановка и согласование промежуточных целей лечения и контроль за их достижением.

Женщина должна усвоить следующее: избыточный вес и ожирение требуют пожизненного и многопланового внимания; масса тела регулируется сложными биологическими механизмами и влиянием внешней среды.

Даже умеренное снижение массы тела приводит к улучшению общего состояния. При этом важно постепенное и стойкое снижение веса и осуществление мероприятий, способствующих поддержанию достигнутого результата. Итак, немедикаментозное лечение включает обучение больных, рациональное гипо- и эукалорийное питание, повышение физической активности, изменение образа жизни.

С учетом данных о механизмах влияния половых гормонов на жировую ткань можно полагать, что перераспределение жировой ткани в большей степени обусловлено влиянием дефицита половых гормонов, чем возрастных процессов. Таким образом, дефицит половых гормонов в постменопаузе может способствовать развитию ММС, который клинически проявляется прибавкой массы тела с формированием абдоминального ожирения за короткий промежуток времени (6-10 мес).

Выбор метода лечения ММС зависит от сопутствующих заболеваний и степени ожирения. Патогенетически обоснованными и эффективными средствами при ММС являются: назначение ЗГТ, а также препаратов для лечения ожирения. При этом необходимо подчеркнуть, что именно ЗГТ является патогенетической терапией ММС, поскольку синдром развивается со снижением и возрастным «выключением» функции

яичников. Особое значение приобретает входящий в состав препаратов ЗГТ гестагенный компонент, который в идеале должен обладать антиминералокортикоидным действием.

На сегодняшний день единственным синтетическим гестагеном, имеющим выраженную антиминералокортикоидную активность, эффективность которого доказана, является дроспиренон.

В мире (в том числе и в Украине) первым препаратом для гормонотерапии постменопаузальных расстройств, в котором натуральный эстрадиол в низкой дозе сочетается с дроспиреноном (ДРСП), является Анжелик производства компании «Байер».

При исследовании женщин, страдающих гипертонзией, в периоде постменопаузы было показано, что комбинация ДРСП/эстрадиол обладает значительным антигипертензивным действием как монотерапия, так и усиливает действие антигипертензивных препаратов (White W.B. et al., 2006; Preston R.A. et al., 2002).

Использование препарата Анжелик, эффективность которого для лечения вегетативных расстройств и профилактики постменопаузального остеопороза уже доказана ранее, расширяет возможности для применения ЗГТ у женщин при наличии сосудистых и метаболических расстройств, а также для профилактики их возникновения (Archer D.F. et al., 2005; Oelkers W. et al., 1995).

Больным с ожирением, у которых сниженная насыщаемость, эмоциогенное пищевое поведение сопровождается тревожно-депрессивными расстройствами, паническими атаками, а также пациентам с невротической булимией показаны антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Таким образом, дефицит половых гормонов в постменопаузе может способствовать развитию ММС, который клинически проявляется прибавкой массы тела с формированием абдоминального ожирения за короткий промежуток времени (6-10 мес). Выбор метода лечения ММС зависит от сопутствующих заболеваний и степени ожирения. При ММС патогенетически обоснованным и эффективным является назначение ЗГТ, обусловленное именно тем, что яичники на протяжении 30-35 лет репродуктивного возраста в циклическом режиме выделяют женские половые гормоны (эстрогены и прогестерон) и в сравнительно постоянном режиме — мужские половые гормоны. Эти гормоны воздействуют на различные органы и ткани посредством связывания с их специфическими рецепторами. В постменопаузе, по мере снижения и выключения функции яичников, организм женщины вынужден перестроиться на иной гормональный режим. Осуществление этого сложнейшего биологического экзамена зависит от состояния многих органов и систем, которые привыкли адекватно реагировать на половые гормоны. Важную роль играют также приобретенные хронические заболевания, наследственные и социальные факторы, влияющие на перестройку центральной нервной системы. Болезненная биологическая перестройка может проявляться различными климактерическими расстройствами с учетом временных и клинических параметров с последующим формированием ММС, что требует соответствующей медицинской коррекции и врачебного сопровождения.

развития сердечно-сосудистых осложнений. Следовательно, пациенты с МС нуждаются в адекватном лечении.

Врачебная тактика при МС должна быть направлена на устранение или уменьшение инсулинорезистентности и на коррекцию отдельных компонентов этого синдрома, которые являются модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (В.А. Алмазов и соавт., 1999).

Из критериев диагностики ММС наиболее показательны данные анамнеза: значительная прибавка массы тела (5-10 кг) за короткий период времени (6-12 мес) с наступлением менопаузы.

В апреле 2005 г. Международная диабетическая федерация представила новые диагностические критерии МС. Согласно современному определению МС, центральное ожирение характеризуется объемом талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин в сочетании как минимум с двумя из следующих нарушений:

- повышенные уровни триглицеридов: $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл);
- пониженные уровни холестерина ЛПВП: $<1,04$ ммоль/л (40 мг/дл) — у мужчин; $<1,29$ ммоль/л (50 мг/дл) — у женщин;
- АД $>130/85$ мм рт. ст.;
- гипергликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл);
- установленный ранее СД или нарушение толерантности к глюкозе.

Учитывая, что именно избыточный вес является пусковым механизмом ММС, для его эффективного лечения необходимо формирование и поддержание внутренней мотивации пациентки к снижению массы тела; постоянный контакт с ней, постановка и согласование промежуточных целей лечения и контроль за их достижением.

Женщина должна усвоить следующее: избыточный вес и ожирение требуют пожизненного и многопланового внимания; масса тела регулируется сложными биологическими механизмами и влиянием внешней среды.

Даже умеренное снижение массы тела приводит к улучшению общего состояния. При этом важно постепенное и стойкое снижение веса и осуществление мероприятий, способствующих поддержанию достигнутого результата. Итак, немедикаментозное лечение включает обучение больных, рациональное гипо- и эукалорийное питание, повышение физической активности, изменение образа жизни.

С учетом данных о механизмах влияния половых гормонов на жировую ткань можно полагать, что перераспределение жировой ткани в большей степени обусловлено влиянием дефицита половых гормонов, чем возрастных процессов. Таким образом, дефицит половых гормонов в постменопаузе может способствовать развитию ММС, который клинически проявляется прибавкой массы тела с формированием абдоминального ожирения за короткий промежуток времени (6-10 мес).

Выбор метода лечения ММС зависит от сопутствующих заболеваний и степени ожирения. Патогенетически обоснованными и эффективными средствами при ММС являются: назначение ЗГТ, а также препаратов для лечения ожирения. При этом необходимо подчеркнуть, что именно ЗГТ является патогенетической терапией ММС, поскольку синдром развивается со снижением и возрастным «выключением» функции

яичников. Особое значение приобретает входящий в состав препаратов ЗГТ гестагенный компонент, который в идеале должен обладать антимицералокортикоидным действием.

На сегодняшний день единственным синтетическим гестагеном, имеющим выраженную антимицералокортикоидную активность, эффективность которого доказана, является дроспиренон.

В мире (в том числе и в Украине) первым препаратом для гормонотерапии постменопаузальных расстройств, в котором натуральный эстрадиол в низкой дозе сочетается с дроспиреноном (ДРСП), является Анжелик производства компании «Байер».

При исследовании женщин, страдающих гипертонией, в периоде постменопаузы было показано, что комбинация ДРСП/эстрадиол обладает значительным антигипертензивным действием как монотерапия, так и усиливает действие антигипертензивных препаратов (White W.B. et al., 2006; Preston R.A. et al., 2002).

Использование препарата Анжелик, эффективность которого для лечения вегетативных расстройств и профилактики постменопаузального остеопороза уже доказана ранее, расширяет возможности для применения ЗГТ у женщин при наличии сосудистых и метаболических расстройств, а также для профилактики их возникновения (Archer D.F. et al., 2005; Oelkers W. et al., 1995).

Больным с ожирением, у которых сниженная насыщаемость, эмоциогенное пищевое поведение сопровождается тревожно-депрессивными расстройствами, паническими атаками, а также пациентам с невротической булимией показаны антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Таким образом, дефицит половых гормонов в постменопаузе может способствовать развитию ММС, который клинически проявляется прибавкой массы тела с формированием абдоминального ожирения за короткий промежуток времени (6-10 мес). Выбор метода лечения ММС зависит от сопутствующих заболеваний и степени ожирения. При ММС патогенетически обоснованным и эффективным является назначение ЗГТ, обусловленное именно тем, что яичники на протяжении 30-35 лет репродуктивного возраста в циклическом режиме выделяют женские половые гормоны (эстрогены и прогестерон) и в сравнительно постоянном режиме — мужские половые гормоны. Эти гормоны воздействуют на различные органы и ткани посредством связывания с их специфическими рецепторами. В постменопаузе, по мере снижения и выключения функции яичников, организм женщины вынужден перестроиться на иной гормональный режим. Осуществление этого сложнейшего биологического экзамена зависит от состояния многих органов и систем, которые привыкли адекватно реагировать на половые гормоны. Важную роль играют также приобретенные хронические заболевания, наследственные и социальные факторы, влияющие на перестройку центральной нервной системы. Болезненная биологическая перестройка может проявляться различными климактерическими расстройствами с учетом временных и клинических параметров с последующим формированием ММС, что требует соответствующей медицинской коррекции и врачебного сопровождения.

влиянию жару, перенесенной шийки, дебитта, вари-

козне розширення вен, тромбоз вен, поверхневі тромбоз, вазодилатація, шлунково-кишкові розлади, підвищення апетиту, відхилення від норми в результатах аналізу функцій печінки, генералізований чи місцевий набряк, збільшення маси тіла, гіперліпідемія, м'язові судороги, артралгія, безсоння, запаморочення, зниження лібідо, зниження здатності до концентрації, парестезія, підвищена пітливість, стурбованість, сухість у роті, вертиго, задишка, алопеція, захворювання шкіри або волосся, гірсутизм, карцинома молочних залоз, нагрудання молочних залоз, порушення смаку, вульвовагініт, захворювання ендометрію і шийки матки, кровотечі, дисменорея, кіста яєчника, інфекційні захворювання сечових шляхів або нетримання сечі.



Оценка тромботического риска при заместительной гормональной терапии

З.М. Дубоссарская, д.м.н., профессор, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Ю.А. Дубоссарская, д.м.н., курс акушерства и гинекологии Днепропетровского медицинского института народной медицины

Эстрогенные гормоны и их синтетические аналоги как лекарственные средства широко применяются у пациенток с различными заболеваниями, связанными с недостаточностью гормональной функции яичников (включая климактерический и посткастрационный синдромы), при бесплодии, а также для гормональной контрацепции. С целью увеличения средней продолжительности жизни женщин и улучшения ее качества среди потенциальных пациенток и врачей (причем не только гинекологов, но и кардиологов, эндокринологов) отмечается возрастающий интерес к проведению заместительной гормонотерапии (ЗГТ) эстрогенами (ЗГТЭ). Следует отметить, что ведется широкая научная дискуссия о позитивных и негативных сторонах ЗГТ постменопаузального (климактерического, метаболического) синдрома. Это касается прежде всего побочных действий, возникающих при длительном применении эстрогенов. Один из наиболее серьезных побочных эффектов эстрогенов при проведении ЗГТ связан с риском возникновения тромбоза (чаще венозного) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Несмотря на то что потенциальная «протромбогенность» преимущественно характерна для препаратов синтетических эстрогенов в составе гормональных контрацептивов, а не для натуральных (естественных) эстрогенов в составе противоклимактерических средств, ЗГТЭ должна рассматриваться с позиции потенциальных экзогенных лекарственных факторов тромбоэмболического риска.

При оценке тромботического риска ЗГТ в постменопаузе чрезвычайно важно определять характер влияния эстрогенов на тромбоцитарное звено гемостаза и фибринолитическую активность крови. Среди других факторов, способствующих формированию тромба, следует отметить нарушения структуры и функции сосудистой стенки (в том числе эндотелия), региональные изменения кровотока (замедление) и реологических свойств крови. Установлено, что в артериях образуется белый тромб, состоящий из тромбоцитов, нитей фибрина и небольшого количества эритроцитов. Красный тромб может образовываться вокруг белого или *de novo* в венах и состоит из сети фибрина с заключенными в нее эритроцитами. Красный тромб имеет удлинённый вид, и его «хвост» может легко отсоединиться и стать эмболом. Протромботическое действие эстрогенов нейтрализует положительные эффекты эстрогенотерапии и наблюдается, главным образом, вследствие влияния предрасполагающих факторов. Факторами, достоверно повышающими тромботический риск при проведении ЗГТЭ, являются варикозная болезнь, хроническая венозная недостаточность, тромбофлебиты.

Предлагаем рассмотреть основные изменения показателей гемостаза в постменопаузе. В условиях эстрогенного дефицита изменения в системе гемостаза характеризуются

прокоагуляционной и антифибринолитической направленностью. Более явное течение атеросклеротического процесса в постменопаузе, а также существенные гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия способствуют развитию атеросклеротических бляшек в артериях; разрыв последних с формированием пристеночного или окклюзионного тромба приводит к развитию острой ишемии (инфаркта) и ТЭЛА.

Типичные для менопаузы инсулинорезистентность и нарушение обмена углеводов вызывают дисфункцию эндотелия с нарушением выработки им биологически активных веществ, противодействующих тромбообразованию, потенцируют атеросклероз, существенно подавляют фибринолитическую активность крови.

В постменопаузе потеря естественного протекторного воздействия эндогенных эстрогенов на сосудистый тонус, гемодинамику и метаболические процессы приводит к развитию следующих процессов:

- проатерогенной дислипидемии, снижению активности эндогенных антиоксидантов;
- увеличению образования и росту протромбогенной биологической активности эндотелина-1 и тромбксана A_2 , дисфункции эндотелия;
- повышению сосудистого тонуса и усилению вазоспастических реакций, нарушению эластичности сосудов;
- замедлению кровотока, нарушению центрального, периферического кровообращения и микроциркуляции;
- увеличению вязкости крови, повышению адгезии и агрегации тромбоцитов, тромбообразованию и тромбоэмболии, ишемии (стенокардии, инфаркта миокарда [ИМ], мозгового инсульта).

Активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в пери- и постменопаузе с повышением адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов и активности фактора VIII создает условия для образования микротромбов в артериоларно-капиллярной сети, облегчает участие тромбоцитов в атероматозе.

Установлено, что «протромбогенность» в период постменопаузы (особенно у женщин с сопутствующей ишемической болезнью сердца [ИБС]) обусловлена прогрессирующим увеличением уровня фибриногена, VII фактора свертывания, повышением активности тканевого активатора плазминогена, ингибитора-1 активатора плазминогена и α_2 -плазминогена. Рост уровня фибриногена вызывает увеличение вязкости крови, а в условиях обширного атеросклероза и гиперлипидемии способствует повышению агрегации тромбоцитов и соединению фибрина с атеросклеротической бляшкой (являющейся тромбогенной поверхностью), что приводит к образованию тромба. Увеличение содержания фибриногена и



фактора VII обуславливает повышение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, зачастую приводящих к смерти больных. Выявляемое в постменопаузе повышение уровня антитромбина III и протеина С может быть объяснено с позиции сопутствующего повышения активности системы фибринолиза в связи с выраженной активацией системы гемостаза.

ЗГТЭ, в основе которой прежде всего лежит принцип возмещения недостатка эстрогенов в условиях снижения или прекращения их выработки в организме женщины, стала наиболее эффективным современным подходом для коррекции клинических проявлений климактерия, а также весьма перспективным направлением в обеспечении оптимизации лечения и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и снижения общей смертности женщин в постменопаузе. При проведении ЗГТЭ у пациенток в постменопаузе, помимо протекторного сердечно-сосудистого эффекта, отмечается также и определенная антитромботическая активность.

С целью проведения ЗГТ в пери- и постменопаузе используют только натуральные (естественные) эстрогены, а у лиц с интактной маткой к ним добавляют прогестагены для индуцирования регулярной отслойки пролиферирующего под действием эстрогенов эндометрия. «Уравновешивающие» прогестагены назначают либо в непрерывном режиме с эстрогенами, либо в циклическом. В этом случае прогестагены добавляют в течение последних 12-14 дней каждого месяца или (по другим рекомендациям) в конце 2-6-го месяца ЗГТ. Циклический режим в отличие от непрерывного характеризуется менструальноподобными кровянистыми выделениями из половых путей после фазы использования прогестагенов.

Таблица. Компоненты для проведения моноэстрогенной и эстроген-гестагенной ЗГТ в постменопаузе

Эстрогены	Прогестерон и его производные	Производные 19-нортестостерона
17β-эстрадиол, эстрадиола валерат, конъюгированные эстрогены	Прогестерон микронизированный, дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат, медрогестон, мегестрола ацетат	Левоноргестрел, норгестрел, норэтистерона ацетат, дезогестрел

«Коагулопатические» свойства и «протромбогенность» заместительных эстрогенов нивелируются при использовании трансдермальных форм доставки (накожные пластыри, мази, гели) либо в случае применения щадящего режима дозирования, а именно уменьшенных доз эстрогенов. Трансдермальный путь введения, позволяющий существенно снизить негативное влияние ЗГТЭ на печень и избежать активного метаболизма в ней, считается наиболее оптимальным в постменопаузе у лиц с риском тромбоза, так как при этом (по сравнению с пероральным способом введения) уменьшается продукция факторов свертывания крови, а также снижаются уровни триглицеридов и липопротеинов очень высокой плотности.

Прогестагенный компонент ЗГТ, уравновешивающий действие эстрогенов на эндометрий, модулирует или может даже существенно нивелировать протекторный противоишемический, сосудистый (вазодилаторный), противотеросклеротический, гемодинамический и реологический эффект, развивающийся вследствие проведения ЗГТЭ. Установлено, что прогестерон и его производные препятствуют эндотелийзависимой вазодилатации, развивающейся под действием эстрогенов и, не влияя

существенно на тромбоцитарную агрегацию, при длительном применении снижают уровень антитромбина (АТ) III и фактора VIII, а норстероиды способствуют ухудшению липидного спектра крови и усиливают активацию процесса свертывания крови. Прогестагены (главным образом норстероиды), повышая тонус артерий преимущественно в месте нарушения целостности стенки сосуда и повреждения эндотелия, а также изменяя липидный спектр крови и ее реологические свойства, могут инициировать гиперагрегацию тромбоцитов и гиперкоагуляцию, приводя к артериальному тромбозу. Добавление прогестагенного компонента к ЗГТ может вызывать существенные изменения в системе гемостаза: увеличивать количество продуктов деградации фибрина и фибриногена, истощать содержание АТ III и даже формировать синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови к третьему месяцу гормонотерапии. Однако, по другим данным, наблюдающееся снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфорной (АДФ) кислотой, потенцируется при использовании эстрогенов в комбинации с прогестинами.

Анализ ЗГТ препаратами натуральных эстрогенов и показателей системы гемостаза свидетельствует, что краткосрочная (12-недельная) терапия конъюгированными эстрогенами (при дозировке 1,25 мг/сут) в постменопаузе у женщин с ИБС вызвала оптимизацию показателей агрегации тромбоцитов и даже способствовала некоторому повышению фибринолитических свойств крови. Отмечено снижение степени и скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в ответ на введение конъюгированных эстрогенов. При этом наблюдавшееся угнетение агрегационной активности тромбоцитов связывали в том числе с улучшением показателей липидного обмена в ходе проведения ЗГТ эстрогенами. Высказывается предположение о допустимости кратковременного проведения лечения с использованием высоких доз «неуравновешенных» конъюгированных эстрогенов в постменопаузе у женщин с ИБС при существенной необходимости быстрого достижения антиангинального эффекта, активации фибринолиза, оптимизации воздействия на агрегацию тромбоцитов. Использование высоких доз конъюгированных эстрогенов не приводит к явным прокоагуляционным сдвигам, хотя снижение уровня АТ III может быть косвенным признаком ослабления антикоагулянтного потенциала и связанного с ним риска венозного тромбоза. При этом вероятность развития венозных тромбозов в ходе проведения ЗГТ конъюгированными эстрогенами у пациенток с ИБС может быть существенно снижена сопутствующей аспиринотерапией.

Длительное применение конъюгированных эстрогенов в стандартной дозировке для коррекции климактерических расстройств после гистерэктомии у пациенток в перименопаузе не сопряжено с повышенным риском тромботических осложнений, так как не сопровождается достоверным клинически значимым изменением гемостатических показателей. Вместе с тем отметим, что все больные получали непрерывную сопутствующую антиагрегантную аспиринотерапию. Акцентируется внимание на обязательности и скрупулезности предварительного обследования женщин перед началом ЗГТ, объективизации всех факторов индивидуального тромботического риска, особенно при указании (даже анамнестическом) на варикозное расширение вен, венозную недостаточность и флебэктомиию.

У лиц с хирургической менопаузой проведение комбинированной ЗГТ (17β-эстрадиол + норэтистерон) как в постоянном, так и в циклическом режиме по сравнению



с ЗГТЭ (17 β -эстрадиол) оказала более благоприятное воздействие на концентрацию фибриногена и фибринолитическую активность крови.

При анализе коагуляционных показателей в ходе ЗГТ (17 β -эстрадиол или конъюгированные эстрогены + медроксипрогестерона ацетат внутрь во всех случаях) установлено отсутствие их существенных изменений при кратковременной (2-4 мес) терапии, хотя при длительной (12 мес) наблюдался рост прокоагуляционной активности.

Добавление прогестагенов к 17 β -эстрадиолу не повышает уровня тромботического риска при приеме последнего (не обнаружено значимых изменений количества тромбоцитов и их агрегационной активности) в ходе длительной ЗГТ у женщин в постменопаузе. Тем не менее выявляемые даже незначительные изменения параметров гемостаза могут свидетельствовать о потенциальном индивидуальном тромбоэмболическом риске.

Назначение ЗГТ (эстрадиола валерата + левоноргестрела) в перименопаузе и постменопаузе приводит к оптимизации состояния системы гемостаза и фибринолиза: уменьшается адгезивная и агрегационная активность тромбоцитов, снижается количество фибриногена и протеина С. С целью уменьшения уровня тромботического риска дополнительное назначение антиоксидантов и аспирина считается оправданным при проведении ЗГТ.

При сопутствующем назначении «уравновешивающих» прогестинов необходимо вносить коррективы в трактовку эффективности ЗГТЭ в постменопаузе, осложненной ИБС. По данным многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования HERS (Heart Estrogen/Progestin Replacement Study), ЗГТ (конъюгированные эстрогены + медроксипрогестерона ацетат) у пациенток с ИБС сопровождалась существенным возрастанием (в 2,8 раза) венозных тромбоэмболий, причинами которых также считали протромботическую активность и отрицательное влияние прогестагенного компонента ЗГТ. Предполагают, что проведение ЗГТ у женщин в постменопаузе без ИБС, а также применение других прогестинов может быть более благоприятным, тем более что показания для ЗГТ в постменопаузе распространяются на все симптомы климактерического синдрома и метаболических расстройств, а отнюдь не ограничиваются только профилактикой ИБС.

В ходе проведения многоцентрового рандомизированного исследования PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial) женщинам в постменопаузе с ИБС назначали конъюгированные эстрогены, «уравновешиваемые» микронизированным прогестероном или медроксипрогестерона ацетатом, а также «неуравновешиваемые» эстрогены. Независимо от варианта ЗГТ установлено некоторое снижение уровня фибриногена и небольшое повышение концентрации фактора VII на фоне роста уровня триглицеридов и тенденции к снижению содержания антитромбина III и протеина С.

При ЗГТ (эстрадиола валерат + ципротерона ацетат), проводимой в течение 6 мес в постменопаузе у пациенток с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ИБС, не выявили повышения тромботического риска, в то время как при проведении монотерапии эстрадиола валератом у пациенток после гистерэктомии развился эпизод острого флембита. Следует подчеркнуть факт сопутствующего назначения аспирина, гипогликемических и антиангинальных средств на протяжении всего исследования.

Механизмами антитромботических эффектов при проведении ЗГТЭ у женщин в постменопаузе являются:

- уменьшение синтеза адгезивных молекул (Е-селектина, адгезивных молекул клеток сосудов-1 — VCAM-1 и межклеточных адгезивных молекул-1 — ICAM-1), цитокинов (тканевого фактора в моноцитах, фактора некроза опухолей, тромбосана А2, эндотелина-1);
- улучшение эндотелиальной функции и повышение выработки антитромботических биологически активных веществ — оксида азота и простациклина;
- вазодилатация, антиоксидантная активность;
- угнетение апоптоза эндотелиальных клеток, миграции, пролиферации гладкомышечных клеток, синтеза коллагена и эластина.

Кроме того, антитромботические эффекты ЗГТЭ могут в определенной степени быть объяснены и с позиции наблюдающихся в ходе проведения ЗГТ активации системы фибринолиза, снижения уровня фибриногена. Показано, что фибринолитическая активность ЗГТЭ проявляется даже в низких дозах.

Одной из составляющих протекторного действия ЗГТЭ в постменопаузе является их способность проявлять активность, подобную блокаторам кальциевых каналов, приводя к угнетению транспорта ионов кальция в клетку, биологической активности ионов кальция и кальцийзависимых (кальцийопосредованных) процессов. Так, обсуждается участие указанного механизма в реализации сосудорасширяющей (противоишемической, антиангиальной, гипотензивной), противоаритмической и антиоксидантной активности эстрогенов. Вероятно, антикальциевый механизм является компонентом антитромботического действия заместительных эстрогенов. Установлено, что на тромбоцитах *ex vivo* 17 β -эстрадиол, наряду с прогестероном (оба в микромолярных концентрациях), угнетал индуцируемое вазопрессорином повышение внутриклеточной концентрации кальция, что, по мнению авторов, может лежать в основе способности женских половых гормонов модулировать тромбоцитарную агрегацию и атеросклероз. Доказано, что увеличение высвобождения эндотелием оксида азота (фактора, противодействующего тромбозу) под влиянием эстрогенов имеет кальцийзависимый механизм.

По данным исследований, 17 β -эстрадиол в микромолярных концентрациях существенно не изменял параметров спонтанной агрегации тромбоцитов, хотя его влияние на АДФ-индуцированную агрегацию имело четкую дозовую и временную зависимость и было детерминировано полом. Антиагрегационная активность и улучшение реологических свойств крови, в частности снижение ее вязкости, вследствие приема 17 β -эстрадиола проявились, главным образом, у эстрогендефицитных (двусторонняя овариэктомия) самок (крыс, крольчих) и у женщин в постменопаузе.

ЗГТ, практически не влияя на базальную агрегационную активность тромбоцитов, может более существенно изменять стимулируемую гиперагрегацию тромбоцитов под воздействием АДФ, коллагена, тромбина и др.; наиболее типична тенденция к ее угнетению. Тем не менее выявляемое в ходе проведения ЗГТ уменьшение уровней АТ III, протеина С и протеина S на фоне сопутствующего повреждения артериальной стенки (артериосклероз) и склонности к региональному замедлению кровотока ведет к инициации венозного и/или артериального тромбоза и тромбоэмболии.

Компонентами ЗГТЭ, обеспечивающими развитие противоагрегационных эффектов, могут являться изменения в структуре мембран тромбоцитов и в обмене эйкозаноидов



(биологически активных веществ — производных арахидоновой кислоты, которые обуславливают инициацию и течение процесса коагуляции). В связи с этим интересен факт существенного уменьшения содержания полиненасыщенных жирных кислот и арахидоновой кислоты при одновременном повышении уровня насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот в составе мембраны тромбоцитов у женщин в постменопаузе после 6 мес приема ЗГТ (конъюгированные эстрогены + левоноргестрел).

Таким образом, позитивно оцениваемая эффективность ЗГТЭ в коррекции климактерических расстройств у женщин в пери- и постменопаузе, в том числе с сопутствующими ИБС, атеросклерозом, артериальной гипертензией, СД 2-го типа, не дает окончательного ответа на вопрос о существенности риска развития тромботических осложнений вследствие приема эстрогенов. Вероятно, проведение ЗГТЭ (более предпочтительны трансдермальные формы натурального 17β -эстрадиола) по сравнению с ЗГТ эстроген-гестагенными комплексами имеет определенные преимущества, особенно у пациенток, перенесших гистерэктомию. Циклический режим добавления прогестагенов оптимален при более длительных (не менее 2-3 мес) циклах эстрогенотерапии. Однако должна сохраняться настороженность в отношении возможности развития венозного тромбоза при проведении заместительной монотерапии эстрогенами, а при комбинации эстроген-гестагенной ЗГТ — венозного и/или артериального тромбоза. Хотя риск возникновения тромботических и тромбоэмболических осложнений вследствие ЗГТЭ при четком соблюдении требований к ее выбору минимален, ЗГТ следует проводить с динамической оценкой ее эффективности и безопасности, гибкой коррекцией проводимого лечения при тенденции к повышению коагуляционных и/или ослаблению фибринолитических свойств крови, вплоть до прекращения ЗГТЭ. Таким образом, прогнозируемый индивидуальный тромботический риск при проведении ЗГТЭ не должен превышать ожидаемых позитивных эффектов.

Важным фактором, снижающим уровень тромботического риска при проведении ЗГТЭ, является сопутствующее назначение антиагрегантов и прежде всего — аспирина. Аспирин в малых дозах (50-160 мг/сут) главным образом показан для вторичной профилактики тромбозов при наличии атеросклероза, стенокардии, перенесенного ИМ, проходящих нарушений мозгового кровообращения ишемического генеза, СД 2-го типа. С целью первичной профилактики тромботических осложнений в постменопаузе аспирин следует использовать при наличии основных факторов риска ИБС и атеросклероза (курение, ожирение, высокий уровень холестерина), особенно в случае эстроген-гестагенного варианта ЗГТ. Установлена стабильная противотромботическая эффективность при приеме низких доз аспирина (предпочтительно в форме растворимых в кишечнике оболочек) в течение суток при однократном приеме, с минимальным риском развития желудочно-кишечных кровотечений. Целесообразность дополнительного назначения других препаратов на фоне проведения ЗГТЭ для уменьшения тромботических осложнений уточняется.

Нами была исследована ЗГТ — нейтральные состояния (Цюрихская версия) — у больных генитальным эндометриозом, лейомиомой матки, у которых имелся риск тромбофилических состояний до назначения ЗГТ. Это связано с тем, что при данной гинекологической патологии, особенно при наличии синдрома потери плода, часто наблюдается антифосфолипидный синдром и/или генетически обусловленные дефекты системы гемостаза,

что может поставить под сомнение целесообразность назначения ЗГТ у данной группы гинекологических больных. Исходя из вышеизложенного, одной из задач нашего исследования явилось установление степени риска возникновения тромбофилических состояний у женщин с антифосфолипидным синдромом в пре- и перименопаузе с целью их профилактики.

Проведенные нами исследования у женщин с климактерическим синдромом и синдромом привычной потери плода в анамнезе позволили сделать следующие выводы:

1. Патогенетическая значимость антифосфолипидного синдрома у больных с синдромом привычной потери плода в анамнезе определялась высокой степенью риска тромбоэмболических осложнений при неадекватном назначении ЗГТ. Выявлена зависимость между уровнем суммарных антифосфолипидных антител и степенью выраженности климактерических нарушений. У больных с климактерическим синдромом тяжелой степени с позитивным волчаночным антикоагулянтном антифосфолипидные антитела класса иммуноглобулинов G выявлялись у 39,8% женщин, суммарные антитела к фосфолипидам класса иммуноглобулинов M — у 11,2%, антитела к β_2 -гликопротеину-1 обоих классов иммуноглобулинов M и G — у 31,8%. Это коррелировало с нарушениями системы гемостаза: хроническая форма синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови отмечена у 49,7%, гиперкоагуляция — у 31,6% больных. Это подтверждало необходимость применения (при возможности проведения ЗГТ) препаратов низкомолекулярных гепаринов, аспирина, эссенциальных фосфолипидов под контролем уровня гомоцистеина и С-реактивного протеина.

2. ЗГТ нами проводилась дифференцированно: у женщин с отрицательным волчаночным антикоагулянтном для профилактики постменопаузального остеопороза применяли Анжелик (эстрадиол + дроспиринон) или Эстрожель (17β -эстрадиол) с Утрожестаном (прогестероном); для профилактики тромбоэмболических осложнений при усилении коагуляционных свойств крови за счет повышения агрегационной способности тромбоцитов ($29,8 \pm 0,2$) использовали низкомолекулярные гепарины. У женщин с подтвержденным антифосфолипидным синдромом (положительный волчаночный антикоагулянт) и гипергомоцистеинемией в связи с противопоказанием к ЗГТ была необходимость проведения альтернативной терапии, которая дополнялась приемом витаминов группы B, фолатами, эссенциальными фосфолипидами, что способствовало уменьшению склонности к тромбообразованию у женщин с генитальным эндометриозом и лейомиомой матки (наблюдалось снижение активности антитромбина III в среднем на 84%, уровень продуктов деградации фибрина и фибриногена повысился и составил $9,67 \pm 3,23$ мкг/мл).

3. В связи с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений у женщин с антифосфолипидным синдромом, генитальным эндометриозом, синдромом привычной потери плода в анамнезе возникает необходимость определения в динамике уровней циркуляции волчаночного антикоагулянта, суммарных антител к фосфолипидам, антител к β_2 -гликопротеину-1, гомоцистеина для выявления пациенток, относящихся к группам риска развития тромбофилии, выяснения вопроса о целесообразности проведения профилактики тромбоэмболических осложнений и для принятия патогенетически оправданных решений по поводу обоснованности назначения ЗГТ.

Список литературы находится в редакции



Застосування Дуфастону при звичному невиношуванні вагітності

Л.Б. Маркін, д.м.н., професор; О.В. Шахова, к.м.н., доцент

Кафедра акушерства і гінекології

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Сьогодні невиношування вагітності (НВ) залишається однією з актуальних проблем перинатальної медицини. Частота цієї патології впродовж багатьох років коливається від 10 до 20-25% всіх бажаних вагітностей і не має тенденції до зниження. Показник звичного НВ складає 5-20%, а у популяції — 2% від числа вагітностей. Ризик невиношування залежить від попередніх викиднів: після першого самовільного викидня він становить близько 23%, після другого — 29%, після третього — вірогідність наступного самовільного викидня зростає до 33% [7, 4].

Згідно із сучасними уявленнями, фізіологічний перебіг вагітності асоціюється з формуванням толерантності до алоантигенів плода. Основною особливістю вагітності є те, що плід по відношенню до матері — генетично наполовину чужорідний організм. Алогенність плода полягає у тому, що всі клітини містять гаплідний набір HLA-антигенів як матері, а так і батька [10].

Ендогенний прогестерон — це один із основних гормонів, що інгібує опосередковану через Т-лімфоцити реакцію відторгнення плода. Доведено, що під впливом ендогенного прогестерону імунокомпетентні клітини синтезують ендогенний прогестерон-індукований блокуючий фактор (ПІБФ). ПІБФ, діючи на натуральні кілери (НК-клітини, CD16- клітини), чинить протекторний вплив на вагітність, скеровує реакцію материнського організму на плід у бік менш активних клітин — великих гранулярних лімфоцитів, які несуть маркери CD56+ CD16-. За наявності цих клітин імунна відповідь матері реалізується через Т-хелпери II типу (Th II), що продукують регуляторні цитокіни IL-3, IL-4, IL-10, IL-13 [8].

При низькому вмісті прогестерону чи ушкодженні рецепторів прогестерону відповідно знижується і кількість ПІБФ. За цих умов імунна відповідь матері на трофобласт зміщується у напрямку лімфокін-активованих кілерів (LAK, які несуть маркери CD56+ CD16+) та у бік більш активної відповіді через Т-хелпери I типу (Th I) в основному з продукцією прозапальних цитокінів (TNF α , IL-1, IL-6) [6].

У 64-89% випадків у жінок зі звичним НВ спостерігається недостатність ендогенного прогестерону, зменшена продукція ПІБФ та, як наслідок, переважає активність Т-хелперів I типу, що викликають активацію прозапальних цитокінів і відторгнення плода. Також досить часто мають місце ушкодження рецепторів прогестерону [3]. У такому разі лікування загрози

викидня слід скеровувати перш за все на забезпечення достатнього рівня ендогенного прогестерону.

Найбільш близький за своєю хімічною структурою до натурального прогестерону — препарат Дуфастон (Solvay Pharma), який є фактичною копією останнього з перевернутими відповідно в b- і a-позиції, атомом водню в C-9 і метиловою групою в C-10 («ретро» прогестерон). Препарат діє як вибірково активатор прогестеронових рецепторів в імунологічних відношеннях мати-плід, сприяє синтезу ПІБФ, продукції регуляторних цитокінів. Дуфастон добре всмоктується при пероральному прийомі, максимальна його концентрація у плазмі крові спостерігається через 0,5 год після застосування. Препарату властива метаболічна стабільність, він не має супутніх естрогенної, андрогенної, антиестрогенної, мінералокортикоїдної дій, тому його застосування є безпечним для вагітної та плода.

Метою даного дослідження було вивчення клінічної ефективності застосування Дуфастону для лікування загрози переривання вагітності у I триместрі у жінок зі звичним НВ.

Матеріали та методи дослідження

До групи спостереження ввійшли 50 жінок; з них віком від 20 до 25 років — 18%, від 26 до 30 років — 56% і старше 30 років — 26%, зі симптомами загрози НВ на строках вагітності 9-11 тиж, у яких в анамнезі були три і більше мимовільних викиднів.

Не перебували у шлюбі 6% жінок; низький соціальний рівень відмічений у 10% випадків. Дефіцит маси тіла мали 8% вагітних, надлишкову масу тіла — 14%, зріст 150 см і нижче — 6%. Анамнез 12% пацієнток був обтяжений штучним абортom, 16% — вагітністю, що не розвивалася, 8% — передчасними пологами. Короткий інтергенетичний період мав місце у 18% випадків. Непліддям страждали 8% учасниць дослідження, запальний процес внутрішніх статевих органів виявлено у 24%; дана вагітність ускладнилася гіпохромною анемією у 14% випадків.

Діагноз загрози НВ ставили на основі скарг (болю внизу живота та попереку), клінічних ознак (кров'янистих виділень) і даних ультразвукової діагностики (УЗД). За допомогою апарату УЗД Toshiba, модель SAL-38AS (Японія), визначали ступінь гіпертонусу міометрію та величину відношення довжини порожнини матки до її передньо-заднього розміру. Результати досліджень інтерпретували з урахуванням рекомендацій А.А. Глушко,



В.В. Полякова (1996) [1] та І.С. Сидорової (1998) [9]. Концентрацію прогестерону у сироватці крові визначали за допомогою імунорадіометричного методу наборами Immunotech-IRMA kit (Чехія).

Лікування загрози НВ проводили з використанням Дуфастону. Терапію вважали успішною, якщо здійснення лікувальних заходів забезпечувало пролонгування вагітності понад чотири тижні.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 5.0.

Результати досліджень та їх обговорення

Одним із провідних ультразвукових критеріїв загрози викидня є потовщення міометрію [1]. Гіпертонус міометрію І ст. мав місце у 24% випадків. При цьому спостігалось локальне його потовщення, за виключенням місця плацентації. У більшості (56%) вагітних реєстрували декілька потовщень міометрію, у тому числі і на місці плацентації, тобто де відмічено гіпертонус міометрію ІІ ст. У решті спостережень (20%), унаслідок наявності гіпертонусу міометрію ІІІ ст., у значній мірі зменшувався передньо-задній розмір матки. При цьому величина відношення довжини порожнини матки до її передньо-заднього розміру складала $1,76 \pm 0,05$.

У всіх випадках мало місце зниження концентрації прогестерону у сироватці крові ($8,5 \pm 0,6$ мкг/л, $p < 0,05$). Як відомо, за нормою у І триместрі вагітності вміст гормона в крові дорівнює 15–30 мкг/л [2].

Основою терапії загрози НВ було призначення Дуфастону (10–20 мг/доб внутрішньо). Окрім того, лікування вагітних включало комплекс загальноприйнятих заходів — створення лікувально-охоронного режиму, призначення седативних, вітамінних препаратів, токоферолу ацетату за стандартними схемами.

Клінічні спостереження показали, що покращання самопочуття пацієнток, зокрема зникнення болювого симптому, відзначалось вже через $5,8 \pm 0,6$ доби від початку прийому Дуфастону. Тривалість кров'янистих виділень після початку лікування складала $4,5 \pm 0,4$ доби,

наявність ехографічних ознак загрози переривання вагітності, гіпертонусу міометрію — $7,6 \pm 0,5$ доби. У середньому через $9,7 \pm 0,7$ доби величина відношення довжини порожнини матки до її передньо-заднього розміру наближалася до такої при неускладненому перебігу вагітності ($1,4 \pm 0,05$, $p < 0,05$) (таблиця).

Проведення терапії забезпечило пролонгування вагітності понад чотири тижні у 84% випадків, що свідчить про високу терапевтичну ефективність Дуфастону при звичному НВ.

Висновки

1. В етіопатогенезі звичного НВ суттєву роль відіграє прогестеронова недостатність.
2. Найбільш близьким за своєю хімічною структурою до натурального прогестерону є препарат Дуфастон (Solvaу Pharma).
3. Дуфастон має високу терапевтичну ефективність при звичному НВ.

Література

1. Глушко А.А., Поляков В.В. Ультразвуковое исследование нижнего сегмента матки в первом периоде родов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1996. — № 1. — С. 61–63.
2. Дьоміна Т.М. Сучасні підходи до діагностики та лікування звичного невиношування вагітності / Невиношування вагітності: Збірн. наук. праць. — К.: Книга-плюс, 1997. — С. 419–421.
3. Кошелева Н.Г., Плужникова Т.А. Невиношивание беременности // Мир медицины. — 1998. — № 11–12. — С. 43–46.
4. Невиношивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Учебное пособие / Н.Г.Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова и др. — СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2006. — 59 с.
5. Писарева С.П. Новые аспекты диагностики и терапии при невынашивании беременности // Doctor. — 2001. — № 3 (7). — С. 20–22.
6. Роль дидрогестерона в профилактике гестационных осложнений / Н.М. Ласман, Е.Р. Черных, А.А. Останин, А.В. Дударева и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т. 3. — № 3. — С. 21–25.
7. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности: Цикл клинич. лекций. — М.: Мед. книга, 2000. — С. 11–23.
8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2002. — 304 с.
9. Сидорова И.С. Гипертоническая дисфункция сократительной деятельности матки // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1998. — № 1. — С. 99–106.
10. Эркес-Барто Дж. Значение иммуномодуляции в поддержании успешной беременности: роль прогестерон-индуцированного блокирующего фактора. Пер. с англ. — М.: Мед. информ. агентство, 2002. — С. 12–22.

Таблиця. Ефективність терапії загрози НВ з використанням Дуфастону

Показники ефективності	M±m
Тривалість болювого симптому після початку лікування, діб	$5,8 \pm 0,6$
Тривалість кров'янистих виділень після початку лікування, діб	$4,5 \pm 0,4$
Тривалість гіпертонусу міометрію після початку лікування, діб	$7,6 \pm 0,5$
Тривалість періоду до нормалізації величини відношення довжини порожнини матки до її передньо-заднього розміру, діб	$9,7 \pm 0,7$



Молекулярно-цитогенетическая диагностика в лечении пациентов с нарушением репродукции

Л.В. Тавокина, к.б.н., заведующая лабораторией генетики клиники «Исида», г. Киев

Молекулярно-цитогенетическая диагностика является современным направлением в клинической цитогенетике, цель которой — разработка и применение новых высокоэффективных методов анализа хромосомопатий. Достижения молекулярной цитогенетики в последнее десятилетие связаны с принципиально новыми подходами к диагностике наследственно обусловленной патологии и прежде всего хромосомных болезней. Это стало возможным в результате разработки и внедрения в клиническую цитогенетику комплекса новых технологий. К настоящему времени с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), обеспечивающих оплодотворение яйцеклетки вне организма в случаях невозможности такового естественным путем, рождено свыше 2 млн детей в мире.

Эти методы совершили настоящий переворот в поисках решения проблемы бесплодия и дали надежду тем супружеским парам, у которых бесплодие обусловлено генетическими факторами (изменениями в хромосомах или генах). Однако у таких пациентов бесплодие необходимо оценивать в более широком смысле — как проблему репродукции или невозможность иметь здорового ребенка. Применение ВРТ у носителей хромосомных aberrаций (перестроек) или генных мутаций без учета особенностей их генотипа может стать причиной многочисленных отрицательных результатов проведения программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), повлиять на вынашивание беременности и, в конечном итоге, привести к рождению ребенка с врожденными и генетическими аномалиями.

Итак, появление ВРТ дало толчок развитию генетических аспектов диагностики как за рубежом, так и в нашей стране. В первую очередь это коснулось цитогенетических и молекулярно-цитогенетических диагностических методов.

Цитогенетические методы диагностики

Основным методом диагностики хромосомных нарушений в медицине репродукции является цитогенетическое обследование или кариотипирование. Хромосомный набор (кариотип) одинаков во всех соматических клетках организма (46 хромосом), за исключением уменьшенного вдвое набора в половых клетках. В течение всей жизни индивидуума кариотип не изменяется.

В настоящее время цитогенетическая диагностика хромосомных нарушений не вызывает особых трудностей и с появлением группы методов дифференциальной окраски хромосом практически решена. Как правило,

для цитогенетического исследования необходимо лишь 2–5 мл периферической крови. Так, обратившимся в клинику ВРТ супругам, которым после тщательного осмотра и проведения клинического лабораторного обследования поставлен диагноз «первичное бесплодие неясного генеза», не следует спешить назначать процедуру ЭКО без предварительного обследования их цитогенетическими методами. Накопленный опыт показывает, что кариотипирование можно рекомендовать следующим группам пациентов, у которых имеются как мужские, так и женские факторы нарушения репродукции:

- необструктивная азооспермия;
- тяжелая олигозооспермия (<5 млн/мл);
- задержка полового развития;
- первичная аменорея;
- вторичная аменорея (преждевременная менопауза);
- в семьях с отягощенным акушерским анамнезом — привычное невынашивание, мертворождение, рождение ребенка с множественными врожденными пороками развития (МВПР).
- обследование доноров спермы и яйцеклеток.

Согласно результатам обследования супругов с репродуктивными проблемами, даже несмотря на отсутствие клинической картины (нормальный фенотип), частота хромосомных аномалий у них колеблется от 4,3 до 9,6% [2, 5]. По данным ряда авторов [9], например в группе пациентов — кандидатов на оплодотворение *in vitro* методом ICSI (intracytoplasmic sperm injection), этот показатель достигал 13,1%. В последнем случае показаниями для цитогенетического обследования служили мужской фактор бесплодия и неудачные попытки ЭКО. В семьях, где имеется рождение ребенка с МВПР, хромосомные нарушения встречаются в 5–15% случаев. Многочисленные данные позволяют утверждать [1, 3, 4], что наиболее часто в кариотипах пациентов с нарушением репродукции выявляются числовые и структурные аномалии хромосом типа:

1. Аномалии количества половых хромосом (синдром Клайнфельтера, синдром Тернера, трисомия по X хромосоме и др.).

2. Сбалансированные реципрокные транслокации, при которых происходит взаимный обмен участками между негомолотичными хромосомами. При сбалансированных структурных нарушениях хромосом количество представленного хромосомного материала соответствует норме, однако конфигурация хромосом нарушена.

3. Робертсоновские транслокации происходят в результате соединения двух акроцентрических хромосом (хромосомы с одним длинным плечом, короткое плечо



представлено хроматином, как правило, не содержащим структурных генов). К акроцентрическим хромосомам относятся хромосомы 13, 14, 15, 21, 22.

4. Инверсии (поворот какого-либо участка в пределах одной хромосомы на 180°).

5. Маркерные хромосомы, которые не идентифицируются традиционными цитогенетическими методами и др.

6. Мозаичные варианты кариотипов с этими аномалиями.

Человек со сбалансированной перестройкой хромосом в кариотипе, как правило, не имеет фенотипических проявлений, кроме возможных проблем с воспроизводством здорового потомства. Риск самопроизвольного прерывания беременности в таких семьях составляет от 25 до 50%. В супружеских парах, где один из родителей имеет сбалансированную хромосомную аберрацию, риск рождения ребенка с несбалансированным хромосомным набором составляет в среднем от 1 до 15% [2]. Этот риск зависит от номера заинтересованных хромосом, от размера участков хромосом, включенных в перестройку, пола супруга-носителя, семейного анамнеза и метода диагностики. Важно подчеркнуть, что даже если плод унаследовал от родителей аналогичную сбалансированную перестройку, ожидать в 100% случаев рождения здорового ребенка невозможно. По причине неравного кроссинговера (от англ. crossingover — перекрест), который представляет собой взаимный обмен участками парных хромосом, происходящий в результате разрыва и соединения в новом порядке их хроматидных нитей, может произойти перераспределение или рекомбинация сцепленных генов с каким-либо патологическим проявлением у потомства. Кроме того, такой неравный кроссинговер между нормальной хромосомой и ее аномальным гомологом может вызвать напряжение в геноме в целом. Тогда какая-либо другая хромосома может оказаться втянутой в этот процесс, что приведет к анеуплоидии, например трисомии по 21 хромосоме (синдрому Дауна) у плода, как это произошло в случае, представленном на рисунке 1.

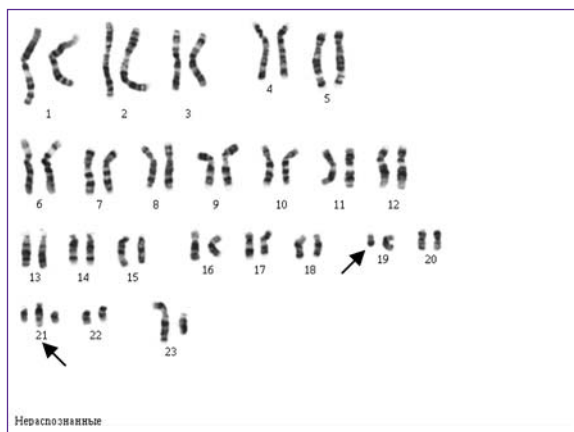
Сбалансированная транслокация в кариотипе фенотипически здоровой матери была установлена в нашей клинике только после цитогенетического подтверждения синдрома Дауна у ребенка. По литературным данным [7], частота анеуплоидий по другим хромосомам X, Y, 13, 15, 16, 17, 18, 21 и 22 гамет, в частности сперматозоидов, существенно выше у пациентов с аномальным, хоть и сбалансированным, кариотипом.

В настоящее время для того чтобы исключить хромосомный дисбаланс как возможную причину репродуктивных проблем, кариотипирование проводится на самом современном уровне с использованием компьютерных программ хромосомного анализа, получением четкого графического изображения хромосом. Однако серьезные трудности представляют «маркерные» и «атипичные» хромосомы, не идентифицируемые обычными цитогенетическими методами, несбалансированные транслокации, интерстициальные и концевые делеции (потери) или вставки хромосомного материала и другие аномалии. Лишь в начале 90-х годов прошлого столетия с появлением молекулярно-цитогенетических методов проблема диагностики хромосомных болезней стала близка к разрешению.

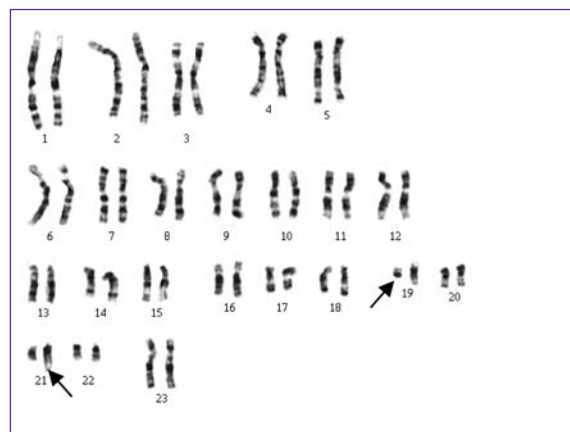
Молекулярно-цитогенетические методы диагностики

Более 20 лет цитогенетические методы, базирующиеся на технике выявления продольной сегментации хромосом, оставались основными в пре- и постнатальной цитогенетике. Появление молекулярно-цитогенетических методов открыло в изучении хромосом человека и их нарушений новое измерение — субмикроскопический уровень. Метод FISH-анализа (Fluorescence in situ hybridization) позволяет объективно выявлять индивидуальные хромосомы и их отдельные участки на метафазных пластинках (хромосомы в состоянии максимальной конденсации и визуализации) или интерфазных ядрах (деконденсированные хромосомы, без четкой морфологической структуры) на основе особенностей их молекулярно-генетического строения. Объектом исследования в данном случае являются особенности нуклеотидного состава конкретной хромосомы или ее отдельного участка.

Классический метод FISH-анализа основан на гибридизации известной по нуклеотидному составу ДНК-пробы с участком тестируемой хромосомы и с последующим выявлением результата гибридизации по метке — флуоресцентному сигналу в ожидаемом месте. Метод FISH-анализа превратился в необходимую аналитическую процедуру в ходе цитогенетического исследования и стал востребованным сегодня в пре- и постнатальной диагностике, в мониторинге зигот после искусственного оплодотворения, в процедуре предимплантационной генетической диагностики (ПГД) в ходе селекции эмбрионов с нормальным кариотипом и т.д.



а



б

Рис. 1. а — новорожденный с трисомией по 21 хромосоме (синдром Дауна), кариотип — 47, XY, t (19; 21) (q12; q22.3) mat, +21; б — кариотип здоровой матери со сбалансированной реципрокной транслокацией — 46, XX, t (19; 21) (q12; q22.3)



Основные преимущества FISH-анализа:

- высокая разрешающая способность (на препаратах можно выявлять те хромосомные нарушения, которые не визуализируются в обычный световой микроскоп);
- точность диагностики (размер проб может варьировать от 90-100 тыс. до нескольких миллионов пар нуклеотидов, так что в качестве мишени могут быть не только отдельные гены или хромосомные участки, но и целая хромосома).

FISH-анализ позволяет выявить, к примеру, несколько аномальных клеток среди тысяч клеток с нормальным генотипом. Все эти преимущества очень важны в обследовании супружеских пар с проблемами репродукции, т.к. хромосомные изменения в такой группе пациентов, как правило, не имеют фенотипической клинической картины.

Предимплантационная генетическая диагностика (ПГД)

Только благодаря появлению метода FISH-анализа стало возможным проведение ПГД, позволяющей выполнить генетическое тестирование эмбриона еще до переноса его в полость матки и наступления беременности. Впервые ПГД провели в 1988 г. в Лондоне, в госпитале «Хаммерсмит». С тех пор в рамках программы ЭКО уже проведено несколько тысяч таких процедур, наступили и уже благополучно закончились сотни беременностей. Достаточно широкое распространение этой манипуляции во всем мире (существует более 40 центров) привело к созданию в 2001 г. профессиональной Ассоциации по проведению ПГД.

В большинстве случаев биопсия эмбриона с целью ПГД проводится на так называемой стадии дробления (рис. 2).

Обычно на третьи сутки жизни в лабораторных условиях от нескольких эмбрионов — 7-10 (это зависит от результатов стимуляции овуляции у женщин) микроманипулятором берут один из 6-8 бластомеров. Немедленно, в течение нескольких часов, проводят FISH-диагностику на заинтересованные, согласно анамнезу супружеской пары, хромосомы или диагностику ДНК одной клетки с помощью модификаций ПЦР-метода. После этого в полость матки переносят только 2-3 генетически «здоровых» эмбриона. Очень важно отметить, что биопсия эмбриона проводится на том этапе развития, когда

все его клетки-бластомеры недифференцированы, тотипотентны (totipotency — способность клеток дифференцироваться в любую из клеток взрослого организма), и поэтому возможно безопасное замещение удаленной клетки при дальнейшем дроблении оставшихся клеток. Безопасность этого метода для эмбрионов и соответственно младенца, родившегося из этого эмбриона, давно доказана. Установлено также, что биопсия эмбриона никак не повышает вероятности пороков развития человека, родившегося из этого эмбриона. Однако необходимо учитывать, что в ходе диагностики на эмбрион оказывается дополнительное воздействие, которое несколько снижает вероятность наступления беременности по сравнению с вероятностью беременности в классической программе ЭКО.

Предимплантационная диагностика позволяет значительно увеличить эффективность лечения методами ВРТ пациентов, страдающих бесплодием, а также предотвратить рождение ребенка с наследственным заболеванием [6, 8, 10, 11]. Выявление генетического заболевания у плода методами инвазивной пренатальной диагностики предполагает необходимость прерывания беременности; доимплантационная диагностика преследует цель наступления беременности изначально здоровым плодом. Степень риска беременности больным плодом определяется в каждом конкретном случае при медико-генетическом консультировании.

Проведение ПГД показано:

1. Носителям и больным хромосомными или генными заболеваниями с целью уменьшения риска рождения ребенка с генетической патологией:

- пациентам с мозаичными вариантами синдромов Клайнфельтера, Тернера и др.;
- носителям Робертсоновских транслокаций, маркерных хромосом, сбалансированных и др. перестроек в кариотипе;
- лицам с моногенными заболеваниями или носителям этих заболеваний (муковисцидоза, гемофилии, болезни Гентингтона, мышечной дистрофии Дюшенна и др.).

2. Для увеличения эффективности программы ЭКО с помощью «отсева» эмбрионов с числовыми аномалиями в кариотипе, которые выявляются более чем у половины рутинно переносимых эмбрионов:

- женщинам в возрасте старше 35 лет;

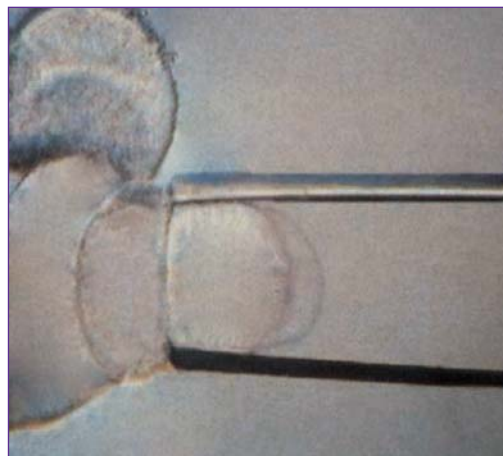
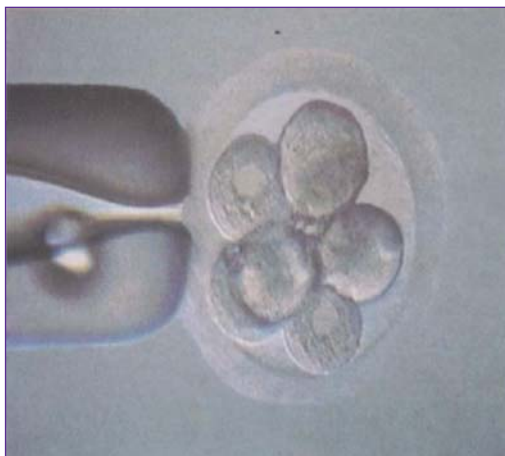
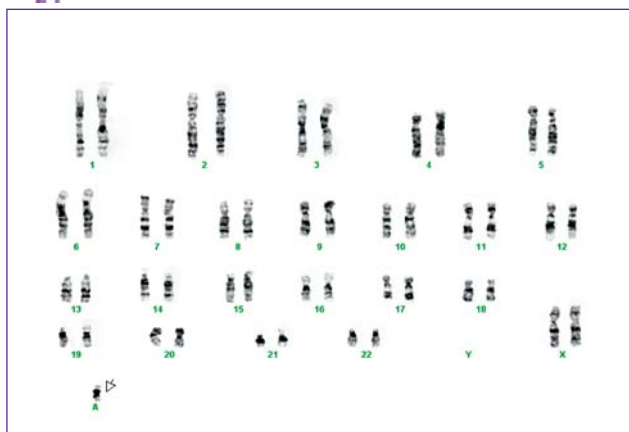
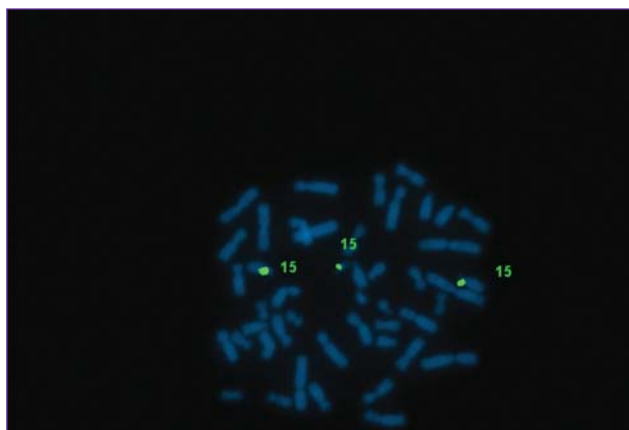


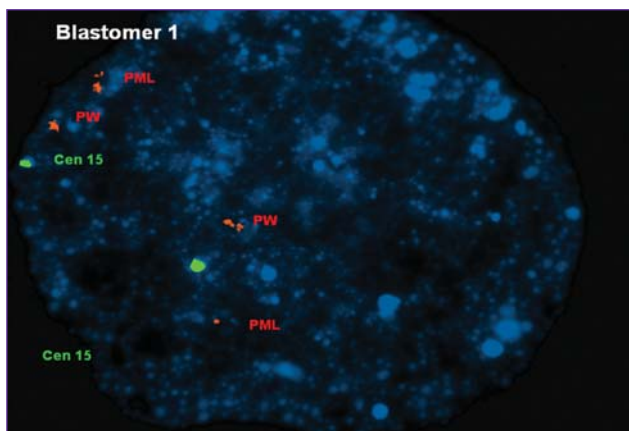
Рис. 2. Биопсия одного из бластомеров на ранней стадии дробления зародыша



a



б



в

Рис. 3. Кариотип пациентки 47, XX, +i(15)(p10) (а, б – лимфоциты периферической крови, GTG-метод окраски хромосом, FISH-анализ с прицентромерными пробями ДНК); в – бластомер от «здорового» эмбриона без аномальной хромосомы в кариотипе (ПГД, FISH, прицентромерные пробы ДНК фирмы Vysis)

- лицам с плохим прогнозом ЭКО (три и более спонтанных прерываний беременности на ранних сроках);
- пациентам с тремя и более неудачными попытками IVF/ICSI;
- мужчинам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза.

Кроме того, с помощью метода ПГД стало возможным:

- выявление «эмбрионов-носителей» болезней с поздней манифестацией и генетической предрасположенностью к тяжелым заболеваниям (онкология, болезнь Альцгеймера и т.д.);

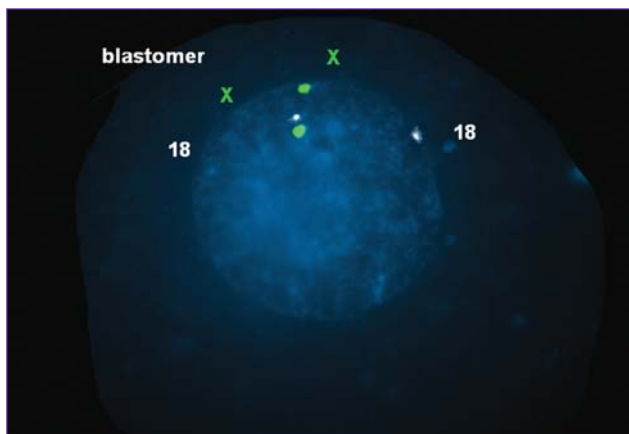
- проведение HLA (human leukocyte antigen) – типирование эмбрионов для подбора донора, идентичного по лейкоцитарному антигену больному ребенку – брату/сестре;
- определение пола эмбриона для предотвращения передачи заболевания, сцепленного с полом.

По всей видимости, вышеуказанный перечень генетических заболеваний будет постоянно увеличиваться по мере развития самой техники ПГД и в силу тех возможностей, которые она открывает. Так, например, российские коллеги из клиники «Мать и дитя» сообщили, что недавно исполнилось шесть месяцев первым детям, рожденным в России после ЭКО, в ходе которого была проведена ПГД на муковисцидоз. Исследования педиатров и генетиков подтвердили, что близнецы совершенно здоровы. Известно, что муковисцидоз – смертельно опасное заболевание, при котором резко повышается вязкость слизи дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, нарушается работа многих внутренних органов. Средняя продолжительность жизни больных – 16-18 лет, причем все это время дети находятся на постоянном и интенсивном лечении. Болезнь передается по наследству и вызывается мутацией всего одного гена муковисцидоза – CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), – расположенного в хромосоме 7. В настоящее время известно уже несколько тысяч мутаций этого гена, что вызывает огромные сложности в диагностике данного заболевания.

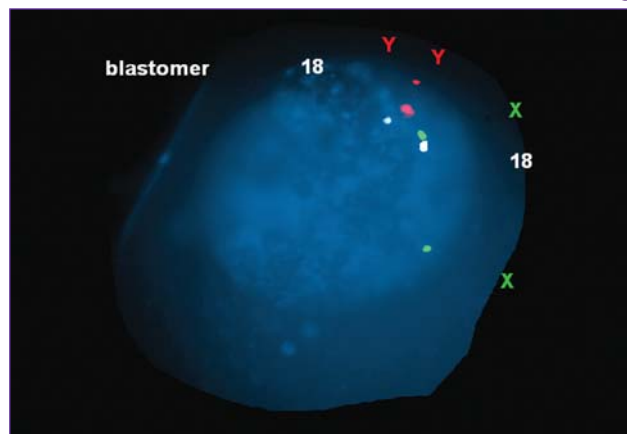
В клинике «Исида» вот уже в течение трех лет проводится доимплантационная диагностика супругам с проблемами репродукции. Представляем вашему вниманию два случая с благополучным рождением здоровых детей.

Случай 1. В клинику обратилась женщина с отягощенным акушерским анамнезом (три беременности, замершие на ранних сроках). До этого в течение 10 лет лечилась в различных клиниках ВРТ, прошла несколько неудачных попыток ЭКО. Забеременеть она смогла только после проведения в нашей клинике полного молекулярно-цитогенетического обследования, включающего кариотипирование самой пациентки с точной идентификацией методом FISH-анализа аномальной лишней хромосомы, которая присутствовала в ее кариотипе (рис. 3 а, б). Методом выбора при такой хромосомной аномалии могла быть только ПГД (как альтернативный метод донации ооцитов). Селекция нормальных эмбрионов была произведена на стадии 8 бластомеров. В полость матки перенесены только те эмбрионы, которые не содержали аномальной хромосомы (рис. 3 в) .

Случай 2. Супружеская пара наблюдалась в клинике по поводу бесплодия. В анамнезе – несколько неудачных попыток ЭКО. Цитогенетическое обследование показало у обоих супругов нормальный кариотип (у мужа – 46, XY, у жены – 46, XX). Однако беременность не наступала. Для увеличения эффективности программы ЭКО за счет «отсева» эмбрионов с числовыми аномалиями в кариотипе супругам была рекомендована процедура ПГД (рис. 4). Она была успешно проведена. Среди всех бластомеров, взятых по одному от каждого из 7 эмбрионов, 3 были с нормальным набором хромосом, а остальные 4 – с анеуплоидиями в кариотипе (моносомия по X, дисомии по X и Y хромосомам). Лучшие эмбрионы были перенесены в полость матки; наступила долгожданная беременность с последующим рождением в срок здоровой девочки.



а



б

Рис. 4. а – бластомер от «здорового» эмбриона, 3-и сутки дробления, пол женский, кариотип без анеуплоидий по половым хромосомам; б – бластомер от другого эмбриона с дисомией по X и Y хромосомам (ПГД, FISH, прицентромерные пробы ДНК фирмы Vysis)

Однако следует помнить, что ввиду сложности изначального генетического диагноза пациенткам после процедуры ПДГ показано ведение наступившей беременности с применением пренатальных скрининговых программ, а при необходимости – проведение пренатальной инвазивной диагностики. Это обусловлено тем, что FISH-метод с пробами ДНК к наиболее часто встречающимся анеуплоидиям по 13, 18, 21, X, Y хромосомам не исключает возникновения каких-либо других структурных или числовых перестроек в кариотипе плода (хотя *de novo* такие изменения случаются крайне редко).

Теоретически ПГД можно выполнить на любое наследственное заболевание, для которого полностью определена хромосомная аномалия или структура гена (его расположение на хромосоме и мутация, приводящая к данному заболеванию). Количество заболеваний, которые уже исследованы с помощью ПГД, приближается к 100. Кандидатом на ПГД является любая семейная пара, у которой повышен риск передачи ребенку наследственных заболеваний. Однако для того чтобы такая диагностика могла быть успешно проведена, ей должно предшествовать полное цитогенетическое, а при необходимости – молекулярно-цитогенетическое обследование супругов.

В завершение следует отметить, что крайне сложная методика ПГД постепенно становится если не рутинной, то все более и более привычной, однако не настолько, чтобы ее можно было выполнить в любой клинике, т.к. она требует высокого качества реактивов, микроскопов с высокой разрешающей способностью и соответствующими компьютерными программами для анализа получаемых изображений. Выполнить все эти требования можно только в оборудованной по последнему слову современных репродуктивных технологий клинике, где работают профессионалы высокого уровня.

Литература

1. Ворсанова С.Г., Казанцева Л.З., Берешева А.К., Демидова И.А. Результаты молекулярно-цитогенетической диагностики супружеских пар с нарушением репродуктивной функции при медико-генетическом консультировании // Молекулярная диагностика наследственных болезней и медико-генетическое консультирование: Республиканский сб. науч. тр. – М., 1995. – С. 124-131.
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. // Ростов-на-Дону, 1999. – С. 107-112.
3. Политко А.Д., Лазюк Г.И. Цитогенетические особенности носителей сбалансированных конституциональных перестроек хромосом // Здоровоохранение. Минздрав республики Беларусь. – 1998. – № 1. – С. 16-18.
4. Стефанович Г.В., Бутенко В.Л., Барияк И.Р. Цитогенетичні дослідження статевих та соматичних клітин при безплідді // III з'їзд медичних генетиків України: Тези доп. – Львів, 2002. – С. 36.
5. Gekas J., Thepot F., Turleau C., Siffroi J.P., Dadoune J.P., Wasels R., Benzacken B. and the Association des Cytogeneticiens de Laugue Francaise. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI an equal risk of constitutional aberrations in women and men // Human Reproduction. 2001. – V. 16. – № 1. – P. 82-90.
6. Gianaroli Luca. Preimplantation genetic diagnosis: polar body and embryo biopsy // Human Reproduction, 2000. – Vol. 15 (Suppl. 4). – P. 69-75
7. R. Mikelsaar, J. Lissitsina, M. Punab. Cytogenetic analyses of families with fertility problems // congress/Lab Med. – 2006. – № 1. – P. 171.
8. Steptoe P.C., Edwards R.G. Birth after reimplantation of a human embryo. Lancet 1978; 2: 366
9. Peschka B., Leygraaf J., K.van der Ven, Montag M., Schartmann B., Schubert R., Van der Ven H. and Schwanitz G.. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection // Human Reproduction. 1999. – V. 14. – № 9. – P. 2257-2263.
10. Scriven P.N., Flinter F.A., Braude P.R., Mackie Ogilvie C. Robertsonian translocations-reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis // Human Reproduction, 2001. – Vol. 16. – N 11. – P. 2267-2273.
11. Stern C., Pertile M., Norris H., Hale L., G. Baker H.W. Chromosome Translocations I couples with in-vitro fertilization implantation failure // Human Reproduction. 1999. – V. 14. – N 8. – P. 2097-2101.



Современная оральная контрацепция — новые подходы

С.И. Жук, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика
Л.Д. Захурдаева, акушер-гинеколог городского роддома № 2, г. Киев

Контрацепция как таковая остается актуальным вопросом современной гинекологии. Нежеланная беременность у пациенток любого возраста, различного социального статуса, репродуктивного анамнеза в ряде случаев приводит к серьезным осложнениям, решение которых в будущем требует высоких временных, денежных, психологических затрат, и, к сожалению, не всегда дает нам уверенность в благополучном исходе.

На современном этапе выбор контрацептивов довольно затруднителен. Это объясняется как недостаточной осведомленностью пациенток о существующих методах контрацепции, их преимуществах и недостатках, об особенностях использования контрацептивов, так и религиозными убеждениями, неудачным собственным опытом или опытом подруг, знакомых, матерей, когда на основании «житейского» опыта, «по-соседски» советуют те или иные средства, которые кем-то использовались. При этом забывают о том, что контрацепция пары всегда сугубо индивидуальна.

Зачастую и специалисты, консультирующие по вопросам планирования семьи, слабо ориентируются в богатом спектре доступных методов и в огромном количестве представленных на украинском рынке препаратов. Иной раз решающим в этом вопросе становится фактор «промоушена» новых препаратов, что является крайне некорректной тактикой. Неоправдан также подход к назначению препаратов с использованием их лечебных эффектов у пациенток, которые не имеют данной патологии.

Одним из наиболее распространенных методов контрацепции в мире являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) (табл. 1) [4, 6].

Таблица 1. Наиболее распространенные способы планирования семьи

Метод контрацепции	Кол-во потребителей в мире
КОК	65 млн
Мини-пили	Более 18 млн
Инъекционные контрацептивы	Около 8 млн
Контрацептивные импланты	Около 500 тыс.
ВМС	Около 85 млн
Трубная окклюзия	Около 120 млн
Презерватив	Около 45-60 млн
Аборт	Около 45-60 млн

«Фемели Хелт Интернешнл»

Теоретически эффективность применения КОК составляет 99,66%, практически же (с учетом женщин, пропускающих приемы очередных таблеток, принимающих их в разное время и т.д.) — 96-98%, что является высокой

степенью защиты от нежеланной беременности и сопоставимо с практической эффективностью таких необратимых методов, как перевязка труб и вазэктомия (99% и 99,5% соответственно) (табл. 2).

Таблица 2. Оценочная эффективность наиболее распространенных методов планирования семьи

Метод	Теоретическая эффективность, %	Практическая эффективность, %
Аборт	100	100
Шеечный колпачок со спермицидом	95	82
Прерывание коитуса	96	82
Презерватив	98	88
Контрацептивная губка	95	70-85
Спринцевания	?	50
ВМС	97-99	93-96
Лактация	75	60
КОК	99,66	96-98
Спермицид	97	75-90
Перевязка труб	99	99
Вазэктомия	99,5	99,5

В состав КОК в различных дозировках входят эстрогенный и прогестагенный компоненты, представленные в препаратах разными гормонами — преимущественно синтетическими аналогами женских половых гормонов (эстрогенов, прогестерона) и их производными.

Механизм действия КОК — единый для всех типов и составов препарат и состоит в подавлении синтеза фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ФСГ и ЛГ) с исключением овуляторного пика ЛГ, что приводит к подавлению овуляции; в изменении цервикальной слизи (она становится густой и вязкой); в регрессии эндометрия со снижением его энергетического запаса, даже до псевдоатрофических изменений; в снижении подвижности маточных труб.

Применение разных синтетических гормонов с различными биохимическими, фармакодинамическими особенностями оказывает разное действие на организм женщины. Это вызывает ряд неудобств при применении КОК, вплоть до полного отказа от приема препарата.

Наиболее выраженными побочными эффектами, связанными с применением КОК с эстрогенным компонентом являются: головная боль, гиперпигментация кожи, головокружение, тошнота, рвота, понос, нагрубание молочных желез, межменструальные кровянистые выделения в начале и в середине цикла, тромбофилические осложнения [4, 6].



Характерные побочные действия, отмеченные при использовании КОК с гестагенным компонентом: головная боль, приливы, снижение либидо, увеличение массы тела, акне, сыпь, утомляемость, депрессия, сухость вагины, цервицит, аменорея, холестатическая желтуха, межменструальные кровянистые выделения в конце цикла, задержка менструальной реакции [4, 6].

Кроме того, при приеме КОК учеными и практиками рассматриваются реакции, обусловленные андрогенным эффектом: повышение либидо, зуд, увеличение массы тела, повышение аппетита, акне, гирсутизм, нервозность, мутация голоса [4, 6].

Исходя из всего вышеперечисленного, становится ясно, что в результате неудачного или не совсем подходящего для пациентки выбора препарата КОК приходится назначать дополнительные лекарственные средства, заменять один препарат на другой (с другой дозой или другим гестагеном) или вообще отказываться от данного метода контрацепции.

Такая ситуация дискредитирует применение КОК: вырабатывается негативное отношение к нему у пациенток, боязнь применения гормональных препаратов; снижается качество жизни женщин, появляется неудовлетворенность качеством оказываемых медицинских услуг. Все это заставляет искать новые подходы к назначению КОК.

Согласно приказу Минздрава Украины № 582 от 15.12.2003 г. «Про затвердження клінічних протоколів акушерської та гінекологічної допомоги» определен алгоритм назначения КОК (рис. 1, 2) [5].

В соответствии с существующей схемой назначения КОК, во многих случаях мы получаем те или иные побочные эффекты и нежелательные реакции, что соответственно снижает качество жизни пациентки, вызывая чувство дискомфорта, требуя назначения дополнительных лекарственных средств, коррекции или замены метода контрацепции.

Учитывая вышеизложенное, мы занялись изучением нового подхода к назначению гормональных контрацептивов, с самого начала исходя из индивидуальных особенностей организма пациентки, т.е. сообразно его конституциональным особенностям.

Конституция человека — это совокупность генетически детерминированных, в поколениях закрепленных особенностей реактивности человека, которые определяют многообразие адаптивных реакций организма на раздражители внешней и внутренней среды.

Данное понятие включает морфологический, физиологический, биохимический, иммунологический, психический и другие аспекты. Физиологические показатели, нормальные для одного человека, для другого могут быть патологическими и чрезмерными [10].

Доказано, что все индивидуальные особенности человека не случайны, а являются генетически закрепленными проявлениями адаптации организма к условиям среды существования.

По мнению Е.Н. Хрисанфовой [10], основой конституции человека является ее гормональная составляющая, т.е., особенности гормональной функции — соотношения эстрогенов, тестостерона, кортизола, тиреоидных гормонов, инсулина и др.

Изучено также, что наиболее значимыми для формирования (соматотипа) являются половые стероиды.

В большей степени важен не абсолютный уровень гормонов, а их соотношение (эстрадиол/тестостерон).

Ученые, занимающиеся этой проблемой, установили, что тестостерон влияет в основном на развитие мезоморфного компонента — стимулирует синтез белка в мышцах.

Значительным является воздействие половых гормонов и на развитие компонента эндоморфии и жировой обмен. Степень и особенно типология ожирения у человека — генетически и гормонально обусловленный признак [3, 10].

Доказано, что по продуцированию половых гормонов более чем 3/4 популяции — гармоничные продуценты. Это значит, что абсолютный уровень продукции эстрогенов и тестостерона (т.е. их количественное определение) у индивидуума является близким. Например, женщины, которые по секреции эстрогенов слабые продуценты, по продукции тестостерона они также слабые или промежуточные. Лица, которые по секреции эстрогенов являются сильными продуцентами, по продуцированию тестостерона — промежуточные или сильные. Женщины с промежуточным уровнем продукции эстрогенов могут иметь слабую, промежуточную или сильную секрецию тестостерона [7, 10].

Связь гормональной конституции с психической и соматической можно продемонстрировать на примере пациентов, страдающих олигофренией. Среди них большую частоту представляют дисгармоничные продуценты половых стероидов. Например, индивидуум может быть сильным продуцентом эстрогенов и слабым продуцентом тестостерона [10].

Чрезвычайно ценными исследованиями являются те, которые касаются связи конституции человека и реактивности организма.

Реактивность организма — реакция на стресс любой природы — может быть у индивидуумов принципиально разной: так называемые «спринтеры» хорошо переносят сильный, но кратковременный стресс; «стайеры» хорошо переносят слабый или умеренный по интенсивности, но продолжительный по времени стресс [10]. При этом гормональный гомеостаз (как реакция на этот стресс, адаптация к нему) у таких индивидуумов во время стресса качественно отличается. У «спринтеров» значительно повышаются уровень липидов и концентрация глюкозы в крови, в то время как у «стайеров» он практически не изменяется или повышается незначительно [10, 8].

Когда же имеет место чрезмерный стресс, включается ряд гормональных реакций, приводящих к нарушению репродуктивных функций [10, 8].

Врожденная дисфункция эндотелия, так называемая тромбофилия, также является генетической (конституциональной) особенностью. Современные исследования дают основание полагать, что, кроме антифосфолипидного синдрома (АФС), имеется ряд тромбофилических состояний (гипергомоцистеинемия, мутации генов метилентетрагидрофолатредуктазы, V фактора и протромбина), которые самостоятельно либо вместе с АФС являются одной из возможных причин тромбофилических осложнений [2].

Не стоит забывать и о том, что конституционально обусловлена биохимическая активность ферментов, всех обменных процессов. Говоря о детоксикационной функции

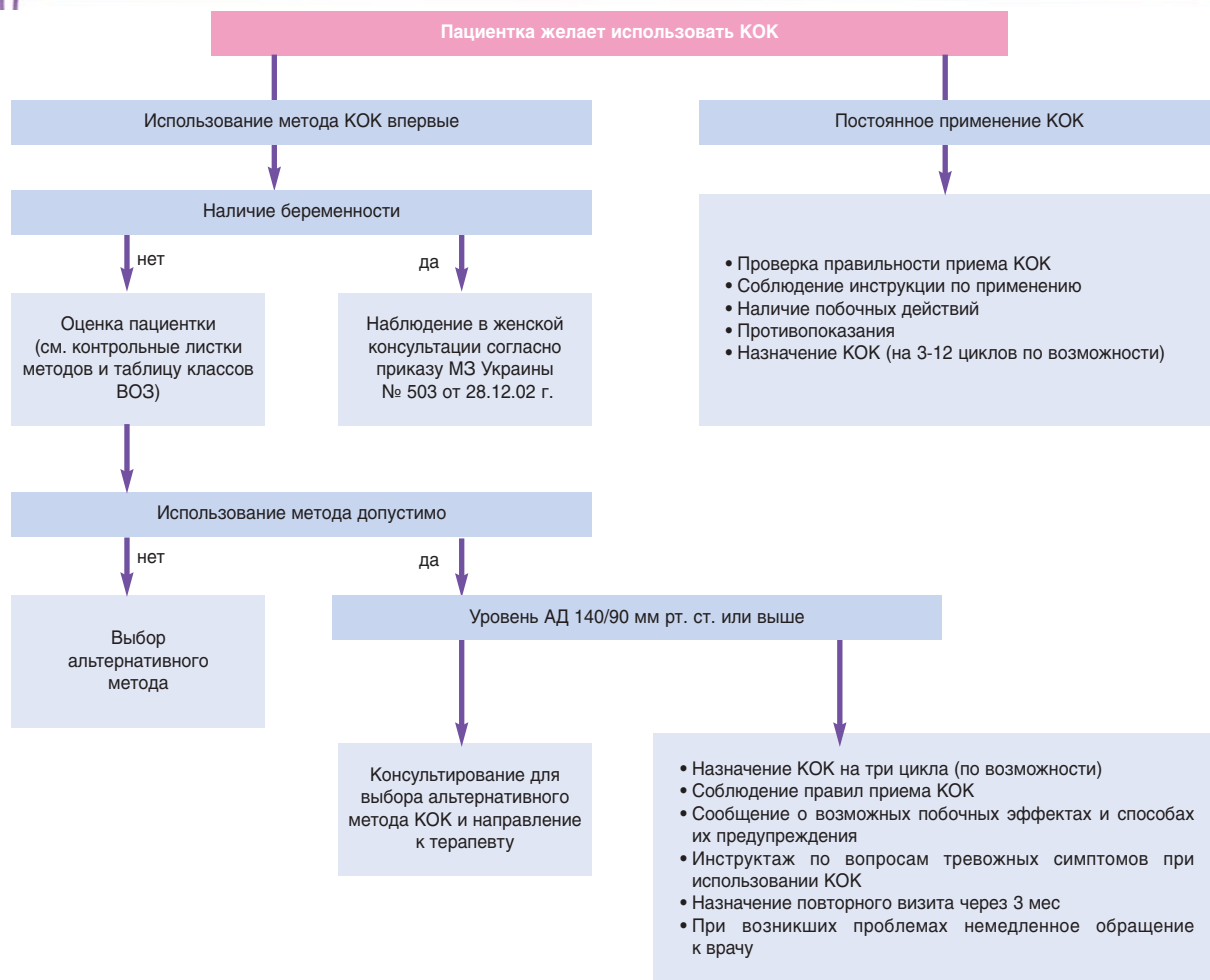


Рисунок 1. Алгоритм назначения КОК

При отягощенном семейном анамнезе – скрининговое обследование системы гемостаза, липидного и углеводного обмена.

Обследование перед началом использования КОК:

- измерение АД;
- осмотр МЖ, живота;
- гинекологический осмотр;
- мазок на онкоцитологию

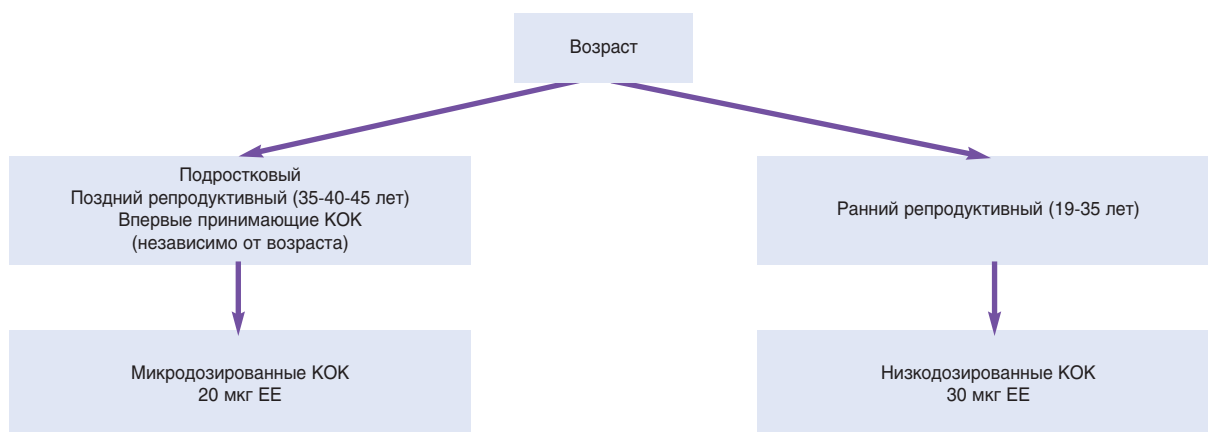


Рисунок 2. Алгоритм подбора монофазных КОК



печени, совершенно определенно известно, что есть так называемые «быстрые» и «медленные ацетиляторы».

Важными в теоретическом и в практическом плане являются данные о том, что иммунологическая реактивность также есть фактор конституции. Степень ее ответа, ее сила обусловлены генетически (вплоть до аутоиммунных и аллергических реакций).

При чрезмерном для индивидуума стрессе первично изменяются клеточно-опосредованные реакции (угнетение Т-системы иммунитета: уменьшается абсолютный и относительный Т-лимфоцитоз, снижается функциональная активность лимфоцитов) [8].

Проанализировав основные аспекты конституции человека, можно понять весь спектр его индивидуальных особенностей, которые не возникают без четкой взаимосвязи с генетикой и обусловлены реактивностью организма.

Таким образом, конституция — это реактивность во всех аспектах (морфологическом, физиологическом, биохимическом, иммунологическом, психическом и т. д.), генетически закрепленная, определяющая весь спектр физиологических и патологических адаптационных свойств организма.

Понятие конституции помогает объяснить необходимость индивидуализации подхода к назначению лечения при любых патологических состояниях.

Исходя из всего вышеизложенного, хочется отметить, что эффективными препаратами современной контрацепции являются Линдинет 20, Новинет и Регулон компании Гедеон Рихтер РТ. В состав этих препаратов входит 20 и 30 мкг этинилэстрадиола (в зависимости от препарата) и прогестина последнего поколения — гестоден и дезогестрел. Такая комбинаторность гестагенного компонента с различным количеством этинилэстрадиола дает возможность индивидуализировать выбор препарата для конкретной пациентки с учетом ее конституциональных особенностей.

Женщинам с эндоморфным конституциональным типом мы предлагаем использовать препарат Линдинет 20, в состав которого входят 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена. Гестоден является прогестином третьего поколения, который проявляет первичную активность в плазме крови, без метаболического преобразования, т.е. имеет 100% биологическую доступность, что обуславливает быстрое снижение уровня эстрадиола. Также у гестодена выявлен антиминералокортикоидный эффект, что приводит к снижению уровня циркулирующего ренина и купированию таких симптомов гиперэстрогении, как напряжение молочных желез, изменение артериального давления и массы тела. Приведенные фармакологические свойства гестодена и минимальное содержание этинилэстрадиола обосновывают применение препарата Линдинет 20 у женщин с гиперэстрогенией.

Лицам мезоморфного конституционального типа предпочтительней использовать препарат Регулон (30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела). Выбор его основан на фармакологических свойствах гестагенного компонента — дезогестрела, который обладает выраженной прогестероновой активностью и имеет практически самый высокий индекс селективности (максимальное связывание с прогестероновыми рецепторами и минимальное — с андрогеновыми), в результате чего не оказывает андрогенного эффекта. Помимо дезогестрела,

антиандрогенное действие оказывает этинилэстрадиол, 30 мкг которого в составе препарата трехкратно увеличивает глобулин, связывающий половые гормоны, что приводит к снижению свободных андрогенов в плазме.

Биодоступность дезогестрела составляет 80% за счет медленного метаболизма в печени с последующим превращением в активный метаболит — 3-кето-дезогестрел, в результате чего происходит постепенное снижение уровня эстрогенов в крови. Дезогестрел обладает небольшим антиэстрогенным эффектом, что позволяет его использовать у женщин с эктоморфным конституциональным типом в составе препарата Новинет (20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела). Женщинам младшего возраста эктоморфного конституционального типа мы рекомендуем прием препарата Новинет, тогда как у таких пациенток в возрасте 30-35 лет максимальный эффект будет достигнут при применении препарата Регулон.

Таким образом, актуальная проблема современной гинекологии — контрацепция — требует дальнейшего изучения. По нашему мнению, именно конституциональный подход, с учетом всех особенностей пациентки, позволяет подобрать ей оптимальный КОК, который наилучшим образом будет соответствовать ее конституции. Широкий спектр препаратов гормональной контрацепции компании Гедеон Рихтер РТ с разным количеством этинилэстрадиола и различным гестагенным компонентом позволяет в полной мере индивидуализировать выбор КОК для каждой пациентки, т.е. максимально точно подобрать препарат для предупреждения развития неудобств и негативных реакций у женщин и соответственно повысить качество их жизни.

Литература

1. Жук С.И., Ночвина Е.А. Современный подход к коррекции нарушения овариально-менструального цикла // Сборник статей компании Гедеон Рихтер, опубликованных в журнале «Здоровье женщины» (репринт). — С. 7-9.
2. Жук С.И., Чечуга С.Б., Лобастова Т.В. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения антифосфолипидного синдрома и других тромбофилических состояний при беременности // Здоровье женщины. — 2006. — № 2 (26). — С. 57-61.
3. Литвинова Т.А. Морфофункциональные особенности различных конституциональных типов женщин // Бюллетень Сибирского отделения АМН СССР. — 1987. — № 5. — С. 68-71.
4. Планування сім'ї. Навчальний посібник. / Під ред. Н.Я. Жилки, І.Б. Вовк. — К., 2006.
5. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. Наказ МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р.
6. Сенчук Ф.Я., Венцовский Б.М., Вовк И.Б., Доскоц И.А. Контрацепция (возможности и опасности). — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 224 с.
7. Скосырева Г.А., Литвинова Т.А., Гаузер В.В. Особенности менструальной функции у женщин различных соматотипов // Бюллетень Сибирского отделения АМН СССР. — 1988. — № 5, 6. — С. 11-16.
8. Суркина И.Д., Орлова З.С., Орлова Г.С. и др. Изменения иммунитета при стрессе // Физиология человека. — 1986. — Т. 12. — № 3. — С. 460-464.
9. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Роль оральных контрацептивов в сохранении и восстановлении репродуктивного здоровья // Здоровье женщины. — 2006. — № 2 (26). — С. 145-148.
10. Хрисанфова Е.Н. Конституция и биохимическая индивидуальность человека. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 160 с.



Ліндинет

гестоден етинілестрадіол

Легкість метелика!

Нові можливості у контрацепції, лікувальному і профілактичному застосуванні гестоденвмісних комбінованих оральних контрацептивів від "Ріхтер Гедеон"

 Надійний та безпечний захист

 Оптимальні комбінації гестодену та етинілестрадіолу для жінок репродуктивного віку

 Не впливає на обмін речовин та масу тіла за тривалого використання (роки)

 Добре контролює цикл та усуває симптоми дисменореї

 Упаковка на один і три цикли




РІХТЕР ГЕДЕОН
Засновано у 1901 році



Представництво "Ріхтер Гедеон" в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-б.
Тел./факс: (044) 492-99-10, тел.: (044) 492-99-19 (-11), e-mail: ukraine@richter.kiev.ua
www.richter.com.ua



Шкала оценки сердечно-сосудистого риска у женщин

Несмотря на выявление в последние годы новых прогностических маркеров сердечно-сосудистого риска, до сих пор его оценивают на основании таких традиционных факторов, как возраст, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД), курения и гиперлипидемии. При этом до 20% всех сердечно-сосудистых осложнений развиваются у женщин без этих факторов риска, в то время как у многих из них при наличии данных факторов, напротив, они не встречаются.

Коллектив ученых из Brigham and Women's Hospital (Бостон, США) разработал новую прогностическую шкалу оценки глобального сердечно-сосудистого риска для практически здоровых женщин.

Методы и ход исследования

Участницы для данного исследования (n=24 558) были отобраны из национального исследования здоровья женщин (Women's Health Study; WHS). С сентября 1992 г. в исследование включали женщин 45 лет и старше без установленной сердечно-сосудистой патологии и рака, которым производили анализ крови для измерения уровней общего холестерина (Хс), Хс липопротеидов низкой плотности (Хс ЛПНП), Хс липопротеидов высокой плотности (Хс ЛПВП), липопротеина (α), аполипопротеинов А-I и В-100, С-реактивного белка (С-РБ), растворимой молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), фибриногена, креатинина, гемоглобина А1с и гомоцистеина. Две трети популяции (n=16 400) исследовали с целью разработки прогностической шкалы риска, одну треть (n=8158) — для проспективной проверки ее достоверности. Независимые прогностические переменные выявляли с помощью моделей пропорциональных рисков по Коксу. Для окончательного внесения в прогностическую шкалу (модель А*) тот или иной фактор должен был удовлетворять минимальному значению информационного критерия Байеса (Bayes Information Criterion; BIC), что позволяет не только увеличивать точность прогноза, но и использовать меньшее число переменных. Для лучшего клинического применения авторами также была создана упрощенная прогностическая шкала риска (модель В** или шкала риска Рейнольдса — the Reynolds Risk Score).

Наблюдение за когортой исследования продолжалось по март 2004 г. (в среднем 10,2 года, межквартильный интервал — 9,7-10,6 года), в течение которого регистрировали случаи инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта, коронарной реваскуляризации и смерти от сердечно-сосудистых причин. В когорте достоверности было проведено сравнение вероятной и действительной частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также сравнение точности вновь разработанной модели с ныне действующей шкалой риска группы лечения взрослых III (Adult Treatment Panel III risk score; АТР-III). Все участницы с наличием 10-летнего сердечно-сосудистого риска были разделены на следующие группы риска: <5%, от 5 до <10%, от 10 до <20%, 20% и более.

Результаты

За время наблюдения зарегистрировано 504 случая ССЗ в когорте разработки и 262 — в когорте проверки достоверности.

Из 35 потенциальных переменных (в том числе и при оценке возможных взаимодействий между ними), в модель А включены только 9 показателей: возраст, систолическое АД, курение в настоящее время, уровни аполипопротеинов В-100 и А-I, С-РБ, гемоглобина А1с (для больных с СД) и липопротеина (α) (если содержание аполипопротеина В-100 было ≥100 мг/дл), а также семейный анамнез ИМ у лиц моложе 60 лет. Такие критерии, как уровни гомоцистеина, sICAM-1, фибриногена, креатинина, индекс массы тела,

потребление алкоголя, частота физических нагрузок, менопаузальный статус и заместительная гормонотерапия, хотя и предсказывали риск, но не удовлетворяли критериям минимизации BIC и поэтому были исключены из прогностической шкалы. В целом значения BIC новой шкалы были меньше, чем в соответствии с АТР-III или Фрамингемской моделью риска (Framingham Risk Score), что позволило значительно увеличить точность прогноза в когорте достоверности.

Удельный вес числа женщин, имевших низкий риск (менее 5% за 10 лет), оказался очень небольшим (2,5%), поэтому новая шкала не принесла дополнительной точности в этой группе. Однако 43% участниц, у которых по критериям АТР-III был установлен промежуточный риск (от 5 до 20%), с помощью новой шкалы были зачислены в другие категории риска (с меньшим или большим риском), что и было подтверждено в подавляющем большинстве случаев (в 588 из 681) при проведении проспективного наблюдения; в том числе среди лиц без наличия СД изменение категории риска было около 50% случаев, и точность переоценки риска также оказалась исключительно высокой (у 720 из 722 была установлена более точная категория риска).

В модели В пропорция переоценки риска среди участниц с промежуточным риском по АТР-III была несколько ниже (30-45%), чем в модели А (43-50%), однако сохранила свою высокую точность. В частности, из 647 женщин, получивших новую категорию риска по модели В, у всех, за исключением 6, она оказалась более точной при проведении проспективного наблюдения.

Авторы подсчитали, что из 100 000 пациенток без СД, отнесенных по АТР III к промежуточному риску (80 000 — с риском от 5 до 10% и 20 000 — с риском от 10 до 20%), использование шкалы риска Рейнольдса переместит 13 500 участниц в группу низкого риска, оставит 48 500 женщин в категории умеренно низкого риска (от 5 до 10%) и 32 500 в категории умеренно высокого риска (от 10 до 20%) и установит высокий риск (≥20%) для 5400 женщин.

Выводы

Новая прогностическая шкала сердечно-сосудистого риска у женщин, разработанная и проверенная на большой когорте практически здоровых участниц WHS, обладает высокой предсказательной точностью и позволяет изменить категорию риска, оцененную по ныне действующей шкале АТР-III, у 40-50% лиц промежуточной группы риска.

Авторы полагают, что внедрение данной шкалы в практику позволит не только улучшить риск-стратификацию, но и своевременно назначать профилактическую терапию многим женщинам.

Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R. Development and Validation of Improved Algorithms for the Assessment of Global Cardiovascular Risk in Women. The Reynolds Risk Score. JAMA. Feb. 14, 2007;297:611-619

*Модель А

10-летний сердечно-сосудистый риск (%)=[1-0,98756 (exp [A=19,848])] x 100%, где A=0,0785 x возраст+3,271 x натуральный логарифм (систолическое АД)+0,202 x натуральный логарифм (С-РБ)+0,00820 x аполипопротеин В-100 - 0,00769 x аполипопротеин А-1+0,134 x гемоглобин А1с % (при СД)+0,825 (если курильщик)+0,427 (если есть семейный анамнез раннего ИМ) +0,00742 x (липопротеин (α) - 10, если липопротеин (α) >10 и аполипопротеин В-100 i100).

**Модель В

10-летний сердечно-сосудистый риск (%)=[1-0,98634 (exp[B=22,325])] x 100%, где В=0,0799 x возраст + 3,137 x натуральный логарифм (систолическое АД) + 0,180 x натуральный логарифм (СРБ) + 1,382 x натуральный логарифм (общий Хс) - 1,172 x натуральный логарифм (Хс ЛПВП) + 0,134 x гемоглобин А1с % (при СД) + 0,818 (если курильщик) + 0,438 (если есть семейный анамнез раннего ИМ).

Калькулятор он-лайн: <http://www.reynoldsriskscore.org/default.aspx>



Антигомотоксические препараты и репродуктивная функция женщины

И.В. Лахно, к.м.н., доцент, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Реализация репродуктивной функции является одной из основных задач супружеской или партнерской пары, выполнение которой во многом зависит от состояния здоровья женщины. Разработанные и нашедшие практическое воплощение традиционные диагностические и лечебные подходы доказали свою высокую эффективность при гинекологических заболеваниях, патологическом течении беременности и родов [1, 9, 14, 15, 18]. Тем не менее остается ряд нерешенных проблем, связанных с изменением экобиологических и социальных условий жизни современной женщины [2, 5, 13, 17, 19].

В структуре гинекологических заболеваний у девочек подросткового возраста преобладают нарушения менструальной функции и гиперандрогенемия [12, 18]. Первичная аменорея в соответствии с существующей методологической базой классифицируется согласно уровню поражения регуляции репродуктивной функции. Сообразно этому традиционные лечебные мероприятия направлены на коррекцию репродуктивных процессов путем стимуляции или замещения функции выпавшего звена в единой системе гипоталамус-гипофиз-яичники-матка [18]. Наиболее часто назначаемые препараты, такие как комбинированные оральные контрацептивы, антиэстрогены и гонадотропины, имеют обратимый эффект, и их действие распространяется только на время лечебного курса. Гиперандрогенемия в настоящий момент представляет собой междисциплинарную проблему, в решении которой принимают участие гинекологи, эндокринологи, терапевты, кардиологи и невропатологи.

Повышенный уровень тестостерона приводит к ожирению, нарушению толерантности к углеводам, изменению синтеза триглицеридов в печени с повышением индекса атерогенности. Именно поэтому у таких пациенток отмечают ранние проявления атеросклероза (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии), что повышает риск сосудистых осложнений.

Жировая ткань является полем для возникновения системного воспалительного ответа организма, обуславливающего оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию [4, 11]. Антиандрогенные препараты не способны полностью противостоять всему комплексу патогенетических механизмов, обеспечивая лишь временное улучшение процессов яичникового стероидогенеза. Другие лекарственные средства способствуют коррекции ановуляции, недостаточности лютеиновой фазы цикла и восстановлению менструальной функции. Тем не менее бесплодие эндокринного генеза и привычное невынашивание встречаются у значительной части пациенток с гиперандрогемией [18].

Антигомотоксические препараты (АГТП) способны улучшать синтез стероидных гормонов в яичниках благодаря их тропности к эндокриноцитам. Позитивное влияние на уровень белковых транспортных систем опосредуется через оптимизацию протеинсинтетических процессов в печени. Одним из уникальных свойств АГТП является улучшение экспрессии рецепторов к половым стероидам на уровне эндометрия, слизистой влагалища и шейки матки [20]. Следовательно, расширение показаний к применению АГТП в эндокринной гинекологии может способствовать улучшению качества помощи лицам с поликистозом яичников, предменструальным синдромом, аменореей и прочими заболеваниями.

АГТП в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза

У женщин фертильного возраста особенно часто наблюдаются воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), которые составляют около 70% в общей структуре гинекологической заболеваемости и являются одной из основных причин нарушения репродуктивной функции. Важность проблемы обусловлена еще и тем, что у каждой пятой пациентки с хроническим сальпингоофоритом развивается гнойная tuboовариальная опухоль, требующая хирургического вмешательства. Представляя собой чаще всего результат острого инфекционного процесса внутренних женских гениталий, эта группа болезней приводит как к явным структурно-анатомическим дефектам органов половой сферы, так и к менее выраженным изменениям, прежде всего эндокринной функции яичников. Хронизация процесса отмечается у 75% пациенток. На фоне острого сальпингоофорита происходит поражение фолликулярного аппарата яичников как результат аутоиммунного процесса. Отмечена разбалансировка в регуляции процессов синтеза половых стероидов и реализации их эффектов на уровне эндометрия, что ухудшает преимплантационные условия и перспективный сценарий вынашивания беременности у женщин с воспалительным анамнезом [2, 16]. Также существует мнение о первичности поражения сосудистых механизмов обеспечения функции яичников, связанное со склеротическими процессами в бассейне яичниковой артерии при острых оофоритах. По-видимому, одним из основных звеньев кооперации защитных сил организма в ответ на воспаление и ликвидацию его последствий являются иммунные процессы. При этом факторы местного иммунитета представляют собой первую линию защиты от патогенных агентов, а системные иммунные реакции обеспечивают сохранность структурно-функционального единства женских



половых органов в реализации репродуктивной функции. В основе поражения репродуктивных органов лежит несогласованность работы про- и противовоспалительных механизмов, нерациональная фармакотерапия. Воспалительный ответ является универсальной защитной реакцией с запрограммированными в процессе эволюции механизмами самозавершения. Воспалительная реакция, основанная на взаимодействии трех классических ее компонентов (альтерации, экссудации и пролиферации), во многом определяется нарушениями микроциркуляции в очаге. На фоне ВЗОМТ развивается застойное полнокровие тазовых органов, варикозное расширение тазовых вен, что сопровождается оксидативным стрессом и тканевой гипоксией. Гипоксическая атака усиливает повреждение клеточно-паренхиматозных элементов органов. При недостаточной активности иммунокомпетентных клеток сохраняется воспалительная реакция тканей. Процессы пролиферации при наличии *locus minoris resistentia* имеют несовершенный характер и затрудняют регенерацию. Полноценное восстановление структуры органа возможно путем регенерации клеточных элементов или за счет восстановления их ультраструктуры. Отсутствие репаративной регенерации приводит к дегенеративным процессам, склерозу и фиброзу. Вирусно-бактериальная агрессия в очаге воспаления может способствовать формированию отграниченных от окружающих тканей очагов гнойного воспаления [21, 22, 23].

До сегодня значительной проблемой является повышение эффективности лечения острых ВЗОМТ, которое в настоящее время осуществляется достаточно длительно, в несколько этапов. Инфекционный фактор — основной в генезе ВЗОМТ, роль его увеличивается на фоне несовершенства механизмов биологической защиты. Санация урогенитальной системы проводится с учетом выявленных возбудителей инфекции в несколько этапов:

- лечение бактериального вагиноза;
- элиминация патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и прочих комменсалов влагалищного биотопа;
- воздействие на возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, например трихомонады;
- восстановление влагалищной лактобациллярной флоры [2].

Очень важной задачей современной гинекологии является полноценная реабилитация репродуктивной функции женщины, что на фоне существующих подходов занимает от нескольких месяцев до года и не всегда приводит к желаемому результату. Оправданно с патогенетических позиций введение в комплекс традиционного лечения больных острым сальпингоофоритом АГТП, обладающих выраженным противовоспалительным, иммуностимулирующим и общеукрепляющим эффектом. Особенно важной особенностью лекарственных средств, используемых в гомеопатической гинекологии, является абсолютная безвредность при наличии полипотентных влияний на механизмы гомеостаза [7, 20].

В последние годы стало очевидным, что исключительно антибактериальные препараты неспособны ликвидировать весь комплекс изменений воспаленных органов

без существенной поддержки со стороны иммуностимулирующей терапии. Задачи иммуностимулирующей терапии связаны со стимуляцией функции иммунокомпетентных клеток на фоне активизации естественной дезинтоксикационной и самоочищающей сквенджер-системы («мусорщика»). Необходимо изменить тип воспалительного ответа организма, усилить клеточные и гуморальные механизмы ликвидации воспаления. Это должно способствовать элиминации патогенной микрофлоры и повышению сопротивляемости организма к инфекциям. Нормализация защитных и дренажных функций слизистых оболочек способствует улучшению продукции иммуноглобулинов и восстановлению естественного микробного пейзажа. Все эти направления патогенетической терапии полностью перекрывает применение АГТП, которые позволяют эффективно очистить ткани половых органов от гомотоксинов, сбалансировать про- и противовоспалительные звенья иммунной защиты, повысить чувствительность микроорганизмов к антибактериальной терапии, ликвидировать очаг воспаления посредством полноценной регенерации и восстановить функцию органов уже в процессе противовоспалительного лечения без последующей реабилитации [8].

Выбор АГТП основан на их одновременной избирательности и органотропности, а также полипотентности влияния на половые органы, что дает возможность унифицировать схемы лечения ВЗОМТ:

- при умеренной клинике и нормальной реактивности организма — «контролировать протекание и завершение» воспаления монотерапией АГТП;
- при выраженной клинике воспаления, гипер- или ареактивных состояниях дополнять общепринятые стандарты применением АГТП.

К базовым препаратам в терапии острых воспалительных процессов в гинекологии относятся Траумель С, Лимфомиозот, Эхинацея композитум С. Их применение наиболее часто дополняют такие органотропные лекарственные средства, как Гинекохель, Метро-Аднекс-Инъель [20].

Лимфомиозот является единственным лимфодренажным препаратом. Его применение, предшествующее антибактериальной терапии, увеличивает чувствительность возбудителей к химиопрепарату; при этом могут временно усиливаться вагинальные выделения, что демонстрирует лимфодренажный эффект препарата. При этом достигается более высокая локальная концентрация аллопатических лекарственных средств, исчезает необходимость в повышении их доз, сокращаются сроки применения и минимизируются побочные эффекты, повышается эффект лечения в целом [8].

Траумель С — универсальный противовоспалительный препарат. Его можно рассматривать как уникальный адаптоген, уменьшающий болевую симптоматику, улучшающий трофику воспаленных тканей. Известно его потенцирующее влияние в отношении антибактериальных препаратов [8].

При гипореактивности организма, способствующей хронизации процесса, успешно применяется Эхинацея композитум С. Этот препарат является индуктором синтеза интерферона и позволяет увеличить активность провоспалительных механизмов за счет создания



температурного оптимума. На фоне использования Эхинацеи композитум С снижается необходимость в антибиотиках, устраняются очаги инфекции в тканях, а также уменьшается риск перитубарных адгезий [8, 20].

Одна из последних новинок препаратов АГТТ — Метро-Аднекс-Инъель. Помимо выраженного многогранного противовоспалительного эффекта, он обладает способностью позитивно действовать на синтез стероидных рецепторов во внутренних половых органах. Очень важным является то, что Метро-Аднекс-Инъель способствует ликвидации сосудистой реакции, восстановлению внутритазовой гемодинамики. Его предпочтительно применять для быстрого купирования явлений острого сальпингоофорита, он также эффективен при неспецифических воспалительных процессах как препарат для монотерапии [20].

В амбулаторной практике и на догоспитальном этапе при острых гинекологических воспалениях у пациенток врачи успешно применяют Гинекохель как в качестве монотерапии, так и в комбинации с АГТП и аллопатическими лекарствами. Препарат обладает обезболивающим, противовоспалительным, вазотоническим и противоотечным эффектом; способен устранять явления венозного полнокровия тазовых органов [8].

АГТП при синдроме хронической тазовой боли

Синдром хронической тазовой боли является одной из актуальных проблем современной гинекологии. Традиционно принято считать, что появление боли всегда связано с наличием в организме патологического процесса, сопровождающегося выраженными структурно-морфологическими изменениями тканей. Это, безусловно, имеет прямое отношение к болевому синдрому на фоне миомы матки, эндометриоза и хронических ВЗОМТ, однако приходится сталкиваться с ситуацией не «боль-симптом», а «боль-болезнь». Подобные пациенты составляют 2-11% всех гинекологических больных, а причина боли в 50% случаев является функциональной. Здесь источником патологической афферентации становится альгогенный очаг в органах репродуктивной сферы, выявить который невозможно доступными клинико-инструментальными методами. Это характерно для альгодисменореи, овуляторной боли, синдрома Аллена-Мастерса (разрыва задних листов широкой связки матки) и ряда других гинекологических заболеваний. К тому же причиной болевого синдрома в области малого таза может быть экстрагенитальная патология, связанная с нарушением функций смежных органов (синдром раздраженной толстой кишки, хронический колит, хронический неспецифический цистит, уретральный синдром, кокцигодиния [анокпчиковый болевой синдром], корешковый синдром). Хронической принято считать боль, которая продолжается, как правило, более 3-6 мес. Адаптация организма к хронической боли сопряжена с изменениями личностной сферы, социальной дезориентацией, проблемами в карьере и закономерным ухудшением качества жизни, что для большинства пациенток является более значимым, чем исключительно физическое страдание. Часто появляются симптомы вторичной депрессии (расстройства ночного сна, утренняя усталость, отсутствие аппетита, раздражительность).

Следовательно, синдром хронической тазовой боли можно воспринимать как диагноз исключения, с которым трудно определиться врачу-гинекологу. Значительная роль в выяснении причины болевого синдрома отдается хирургам, проктологам, урологам, терапевтам, семейным врачам, невропатологам, сексопатологам, психиатрам и медицинским психологам. Необходима целая команда врачей для решения вопроса об исключении экстрагенитального генеза болевого синдрома, а также для подтверждения функциональной, а не органической природы болевых кризов. Наряду со всесторонним соматическим обследованием, необходим глубокий психологический анализ. Большинство смежных специалистов часто гипертрофируют собственную роль в диагностике и в лечении подобного контингента больных, а акушеры-гинекологи пренебрегают их мнением. Первичное обращение пациентки к гинекологу иногда сопряжено с попыткой подтвердить типичный, но неправильный диагноз (воспаление придатков, эндометриоз) с этиопатогенетических позиций терапией *ex juvantibus*. Это приводит к бесцельному курсу антибактериальной терапии с исходом в кандидоз, синдрому резистентных яичников или к их преждевременному истощению после длительного лечения монофазными контрацептивами или агонистами релизинг гормонов. Проводимое хирургическое лечение тазовой боли (экстирпация матки с придатками, пресакральная нейрэктомия и рассечение крестцово-маточных связок) не всегда дает желаемые результаты, а иногда и усугубляет клиническую картину. Более того, излишний радикализм у данной категории больных, учитывая их психоэмоциональное состояние, может сформировать отрицательное отношение к врачам и медикаментам в целом. Именно поэтому необходимо всестороннее обследование женщин с хронической тазовой болью путем взаимодействия с врачами других специальностей, а также разумное и сдержанное отношение к выбору тактики лечения. Последнее невозможно без четких представлений о патогенезе тазовой боли вследствие гинекологических причин [8].

Применение АГТП как полипотентных адаптогенов, способных нормализовать функцию центральной нервной системы, быстро и надежно купировать болевую симптоматику, ликвидировать венозный застой и улучшить микроциркуляцию в малом тазу, может стать значительным резервом в излечении пациентов с синдромом хронической тазовой боли [8].

АГТП у беременных

В основе патологического течения беременности зачатую лежит нарушение механизмов плацентации, что сопровождается развитием первичной формы дисфункции плаценты (ДП), невынашивания и преэклампсии [3, 9]. Указанные осложнения обусловлены нарушением инвазивных свойств вневорсинчатого трофобласта. Недостаточный уровень гемодинамики приводит к ишемии плаценты и выработке большого количества вазоконстрикторов. Кроме того, синцитиотрофобласт выделяет продукты собственного распада в материнский кровоток, что в большой мере зависит от апоптоза. Апоптоз клеток синцитиотрофобласта регулируется



связанным с X-хромосомой ингибитором апоптоза, уровень которого значительно снижается в III триместре беременности. Попадание продуктов распада в организм матери сопровождается системной воспалительной реакцией у всех беременных в III триместре. Преэклампсия возникает при гиперергическом ответе или декомпенсации защитных механизмов иммунной системы матери. Антифосфолипидные антитела усиливают повреждение эндотелия и повышают уровень гипоксической атаки. Развивающаяся эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс приводят к усилению признаков системного воспалительного ответа организма беременной на продукты гипоксического распада синцитиотрофобласта. Системный воспалительный ответ вызывает активацию процессов перекисного окисления липидов, изменения липидного спектра крови с повышением коэффициента атерогенности. На этом фоне формируется атероз маточно-плацентарных сосудов. Дегенеративным изменениям подвержены стенки артериальных и венозных сосудов. Оксидативный стресс усугубляют прогрессирующие нарушения маточно-плацентарного кровотока. При этом значение венозного звена гемодинамики, ухудшение которой сопровождается расширением межворсинчатого пространства, вен матки, параметриев и малого таза, недостаточно изучено. Венозный застой в синусах миометрия сопровождается повышением тонуса матки, то есть симптоматикой угрозы невынашивания беременности [1, 3, 10, 11].

Применение АГТП у беременных с ДП может способствовать профилактике развития оксидативного стресса и преэклампсии. Использование препаратов Траумель С, Коэнзим композитум, Плацента композитум и Лимфомиозот способствует активизации антиоксидантной защиты, улучшению состояния эндотелия, оптимизации метаболизма в клеточно-паренхиматозных элементах плаценты.

Плодное яйцо с ранних сроков является благоприятной средой для размножения как патогенной, так и условно-патогенной микрофлоры. Бактериальная инфекция нарушает процесс инвазии вневорсинчатого трофобласта в спиральные сосуды матки, т.е. опосредует свое влияние на плод через плаценту, а вирусы и простейшие обладают прямым повреждающим воздействием на эмбрион [1, 6]. Инфекция чаще всего проникает восходящим путем из влагалища. Следовательно, использование препаратов Энгистол, Эхинацея композитум С, Агнус Космоплекс С может быть эффективным дополнением к традиционному лечению материнско-плодовой инфекции.

Выводы

Гомотоксикология — одно из перспективных направлений развития фармакотерапии заболеваний у пациенток акушерско-гинекологического профиля. Конечная цель процесса внедрения АГТП в широкую практику врачей-гинекологов — улучшение репродуктивного здоровья женщины. Накопленный опыт и продолжающиеся исследования позволяют сделать вывод о значительных перспективах использования АГТП в акушерстве и гинекологии.

Литература

1. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. — СПб: Норд-мед-Издат, 2000. — 32 с.
2. Вовк І.Б., Новік Л.М. Сучасні погляди на проблеми захворювань, що передаються статевим шляхом // Ж. практ. лікаря. — 2000. — № 6. — С. 11-17.
3. Грищенко О.В., Ляхно И.В., Ткачѳв А.Э. Новые возможности фармакологической коррекции нарушений кровообращения в фетоплацентарной системе. — Харьков: Торнадо, 2002. — 42 с.
4. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Серце і судини. — № 1 (5). — 2004. — С. 17-23.
5. Жилка Н., Іркіна Т., Тешенко В. Стан репродуктивного здоров'я в Україні — К., 2001. — 68 с.
6. Ильенко Л.И. Проблема нарушений адаптации в единой системе «мать-новорожденный» и их коррекция: Автореф. дисс. докт. мед. наук. — М., 1997. — 48 с.
7. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врачей. — СПб: Гиппократ, 1998. — 156 с.
8. Комплексные антигомотоксические препараты. Научно-информационный отдел фирмы «Каскад-Медикал». — К., 2004. — 279 с.
9. Лук'янова О.М. Безпечне материнство — важливий напрямок в охороні здоров'я матері та дитини // Здоров'я жінки — 2003. — № 1 (13). — С. 1-4.
10. Лутай М. И. Атеросклероз и воспаление / Серце і судини. — № 3 (7). — 2004. — С. 89-100.
11. Лутай М. І. Дисліпідемії: епідеміологія і методи діагностики // Нова медицина. — № 4. — 2003. — С. 16-22.
12. Малышев В.А. Аутоиммунные эндокринопатии // Здоров'я України. — 2001. — № 11. — С. 29-32.
13. Основы репродуктивной медицины: Практическое руководство / Под ред. профессора В.К. Чайки. — Донецк: ООО «Альматео», 2001. — С. 39-40.
14. Подольский В.В., Дронова В.Л. Хронические воспалительные заболевания половых органов — основная угроза репродуктивному здоровью. // Doctor. — 2001. — № 5 (9). — С. 18-20.
15. Подольський В.В., Дронова В.Л., Гульчій О.П. та ін. Система медичних заходів по підготовці до безпечного материнства // Здоров'я жінки. — № 1 (21). — 2005. — С. 11-16.
16. Прилепская В.Н. Инфекции в гинекологии. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 1. — С. 2-5.
17. Смирнова И.П. Профилактика и лечение табакокурения (по материалам программы CINDI-Украина) // Репродуктивне здоров'я жінки. — 2002. — № 1 (10). — С. 132-133.
18. Стрижаков А.Н., Давыдова А.И., Белоцерковцева Л.Д. и др. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. — М.: Медицина, 2000. — 380 с.
19. Тимченко О.І., Сердюк А.М. Спосіб життя і здоров'я населення: поширеність паління та його вплив на репродуктивні невдачі // ПАГ. — 2002. — № 3. — С. 4-7.
20. Тираспольский И.В. Антигомотоксическая терапия в практике акушера-гинеколога (Краткое справочное руководство). — М.: Арнебия, 2001. — 145 с.
21. Туманова Л.Е., Ищенко А.И., Филенко Л.П. Пимафуцин в лечении вагинального кандидоза // Репродуктивное здоровье. — 2002. — № 1 (10). — С. 81-84.
22. Туманова Л.Е., Подольский В.В., Подольский Вл.В. и др. Послеродовые вагинальные кандидозы и их лечение // Здоров'я жінки. — 2003. — № 2 (14) — С. 18-19.
23. Хамаганова И. Кандидоз // Новости медицины и фармации. — 2002. — № 23-24. — С. 6.

Метро-Аднекс-Инъель

Противовоспалительный препарат для женщин

**Эффективный
и безопасный**



- ✓ Острые и хронические воспаления женских половых органов (*аднексит, сальпингит, эндометрит, параметрит, кольпит и др.*)
- ✓ Функциональные нарушения на фоне воспалительного процесса (*дисменорея, овуляторные и предменструальные боли и др.*)
- ✓ Психоэмоциональные нарушения при заболеваниях женских половых органов

Выраженное противовоспалительное, противоотечное, обезболивающее и рассасывающее действие

- Не имеет противопоказаний и возрастных ограничений, не вызывает побочных и токсических эффектов
Можно применять во время беременности и лактации
- Предупреждает развитие спаечных изменений в органах малого таза после перенесенного воспаления

**Способствует полноценному излечиванию
воспаления любой тяжести!**

-Heel

Антигомотоксические препараты
Баден-Баден, Германия
www.heel.com.ua



HELLP-синдром: неотложное состояние в практике акушера-гинеколога

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

Термин HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) — гемолиз, увеличение активности печеночных энзимов (ферментов) и тромбоцитопения — ассоциируется с крайне тяжелой формой преэклампсии и эклампсии.

Еще в 1893 г. G. Schmorl описал характерную клиническую картину данного синдрома, а термин HELLP (с учетом патогенеза) предложил L. Weinstein (1985). Отечественная литература содержит очень мало сведений о HELLP-синдроме, чаще всего ограничиваясь краткими упоминаниями. Более подробно эта тема рассматривалась корифеями российской анестезиологии и реаниматологии А.П. Зильбером и Е.М. Шифманом [3, 6], а также главным акушером-гинекологом Минздрава Украины В.В. Каминским [4].

Как ни печально, но неумолимая статистика свидетельствует о ежегодном летальном исходе примерно 585 тыс. женщин в мире, в той или иной мере связанном с беременностью и родами. Основными причинами материнской смертности в нашей стране являются: акушерский сепсис, кровотечения, гестозы, а также экстрагенитальные заболевания [4]. При тяжелых формах гестозов HELLP-синдром составляет от 4 до 12% случаев и характеризуется высокой материнской смертностью (по данным разных авторов, — от 24 до 75% случаев).

Следствием недостатка знаний о клинических и лабораторных проявлениях описываемого симптомокомплекса в последние годы является гипердиагностика HELLP-синдрома. Клиническое течение тяжелых форм преэклампсии может быть весьма многоликим [3]. Именно поэтому диагностика тяжелого гестоза с HELLP-синдромом зачастую ошибочна. В действительности же за описываемой патологией могут скрываться гепатиты, жировой гепатоз беременных, наследственная тромбоцитопеническая пурпура и др. Нередко «под маской» HELLP-синдрома остается нераспознанным акушерский сепсис или иная патология.

Следовательно, обнаружение у беременных триады — гемолиза, печеночной гиперферментемии и тромбоцитопении — еще не должно означать немедленного установления безусловного диагноза «HELLP-синдром». Лишь тщательная и взвешиваемая клинко-физиологическая интерпретация этих симптомов в каждом конкретном случае позволяет дифференцировать его как форму преэклампсии, являющуюся в далеко зашедших случаях вариантом тяжелой полиорганной недостаточности.

Дифференциальный диагноз HELLP-синдрома, по мнению В.В. Каминского и соавт. [4], следует проводить со следующими заболеваниями:

- неукротимой рвотой беременных (в I триместре);
- внутрипеченочным холестазом (в I триместре беременности);
- желчно-каменной болезнью (в любые сроки беременности);
- синдромом Дабина-Джонсона (во II или III триместре);
- острой жировой дистрофией печени беременных;
- вирусным гепатитом;
- лекарственным гепатитом;
- хроническим заболеванием печени (циррозом);
- синдромом Бадда-Киари;

- мочекаменной болезнью;
- гастритом;
- идиопатической тромбоцитопенической пурпурой;
- гемолитическим уремическим синдромом;
- системной красной волчанкой.

Большинство исследователей рассматривают HELLP-синдром как осложнение или как атипичный вариант гестоза, полагая, что в его основе лежит генерализованный артериолоспазм, сочетающийся с гемоконцентрацией и гиповолемией, развитием гипокинетического типа кровообращения, повреждением эндотелия и возникновением дыхательной недостаточности, вплоть до отека легких [6].

В типичных случаях HELLP-синдром развивается у повторнородящих с преэклампсией, в возрасте старше 25 лет, с отягощенным акушерским анамнезом. Клинические проявления возникают в 31% случаев до родов; в послеродовом периоде — в 69% случаев [4].

Довольно убедительной является точка зрения, что беременность представляет собой случай аллотрансплантации, а HELLP-синдром как аутоиммунная реакция проявляется обострением в послеродовом периоде. Аутоиммунный механизм повреждения эндотелия, гиповолемия со сгущением крови и образование микротромбов с последующим фибринолизом (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром)) — основные этапы развития HELLP-синдрома при тяжелых формах гестоза [3].

Разрушение тромбоцитов приводит к высвобождению тромбоксанов и нарушению равновесия тромбоксан-простациклиновой системы, что вызывает: генерализованный спазм артериол с углублением артериальной гипертензии (АГ), отек мозга и судороги; ухудшение маточно-плацентарного кровотока; повышение агрегации тромбоцитов, отложение фибрина и эритроцитов, главным образом в плаценте, почках и печени [4]. Указанные изменения вызывают глубокие нарушения функции этих органов, создавая порочный круг, разорвать который на определенном этапе можно лишь прерыванием беременности.

Для HELLP-синдрома характерно наличие полиорган-ных нарушений, в частности со стороны:

- *Центральной нервной системы:* головная боль, нарушение зрения, гиперрефлексия, судороги. Причиной этих расстройств являются ангиоспазм и гипоксия, а не отек мозга, как представлялось ранее.
- *Дыхательной системы:* длительное время легкие остаются интактными. Возможно развитие отека верхних дыхательных путей и отека легких (чаще после родоразрешения). Нередко наблюдается развитие респираторного дистресс-синдрома.
- *Сердечно-сосудистой системы:* генерализованный артериолоспазм приводит к снижению объема циркулирующей крови и отеку тканей. Повышается общее периферическое сопротивление сосудов, ударный объем, вследствие чего увеличивается нагрузка на левый желудочек. На этом фоне возможно развитие его диастолической дисфункции.
- *Системы гемостаза:* часто встречаются тромбоцитопения, а также качественные расстройства функций тромбоцитов. В тяжелых случаях нередко наблюдается развитие ДВС-синдрома.



- **Печени:** отмечается снижение активности печеночных ферментов с повышением их уровня в сыворотке; возможно развитие участков ишемии и даже некроза. Спонтанный разрыв печени встречается редко, но его исход практически всегда летальный.
- **Почек:** о поражении клубочка сосудистого характера свидетельствует протеинурия. Олигурия чаще связана с гиповолемией и сниженным почечным кровотоком. Нередко гестоз прогрессирует в острую почечную недостаточность.

Клинические признаки и симптомы включают жалобы на спонтанную боль и болезненность при пальпации в эпигастрии и правом подреберье, желтуху, гипербилирубинемия, протеинурию, гематурию, АГ, анемию, тошноту, рвоту; возможно появление кровоизлияний в местах инъекций.

Для диагностики HELLP-синдрома необходимы следующие стандартные данные лабораторных исследований:

- гемолиз (определяемый путем анализа мазка периферической крови);
- повышенное содержание билирубина;
- повышенный уровень лактат-дегидрогеназы;
- повышенный уровень аланин-аминотрансферазы и аспартат-аминотрансферазы;
- низкое содержание тромбоцитов ($<100 \times 10^9/\text{л}$).

В некоторых случаях проявляется не весь комплекс классических признаков HELLP-синдрома. Тогда при отсутствии гемолиза эритроцитов используется название «ELLP-синдром», при отсутствии тромбоцитопении — «HEL-синдром». Следует помнить, что у 15% пациенток с HELLP-синдромом АГ может отсутствовать или быть незначительной [6].

При проведении дифференциальной диагностики необходимо учесть, что тромбоцитопения и нарушение функции печени достигают при HELLP-синдроме максимума спустя 24–48 ч после родов, а при типичном тяжелом гестозе, наоборот, наблюдается положительная динамика этих показателей в течение первых суток послеродового периода [4]. Своевременная диагностика HELLP-синдрома значительно улучшает результаты его интенсивной терапии. В то же время, по мнению А.П. Зильбера (1999), иногда небольшая тромбоцитопения или умеренное повышение активности печеночных ферментов у беременных «возбуждает врачебные страсти диагностировать HELLP-синдром».

Раннее распознавание HELLP-синдрома играет весьма важную роль в предотвращении возможных серьезных последствий для жизни матери и ребенка в будущем. Лечение проводится акушером-гинекологом совместно с анестезиологом-реаниматологом, а при необходимости привлекаются смежные специалисты — окулист, невропатолог и др.

В.В. Каминским и соавт. [4] разработан подробный и четкий алгоритм действий после установления диагноза «HELLP-синдром», позволяющий дать ответ на вопрос: что делать? Данный алгоритм включает:

- устранение декомпенсации полиорганной недостаточности;
- возможно полную стабилизацию состояния пациентки;
- профилактику вероятных осложнений для матери и плода;
- родоразрешение.

Следует помнить, что единственный патогенетический метод лечения — прерывание беременности, т.е. родоразрешение. Большинство авторов [1, 2, 6] подчеркивают, что при установлении диагноза «HELLP-синдром» беременность следует прервать в течение 24 ч независимо от ее срока. Все остальные организационные и лечебные мероприятия являются по сути подготовкой к родоразрешению, которое должно быть неотложным, ибо в процессе родов, как правило, происходит нарастание степени тяжести гестоза.

Метод родоразрешения при «зрелой» шейке матки — через естественные родовые пути, в ином случае — кесарево сечение. После рождения последа обязателен юретаж полости матки.

Необходимо постоянно помнить о возможных осложнениях HELLP-синдрома, что чревато материнской смертностью:

- ДВС-синдром и маточное кровотечение;
- отслойка плаценты;
- острая печеночно-почечная недостаточность;
- отек легких;
- плевральный выпот (экссудативный плеврит);
- респираторный дистресс-синдром;
- субкапсулярная гематома печени с ее разрывом и внутрибрюшным кровотечением;
- отслойка сетчатки;
- кровоизлияние в мозг.

Со стороны плода наблюдаются задержка внутриутробного развития и внутриутробная смерть, у новорожденных часто развиваются кровоточивость и мозговые кровоизлияния.

Основные цели патогенетической терапии HELLP-синдрома: устранение гемолиза и тромботической микроангиопатии, профилактика синдрома полиорганной мультисистемной дисфункции, оптимизация неврологического статуса и экскреторной функции почек, нормализация артериального давления [2, 4, 5].

Интенсивная предоперационная подготовка, а также интенсивная терапия после родоразрешения направлены на многие патогенетические звенья и включают следующие компоненты:

- строго индивидуализированную антигипертензивную терапию;
- уменьшение гиповолемии, гипопроteinемии, внутрисосудистого гемолиза;
- коррекцию метаболического ацидоза;
- соответствующую инфузионно-трансфузионную терапию;
- спазмолитики, дезагреганты;
- стабилизацию показателей гемостаза;
- реокоррекцию крови (антикоагулянты и дезагреганты, в частности низкомолекулярные гепарины [фраксипарин], пентоксифиллин [трентал] и др.);
- антибиотикотерапию для профилактики инфекционных осложнений (исключают аминогликозиды, учитывая их нефро- и гепатотоксичность);
- гепатостабилизирующую терапию, в частности большие дозы глюкокортикостероидов — до стабилизации печеночного цитолиза и устранения тромбоцитопении;
- ингибиторы протеаз (контрикал, гордокс, трасилол);
- гепатопротекторы, церебропротекторы и ноотропы, комплекс витаминов (в повышенных дозах);
- магнезиальную терапию — по классической акушерской схеме;
- по соответствующим показаниям — плазмозамена, гемодиализ.

Для родоразрешения рекомендуют исключительно эндотрахеальный наркоз с минимальным использованием гепатотоксичных анестетиков, а также продленную искусственную вентиляцию легких в послеоперационном периоде с интенсивной дифференцированной терапией.

Список литературы находится в редакции



Перспективы использования пуповинной крови в современной медицине

Н.В. Винарская, к.б.н., консультант по научным вопросам
Н.М. Баханцова, медицинский директор
Семейный банк пуповинной крови «ГЕМАФОНД»

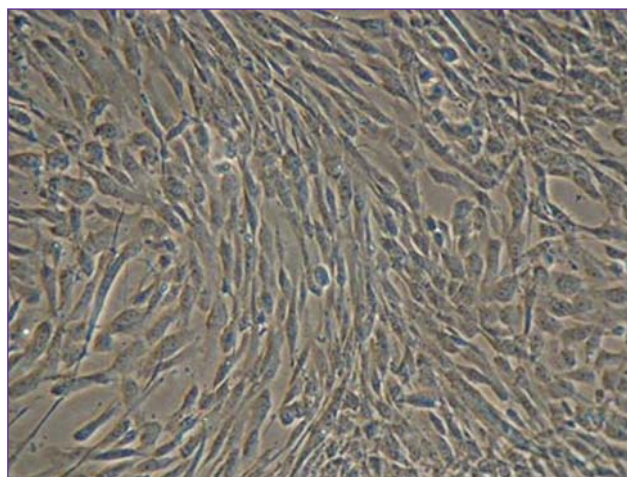
С развитием нового направления в медицине — заместительной регенеративно-пластической терапии — появилась возможность применения новых технологий в лечении ряда тяжелых и ранее считавшихся неизлечимыми заболеваний различного генеза. В основе заместительной терапии лежит клеточная трансплантация и использование уникальных свойств стволовых клеток (СК) организма: их способности имплантироваться в зону поврежденной ткани, дифференцироваться под влиянием локального микроокружения и функционально встраиваться в клеточный ансамбль, пораженный патологическим процессом органов или тканей.

Современной науке известны различные источники получения СК. Опубликовано огромное количество докладов, в которых исследователи и врачи сообщают о возможности получения и использования СК практически из всех функционалов организма: кожи, зубов, ногтей, волос, жировой и мышечной ткани и др. Однако при проведении терапии врачи отдают предпочтение тем источникам, которые могут дать большее количество СК с высокой способностью к делению и дифференцировке, а также большей вероятностью приживания клеток в организме, от чего зависит эффективность лечения.

Пуповинная (кордовая, плацентарная) кровь (ПК) является именно таким источником СК, который в наше время начинает рассматриваться как магистральное средство лечения ряда онкологических и неонкологических заболеваний, среди которых — острые и хронические лейкомии, лимфомы, солидные опухоли, иммунные дефициты, врожденные нарушения метаболизма, а также генетические патологии (табл. 1).

ПК циркулирует в сосудах плаценты и пуповины и собирается после рождения ребенка. С одной стороны, это безопасная, технически легко выполняемая процедура, не представляющая угрозы здоровью матери и/или новорожденному и не требующая общей анестезии при сборе, а с другой, — доступная форма биологического страхования жизни в связи с возможностью использования клеток ПК в качестве аутологичного трансплантата.

Сегодня ПК рассматривают как альтернативу костному мозгу при получении гемопоэтических СК (ГСК). Конечно, количество получаемых ГСК из отобранной ПК незначительно в сравнении с возможностями костного мозга, и в среднем включает $5 \times 10^8 \pm 5 \times 10^8$ ядросодержащих клеток/мл, что составляет 1/10 количества ядерных и прогениторных клеток,



Стволовые клетки пуповинной крови

представленных в том же объеме костного мозга [2]. Кроме того, к недостаткам использования ПК для получения СК можно также отнести невозможность повторного сбора. Однако, как было указано выше, сбор ПК — процесс безболезненный, без дискомфорта и риска для донора, а забор СК костного мозга часто связан с хирургическим вмешательством, после которого донору требуется длительная утомительная реабилитация. Вдобавок к тому, при использовании ГСК костного мозга возможность подбора HLA-совместимого донора достаточно низка, особенно если у больного необычный тип HLA, как у представителей многих этнических меньшинств. К тому же поиск неродственного донора — процесс длительный (4 мес и более), и многие пациенты умирают, не дождавшись его завершения [3]. Зачастую единственный шанс для больного найти HLA-совместимого донора костного мозга — это обратиться за помощью к исключительно совместимым сиблингам (родным братьям и сестрам реципиента). К сожалению, по статистике только 25% пациентов находят HLA-идентичного сиблинга для трансплантации СК костного мозга [4]. Вместе с тем трансплантаты ПК показывают лучшие результаты, чем трансплантаты неродственных донорских СК из костного мозга и периферической крови после стимуляции колониеобразующими факторами. Статистически вероятность развития острой или хронической реакции «трансплантат против хозяина» при трансплантации ГСК ПК по сравнению с СК костного мозга значительно ниже. Надо полагать, данный эффект связан со снижением количества и реактивности лимфоцитов ПК, в частности Т-клеток,



Таблица 1. Использование гемопоэтических клеток пуповинной кордовой крови в клинической практике*

Онкологические заболевания	Неонкологические заболевания
Острая лимфатическая лейкемия	Адренолейкодистрофия
Ювенильная миеломоноцитная лейкемия	Болезнь Краббе
Лимфома	Амегакариотная тромбоцитопения
Хроническая лимфоцитарная лейкемия	Гистиоцитоз клеток Лангерганса
Миелодиспластический синдром	Лейкоцитный синдром
Хроническая миелогенная лейкемия	Синдром Леша-Нихена
Нейробластома	Анемия Блекфена-Дайемонда
Миелодиспластический синдром	Дефект адгезии лейкоцитов
	Дискератозный врожденный дефект
	Нейрональный цероидный липофуциноз
	Наследственный эритрофагоцитарный лимфогистиоцитоз
	Остеопетрозис
	Анемия Фанкони
	Апластическая анемия
	Общая клеточная лейкодистрофия
	Комбинированные иммунодефициты
	Болезнь Гюнтера
	Серповидно-клеточная анемия
	Синдром Хантера
	Талассемия
	Синдром Харлера
	Синдром Вискотта-Олдрича
	Синдром Костманна
	Лимфопролиферативные расстройства, связанные с X-хромосомой

* В таблице перечислена лишь часть заболеваний, в терапии которых успешно применялись ГСК ПК. По данным Национальной программы пуповинной крови Центра крови в Нью-Йорке (New York Blood Center's National Cord Blood Program), на сегодня список заболеваний составляют более 70 типов патологий различного генеза [1].

в результате чего повышается вероятность успешной приживаемости трансплантата кордовой крови даже при совместимости всего лишь одного HLA-локуса [5].

Для пациента с лейкемией снижение иммунореактивности СК ПК может стать результатом ослабления эффекта «трансплантат против лейкемии» и повлечь за собой рецидивы заболевания при стечении ряда факторов (возраста пациента, группы онкологического риска, природы заболевания) [6]. Однако значимой разницы при сравнении ГСК ПК с трансплантатами костного мозга от неродственных доноров по метастазированию, смертности после операции и общей смертности врачами не обнаружено. В то же время, общая выживаемость

пациентов-реципиентов ГСК ПК, особенно детского возраста, сравнима с таковой, а иногда и выше, при сопоставлении с результатами трансплантаций костного мозга.

Несмотря на относительно малые количества ГСК, получаемые из ПК, этого объема вполне достаточно для того, чтобы трансплантаты ГСК исключительно своими силами восстановили кроветворную систему ребенка в возрасте до 10 лет. Для взрослых количество клеток одного образца (ГСК, полученных в результате одного забора), к сожалению, недостаточно для успешной трансплантации, поэтому либо используют кровь нескольких доноров, либо обращаются к новым высоким биотехнологиям – культивированию клеток *in vitro* и *ex vivo*. Сегодня уже проводятся работы по «чистому увеличению числа» ГСК при использовании генетических манипуляций, приводящих к экспрессии одного из генов СК – НохВ4, который отвечает за большую выработку их количества. Данный метод перспективен, поскольку он позволяет в течение относительно небольшого времени, за 6-9 дней до проведения трансплантации, не только увеличить количество ГСК, но и улучшить последующее приживание клеток в организме [7].

Сообщение о проведении первой трансплантации ГСК ПК было опубликовано еще 1972 г. в американском медицинском издании *Virginia medical monthly*. Исследователи M. Ende и N. Ende (1970) при лечении 16-летнего мальчика с острой лимфобластической лейкемией вводили ГСК ПК. При трансплантации использовали 8 донаций ПК от HLA-несовместимых доноров. В течение 18 сут проводили подсадки, и только одна из них привела к состоянию полной ремиссии до следующего курса процедур, назначенных через 9 мес [8]. Позднее, в 1982 г., группа американских исследователей во главе с Н.Е. Врохтмейер из Индианского университета (Индианаполис, США) показала приоритетность сбора и использования сиблинговых ГСК ПК при трансплантации детям с онкологическими заболеваниями крови [9]. В 1989 г. Gluckman и соавт. опубликовали работу, в которой представили результаты лечения анемии Фанкони у пятилетнего мальчика с положительным и долгосрочным эффектом ремиссии после введения только однократной дозы ПК его новорожденной сестры [10]. Именно с этого момента наступил период осмысления и оценки результатов использования ГСК ПК, возникло стремление врачей и исследователей проследить терапевтический эффект большего количества и генеза заболеваний, а также начало формироваться социальное мнение о значимости сбора и хранения ПК.

По данным Национального Координационного центра пуповинной крови США, с начала 90-х годов прошлого века и до 2006 г. зарегистрировано более 3000 случаев трансплантации ГСК ПК. В среднем возраст пациентов – 6,1 года (от 0,5 до 43 лет), количество больных обоего пола было практически равным (46% женщин и 48% мужчин, в 6% случаев пол не указан). Срок криохранения образца перед использованием составлял в среднем 14,9 мес (от 1 до 72 мес); объем крови – 85,2 мл (от 14 до 168 мл), количество мононуклеаров – $7,0 \times 10^8$ (1,1-15,1), данные из 368 примеров.



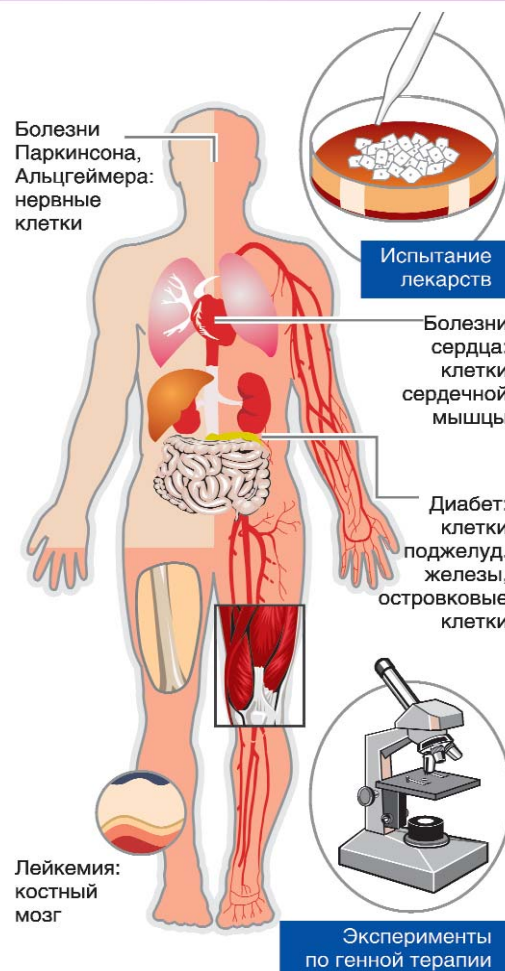
В 11,5% случаев трансплантации были аутологичными, в 86,5% — применяли кровь сиблингов, в 1,9% — использовали кровь от ребенка родителю. В 19,2% случаев переливали цельную кровь, а в 76,9% — выделенные клетки. 92,3% ПК хранилось в банках США, а по 1,9% — в банках Сингапура, Мехико, Канады и Бразилии. Показаниями к родственной трансплантации в 43,5% случаев были острый лимфобластный лейкоз, 13% — острый миелобластный лейкоз, 4,3% — хронический миелоидный лейкоз, 8,7% — анемия Фанкони, 6,5% — серповидноклеточная анемия, талассемия и анемия Блекфена-Дайемонда, 23% (суммарно) — хронический гранулематоз, синдром Харлера, тяжелая апластическая анемия, синдром Вискотта-Олдрича. Показаниями к аутологичной трансплантации были тяжелая серповидноклеточная анемия (50%), нейробластома IV (46%) и ретинобластома (4%). Зафиксировано успешное приживление трансплантата в 65,4% случаев, в 33% — результат был неизвестен, в 1,6% — пациенты не выжили [11].

Приведенные данные о трансплантации образцов ПК, сохраненных в частных банках крови, являются документальным подтверждением ценности ПК для современной медицины. Анализ подтверждает, что спектр показаний к трансплантации ПК весьма широк, тем не менее в полной мере не охватывает многие типы патологий и критических состояний. Именно поэтому непрерывный поиск новых возможностей для применения ПК в клинической практике продолжается.

В 2003 г. в Journal of Cardiovascular Nursing ученые T.E. Perry и S.J. Roth опубликовали результаты своей работы, в которой продемонстрировали возможность реконструирования кардиомиоцитов из ГСК ПК. При обработке ГСК васкулярным эндотелиальным фактором роста и основным фактором роста фибробластов авторы отмечали формирование капиллярно-подобных сосудов [12]. Немецкие ученые N. Ma и соавт. (2005) изучали влияние внутривенной трансплантации моноклеарных фракций ПК на ангиогенез инфицированного миокарда у NOD/SCID-мышей. Клетки мигрировали и встраивались только в дефектный миокард, что подтверждает терапевтический эффект процедуры [13].

Получены благоприятные результаты при использовании СК ПК в лечении ишемии конечностей. Так, японский исследователь Murohara (2000) в эксперименте с крысами с моделью ишемии конечностей проводил внутримышечные инъекции ГСК ПК, что приводило к значительному улучшению кровотока и к увеличению плотности капилляров, а также и к увеличению числа артериол в очаге ишемии и стимуляции регенерации скелетной мышцы [14]. Кроме того, на модели мышей SCID была показана высокая способность к регенерации костной ткани после механических повреждений в результате внутривенного введения ГСК ПК [15].

Следует отметить отдельное направление современной регенеративной медицины — использование ПК в экспериментальной неврологии, где представлено множество обзоров и докладов об использовании ГСК в терапии. Подоплекой к исследованиям по терапевтической



Сферы применения клеточных технологий

эффективности трансплантации клеток ПК в неврологии послужили работы по выделению и характеристике нейрональных клеток из СК популяций ПК.

Из различных популяций клеток ПК *in vitro* несколькими группами исследователей были получены все виды нервных клеток. Пионерские работы по получению нейрональных клеток из ПК были выполнены группами Sanchez-Ramos и Buzanska [16, 17]. Полученные дифференцированные по нейрональному типу ГСК ПК были подвергнуты исследованию иммунофенотипа и изучению экспрессии генов матричного РНК (мРНК), а также характерных транскрипционных факторов. К сожалению, на сегодняшний день говорить об их прямом использовании в лечении еще рано, поскольку не получены ответы о функциональности этих клеток.

Терапевтические эффекты, вызываемые трансплантацией клеток ПК, были изучены на нескольких моделях неврологического дефицита. В одной из ранних работ Jieli Chen [18] было показано, что внутривенная трансплантация ГСК ПК крысам с моделью ишемического инсульта приводит к значимому функциональному восстановлению неврологического дефицита. Клетки мигрировали в головной мозг, преимущественно в зону поражения, и дифференцировались в нейроны и клетки глии. В исследовании, опубликованном в Journal Clinical Investigation (2004), также была показана эффективность трансплантации ГСК ПК для



лечения ишемического инсульта у иммунодефицитных мышей [15]. Кроме того, в ряде других исследований был продемонстрирован преимущественный тип введения ГСК ПК – внутривенный. Отмечено существование дозозависимого эффекта – эффективность наблюдается в дозе 1-10 млн клеток при значимом уменьшении области повреждения в перинсультной зоне эспилатеральной стороны и другие доказательства положительного эффекта. Совсем недавно появилось сообщение о восстановлении моторной функции (ходьбы) у парализованной женщины после трансплантации клеток ПК через 17 лет после травмы спинного мозга [19].

Три года назад были опубликованы первые работы, показывающие возможность дифференцировки клеток ПК человека в клетки печени, что имеет большое значение при лечении онкологических заболеваний, а также в условиях токсического гепатита.

До настоящего момента нет публикаций по получению инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы из стволовых популяций ПК. Однако существует несколько исследований по трансплантации клеток ПК при экспериментальном сахарном диабете (СД). В этих исследованиях уже однократное введение клеток приводило к долговременному (более 9 мес) снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению выживаемости животных экспериментальных групп без реакции отторжения. Механизмы действия введенных моноклеарных клеток ПК в моделях СД остаются невыясненными. Исследователи предполагают, что одна из клеточных фракций может предупреждать или снижать интенсивность аутоиммунного ответа к клеткам островков, т.е. обладать иммуномодулирующим действием. Однако эта концепция подлежит проверке в последующих работах [20].

Эффективность внутривенного введения ГСК ПК была также испытана в модели амиотрофического склероза у мышей, которые развивают паралич в первые 4-5 мес жизни. В пилотных исследованиях было показано, что трансплантация предварительно криоконсервированных ядросодержащих клеток ПК после сублетального облучения приводит к увеличению выживаемости экспериментальных животных.

Стоит отметить, что также проводятся исследования по изучению терапевтического эффекта при аутоиммунных заболеваниях. Одна из первых работ группы Ende (2002) была посвящена возможности коррекции системной волчанки – заболевания, имеющего аутоиммунный компонент патогенеза [21]. Трансплантация ГСК ПК мышам MRL-lpr/lpr, которые являются моделью системной красной волчанки человека, приводила к двукратному увеличению выживаемости животных, снижению интенсивности лимфаденопатии и количества аутоагрессивных Т-лимфоцитов.

Таким образом, в заключение можно отметить, что использование гемопоэтических СК ПК представляется перспективным направлением заместительной клеточной терапии, которая поможет отчасти решить уже существующую сегодня проблему доступных источников СК, а также при дальнейшем развитии и внедрении новых технологий найти решение в лечении ряда заболеваний различной этиологии.

Литература

1. <http://www.nationalcordbloodprogram.org/qa/>.
2. Armitage J.O. Bone marrow transplantation// N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 827-838.
3. Barker J.N., Krepski T.P., DeFor T.E. et al. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow// Biol. Blood Marrow Transplant. – 2002. – Vol. 8. – P. 257-260.
4. Armonson B.A. Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers// SOGC Clin. Pract. Guidelines. – 2005. – Vol. 156. – P. 263-274.
5. Thomson B.G., Robertson K.A., Gowan D. et al. Analysis of engraftment, graft-versus-host disease, and immune recovery following unrelated donor blood transplantation // Blood. – 2000. – Vol. 96. – P. 2703-2711.
6. Rocha V., Wagner J.E., Sobocinski K.A. et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from HLA-identical sibling // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1846-1854.
7. http://eng.stem-cell.ru/news/phpnews/cell_news.php?nom_news=534.
8. Ende M., Ende N. Hematopoietic transplantation by means of fetal (cord) blood// Virginia Med. Monthly. – 1972. – Vol. 99. – P. 276-280.
9. Broxmeyer H.E., Douglas G.W., Hangoc G. et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantation hematopoietic stem/progenitor cells// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1989. – Vol. 86. – P. 3828-3832.
10. Gluckman E., Broxmeyer H.E., Auerbach A.D. et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia means of umbilical-cord-blood from HLA-identical sibling // N. Engl. Med. – 1989. – Vol. 321. – P. 1174-1178.
11. Meyer E.A., Hanna K., Gebbie K. Cord blood: Establishing a National Hematopoietic Stem Cell Bank Program. – Washington: The national academies press, 2005.
12. Perry T.E., Roth S.J. Cardiovascular tissue engineering: Constructing living tissue cardiac valves and blood vessels using bone marrow, umbilical cord blood, and peripheral blood cells// J. Cardiovasc. Nurs. – 2003. – Vol. 18 (1). – P. 30-37.
13. Ma N. et al. Human cord blood cells induce angiogenesis following myocardial infarction in NOD/scid-mice// Cardiovasc. Res. – 2005. vol. 66. – P. 45-54.
14. Murohara T. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 105. – P. 1527-1536.
15. Taguchi A., Soma T., Tanaka H. et al.//Administration of CD34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model// J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114. – P. 330-338.
16. Sanchez-Ramos J. Expression of neural markers in human umbilical cord blood // Exp. Neurol. – 2001. – Vol. 171. – P. 109-115.
17. Buzanska L. Human cord blood-derived cells attain neuronal and glial features in vitro// Cell Sci. – 2002. – Vol. 115. – P. 131-2138.
18. Jieli Chen Intravenous administration of human umbilical cord blood reduced behavioral deficits after stroke in rats // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 2682.
19. http://www.cordblood.com/cord_blood_news/stem_cell_news/a_paralyzed.asp.
20. Soria B., Roche E., Bern6 G. et al. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice// Diabetes. – 2000. – Vol. 49. – P. 157-162.
21. Ende N., Chen R., Mack R. NOD/LtJ type 1 diabetes in mice and the effect of stem cells (Berashis) derived from human umbilical cord blood// J. Med. – 2002. – Vol. 33. – P. 181-187.



Дисгормональные гиперплазии молочных желез: этиология, клинические формы, принципы терапии

И.И. Смоланка, д.м.н., профессор, руководитель отделения опухолей молочной железы

И.В. Досенко, к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы

Институт онкологии АМН Украины

Рак молочной железы (РМЖ) является грозным недугом и занимает первое место среди причин смерти от онкологических болезней у женщин детородного возраста. Любое заболевание молочной железы (МЖ) может служить непосредственным источником развития рака этого органа. В первую очередь это относится к мастопатиям, которые, по данным различных авторов, диагностируются у 60–80% женщин детородного возраста [1]. В основе мастопатий лежат нарушения регуляторной деятельности центральной нервной и гипоталамо-гипофизарной систем, функций яичников, надпочечников, щитовидной железы (ЩЖ) и печени, влияющих на гормональный гомеостаз и приводящих к гиперплазии ткани МЖ.

По определению ВОЗ, мастопатия — фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани МЖ с нарушенным соотношением эпителиального и соединительно-тканного компонентов.

Пролиферативно-секреторные процессы, происходящие в МЖ, наиболее активно регулируют эстрогены, прогестерон, пролактин, гормоны ЩЖ, надпочечников, андрогены, простагландины и др.

Эстрогены оказывают влияние на развитие и удлинение протоков МЖ, увеличение их числа, вызывая гипертрофию стромы железы, что может привести к перегибу протока, образованию замкнутых участков и формированию кист, а при присоединении инфекции — к галактофориту [8]. Под действием эстрогенов увеличивается количество электролитов (натрия) в клетке, которые захватывают воду, вызывая отек тканей и появление боли. На увеличение выработки эстрогенов влияет фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) [19].

Прогестерон способствует увеличению числа альвеол, под его влиянием в лютеиновую фазу возникают отек и набухание внутридольковой стромы, происходит реактивная трансформация эпителия и миотелия. На выработку прогестерона влияет лютеинизирующий гормон (ЛГ).

Вследствие нарушения соотношения между эстрогенами и прогестероном у 97,8% женщин репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией возникают дисгормональные гиперплазии (ДГ). У лиц с нарушением менструального цикла (МЦ) по типу олигоменореи (заболевание, при котором менструация проходит с интервалом более 40 дней) в МЖ гиперпластические

процессы выявляются в два раза чаще, чем в эндометрии. При дисфункциональных маточных кровотечениях сопутствующее поражение МЖ обнаруживается в 57,6% случаев, при вторичной аменорее (длительная задержка [до 5–6 мес] очередных месячных, не связанная с беременностью) — у 43,6% пациенток. У больных с синдромом поликистозных яичников изменения в МЖ наблюдаются в 25% случаев [12, 16].

Пролактин совместно с эстрогенами и прогестероном оказывает влияние на формирование и функциональную активность МЖ, стимулирует процесс лактации.

Гормоны ЩЖ (тироксин, трийодтиронин) играют важную роль в морфогенезе и функциональной дифференциации эпителиальных клеток МЖ, участвуют в регуляции уровня рецепторов эпидермального фактора роста, процессах синтеза и метаболизма стероидных гормонов яичников. У 64% женщин с различными формами мастопатии наблюдается патология ЩЖ.

Кортикостероиды способствуют образованию рецепторов пролактина в МЖ и стимулируют рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином.

Андрогены подавляют секреторные процессы в МЖ, ингибируют гонадотропную функцию гипофиза.

Гормоны поджелудочной железы (инсулин) совместно с прогестероном, пролактином и кортикостероидами способствуют развитию протоков в МЖ.

Простагландины влияют на проницаемость сосудистой стенки, электролитный и водный баланс в тканях МЖ [18].

В печени происходит ферментативная инактивация и конъюгация стероидных гормонов. У больных с хронической патологией гепатобилиарной системы в среднем в 40–60% случаев отмечается патология МЖ [9, 21].

Таким образом, изменения в МЖ представляют собой, как правило, не конкретное заболевание, а вариант ответа органа на гормональные нарушения. В связи с этим наиболее оправданно объединенное название происходящих процессов в МЖ — «ДГ», ни в коей мере не игнорирующее более упрощенного названия патологии — «мастопатии».

По данным Davis et al., Gump et al., риск заболеть РМЖ при наличии ДГ возрастает в 1,5–7 раз в зависимости от формы мастопатии. Общность этиопатогенеза, корреляция изменений в МЖ при мастопатиях и РМЖ, а также факт предшествования ДГ РМЖ — существенный повод для более пристального внимания к данной патологии.



К сожалению, приходится констатировать низкую врачебную настороженность и однотипность подходов в лечении ДГ. Причиной подобной ситуации можно считать широкий полиморфизм клинических проявлений мастопатий, большое количество факторов, обуславливающих заболевание, длительные сроки течения болезни, в том числе и тот период, когда заболевание остается не диагностируемым [1, 4, 17].

К основным факторам риска возникновения ДГ относятся:

1. Нарушения менструальной и половой функций:
 - начало месячных в возрасте до 11 или после 15 лет;
 - климакс в возрасте до 45 либо после 53 лет;
 - сексуальные факторы.
2. Нарушение детородной функции:
 - бесплодие;
 - невынашивание беременности;
 - большое количество абортот;
 - первые роды в возрасте после 30 лет;
 - рождение первого ребенка весом более 4 кг;
 - особенности лактации (отсутствие, короткий или длительный период грудного вскармливания).
3. Заболевания генитальной сферы:
 - фибромиома матки;
 - кисты яичников;
 - эндометриоз.
4. Наследственный фактор (рак гениталий и МЖ по материнской линии).
5. Возраст старше 40 лет.
6. Эндокринные заболевания:
 - гипотиреоз (повышает риск развития мастопатии в 3 раза), гипертиреоз;
 - сахарный диабет;
 - гипоталамический синдром и др.
7. Нервные расстройства (длительные стрессы, приводящие к неврозам, неврастениям).
8. Избыточный вес.
9. Сопутствующая патология (заболевания печени, сердечно-сосудистая патология).
10. Травмы МЖ.

До настоящего времени не существует единой классификации мастопатии.

В 1962 г. С.А. Холдиным была предложена классификация ДГ:

А — Непролиферативная форма (дольковая, протоковая, кистозная, фиброзная);

Б — Проплиферативная форма (эпителиальная, фиброэпителиальная, миоэпителиальная).

В 1984 г. в Женеве была принята Международная гистологическая классификация, которая разделяет гиперплазии МЖ на:

- протоковую (пролиферация эпителия экстрадольковых протоков);
- дольковую (гиперпластические изменения внутридольковых молочных ходов);
- аденоз (пролиферация альвеолярных пузырьков, приводящая к увеличению железистых структур);
- склерозирующий аденоз;
- кисты;
- очаговый фиброз.

Морфологические изменения при ДГ многообразны и в каждом отдельном случае комбинируются в различных соотношениях, чаще — с преобладанием одного из компонентов.

Наиболее широкое применение нашла клинко-рентгенологическая классификация ДГ, предложенная в последние годы:

1. Диффузная форма:

- фиброзная (грубые тяжистые структуры без узловых компонентов);
- фиброзно-кистозная (зернистые структуры с кистозными компонентами);
- аденозная (мягкие бугристые структуры, болезненные при пальпации);
- фиброзно-аденоматозная (сочетание грубых тяжистых и мягких бугристых структур);
- инволютивная (липоматозные изменения МЖ);
- смешанная.

2. Узловая форма (оформленный узловой компонент разных размеров).

Клиника ДГ определяется формой заболевания.

Диффузная форма ДГ встречается у 29,4-92% пациенток. При диффузной мастопатии у женщин репродуктивного возраста на первый план выступают болевые ощущения в МЖ различного характера и интенсивности, нагрубание МЖ (мастодиния), которые усиливаются за несколько дней до ожидаемой менструации и часто сочетаются с головной болью, повышенной нервной возбудимостью, отеками, тяжестью в области живота, метеоризмом, запорами. Иногда заболевание проявляется в виде продолжительной боли с иррадиацией в аксиллярную область, лопатку, сопровождается беспокойством, чувством страха [22].

Узловые формы ДГ наблюдаются у женщин разного возраста. Жалобы и клиническая картина зависят от вида узлового образования (узловой аденофиброз, фиброаденома, крупная киста (группа кист) с воспалением и фиброзом, внутрипротоковая папиллома) и характеризуются наличием уплотнения в МЖ на фоне болевого синдрома, иногда — выделениями из сосков.

Диагностика патологии МЖ основана на комплексном подходе и включает клинический, рентгенологический и цитологический методы исследования, секторальную резекцию МЖ со срочным гистологическим исследованием.

Клинический метод

Состоит из подробного анализа анамнестических данных, осмотра, пальпации МЖ и не является основным, так как в 40-50% случаях при клиническом исследовании могут быть допущены диагностические ошибки.

Рентгенологическое исследование

Маммография на сегодняшний день является основным методом, позволяющим объективно оценить и распознать патологические изменения в МЖ: установить наличие мастопатии, определить преобладание аденоза, кист или фиброзных изменений, наблюдать динамику процесса под влиянием лечения, выявлять опухолевый узел или определить место пункции. Диагностическая



эффективность метода, используемого в условиях специализированного рентген-кабинета, достигает 98% при клинических проявлениях болезни и 78% — при непальпируемом РМЖ. Недостатком метода является то, что снижается точность диагностики при выраженной фиброзной форме ДГ, при которой в плотной, структурно перестроенной МЖ визуализация опухоли бывает затруднена.

В последнее время широко развиваются новые виды исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), цифровая маммография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

УЗИ имеет существенное значение в дифференциальной диагностике кистозных и солидных образований. У женщин в возрасте до 30 лет, беременных и кормящих, при наличии пальпаторного образования в МЖ УЗИ может заменять маммографию, однако если остаются сомнения, то следует проводить маммографию с пункционной биопсией. Недостаток метода — низкая информативность при выраженном развитии жировой ткани в МЖ, невозможность обнаружения микрокальцинатов (одного из первых признаков РМЖ). КТ и МРТ как наиболее точные рентгенологические методы обследования в настоящее время не получили широкого распространения в связи с дороговизной и высокой лучевой нагрузкой [15].

Цитологический метод

Является одним из первых этапов морфологического исследования, позволяющий отличить доброкачественную опухоль от злокачественной, с максимальной достоверностью и минимальной травматичностью для организма. Цитологическое заключение с указанием на доброкачественный процесс может считаться достоверным только при полном совпадении с данными пальпаторного и маммографического исследований. При диагностике РМЖ цитологический метод информативен в 93-95% случаев, его чувствительность составляет 97-98,7%, специфичность — от 76 до 80% [10, 22].

При подозрении опухоли на малигнизацию и при отсутствии цитологической верификации необходимо ее иссечение со срочным гистологическим исследованием.

Лечение ДГ

Однозначного алгоритма лечения мастопатии нет. Каждый случай требует индивидуального подхода и должен охватывать все многообразие факторов, способствующих развитию данной патологии. Терапия ДГ должна быть направлена на лечение патологии генитальной сферы, коррекцию функций важнейших органов и систем (в том числе печени), психоэмоционального состояния женщины [11].

Применительно к обсуждаемой проблеме следует остановиться на значении **рационального питания** пациенток с ДГ. Это прежде всего снижение потребления животных жиров, отказ от чрезмерного потребления продуктов, содержащих метилксантины (какао, шоколада, кофе, чая, колы). Существует мнение, что эти соединения способствуют развитию фиброзной ткани и образованию жидкости в кистах. Выполнение диетических мероприятий приводит к субъективному улучшению у 2/3 больных мастопатией без дополнительного лечения [9].

Как фиброзно-кистозная мастопатия, так и РМЖ, имеют связь с вялой деятельностью кишечника, хроническими запорами, измененной кишечной микрофлорой и недостаточным количеством клетчатки в ежедневном рационе. Возможно, что при этом происходит реабсорбция из кишечника уже выведенных с желчью эстрогенов. Следовательно, следующий совет пациенткам с фиброзно-кистозной мастопатией — употребление пищи, богатой клетчаткой и адекватное употребление жидкости (не менее 1,5-2 л/сут). Так как утилизация эстрогенов происходит в печени, любые нарушения диеты, затрудняющие или ограничивающие нормальную деятельность печени (холестаз, богатая жиром пища, алкоголь, другие гепатотоксические вещества) со временем могут оказывать влияние на клиренс эстрогенов в организме [18, 27]. Для нормализации функции печени желателен дополнительный прием гепатопротекторов и витаминов.

Витамины при ДГ способствуют нормализации метаболизма и гормонального дисбаланса, оказывают антиоксидантное действие, стабилизируют деятельность периферической и центральной нервной систем, укрепляют иммунную систему организма. Целесообразно применение антиоксидантного комплекса (АК) жирорастворимых витаминов А, Е, С в терапии диффузной мастопатии. АК применяется в течение 10 дней по схеме: витамин А — 100 000 МЕ; витамин Е — 300 мг; витамин С — 2,0 г однократно после еды.

Витамин В₁ участвует в регуляции метаболизма эстрогенов, а также оказывает лютеинизирующий эффект; назначают по 2,5 мг/сут во второй (овуляторной/пролиферативной) фазе МЦ с 7-го по 12-й день.

Витамин В₆ принимает участие в обмене аминокислот, регулирует гонадотропную функцию гипофиза, снижает уровень пролактина путем регуляции обмена моноаминов; показан по 2 мг/сут в первую (фолликулярную) фазу МЦ с 1-го по 6-й день.

Фолиевая кислота потенцирует действие эстрогенов, назначается по 0,001 г/сут в первую фазу МЦ.

Витамин С влияет на регуляцию окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, является одной из основных структур в образовании стероидов [9-11].

При локальных нарушениях кровообращения (венозного оттока) целесообразно применение препаратов, содержащих **витамины Р** (аскорутин).

С момента обнаружения патологии в МЖ женщина находится в состоянии сильного стресса, приобретающего значение постоянно действующего психодепрессивного фактора. В зависимости от психоэмоционального состояния пациентки в схему комплексного лечения мастопатии целесообразно включить **седативные средства**, вначале отдав предпочтение легким препаратам растительного происхождения (настойки пустырника, валерианы, пиона, микстура Кватера по 1 столовой ложке 2-3 раза в день, отвар успокоительного чая по 100 мл 1-2 раза в день). Продолжительность терапии составляет 1-2 мес. При стойких нарушениях со стороны нервной системы показаны **транквилизаторы**: диазепам (Реланиум, Седуксен в дозе 5-15 мг/сут), хлордиазепоксид (Элениум в дозе 10-20 мг/сут), медазепам (Мезапам, Рудотель в дозе 10-30 мг/сут) и др.



Противовоспалительная терапия направлена на ликвидацию интерстициального отека межтканевой ткани МЖ и снижение болевого синдрома при мастодинии. В данном случае применяют препараты, угнетающие синтез простагландинов: напроксен, нимесулид (Нимесил), индометацин (Метиндол), ибупрофен (Бруфен), фенол бутадион (Бутадион), ацетилсалициловую кислоту, которые назначают за 3–5 сут до начала менструации и в первый день МЦ. Рекомендованные дозы: напроксен — по 250 мг 2–3 раза в сутки; индометацин — по 25 мг 3 раза в сутки; ибупрофен (Бруфен) — по 200 мг 3 раза в сутки; ацетилсалициловую кислоту — по 200 мг 4 раза в сутки. Следует помнить, что все перечисленные препараты действуют в течение 3–6 ч [18, 20]. В последнее время для лечения мастопатии используют препарат Маммолептин, обладающий противовоспалительным, противоотечным и анальгезирующим действиями.

Фито-, гомеопатическая терапия располагает большими возможностями для раскрытия потенциала женского организма и успешно помогает при ДГ МЖ.

Эти препараты, не имеющие противопоказаний и осложнений, способны многосторонне воздействовать на организм, оказывая лечебный эффект при сочетании нескольких заболеваний [14].

У больных с фиброзно-кистозной мастопатией наиболее часто применяют Мастодион (Бионорика АГ, Германия) — комбинированный препарат с экстрактов лекарственных трав: прутняка, цикламена, чилибухи, ириса, тигровой лилии. Активным компонентом препарата является стандартизованный экстракт прутняка BNO 1095. Упоминание о клиническом использовании экстракта этой лекарственной травы относится к IV веку до н.э., у Гиппократов, который использовал его для лечения женских недугов. На протяжении многих веков его применяли и для снятия полового возбуждения (отсюда, возможно, появилось название «монашья перец»), снижения лактации, лечения аменореи. Действие препарата заключается в снижении повышенного пролактина до нормальных показателей за счет допаминергического эффекта, что способствует снижению активности пролиферативных процессов, уменьшению образования соединительнотканного компонента.

Мастодион в значительной степени уменьшает кровонаполнение, следовательно, и отек МЖ, способствует купированию болевого синдрома (мастодинии) в железе. Таким образом, препарат не только целенаправленно влияет на обменные процессы непосредственно в МЖ, но и опосредованно — через гормональную регуляцию яичникового стероидогенеза. Его назначают по 30 капель (1 табл.) 2 раза в сутки (утром и вечером) на протяжении трех месяцев без перерыва.

У больных с инволютивными формами ДГ в пре- и менопаузе целесообразно назначать Климадинон® Уно, содержащий в своем составе стандартизованный экстракт цимицифуги рацемозы BNO 1055.

Активные компоненты Климадинона® Уно, имея сродство к рецепторам эстрогенов в гипоталамусе, приводят к снижению секреции ЛГ передней долей гипофиза. Это ведет к устранению психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений, таких как приливы,

потливость, раздражительность, головная боль, головокружение, нарушения сна, тревожность и учащенное сердцебиение, депрессия, возникающих в климактерический период и обусловленных резким снижением продукции эстрогенов.

Недостаток йода в организме повышает чувствительность протокового и долькового эпителиев МЖ к эстрогенной стимуляции, равно как микродозы йода принимают лютеинизацию фолликулярных кист, нормализуя овариальный цикл. При этом отмечается уменьшение или исчезновение клинических признаков мастопатии. Микродозы йода назначают ежедневно в виде 0,25-процентного раствора **йодистого калия** по одной чайной ложке в день после еды, запивая молоком, длительно, в течение 3–8 мес.

В комплексном лечении мастопатии не последняя роль принадлежит **фитотерапии**, способной оказывать многостороннее положительное влияние на организм (противовоспалительное, мочегонное, иммуностимулирующее). Эффект фитотерапии проявляется постепенно, что указывает на целесообразность ее использования во втором этапе лечения, в течение нескольких месяцев [13, 25].

В тяжелых случаях масталгии, которая нередко сопровождается предменструальным синдромом, рекомендуется **дегидратационная терапия**: 5-процентный раствор сульфата магния (в обе фазы МЦ), фуросемид (40 мг в течение 3 сут в конце второй фазы МЦ), триамптерен + гидрохлоротиазид (Триампур композитум). Положительное влияние имеет спиронолактон (Верошпирон); его назначают по 150–200 мг/сут на протяжении одного месяца [20].

В последние годы при лечении ДГ, особенно с преобладанием аденозного компонента, широкое применение нашла **системная энзимотерапия**, которая способствует уменьшению отека тканей, улучшает реологию, оказывает противовоспалительное действие. Назначают препараты Вобэнзим, Вобэ-Мугос Е и Флогензим [23].

Женщинам с циклической или постоянной формой масталгии обязательно следует обращать внимание на то, что ношение бюстгальтера несоответствующей формы или размера может стать причиной хронической деформации груди [4], ее сдавления или перегрузки связочного аппарата, особенно у лиц с большой и опущенной грудью. Нередко при устранении этих причин боль в МЖ уменьшается или полностью проходит.

Гормональная терапия

Основу патогенетической терапии мастопатий составляет коррекция гормональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Системная гормонотерапия должна проводиться квалифицированным специалистом, который имеет возможность следить за гормональным фоном пациентки [18].

При лечении ДГ применяют антиэстрогены (тамоксифен, торемифен), которые конкурентно связываются с рецепторами эстрадиола в клетках тканей МЖ. Рекомендуемая доза тамоксифена — 10–20 мг/сут, торемифена — 20 мг/сут с продолжительностью лечения от 3 до 6 мес.



Противопоказания к применению препаратов: тромбофлебит, нарушения в системе свертывания крови, беременность [4, 29].

Препараты, снижающие содержание пролактина:

- Синтетические — bromокриптин (Парлодел) применяют по 1/2 или по 1 таблетке в день; каберголин (Достинекс, препарат пролонгированного действия) принимают по 1 таблетке в неделю; рекомендуется назначать больным с лабораторно доказанной гиперпролактинемией. Противопоказания к применению препаратов данной группы: патология сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, нервно-психические заболевания [11, 23].
- Растительные препараты — Мастодион или Циклодион, содержащие стандартизованный экстракт прутняка BNO 1095, посредством связывания с D2-рецепторами, расположенными на лактотрофах гипофиза, подавляют выработку пролактина, что обуславливает нормализацию многих пролактинозопосредованных проявлений. Мастодион назначают по 30 капель (1 табл.) 2 раза в сутки, Циклодион — по 40 капель (1 табл.) 1 раз в сутки в течение не менее трех месяцев. Противопоказанием к применению препаратов данной группы является индивидуальная непереносимость компонентов, входящих в их состав.

Препараты, подавляющие гонадотропную функцию гипофиза и угнетающие секрецию ЛГ и ФСГ — трипторелин (Декапептил-депо), гонадолиберин (Нафарелин) — оказывают позитивное влияние на все формы гиперпластических процессов в МЖ, приводят к снижению в крови уровня половых гормонов [2].

Одним из современных синтетических препаратов данной группы является тиболон (Ливиал), который оказывает антиэстрогенное действие, способствует уменьшению пролиферации клеток МЖ. Применяют по 2,5 мг/сут в течение от 1 до 3 мес. Противопоказания к применению препарата: беременность, тромбозы, гормонально-зависимые опухоли, маточные кровотечения невыясненной этиологии [22].

При лечении ДГ применяют **гестагены**, которые способствуют уменьшению выработки эстрогенов яичниками.

Норэтистерон (Примолут-нор) применяют по 5 мг/сут, с 16-го по 25-й день МЦ. Противопоказания: беременность и лактация, злокачественные новообразования половой системы, тромбозы, острые гепатиты.

Медроксипрогестерон-ацетат — дериват прогестерона. Назначают по 5-10 мг/сут во второй фазе МЦ в течение от 3 до 6 мес. Предпочтительно использование депонированной формы — Депо-Провера — 150 мг в виде ежемесячной внутримышечной инъекции в течение 6-9 мес. Применение Депо-Провера обеспечивает надежный контрацептивный эффект, а также у 1/3 пациенток возможно развитие транзиторной аменореи, что особенно благотворно сказывается на состоянии больных мастопатией и с наличием дисгормональной гинекологической патологии (эндометриоза, миомы, гиперпластических процессов эндометрия и др.) [12].

Дидрогестерон (Дюфастон) — аналог природного прогестерона — не обладает андрогенной, эстрогенной и кортикоидной активностью. Не имеет противопоказаний при беременности. Назначают в дозе 5-10 мг/сут также во второй фазе МЦ.

Прогестерон (Прожестожель) — препарат местного действия, не имеющий системных побочных эффектов. Накожные аппликации применяют с целью повышения концентрации натурального прогестерона в тканях МЖ [25]. Препарат назначают по 2,5 г геля на кожу каждой МЖ 1 или 2 раза в день в непрерывном режиме или с 16-го по 25-й день МЦ.

Все исследователи признают то, что правильно подобранная низкодозированная **гормональная контрацепция** оказывает лечебно-профилактическое действие при ДГ МЖ. Механизм действия комбинированных оральных контрацептивов (КОК) включает подавление гонадотропной функции гипофиза посредством угнетения выработки синтезируемых гипоталамусом релизинг гормонов, что приводит к торможению овуляции, снижая секрецию эстрогенов почти в два раза. Симптомы мастопатии нередко уменьшаются или даже полностью исчезают уже в течение первых двух месяцев приема КОК. Оральную контрацепцию, подобранную с целью лечения ДГ, назначают на срок не менее 3 мес. Не рекомендуется использовать мини-пили, поскольку доза гормонов в них слишком мала, чтобы оказывать терапевтический эффект на течение мастопатии [16].

Андрогены ингибируют гонадотропную функцию гипофиза, подавляют продукцию ЛГ, овуляцию, состояние персистенции фолликулов переводят в их атрезию, поэтому при атретичной форме ановуляции андрогены не используются. Назначение **андрогенов** уместно у женщин предклимактерического периода. У больных с ДГ целесообразнее применять гормоны с анаболическими, нежели с андрогенными свойствами, — метиландростендиол, метандростенолон (Неробол) или метилтестостерона (Тестобромлечит). Препараты назначают по 5-10 мг/сут ежедневно, с 5-7-го по 10-14-й день МЦ. Для женщин старше 45 лет эффективно применение метилтестостерона с 16-го по 25-й день МЦ, а по показаниям — тестостерона пропионат (Омнадрен, Тестенат), дристенолон (Пролотестон).

При сниженной функции ЩЖ, которая сопровождается вялостью, утомляемостью, бессонницей, зябкостью, бледной и сухой кожей, назначают **тиреоидин** по 25-50 мг 1-2 раза в сутки, **Л-тироксин** по 50-100 мг/сут [23].

Лечение узловых форм ДГ

Частота малигнизации при узловом фиброаденоматозе составляет 13-15% [20]. Узловые формы ДГ подлежат оперативному лечению со срочным патогистологическим исследованием. Однако изолированное хирургическое лечение локализованных форм мастопатии без выяснения причин заболевания и последующего этиотропного лечения не гарантирует полного исчезновения симптомов и не исключает появления новых очагов уплотнения.



Несмотря на успехи медицины, накопленный много-летний опыт по диагностике, лечению и по профилактике мастопатий, до сегодняшнего дня не создана единая модель патогенетической терапии; остаются спорными вопросы о длительности проводимого лечения этого заболевания. При узловых образованиях МЖ и минимальных подозрениях на малинизацию необходимо хирургическое вмешательство. Каждый случай требует индивидуального подхода, с учетом этиопатогенеза, гормонального гомеостаза, сопутствующей патологии.

Литература

1. Алефиров А.Н. Мастопатия. Доброкачественные опухоли молочной железы. — СПб: Весь, 2003. — 90 с.
2. Алиев Д.А., Розин Д.Л. Рентгенодиагностика и лечение диспластических процессов в молочной железе // XI Всесоюзный съезд рентгенологов и радиологов. — 1987. — С. 52-62.
3. Андреева Е.Н., Леднева Е.В. Основные аспекты этиологии, патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 6. — С. 7-9.
4. Балтия Д., Сребный А. Консервативное лечение фиброзно-кистозной болезни (мастопатии) // Вестник Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. — 1999. — № 3.
5. Берштейн Л.М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез // Вопросы онкологии. — 2001. — Т. 47. — № 2. — С. 148-155.
6. Бурдина Л.М. Основные принципы лечения диффузных доброкачественных изменений молочных желез // Маммология. — 1996. — № 4. — С. 4-11.
7. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодином // Лечащий врач. — 1999. — № 8. — С. 13-15.
8. Дедов И.И., Мельниченко А.А. Персистирующая галакторея. — М.: Медицина, 1987. — С. 35-51.
9. Корицкая Л.Н., Ялкуп С.И., Тарутинов В.И. и др. Опухоли молочной железы. — К.: Книга плюс, 2003. — 208 с.
10. Лежиян В.П. Мастопатия // РМЖ. — 2000. — Т. 8. — № 11. — С. 468-473.
11. Пантюшенко Т.А. Дисгормональные гиперплазии и рак молочной железы. — Минск: Беларусь, 1985. — С. 28-37.
12. Пиддубный М.И. Сочетание миомы матки с дисгормональной патологией молочных желез: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 23 с.
13. Пинхосевич Е.Г., Бурдина Л.М., Горячева Л.А. и др. Фитотерапия при заболеваниях молочных желез и клинко-рентгенологическая оценка результатов лечения // Маммология. — 1996. — № 4. — С. 15-19.
14. Позмогова И.А. Последствия введения женских половых гормонов и возможности их гомеопатической коррекции у женщин репродуктивного возраста // Український гомеопатичний щорічник. — 2003. — Т. 4. — С. 83-88.
15. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы / под ред. А.С. Павлова. — М., 1993.
16. Савельева Г.М., Габуния М.С., Лобова Т.А. Состояние молочных желез в аспекте гинекологической практики // Акушерство и гинекология: Междунар. мед. журн. — 2000. — № 3. — С. 62-67.
17. Самуджан Е.М., Горевая А.Н., Картавова Н.С., Корицкая Л.Н., Некрасов П.Я. Дисгормональные гиперплазии молочной железы. — К.: Наукова думка, 1979. — 160 с.
18. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). — Алматы, 2001. — 344 с.
19. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. — М.: Медицина, 1987. — С. 25-150.
20. Сидоренко Л.Н. Молочная железа. Как уберечь себя от рака. — СПб: Фолио пресс, 1998. — 704 с.
21. Стариков В.И. Фиброзно-кистозная мастопатия // Междунар. мед. журн. — 2002. — № 1. — С. 144-148.
22. Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная мастопатия // Гинекология. — 2003. — Т. 7. — № 3. — С. 141-148.
23. Тарутинов В.И., Рось Н.В., Досенко И.В. та ін. Дисгормональні гіперплазії молочних залоз (мастопатії) і комплексна терапія з використанням ензимотерапії: Метод. реком. — К., 2001. — 20 с.
24. Тарутинов В.И., Лигирда О.Ф. Тактика лечения дисгормональных гиперплазий молочных желез с учетом патогенетических механизмов развития заболевания // Азерб. журнал онкол. и смежных наук. — 2003. — Т. 10. — № 1. — С. 105-106.
25. Ялкуп С.И. Профилактика опухолей. — М.: Книга плюс, 2006. — 452 с.
26. Hwist J.L., Moga J.F., Hogg J.P. // Clinical Imaging, 1998. — Vol. 22. — N 2. — P. 95-98.
27. Grio R., Cellura A., Germao R. et al. // Minerva Gynecologica. 1998. — Vol. 50. — N 3. — P. 101-103.
28. Kotler M.L., Stwrzec A., Carre M.C. et al. // Int J Cancer.

phytoneering

Розкриваючи силу рослин

Мастодинон®

Ніжна турбота про Ваші груди



Регістрація лікарського засобу. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці.
РП, МОЗ України № П 07.02/04980 від 29.12.03, № Р08.03/07296 від 26.08.03

Лікує мастопатію, мастодинію та ПМС

- Відновлює гормональну рівновагу
- Усуває біль та напруження у молочних залозах
- Лікує симптоми передменструального синдрому
- Приймається незалежно від менструального циклу



Входить до стандартів лікування мастопатії

Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004



BIONORICA®
The phytoneering company

"Біонорика АГ" (Німеччина)
Представництво в Україні:
02094, м. Київ, вул. Мінська, 9, 1-й поверх, окремі вхід
Тел.: (044) 575-92-03, факс: (044) 451-83-09
E-mail: office@bionorica.com.ua



Индукция овуляции при синдроме поликистозных яичников.

Слово ингибиторам ароматазы

А.Ф. Ефименко, к.м.н., заведующий отделением оперативной гинекологии клиники «Медиком», г. Киев

Яичниковая дисфункция — одна из основных и общих характеристик синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) — является ведущей причиной ановуляторного бесплодия женщин в большинстве стран. За десятилетия, прошедшие с момента описания синдрома, было предложено множество лечебных подходов с целью индукции овуляции при данном синдроме. Клиновидная резекция яичников, применение кломифена цитрата (КЦ), гонадотропинов, некоторые эндоскопические вмешательства на яичниках, несмотря на их результативность, не позволяют клиницистам считать проблему лечения СПКЯ решенной. На протяжении ряда последних лет появились многообещающие данные об эффективности сенситизаторов инсулина и ингибиторов ароматазы в качестве агентов, способствующих стимуляции овуляции при СПКЯ и нормализации клинико-биохимических составляющих этого синдрома.

Цель настоящего обзора состоит в кратком описании и оценке всех доступных рациональных методов индукции овуляции при СПКЯ, в частности ингибиторов ароматазы, применение которых отвечает актуальным критериям доказательной медицины.

СПКЯ — сложный комплекс эндокринно-метаболических нарушений, охватывающий до 10% женщин детородного возраста. Его патогенез и сегодня остается еще не совсем ясным, хотя общепризнанной патогенетической основой синдрома считается хроническая ановуляция, обусловленная гиперпродукцией андрогенов и повышением их конверсии в эстрогены.

Этот синдром характеризуется увеличенной частотой выбросов лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом по отношению к секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что способствует избыточной продукции андрогенов клетками теки яичников и увеличению конверсии 17-β эстрадиола в клетках гранулы.

Инсулин также играет ключевую роль в патогенезе СПКЯ, действуя синергично с ЛГ на клетки теки, уменьшая продукцию сексгормон-связывающего глобулина (SHBG) и таким образом увеличивая биологически активные уровни андрогенов. Кроме того, в формировании СПКЯ участвуют несколько паракринных и аутокринных факторов, опосредующих эффекты ЛГ и инсулина.

За последние 15 лет было предложено несколько диагностических критериев СПКЯ. Консенсусный симпозиум в Роттердаме (2003) определил СПКЯ как синдром яичниковой дисфункции, диагноз которого должен подтверждаться присутствием как минимум двух из трех перечисленных ниже критериев:

- олигоменореи и/или аменореи;
- гиперандрогенизма (гирсутизма, acne vulgaris, алопеции) или гиперандрогенемии (повышенных уровней общего или свободного тестостерона);
- поликистозных яичников при ультразвукографии (рис. 1).

Несмотря на то что согласно критериям ESHRE/ASRM возможно выделение различных фенотипов пациенток с СПКЯ, включая как женщин с овуляцией, так и без нее,

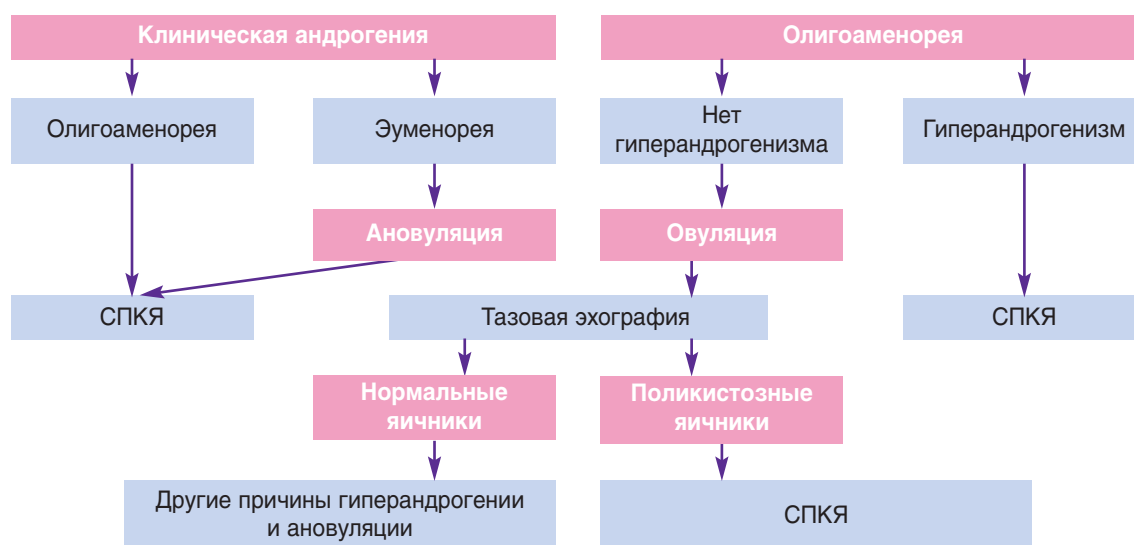


Рис. 1. Клинические алгоритмы при СПКЯ



именно ановуляция остается ключевой проблемой синдрома. Поскольку около 75% ановуляторных форм бесплодия напрямую связаны с СПКЯ, данная патология с точки зрения репродуктивного здоровья является тяжелым социальным бременем всех без исключения стран. Тем не менее до сих пор в клинической практике при СПКЯ используются некоторые малоэффективные и устаревшие (часто с высоким уровнем осложнений) методы коррекции эндокринно-метаболических нарушений (клиновидная резекция яичников, оральные контрацептивы). В то же время нередко игнорируются эффективные комбинации препаратов, результативность которых в оптимизации овуляции подтверждена доказательной медициной.

В данной статье вниманию читателя будут представлены современные лечебные подходы, используемые для восстановления и стимуляции овуляции у пациенток с СПКЯ, как консервативно-медикаментозной, так и хирургической природы. Особое внимание будет уделено ингибиторам ароматазы, которые привнесли революционные перемены в практику индукции овуляции, в том числе и при СПКЯ.

Рациональное питание, физические упражнения и снижение веса

Тучность (звучит более благозвучно, чем ожирение) и избыточный вес, достаточно часто сопутствующие СПКЯ, обуславливают множество негативных последствий для женского здоровья, включая репродуктивные нарушения. Некоторые работы четко продемонстрировали взаимосвязь между тучностью и бесплодием. Тучность часто сопровождается инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией — состояниями, играющими немаловажную роль в яичниковом стероидогенезе и транспорте кровью андрогенов и/или их воздействию на ткани-мишени. Давно установлено, что тучные женщины с СПКЯ чаще страдают гирсутизмом и бесплодием, чем пациентки с СПКЯ при нормальном весе. Одно из обширных эпидемиологических исследований, включившее 1741 женщину с СПКЯ, показало, что при индексе массы тела (ИМТ) >30 частота бесплодия была на 40% выше, чем у пациенток с ИМТ <30. Только у 12-22% тучных женщин наблюдался регулярный цикл, тогда как у пациенток с нормальным весом отмечали эменорею в 28-32% наблюдений.

Отдельные авторы полагают, что снижение веса у тучных женщин при СПКЯ улучшает работу яичников за счет влияния на такие формы ожирения, которые обусловлены именно гиперинсулинемией. Потеря лишь 5% массы тела у тучных женщин с СПКЯ и аменореей

нередко приводит к восстановлению нормального цикла. Снижение веса улучшает также частоту наступления беременности как у нелеченных пациенток с СПКЯ, так и у женщин, параллельно подвергнутых лечению по поводу бесплодия. И наконец, назначение низкобелковой диеты лицам с СПКЯ приводит к благоприятным эндокринным изменениям, чего не отмечается при высокобелковом режиме питания.

Исходя из этого, устранение избыточного веса у тучных женщин с СПКЯ должно выступать первоочередной задачей, так как следующее за похуданием значительное улучшение исходных гормональных и метаболических нарушений уже само по себе может способствовать спонтанной овуляции и повысить фертильность. При этом добиваться снижения веса предпочтительно за счет умеренных физических нагрузок, так как именно дозированные физические упражнения, помимо самого снижения веса, способствуют смягчению инсулинорезистентности.

Кломифена цитрат

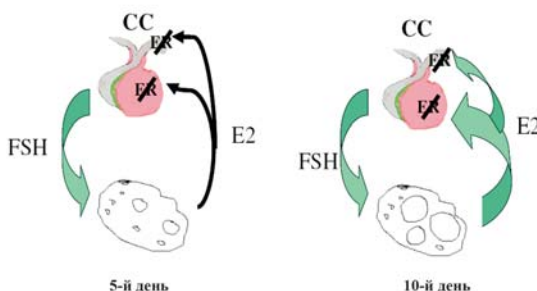
Начиная с 1962 г. и до наших дней КЦ активно используется для индукции овуляции при ановуляторном бесплодии. В исследованиях по оценке эффективности индукции овуляции КЦ у женщин с СПКЯ была продемонстрирована нормализация овуляции у 60-85%, а частота наступления беременности достигалась у 30-40% пациенток при уровне самопроизвольных выкидышей в пределах 13-25%.

Напомним, что КЦ действует на центральном уровне (рис. 2) посредством своего агонистического влияния на эстрогенные рецепторы (ЭР) гипоталамо-гипофизарной области, обратную отрицательную связь эстрогенов и увеличивает продукцию ФСГ, который, в свою очередь, и вызывает овуляцию. При этом на периферийном уровне указанный эффект блокирования эстрогенных рецепторов негативно влияет на состояние эндометрия и/или цервикальные факторы.

Хотя толщина эндометрия в стимулированных КЦ циклах и не выступает бесспорным прогностическим критерием (с точки зрения наступления беременности), тем не менее после появления доминантного фолликула рекомендуется синхронное введение эстрогенов в целях оптимизации состояния эндометрия. *In vitro* установлено, что КЦ посредством взаимодействия с рецепторами ЛГ в яичниках способен подавлять продукцию прогестерона. Данное явление вступает в определенное противоречие относительно качества полученных ооцитов в результате введения КЦ и снижения при этом маточного кровотока в течение фазы имплантации.

Терапия кломифена цитратом

КЦ, 5-й день. Введение КЦ в период с 3-го по 7-й день приводит к истощению ЭР на уровне гипофиза и медиобазальной области гипоталамуса. В результате отрицательная эстрогенная обратная связь на центральном уровне прерывается, и происходит увеличение продукции ФСГ в передней доле гипофиза, приводящее к множественному фолликулярному росту.



КЦ, 10-й день. В позднюю фолликулярную фазу, из-за продолжительного присутствия в тканях КЦ, на центральном уровне продолжает сохраняться истощение ЭР, а увеличивающаяся продукция Э2 в яичниках не способна обеспечить нормального отрицательного воздействия ФСГ. В результате возникают множественный рост доминантных фолликулов и мультифолликулярная овуляция.

Рис. 2. Механизмы индукции овуляции при терапии КЦ (СС – кломифена цитрат, ЭР – эстрогенные рецепторы, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, Э2 – эстрадиол)



Несмотря на все перечисленные недостатки, КЦ стоит относительно недорого, прост в использовании, его побочные эффекты достаточно редки, он вызывает фолликулярный рост, очень схожий с динамикой естественного роста. Один из тематических метаанализов продемонстрировал, что КЦ эффективно вызывает овуляцию как у пациенток с СПКЯ, так и у женщин с невыясненной причиной бесплодия. Однако не следует забывать и о том, что назначение высоких доз препарата способствует (хотя и не столь часто) развитию синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и увеличению частоты многоплодных беременностей.

Стандартная клиническая практика заключается в назначении КЦ в течение 5 сут со второго или третьего дня цикла, начиная с 50 мг/сут, иногда доводя дозу до 250 мг/сут. Если овуляция не происходит после нескольких циклов терапии КЦ, пациентка определяется как «кломифенрезистентная» (КЦ-резистентная). В настоящее время принято считать КЦ-резистентными женщин с СПКЯ в тех случаях, когда овуляция не достигнута после 3 циклов приема препарата в дозе 150 мг/сут. В клинико-экономических исследованиях, оценивавших КЦ для индукции овуляции при СПКЯ с точки зрения соотношения «цена-эффективность», было показано, что самая эффективная дозировка препарата составляет 100-150 мг/сут.

Гонадотропины

Еще совсем недавно при подтверждении факта КЦ-резистентности или отсутствия беременности после 6 циклов стимуляции отдавалось предпочтение назначению гонадотропных гормонов гипофиза. При их применении чаще всего возникают мультифолликулярные овуляции, обуславливающие риск многоплодных беременностей и развития СГЯ, что особенно свойственно пациенткам с СПКЯ.

Отдельные работы свидетельствуют о предпочтительности введения мочевых ФСГ (мФСГ) назначению человеческого менопаузального гонадотропина в целях индукции овуляции у пациенток с СПКЯ. Подтвержден как сам факт равноценной эффективности для индукции овуляции этих двух форм ФСГ, так и отсутствие каких-либо существенных различий при их применении с точки зрения частоты наступления беременности. При этом использование мФСГ обуславливает меньшее количество случаев умеренных и тяжелых форм СГЯ, а также спонтанных абортов. Таким образом, принимая в расчет примерно равную стоимость обеих форм ФСГ, выявляют объективные предпосылки для более широкого использования мФСГ.

Ваугат и соавт. изучили результаты использования мФСГ, рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и их различные режимы введения с точки зрения безопасности, частоты наступления овуляции и беременности, удельного веса самопроизвольных выкидышей и многоплодных беременностей, а также возникновения СГЯ у КЦ-резистентных пациенток с СПКЯ. Авторы пришли к выводу, что ни по одному из оцененных параметров не выявлено достоверных различий между мочевыми и рекомбинантными формами ФСГ. Также не было никаких различий между стандартными «понижающей» и «повышающей» схемами протокола их введения. В то же время, по данным другого исследования, низкодозированный протокол рФСГ

был более эффективен и безопасен, чем протокол мФСГ.

Низкодозированные и супернизкодозированные повышающие протоколы заключаются во внутримышечном или подкожном введении ФСГ в дозе 37,5-75 МЕ/сут на протяжении 10-14 дней. Если диаметр фолликула достигает не менее 10 мм, а концентрация эстрадиола в сыворотке составляет не менее 60 пг/мл, то дозу ФСГ следует оставить неизменной до достижения фолликулом 18-20 мм, после чего вводится триггерная доза человеческого хорионического гонадотропина — 10 000 МЕ.

В условиях отсутствия стандартной динамики роста фолликула стартовая доза ФСГ ежедневно повышается на 37,5 МЕ на протяжении как минимум одной недели. Предварительное введение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ) лишь незначительно увеличивает частоту наступления беременности, хотя и существенно снижает риск самопроизвольных выкидышей. Следует отметить, что недостатком протоколов с введением а-ГнРГ при СПКЯ является высокий риск развития СГЯ.

Хирургические методы

Клиновидная резекция яичников была первым хирургическим методом лечения при СПКЯ, а с появлением лапароскопии стала дополнением к консервативной терапии, особенно у КЦ-резистентных пациенток. В частности следует отметить лапароскопический овариальный дрелинг (ЛОД), впервые проведенный в 1984 г., заключающийся в выполнении 3-6 проколов кортикального слоя на глубину 5-6 мм, с использованием для этого монополярного или биполярного тока.

Краткосрочная эффективность ЛОД подтверждена многочисленными публикациями, тогда как данных о долгосрочной эффективности не только в плане овуляции и частоты наступления беременности, но и относительно восстановления эндокринного профиля имеется крайне мало. Кроме того, Amer и соавт. сообщили, что благоприятные эндокринные и морфологические эффекты ЛОД у большинства пациенток с СПКЯ могут сохраняться даже в течение 9 лет.

Помимо ЛОД, в последние годы достаточно широко используется электрохирургическое воздействие на поликистозные яичники путем так называемой фертилоскопии или трансвагинальной гидролапароскопии. Преимуществом подобных вмешательств, помимо малоинвазивности, выступает и позитивное психологическое восприятие процедуры самой пациенткой.

Хотя хирургические вмешательства при поликистозных яичниках выполняются уже более 75 лет, до сих пор неизвестно, почему и каким образом эти операции действуют на яичник. Наиболее вероятной гипотезой считают предположение, что хирургическая травма изменяет яичниковые структуры, вовлеченные в продукцию андрогенов таким образом, что в них наступает транзиторное уменьшение продукции тестостерона, андростендиона, а также синхронизированное с этим снижение и уровня ЛГ. Установлено, что, несмотря на индуцированные ЛОД гормональные изменения в организме при СПКЯ, у женщин с нормоинсулинемией сами параметры инсулинорезистентности не изменяются. В то же время у некоторых женщин с гиперинсулинемией при СПКЯ, подвергнутых ЛОД, эндокринно-метаболические показатели изменяются к лучшему.



Stegmann и др. приводят свидетельства того, что инсулинорезистентность и послеоперационные спайки отрицательно сказывались на наступлении беременности у бесплодных женщин с СПКЯ, подвергнутых ЛОД. Сегодня еще трудно утверждать, что именно является более эффективным средством индукции овуляции у КЦ-пациенток с СПКЯ — ЛОД или гонадотропины.

В одном метаанализе 2001 г. не выявлено существенных различий между ЛОД и 6 циклами индуцированной ФСГ овуляции в качестве первичного лечения пациенток с СПКЯ по совокупности наступающих беременностей, хотя многоплодные беременности были значительно реже у женщин, забеременевших после ЛОД. В другом метаанализе, проведенном спустя 5 лет, все еще нет убедительных свидетельств относительно различий в частоте нормальных родов и самопроизвольных выкидышей у женщин со стойкой КЦ-резистентностью при СПКЯ, подвергающихся ЛОД, по сравнению с индукцией овуляции посредством ФСГ. Авторы упомянутого метаанализа полагают, что именно существенное сокращение частоты многоплодных беременностей у пациенток, подвергающихся ЛОД, делает этот метод особо привлекательным. При этом не стоит забывать и о том, что клиницистам крайне мало известно о долгосрочных эффектах данного вмешательства на функции яичников.

Баугат и соавт. в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), сравнив эффективность ЛОД с индукцией овуляции с использованием рФСГ у КЦ-резистентных пациенток с СПКЯ, заключили, что оба метода одинаково эффективны относительно наступления многоплодной беременности более низкий. Эти же авторы, выполнив экономическое сравнение указанных протоколов, показали, что индукция овуляции посредством электрохирургического воздействия менее дорогостоящая, чем терапия с помощью рФСГ. К достоинствам ЛОД следует отнести и последующее за ним увеличение яичникового ответа (количество полученных ооцитов) на введение ФСГ при стимуляции овуляции вне и в протоколах *in vitro fertilisation (IVF)*, также как и существенное снижение риска развития СГЯ.

Для мотивированного перехода к оценке прочих терапевтических подходов в индукции овуляции целесообразно упомянуть и о результатах одного недавнего РКИ, констатировавшего, что проведение ЛОД у КЦ-резистентных женщин с СПКЯ менее эффективно и более затратно, чем применение метформина. Таким образом, в дополнение к классическим методам индукции овуляции при СПКЯ у клиницистов появилась возможность проведения прямой коррекции инсулинорезистентности, позволяющей по-новому влиять на гормонально-метаболическую основу данного синдрома.

Метформин

Метформина хлоргидрат (Metformin, Glucophage) является одной из пероральных форм бигуанидов, используемых при сахарном диабете 2-го типа, и сравнительно недавно (1994) был предложен для лечения СПКЯ. Известно, что при СПКЯ изменяется метаболизм глюкозы. К тому же у пациенток с СПКЯ распространенность гиперинсулинемии, обусловленной инсулинорезистентностью, значительно выше, чем у здоровых женщин.

Исходя из этого, использование метформина, повышающего чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками, дало надежду клиницистам на его положительные эффекты у пациенток с СПКЯ. Следует подчеркнуть, что уже в 1994 г. появились первые сообщения о положительных результатах применения метформина при СПКЯ.

Некоторые исследования показывают, что метформин, изначально вводимый в низкой дозе, впоследствии доводимой до 1500–2500 мг/сут, улучшает клинические и биохимические проявления СПКЯ, восстанавливает регулярность менструации и овуляцию у КЦ-резистентных пациенток. Кроме того, метформин в комбинации с КЦ увеличивает частоту овуляции и наступления беременности как у неотобранных, так и у КЦ-резистентных пациенток с СПКЯ.

К достоинствам терапии метформином следует отнести небольшой спектр побочных эффектов — тошноту, желудочно-кишечные нарушения и (крайне редко) развитие кетоацидоза. В настоящее время терапию метформином можно считать недорогостоящей, безопасной и приемлемой альтернативой лечению КЦ пациенток с СПКЯ. Недавние исследования, проведенные среди ановуляторных женщин с СПКЯ, показали, что при индукции овуляции метформин и КЦ были одинаково эффективны, причем у женщин, принимавших метформин, частота беременности была выше, а выкидышей — значительно ниже, чем в группе КЦ. Аналогичная тенденция сохранялась и относительно частоты живорождения.

Кроме того, было продемонстрировано, что в качестве терапии второго этапа при лечении тучных КЦ-резистентных женщин метформин более рентабелен, чем ЛОД при СПКЯ. В то же время специфических и надежных предикторов (предсказателей) успешности терапии метформином до сих пор не выявлено. В некоторых исследованиях отмечалось, что метформин был менее эффективным у пациенток с нормальной или сниженной массой тела. Подобные результаты свидетельствуют о том, что инсулинорезистентность у этих пациенток, скорее всего, к началу терапии была менее выражена и что она встречается у них намного реже, чем у женщин с избыточной массой тела. Таким образом, лечебный эффект метформина на овуляцию в подобных случаях менее очевиден.

В некоторых недавних сообщениях, наоборот, указывалось, что метформин был более эффективен у женщин с нормальным весом, чем у тучных. В двойном слепом исследовании у тучных пациенток с СПКЯ метформин не был более эффективен по сравнению с низкокалорийной диетой, тогда как в другом аналогичном слепом исследовании метформин и гипокалорийная диета показали синергичный эффект. И наконец, у чрезвычайно тучных пациенток с СПКЯ и ИМТ более 35 кг/м² метформин не улучшал репродуктивные или эндокринные характеристики по сравнению с эффектами обычного снижения веса.

Эффект метформина у КЦ-резистентных женщин с СПКЯ, получавших ФСГ, достаточно противоречив. Как было показано в одном исследовании, предварительная терапия метформином в течение одного месяца проявилась более упорядоченным фолликулярным ростом и сокращением мультифолликулярного развития,



уменьшением частоты развития СГЯ, тогда как в другом исследовании эффект применения метформина в сочетании с рФСГ не был выше, чем монотерапия рФСГ.

Palomba и др. недавно оценили эффект терапии метформином и одновременной контролируемой стимуляции яичников (КСЯ), сопровождавшейся хронологизацией времени половых контактов, или внутриматочной инсеминации. В этом исследовании метформин увеличивал частоту монофолликулярных циклов и сокращал продолжительность стимуляции в группе неотмененных циклов, также как и числа ампул используемых гонадотропинов.

Stadtmauer и др. в двух ретроспективных исследованиях продемонстрировали, что метформин уменьшал риск СГЯ у КЦ-резистентных женщин с СПКЯ, пролеченных гонадотропинами, и улучшал репродуктивные результаты в программах IVF, в том числе и после процедуры «дрейфа». Метформин не только уменьшал частоту самопроизвольных аборт в течение первого триместра беременности, которая у пациенток с СПКЯ превышает 50%, но также оптимизировал цервикальное число.

Ингибиторы ароматазы

Ароматаза является микросомальным цитохромом P450, гемопротеин-содержащим энзимным комплексом (обозначается P450 aom, продукт гена CYP19), который катализирует стадию, ограничивающую объем продукции эстрогенов, то есть преобразования андростендиона и тестостерона через три промежуточных этапа гидроксилирования в эстрон и эстрадиол (E2) соответственно. Активность ароматазы присутствует в тканях яичников, мозга, жировой ткани, в мышцах, печени, ткани молочной железы и в ее злокачественных опухолях. Главные источники циркулирующих эстрогенов — яичники у женщин в предклимактерическом периоде и жировая ткань у женщин в постменопаузе.

Ароматаза служит очень удобной целью для селективного ингибирования, так как продукция эстрогенов является конечным этапом в биосинтетической последовательности метаболизма стероидов.

За прошедшие 20 лет некоторые типы ингибиторов ароматазы (ИА) уже использовались в клинических исследованиях. Самое успешное — третье поколение ингибиторов ароматаз — предназначалось преимущественно для лечения рака молочной железы.

ИА классифицируются посредством различных характеристик, включая:

- хронологию их появления (I, II и III поколения);
- стероидные и нестероидные;
- обратимые (ионное связывание) и необратимые (ингибитор-самоубийца, т.н. ковалентное связывание).

В таблице 1 представлен список различных классов ИА.

Таблица 1. Различные классы ингибиторов ароматазы

Поколение	Нестероидные	Стероидные
I поколение	Аминоглутетимид	
II поколение	Роглетимид Фадрозол	Форместан
III поколение	Анастрозол Летрозол Ворозол	Экземестан

Сегодня антиароматазные агенты третьего поколения представлены двумя нестероидными препаратами — анастрозолом и летрозолом — и одним стероидным агентом — экземестаном. Анастрозол и летрозол часто упоминаются в качестве именно ИА, тогда как экземестан называют инактиватором ароматазы. Анастрозол (Arimidex®) и летрозол (Femara®) являются селективными ИА, доступными для клинического использования в Северной Америке, Европе и в других частях света при лечении рака молочной железы у женщин в постменопаузе.

Данные производные тиазола (противогрибковой субстанции) являются обратимыми конкурентными ИА, обладающими мощным фармакологическим эффектом и высокой селективностью. В дозах 1-5 мг/сут они подавляют продукцию эстрогенов на 97->99%, то есть до уровней таких концентраций, которые находятся ниже порога выявления самыми чувствительными иммунологическими методами. Таблица 2 демонстрирует сравнительный потенциал различных ИА.

Таблица 2. Различные степени подавления активности ароматазы посредством ИА

Ингибитор ароматазы	Доза	% подавления ароматазной активности
Аминоглутетимид с гидрокортизоном	1000 мг + 40 мг гидрокортизона (в сутки)	90,6
Форместан	250 мг (каждые 2 нед, в/м)	84,8
Экземестан	25 мг/сут	97,9
Фадрозол	2 мг/сут	82,4
Анастрозол	1 мг/сут	97,3
Летрозол	2,5 мг/сут	>99,1
Ворозол	1 мг/сут	93

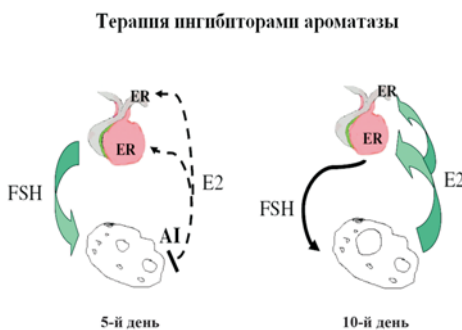
ИА полностью всасываются при пероральном применении и попадают в кровоток, имея средний период полувыведения около 45 ч (диапазон: от 30 до 60 ч). Они инактивируются в организме, главным образом печенью. Побочные эффекты от их применения в основном проявляются желудочно-кишечными нарушениями, хотя из-за них редко ограничивали терапию ИА. Другие неблагоприятные эффекты ИА проявляются астенией, приливами, головной болью и болью в пояснице.

Преимущества III поколения ИА

- Чрезвычайно высокая способность подавления активности энзима
- Высокая специфичность в подавлении ароматазы (без существенного подавления других ферментов, участвующих в стероидогенезе)
- Парентеральная форма приема препаратов
- 100% биодоступность после перорального приема
- Быстрое выведение из организма (период полувыведения в среднем около 45 ч)
- Не отмечается накопления препаратов и их метаболитов
- Не образуются биоактивные метаболиты
- Хорошо переносятся при длительном приеме
- Незначительная частота побочных эффектов и хорошая переносимость препаратов
- Отсутствие существенных противопоказаний
- Невысокая стоимость препаратов



ИА, день 5-й. Введение ИА в период с 3-го по 7-й день цикла приводит к подавлению яичниковой продукции E2 и уменьшению отрицательной эстрогенной обратной связи в гипоталамусе и медиобазальной области гипоталамуса. Повышенная продукция ФСГ в передней доле гипоталамуса приводит к индукции множественного роста фолликулов.



ИА, день 10-й. В поздней фолликулярной фазе, эффект ИА снижен, а увеличение продукции E2 происходит в результате фолликулярного роста. Поскольку ИА не затрагивают ER на центральном уровне, увеличенные концентрации E2 приводят к нормальному эффекту отрицательной обратной связи на секрецию ФСГ, в результате меньшее число фолликулов достигает размеров доминантного, а основная часть отобранных фолликулов подвергается атрезии, что в большинстве случаев приводит к монофолликулярной овуляции.

Рис. 3. Механизмы индукции овуляции при терапии ИА. (AI – ингибитор ароматазы, ER – эстрогенные рецепторы, FSH – фолликулостимулирующий гормон, E2 – эстрадиол)

Как уже отмечалось выше, в тканях яичников ароматаза катализирует ограничивающую реакцию, повышая продукцию эстрона и эстрадиола посредством конверсии андростендиона и тестостерона. Таким образом, при СПКЯ повышение продукции эстрогенов, индуцированное ароматазой, обеспечивает снижение выброса ФСГ гипоталамизмом. На локальном уровне попадание в яичниковый кровоток ИА приводит к транзитной гиперандрогении, повышающей экспрессию рецепторов ФСГ.

На центральном уровне ИА действуют за счет уменьшения сывороточных уровней эстрогенов, вызывая таким образом положительную обратную связь на гипоталамическом уровне и выброс гонадотропинов, индуцирующих фолликулярный рост. При введении ИА фолликулярное развитие сравнимо с состоянием глубокого эстрогенного дефицита с очень низкими (даже отсутствующими) внутрифолликулярными уровнями эстрогенов, схожими на физиологический рост фолликулов и развитие оплодотворенных ооцитов (рис. 3).

Предполагается, что фолликулярный рост и созревание ооцита в ходе применения ИА являются следствием повышения внутрифолликулярного уровня андрогенов, усиливающего эффекты ФСГ, и индукции высоких внутрифолликулярных концентраций IGF-1 (инсулиноподобный ростовый фактор-1), синергизирующего с ФСГ. Одновременно с этим ИА у пациенток с СПКЯ индуцируют овуляцию без оказания негативных антиэстрогенных эффектов на эндометрий (рис. 4).

Такая терапия характеризуется более высокой частотой наступления беременности и уменьшением удельного веса многоплодных беременностей в сравнении с эффектами КЦ, а также одинаковым уровнем частоты наступления беременности в сравнении с терапией гонадотропинами. Сопоставление эффектов ИА при СПКЯ с другими видами индукции овуляции характеризует наступившие беременности одинаковыми уровнями частоты самопроизвольных выкидышей и внематочных беременностей.

Применение летрозола в целях индукции овуляции происходит обычно в двух режимах:

- по 2,5 или 5 мг/сут летрозола, который принимается на 3-7-й день менструального цикла (МЦ);
- в однократной дозе 20 мг на 3-й день МЦ.

При обоих режимах лечения подавление эстрадиола достигает своего максимума между 5-7-м днем МЦ, а после 7-го дня уровни эстрогенов быстро уменьшались

до момента, когда дебютировало формирование периовуляторного пика ЛГ с его классическим максимумом на 13-14-й день МЦ.

Fisher и др. сравнивали введение летрозола в дозе 2,5 мг/сут с дозировкой 50 мг в день КЦ (в течение 5 дней, с 5-го по 9-й день МЦ) у пациенток с СПКЯ, которые затем подвергались внутриматочной инсеминации. При этом не было выявлено какого-либо существенного различия в числе растущих фолликулов при КЦ- и летрозол-стимулируемых циклах. В то же время Fatemi и др. сообщили о большем количестве фолликулов и более высокой частоте овуляции у пациенток с СПКЯ, получавших летрозол в дозе 2,5 мг/сут по сравнению со схемой лечения 100 мг КЦ в день. Толщина эндометрия в середине цикла была одинакова в обоих режимах лечения в обоих исследованиях. Данных относительно ингибиторов ароматазы в программах IVF все еще немного.

Установлено, что ИА вызывают увеличение содержания в сыворотке андростендиона и стимулируют генную экспрессию рецепторов ФСГ. В подтверждение этого, применение ингибиторов ароматазы обуславливало уменьшение числа ампул ФСГ, требуемых для индукции овуляции, и снижало риск развития СГЯ, не провоцируя при этом антиэстрогенных эффектов в эндометрии и в шейке матки как в группе с нормальным, так и с плохим ответом на прием ФСГ.

В течение ряда последних лет сообщалось об успешном применении анастрозола в целях индукции овуляции при СПКЯ. В этих сообщениях обращается на себя внимание тот факт, что хотя кумулятивная клиническая эффективность (частота овуляции на один цикл + количество зрелых фолликулов + толщина эндометрия + частота наступления беременности) анастрозола достоверно превышала результаты КЦ, но частота наступления беременности была невысокой. Кабанова и соавт. сообщили о 29,6% беременностей при приеме пациентками КЦ, и лишь 26,5% — при приеме анастрозола. Atay и соавт. отметили о наступлении беременности у 21,5% пациенток, получавших летрозол. В недавнем сообщении Вауаг и соавт., касавшемся применения летрозола, частота наступления беременности была еще ниже — 9,1%. В то же время, по нашим собственным наблюдениям, применение анастрозола у пациенток с СПКЯ привело к наступлению беременности у 44% из них. Подобная разноречивость полученных результатов свидетельствует как о существовании определенной неоднородности включаемых в исследования пациенток, так и о гетерогенности самого синдрома поликистозных яичников.

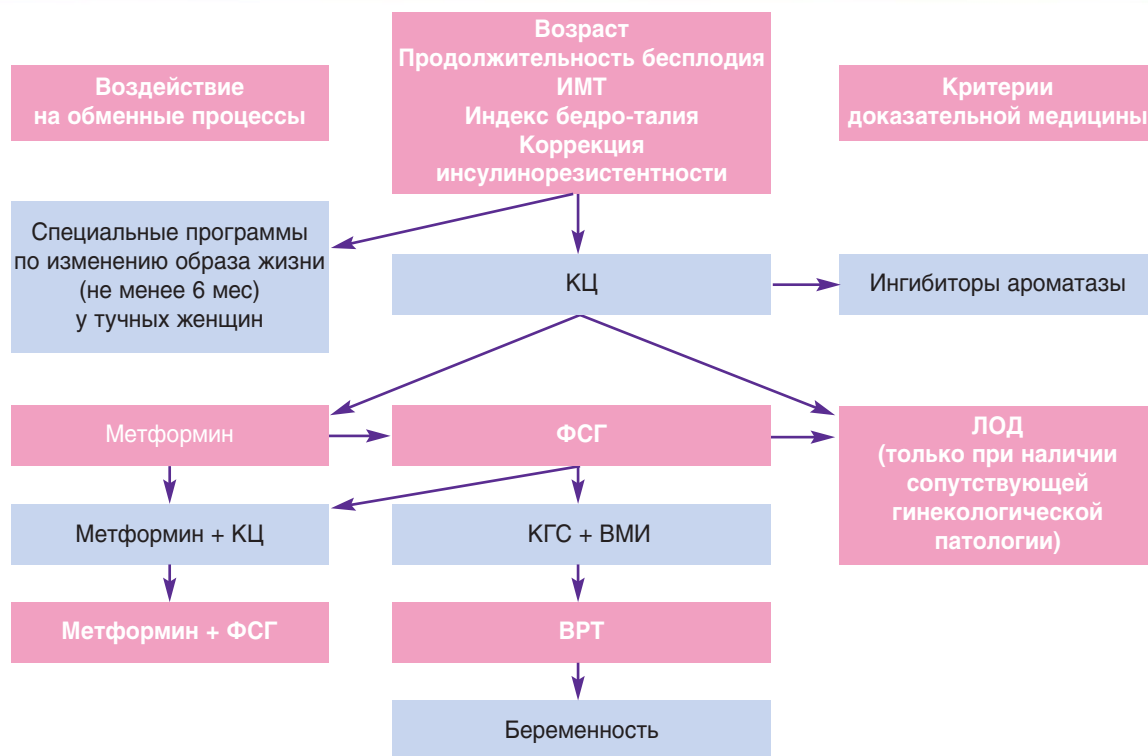


Рис. 4. Выбор способа индукции овуляции при СПКЯ

Глоссарий

а-ГнРГ – аналог гонадотропин-рилизинг гормон
 ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
 ИА – ингибиторы ароматазы
 ИМТ – индекс массы тела
 КЦ – кломифена цитрат
 КГС – контролируемая гиперстимуляция
 ЛОД – лапароскопический овариальный дреллинг
 ЛГ – лютеинизирующий гормон

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
 СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников
 СПКЯ – синдром поликистозных яичников
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 мФСГ – мочевой фолликулостимулирующий гормон
 рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон
 ЭР – эстрогенные рецепторы

Выводы

Выбором первой линии при лечении женщин с избыточной массой тела с СПКЯ остается снижение веса с регулярными физическими нагрузками.

Терапия КЦ много лет считалась лечением первой линии для индукции овуляции у женщин с СПКЯ.

Кроме того, и КЦ, и терапия метформином сегодня можно считать методом выбора для индукции овуляции при СПКЯ. В ближайшем будущем предстоит провести большее число сфокусированных исследований, прежде чем назначение метформина можно будет считать терапией золотого стандарта с эндокринной точки зрения.

Гонадотропины можно рассматривать как терапию второй линии для индукции овуляции у ановуляторных пациенток со СПКЯ после лечения КЦ и метформином в виде монотерапии либо в комбинации, а также у тех женщин, которые не забеременели после 6 овуляторных циклов. Введение гонадотропинов дает высокий эффект,

однако подобная тактика связана с высокочастотным мониторингом, высокой стоимостью препаратов и некоторыми серьезными осложнениями.

У КЦ-резистентных женщин с подозреваемой органической гинекологической патологией (эндометриоз, миомы) ЛОД может считаться рациональным выбором лечения. В остальных ситуациях его следует избегать, так как нет достоверных свидетельств о его превосходящей эффективности по сравнению с другими терапевтическими вариантами.

Кроме того, из всех еще экспериментальных медикаментозных схем лечения, вероятно, лишь ингибиторы ароматазы устойчиво формируют положительный прогноз при лечении ановуляции у пациенток с СПКЯ.

Список литературы находится в редакции

CITO TEST™

ШВИДКІ ТЕСТИ

Тести на вагітність, овуляцію, менопаузу та патологічну вагітність

СТРУМЕНЕВІ ТЕСТИ **SOLO**™ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ОВУЛЯЦІЇ



- Перші в Україні тести на овуляцію
- Точність **99,9%**
- Струменевий формат (не потребує забору сечі)
- В наборі 5 тестів
- Сертифікати якості ISO, GMP, CE

СТРУМЕНЕВІ ТЕСТИ **MENOTEST**™ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ МЕНОПАУЗИ



- Дозволить визначити настання менопаузи
- Точність тесту **99%**
- Струменевий формат (не потребує забору сечі)
- Швидкий результат (вже через 10 хвилин)
- Сертифікати якості ISO, CE

СТРУМЕНЕВІ ТЕСТИ **DUET**™ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ВАГІТНОСТІ



- Визначення вагітності вже через **7-10*** днів після запліднення
- Висока чутливість (**20 мМО/мл**)
- Точність **99,9%**
- Струменевий формат (не потребує забору сечі)
- Сертифікати якості ISO, GMP, CE

ТЕСТИ **INEXSCREEN**™ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПАТОЛОГІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ



- Виявлення ризику патологічної вагітності та абортів на ранньому терміні вагітності
- Чутливість **25 мМО/мл**
- Швидкий результат (вже через 5 хвилин)
- Сертифікати якості ISO, CE



* За умови нормальної вагітності

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 1856/2003 від 04.06.2003
 Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 1856/2003 від 04.06.2003
 Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 5138/2006 від 26.05.2006
 Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 5656/2006 від 02.11.2006

ТОВ "Фармаско". ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ
 тел.: +38 044 466 30 54; www.pharmasco.com
 e-mail: contact@pharmasco.com



Назва заходу, тема	Дата і місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
Перший з'їзд неонатологів України	24-25 жовтня, м. Одеса	Асоціація неонатологів України Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел/факс: (044) 236-09-61 Одеський державний медичний університет МОЗ України 65026, м. Одеса, Валівський пров., 2; тел.: (048) 720-24-04
IV конгрес педіатрів України	9-11 жовтня, Київ	Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України 04050, Київ, вул. Мануїльського, 8; тел.: (044) 483-38-94 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України 01001, Київ, вул. Терещенківська, 23; тел.: (044) 234-53-75, 235-50-74
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні лікувально-діагностичні технології в акушерській, перинатальній та гінекологічній практиці. Перинатальні інфекції»	20-21 вересня, м. Одеса	Асоціація акушерів-гінекологів України 01025, Київ, вул. Стрітенська, 7/9; тел.: (044) 272-10-11 Одеський державний медичний університет МОЗ України
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Психосоматичні розлади у загальносоматичній практиці»	25-26 вересня, м. Дніпропетровськ	Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України 49027, Дніпропетровськ, пров. Радянський, 1-А; тел.: (056) 744-86-26
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Цитологічний скринінг раку шийки матки»	25-26 вересня, Київ	Інститут онкології України 03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43; тел.: (044) 259-01-73
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринологічна допомога населенню України: нові діагностичні та лікувальні технології»	26-27 вересня, м. Харків	Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України 61002, м. Харків, вул. Артема, 10 тел/факс: (057) 700-45-38, 700-45-39, 700-45-42 Харківський державний медичний університет МОЗ України
Науково-практична конференція «Інфекції, що передаються статевим шляхом та хвороби шкіри: наукове, медичне, соціальне та суспільне значення»	27-28 вересня, м. Рівне	Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України 01061, Київ, бульв. Шевченка, 13; тел.: (044) 234-69-75, 255-16-32 Українська асоціація лікарів-дерматологів і косметологів
Науково-практична конференція «Актуальні проблеми специфічної імунотерапії хворих на злоякісні пухлини»	27-28 вересня, м. Черкаси	Інститут онкології України 03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43; тел.: (044) 257-11-40
Науково-практична конференція «Загальна медична практика: від доказової медицини до формулярної системи»	8 жовтня, м. Одеса 9 жовтня, м. Миколаїв 10 жовтня, м. Херсон	Асоціація лікарів-інтерністів України 03049, Київ, Повітрофлотський просп., 9; тел.: (044) 465-17-13, 481-10-39 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України Одеський державний медичний університет МОЗ України
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми ендокринної гінекології»	11-12 жовтня, Київ	Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України 04050, Київ, вул. Мануїльського, 8; тел.: (044) 483-38-94, 483-80-26 Асоціація акушерів-гінекологів України
Науково-практична конференція «Сучасні проблеми хвороб сполучної тканини в дерматології»	12 жовтня, м. Харків	Інститут дерматології та венерології АМН України 61057, Харків, вул. Чернишевського, 7/9; тел.: (057) 706-32-00, 706-32-04
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної ендокринології та ендокринної хірургії»	18-19 жовтня, Київ	Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 02175, Київ, Харківське шосе, 121; тел/факс: (044) 560-75-46
Науково-практична конференція «Актуальні питання патології шкіри та уrogenітальних інфекцій»	26 жовтня, м. Одеса	Одеський державний медичний університет МОЗ України 65026, м. Одеса, Валівський пров., 2 тел.: (048) 720-16-22, 716-56-36 тел.: (0482) 25-04-09



Кагоцел в лечении воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии

В.А. Товстановская, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

И.В. Ус, врач-гинеколог, отделение гинекологии клинической больницы №18, г. Киев

Воспалительные заболевания женских половых органов продолжают оставаться актуальной проблемой современного акушерства и гинекологии. Несмотря на значительное количество научных исследований и внедрение новых антибактериальных средств, их частота не имеет тенденции к снижению, а распространенность настолько велика, что представляет серьезную угрозу для репродуктивного здоровья населения [3, 6, 8].

В связи с развитием микробиологии современные представления об этиологии существенно изменились. Более 25 микроорганизмов различной природы являются возбудителями воспалительных заболеваний гениталий [1]. В современных условиях основной спектр таких микроорганизмов представлен преимущественно смешанной микробно-протозойно-вирусной инфекцией; концепция об одном возбудителе заболевания утратила свое значение.

По современным представлениям, микст-инфекция — это патологический процесс, обусловленный двумя или более различными микроорганизмами с единым патогенезом, в развитие которого вносит свой вклад каждый из инфекционных агентов. Таким образом, микст-инфекция — это не просто сочетание воздействий двух микроорганизмов, а результат их сложного взаимодействия с возможным вовлечением в процесс сапрофитной аутофлоры. При такой реакции формируются новые микробиоценозы, которые характеризуются качественно новыми свойствами, особенностями клинического течения и не являются суммой патологических составных отдельных инфекционных компонентов. Микробные ассоциации повышают вирулентность микроорганизмов и обладают более выраженными патогенными свойствами, чем монокультуры.

Нормальная микрофлора влагалища, к сожалению, достаточно часто становится соучастником этиологии микст-инфекций, а иногда — и основной причиной воспаления [4]. При различных неблагоприятных воздействиях (снижение иммунного статуса, гормональные нарушения, стрессовые ситуации, развитие гинекологических заболеваний неинфекционного генеза) в половом тракте происходят качественные и количественные изменения микрофлоры, способствующие присоединению других возбудителей.

Весьма важную роль в развитии микст-инфекций играют сексуально трансмиссивные возбудители (гонококки, хламидии, уреаплазмы, трихомонады),

способные поражать неповрежденный эпителий цервикального канала, эндометрия, маточных труб. При этом, в свою очередь, создаются условия для инвазии менее вирулентных условно-патогенных микроорганизмов.

Восстановление тканей в очаге воспаления и завершенность воспалительного процесса могут быть полными и неполными. В последнем случае в сформированной рубцовой ткани могут оставаться осумкованные или депонированные жизнеспособные микроорганизмы. При благоприятных условиях они могут снова начать размножаться и вызвать новое обострение воспалительного процесса [4].

Кроме того, при наличии неполноценной регенерации слизистых оболочек женского полового тракта (эрозии, псевдоэрозии, эктропионы и т.п.) отсутствует целостный физиологический барьер, стоящий на пути внедрения микробов. Тогда в верхние отделы женских половых органов начинает постоянно поступать флора влагалища, с которой иммунной системе приходится бороться. В таких ситуациях при неблагоприятных условиях (переохлаждении, абортах, стрессах и т.п.) иммунные барьеры прорываются, что вызывает клинику обострения заболевания [4].

Так, гонорейная, трихомонадная, хламидийная, микоплазменная и вирусная инфекции могут персистировать в организме человека пожизненно, быть причиной периодического обострения аднекситов, цервицитов, кольпитов, бартолинитов и т.д. [1]. Эти инфекции характеризуются тем, что, с одной стороны, возбудитель находится в середине клетки и вызывает иммунопатологическое нарушение, а с другой, — инфекция протекает на фоне сниженной иммунологической реактивности. Таким образом, очевидна необходимость в иммуномодулирующем лечении как компоненте комплексной терапии. В большинстве случаев антибиотики и противовирусные средства угнетают размножение возбудителей, однако конечная элиминация их из организма является результатом деятельности факторов иммунитета. Следовательно, на фоне сниженной иммунореактивности действие этиотропных средств может быть недостаточно эффективным. Очевидно, что оптимальный клинический эффект достигается только при наличии синергизма в действии защитных сил организма вместе с антимикробными и антивирусными препаратами.

Исходя из изложенного, одной из наиболее перспективных групп препаратов, обладающих высокой лечебной эффективностью в отношении смешанных инфекций,



является группа препаратов с интерферониндуцирующей активностью — индукторы интерферонов (ИФН). Такие препараты вызывают образование собственных (эндогенных) α -, β -, γ -ИФН в организме человека [7].

Образование эндогенного ИФН является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз ИФН, которые к тому же быстро выводятся из организма. Индукторы ИФН, в отличие от экзогенных препаратов, рекомбинантных ИФН, не приводят к образованию в организме пациента антител к ИФН, слабоаллергенны, а самое существенное — вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтических и профилактических эффектов [9].

В настоящее время перспективным препаратом для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии является Кагоцел — производное натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и госсипола (содержание последнего не превышает 3% по массе). Именно благодаря введению в молекулу карбоксиметилцеллюлозы низкомолекулярного полифенола госсипола, образуется гетероцепный полимер с высокой биологической активностью [5].

Рядом экспериментальных и клинических исследований была установлена мощная иммуномодулирующая активность Кагоцела. Основной механизм действия препарата — способность индуцировать продукцию ИФН. Кагоцел способствует образованию в организме человека так называемого позднего ИФН, который является смесью α -, β - и γ -ИФН с высокой противовирусной активностью. Препарат вызывает продукцию ИФН практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в иммунном ответе организма на внутриклеточные агенты: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы Кагоцела титр ИФН в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч. Интерфероновый ответ организма на введение препарата характеризуется длительной (до 4–5 сут) циркуляцией ИФН в кровотоке. Продукция ИФН в сыворотке крови достигает высоких значений только через 48 ч после приема лекарственного средства, в то время как в кишечнике максимум продукции ИФН определяется уже через 4 ч.

Кагоцел также стимулирует производство разными клетками матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6.

Для медицинского применения Кагоцел выпускается в таблетках, содержащих 0,012 г активного вещества. При приеме в терапевтических дозах — не токсичен, не накапливается в организме, не вызывает аллергических реакций, не обладает тератогенными и мутагенными свойствами, не канцерогенен [2]. Самая высокая эффективность Кагоцела достигается при его назначении не позднее 4-го дня от начала острой инфекции. В профилактических целях препарат может использоваться в любые сроки, в том числе и непосредственно после контакта с возбудителями инфекции. При хронических вирусных и некоторых бактериальных инфекциях ряд авторов рекомендуют назначать препарат одновременно с этиотропной терапией по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 5 сут (курс лечения — 30 таблеток).

Целью нашего исследования было изучение эффективности и безопасности применения препарата Кагоцел при лечении больных с генитальными микст-инфекциями.

Материалы и методы исследования

В испытание были включены 46 пациенток с генитальной микст-инфекцией в возрасте от 21 до 48 лет с различной локализацией воспалительного процесса; из них с эндометритом — 32 женщины, с аднекситом — 14.

Диагноз подтверждался данными клинического, лабораторного и бактериологического исследований.

Клиническую картину заболевания оценивали на основании субъективных данных и объективных признаков. Клинические проявления заболеваний были различны — от малосимптомных проявлений (наличие только патологических выделений) до ярко выраженной симптоматики (зуд, жжение, боль, эритема в месте поражения половых органов). Обильные слизистые, серозные или гнойные выделения из половых органов отмечены у 30 (65,2%) участниц, дискомфорт в области влагалища — у 28 (60,9%), тупая, тянущая боль в нижних отделах живота с иррадиацией в пояснично-крестцовую область, нижние конечности, наружные половые органы — у 19 (82,6%), ощущение жжения или зуда в области влагалища и вульвы — у 28 (60,9%), дизурия — у 10 (21,7%), диспареуния — у 8 (17,4%) пациенток.

У 38 (82,6%) больных наблюдалась нормальная и у 8 (17,4%) — субфебрильная температура тела.

При осмотре в зеркалах у 30 (65,2%) женщин обнаружены гиперемия, отек слизистой влагалища и наличие на его стенках патологических выделений; у 17 (37%) — покраснение, отечность и напряжение слизистой оболочки шейки матки, наличие гнойных выделений из цервикального канала. При бимануальном исследовании у 14 (30,4%) пациенток отмечены болезненность в области придатков матки, у 24 (52,1%) — болевые ощущения при тракциях шейки матки.

Наличие микст-инфекции подтверждалось бактериоскопическим и бактериологическим исследованиями отделяемого из влагалища цервикального канала и уретры. Кроме того, пациенткам до и после лечения проведено специальное диагностическое обследование, которое включало полимеразную цепную реакцию (ПЦР), выявление специфических антител в крови классов IgM и IgG методом иммуноферментного анализа (ИФА), исследование ИФН статуса.

Из анамнеза следует, что у всех участниц исследуемых групп на протяжении последнего года имел место хронический воспалительный процесс женских половых органов разной локализации, вызванный двумя и более возбудителями (чаще хламидиями, сапрофитной микрофлорой и микоплазмами).

С целью изучения эффективности и переносимости Кагоцела больных разделили на 2 равные группы с учетом титров микробных возбудителей, локализации и тяжести процесса. Пациентки первой группы получали этиотропную терапию в зависимости от вида преобладающего возбудителя, с использованием двух и более препаратов (антибиотиков, антипротозойных, противогрибковых и противовирусных средств), пациентки второй — такое же лечение в комплексе с Кагоцелом по 2 таблетки



три раза в сутки в течение 5 сут и дополнительно (с профилактической целью) для предупреждения рецидивов — по одной таблетке 3 раза в сутки в течение 2 нед. Лечение было начато не позже 4-го дня от начала обострения инфекции.

Всем женщинам, включенным в исследование, проводили общеклинический и биохимический анализы крови (определяли уровень билирубина общего, прямого и непрямого, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутаминтранспептидазы, тимоловой пробы, креатинина, глюкозы, мочевины), а также общий анализ мочи.

Пациентки всех групп наблюдались в течение 6 мес после прекращения терапии для выяснения частоты рецидивов инфекций.

Оценка эффективности лечения проводилась по следующим критериям:

- наличие и продолжительность местных симптомов (боли, зуда, дискомфорта, патологических выделений);
- нормализация лабораторных показателей и ИФН статуса.

Результаты исследований и их обсуждение

При бактериоскопии влагалищных мазков (отделяемого из влагалища и цервикального канала) у всех 46 пациенток отмечено большое количество лейкоцитов и ассоциатов возбудителей (табл. 1).

Таблица 1. Микроорганизмы, выявленные у обследованных больных

Возбудители	Бактериологическое исследование		ПЦР		ИФА	
	I группа (n=23)	II группа (n=23)	I группа	II группа	I группа	II группа
Staph. aureus	5	4	-	-	-	-
Staph. saprophyticus	2	3	-	-	-	-
St. pyogenes	4	5	-	-	-	-
St. agalactiae	1	1	-	-	-	-
St. viridans	7	7	-	-	-	-
Haemophilus influenzae	7	7	-	-	-	-
E. coli	5	4	-	-	-	-
G. vaginalis	2	1	-	-	-	-
Bacteroides fragilis	3	3	-	-	-	-
Chl. trachomatis	-	-	15	15	14	15
M. hominis	7	7	8	7	-	-
U. ureaticum	8	9	8	9	-	-
T. vaginalis	-	-	5	6	5	6
Candida albicans	12	11	-	-	-	-
Цитомегаловирус	-	-	4	4	3	4
Вирус герпеса 1-2-го типов	-	-	4	4	4	4

Комбинации выявленных возбудителей и результаты лечения при оценке данных бактериологических исследований, методов ПЦР, ИФА представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты лечения при оценке данных бактериологических исследований, методов ПЦР, ИФА

Микроорганизмы	До лечения (число больных)		После лечения (число больных)		Элиминация микроорганизмов, %	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Сапрофитная флора	3	3	1	-	100	100
Хламидии+бактерии+кандиды	6	5	2	-	67	100
Микоплазмы+бактерии+кандиды	2	2	1	-	50	100
Уреаплазмы+бактерии	3	3	-	-	100	100
Хламидии+уреаплазмы+микоплазмы+трихомонады	5	6	3	1	40	83
Хламидии+вирусы+кандиды	4	4	3	1	25	75
Всего	23	23	10	2	57	91

Частота элиминации возбудителей была значительно выше при комбинированном лечении с использованием Кагоцела. Так, показатель элиминации выявленных возбудителей при контрольных исследованиях в первой группе составил 57%, во второй — 91%. При этом во второй группе полное излечение наступило у пациенток с наличием бактериальных ассоциаций — хламидии + бактерии + кандиды, микоплазмы + бактерии + кандиды, уреаплазмы + бактерии. У двух больных с высокой степенью инфицированности (хламидии + уреаплазмы + микоплазмы + трихомонады и хламидии + вирусы + кандиды) элиминации всех возбудителей достигнуть не удалось, что потребовало применения второго антибиотика и противовирусного средства.

Характеризуя ИФН статус обследуемых больных, следует отметить, что у пациенток как первой, так и второй группы до начала лечения было обнаружено резкое снижение титров индуцированного α -ИФН. Показатели γ -ИФН находились в пределах нормы у 57,5% участниц обеих групп (по 13 человек). Также до лечения были повышены титры сывороточного ИФН у 16 (69,6%) женщин группы монотерапии и 18 (78,3%) — группы комбинированной терапии. Спонтанно продуцируемый ИФН был выявлен у 11 (47,8%) и 9 (39,1%) больных соответственно.

Проведенное исследование ИФН статуса выявило тенденцию к нормализации функционального состояния системы ИФН у всех пациенток второй группы: повышение способности клеток крови к синтезу α - и γ -ИФН, снижение титров сывороточного ИФН, исчезновение патологической спонтанной продукции ИФН клетками крови больных. При проведении исследования ИФН статуса после клинического выздоровления наблюдалась его полная нормализация у 19 (82,6%) пациенток второй



группы; спонтанный ИФН не был обнаружен ни у одной больной. В первой группе, где женщины получали только этиотропную терапию, полная нормализация иммунного статуса наблюдалась всего у 5 (21,7%) пациенток, частичная — у 10 (43,5), у 8 (34,8%) — отсутствовала тенденция к улучшению иммунного статуса. Таким образом, в группе пациенток, где проводилась комбинированная терапия, обнаружена более полная нормализация ИФН статуса в сравнении с группой монотерапии (табл. 3).

Таблица 3. Динамика показателей ИФН статуса ($M \pm m$), log 2 (титр)

Показатели	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Сывороточный ИФН	4,1 $\pm$ 0,36	3,6 $\pm$ 0,34	3,8 $\pm$ 0,34	1,8 $\pm$ 0,21
α -ИФН	10x2,1 $\pm$ 0,15	10x3,8 $\pm$ 0,24	10x2,2 $\pm$ 0,15	10x4,2 $\pm$ 0,2
γ -ИФН	4,6 $\pm$ 0,24	5,6 $\pm$ 0,24	4,7 $\pm$ 0,25	6,3 $\pm$ 0,17
Спонтанный ИФН	0,6 $\pm$ 0,18	0,6 $\pm$ 0,15	0,5 $\pm$ 0,24	0
Кагоцел-индуцированный ИФН	-	-	-	2,3 $\pm$ 0,34

Частота клинического выздоровления во второй группе составила почти 100%. У всех больных исчезли или значительно уменьшились клинические симптомы обострения заболевания: улучшилось общее состояние, исчезли патологические выделения из половых путей, нормализовалась температура тела, исчез или уменьшился болевой синдром; при бимануальном исследовании отмечалось уменьшение придатков матки. Клинические анализы крови и мочи находились в пределах нормы.

У 8 (34,7%) женщин первой группы не удалось достичь существенного улучшения клинической картины: продолжала беспокоить боль, наблюдались патологические выделения из половых путей, зуд в области влагалища и наружных половых органов. Отсутствие элиминации возбудителей подтверждалось лабораторными исследованиями.

Кроме того, в течение 6 мес после лечения обострение воспалительных заболеваний женских половых органов наблюдалось у 5 (21,7%) пациенток первой группы и всего у 1 (4,3%) — второй.

Все женщины второй группы отметили хорошую переносимость Кагоцела. Не обнаружено каких-либо побочных явлений, которые можно было связать с его применением. Не отмечено также и токсических влияний препарата. Контроль гемограммы пациенток, биохимические исследования основных показателей крови, а также данные анализа мочи не выявили каких-либо отклонений от общепринятых норм.

Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало основные свойства и преимущества препарата Кагоцел при лечении воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии:

- клиническую эффективность препарата в сочетании с базисной этиотропной терапией, выраженную в 100-процентном или частичном клиническом выздоровлении;
- увеличение на 34% частоты элиминации возбудителей при использовании Кагоцела в комплексе с этиотропными препаратами по сравнению с этиотропной монотерапией;
- нормализацию ИФН статуса;
- уменьшение частоты обострений инфекций в течение 6 мес после лечения;
- безопасность, отсутствие токсичности, аллергичности и побочных эффектов, удобство перорального приема.

Полученные данные позволяют рекомендовать препарат Кагоцел для комплексного лечения генитальных микст-инфекций.

Литература

1. Бойчук А.В. Микст-інфекція в акушерстві та гінекології та сучасні підходи до її лікування // Здоров'я жінки. — 2006. — № 3 (27). — С. 43–46.
2. Ершов Ф.И., Нестеренко В.Г., Ловенецкий А.Н. Индукторы эндогенного интерферона в лечении вирусных инфекций. Результаты клинических испытаний нового индуктора интерферона — препарата Кагоцел. Метод. рекомендации. — М., 2006. — 24 с.
3. Жилка Н.Я. Репродуктивне здоров'я в Україні // Нова медицина. — 2005. — № 2 (19). — С. 4–5.
4. Коган Б.Г., Гордеева Г.Д., Мелешенко О.А. Цифран СТ и Клубакс ОД в комплексном лечении воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии // Здоровье женщины. — 2005. — № 4 (24). — С. 77–82.
5. Мавров Г.И., Чинов Г.П., Кочетова Н.В. Индуктор эндогенных интерферонов — Кагоцел и макролид Джозамицин в лечении хронических, резистентных форм хламидиоза // Вопросы вирусологии. — 2002. — № 6. — С. 48–53.
6. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова — М: Литтера, 2005.
7. Товстановская В.А., Ус И.В. Исследование эффективности применения препарата Кагоцел у больных с хроническим рецидивирующим генитальным герпесом // Здоровье женщины. — 2006. — № 4 (28). — С. 180–184.
8. Товстановська В.О., Сахарова І.О. Запальні захворювання органів малого таза // Нова медицина. — 2004. — № 2 (13). — С. 12–16.
9. Товстановська В.О., Шуревська О.В. Ефективність комбінації «Кагоцел-Вільпрафен» у комплексному лікуванні хламідійних уражень шийки матки. // Здоров'я жінки. — 2002. — № 1 (25). — С. 137–138.

кагОцел

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ
И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

ВИРУСЫ ГЕРПЕСА

**Потенцирование клинического
эффекта антибиотикотерапии**

ВИРУСЫ ГРИППА

АДЕНОВИРУСЫ, РС-ВИРУСЫ

РИНО ВИРУСЫ

НИΔМЕДИК ПЛЮС

Рег. свид. №UA/2615/01/01 от 25.01.2005 №35

www.grippa.net.ua





Особенности герпетической инфекции у недоношенных новорожденных

Неонатальные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ), характеризуются высокой заболеваемостью и летальностью. Так, в США ежегодно регистрируют примерно 1500 случаев инфицирования ВПГ новорожденных. Целью настоящего исследования являлось изучение контингента недоношенных новорожденных, инфицированных ВПГ в течение первых 30 дней после родов.

Методы и ход исследования

При помощи стационарной базы данных Центра клинических исследований университета Джона Хопкинса (Балтимор, США) было проведено ретроспективное исследование всех случаев инфекции, вызванной ВПГ 1-го или 2-го типа, подтвержденной путем проведения культурального исследования, а также с помощью полимеразной цепной реакции, которая развилась в первые 30 дней жизни у недоношенных (<37 нед) младенцев, госпитализированных с 1989 по 2003 г.

У всех пациентов были оценены данные материнского анамнеза, клинические особенности течения инфекции, вызванной ВПГ, и лабораторные данные.

Результаты

За 15 лет было выявлено 12 недоношенных младенцев, рожденных от 11 беременностей, которые соответствовали критериям включения в данное исследование. Один случай внутриутробной герпетической инфекции был исключен. Средний гестационный возраст контингента изучения составил 27,48 нед и был значительно меньше ($p < 0,05$), чем у неинфицированных недоношенных младенцев в течение периода изучения.

Данные материнского анамнеза были доступны у 10 из 11 женщин. У 7 матерей в анамнезе была выявлена негерпетическая инфекция, передающаяся половым путем: *Chlamydia* ($n=4$), *Neisseria gonorrhoeae* ($n=2$) и *Trichomonas vaginalis* ($n=1$). У 3 пациенток в анамнезе обнаружен генитальный герпес, но поскольку отсутствовало обострение герпетической инфекции до или после родов, ацикловир интранатально им не назначали. 4 женщины употребляли алкоголь, 5 — табак, 2 — марихуану, 1 — кокаин и 2 — героин. Женскую консультацию посещали 8 беременных. У всех женщин была угроза невынашивания, у 2 — лихорадка в родах. 8 пациенток получали антибиотики в течение родов, 5 — стероиды в пренатальном периоде. Длительность безводного периода составила от 0 до 160 ч (медиана: 9 ч). У 6 женщин отмечалось дородовое излитие околоплодных вод.

Показатели шкалы Апгар варьировали от 1 до 7 на первой минуте и от 4 до 8 — на пятой минуте жизни ребенка. Средний вес при рождении был значительно меньшим (1176 г; $p=0,011$), чем у недоношенных младенцев без ВПГ в течение периода изучения. 10 пациентам была произведена интубация трахеи в родовой палате или вскоре после поступления в отделение интенсивной терапии.

Средний возраст детей при появлении инфекции, вызванной ВПГ, — 8,3 дня. Наиболее частыми клиническими проявлениями болезни были: респираторный дистресс-синдром (РДС) (у 12 младенцев), гипотензия или слабая перфузия (у 8 из 11) и депрессия (у 7 из 11). Кожные высыпания отмечались лишь у 4 из 12 детей. У 3 пациентов были множественные везикулы или пустулы в начале болезни, у 1 — появились спустя 5 дней после начала герпетической инфекции. Лихорадка (максимальная температура тела $>38,0^\circ\text{C}$) отмечена у 2 детей, гипотермия (минимальная температура тела $<36,5^\circ\text{C}$) — у 2.

Общий и биохимический анализ крови в начале болезни был выполнен у 11 младенцев. В среднем начальный

уровень лейкоцитов крови составлял 16 633 с диапазоном значений от 1700 до 42 000. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево отмечался у 7 детей, у 2 — наблюдалась лейкопения (содержание лейкоцитов <5000 клеток в 1 мкл крови). Тромбоцитопения ($<150\,000$ клеток в 1 мкл крови) была обнаружена у 8 пациентов. Начальный уровень активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) очень варьировал (диапазон: 26–1508 У/л), хотя по данным первого измерения у всех, кроме двух младенцев, он составлял <100 У/л. При последующей оценке уровня активности АСТ наблюдалось его повышение у 9 из 11 пациентов. У 6 детей значение данного показателя было выше 400 У/л. Среднее значение и медиана пиковых уровней активности АСТ составляли 1243 и 485 У/л соответственно. Начальный уровень активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) составлял от 4 до 212 У/л с медианой 7 У/л. Повышение уровня активности АЛТ было значительно менее выраженным по сравнению с АСТ. Из 11 пациентов, которым было проведено рентгенографическое исследование органов грудной клетки, у 10 было отмечено нарастание рентгенографических изменений (появление новых инфильтратов, ателектазов), а у 3 — диагностировано наличие плевральных выпотов.

Все неонатальные инфекции были подтверждены по данным, по крайней мере, 1 культурального исследования, в ходе которого был обнаружен только ВПГ 2-го типа. Вирусные культуры были взяты у каждого пациента с 1–6 участков. Чаще всего выявлялись культуры ВПГ, полученные из эндотрахеальных аспиратов, рото- или носоглотки, реже — с кожи и слизистой оболочки. У 3 (75%) из 4 младенцев результаты исследования спинномозговой жидкости с помощью ПЦР были положительными.

10 из 12 младенцев принимали ацикловир. 8 детей получали первую дозу препарата до идентификации ВПГ, путем проведения культурального исследования. Дозировки ацикловира были различными: в суточной дозе из расчета на 1 кг веса 2 пациента получали 20 мг, 3 — 30 мг, 1 — 40 мг, 1 — 45 мг и 3 — 60 мг (двое из них выжили). 2 нелеченных младенца умерли вскоре после выявления герпетической инфекции. Продолжительность курса ацикловира при введении в/в у выживших детей варьировал от 21 до 28 сут, затем проводили длительную (до 6 мес) пероральную ацикловир-профилактику. Все младенцы с генерализованной формой болезни ($n=9$) умерли. 3 ребенка с энцефалитом выжили. У 2 выживших пациентов были инвалидизирующие последствия: повторный ВПГ энцефалит ($n=1$) и односторонняя глаукома ($n=1$). Один выживший пациент имел нормальное нервно-психическое развитие в течение первого года жизни.

Выводы

Авторы исследования пришли к выводу, что у недоношенных младенцев ВПГ-инфекция обычно манифестирует в течение первых двух недель жизни, характеризуется высокой частотой развития генерализованной формы болезни и РДС, что связано с относительной незрелостью иммунной системы у детей данной возрастной группы.

Недостатком данного исследования стал небольшой объем выборки, а также то, что оно проводилось на базе лишь одного центра.

Ученые считают, что необходимо проведение дополнительного исследования для оценки отдаленных нарушений психомоторного развития у пациентов и определения роли антивирусной терапии в уменьшении осложнений инфекции, вызванной ВПГ.

Declan P. O'Riordan et al.
Herpes Simplex Virus Infections in Preterm Infants. Pediatrics.
December 2006; 118: 1612–1620



Сучасні підходи до лікування урогенітального трихомоніазу

О.П. Гнатко, д.м.н., професор, завідувач кафедри; С.Я. Сольський, доцент; А.І. Чубатий, асистент
Кафедра акушерства та гінекології № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

В останні десятиріччя в усьому світі спостерігається збільшення частоти інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Серед них перше місце впевнено посідає сечостатевий трихомоніаз. За даними ВООЗ, трихомонадна інфекція виявляється майже у 10% населення земної кулі [1, 2]. Щороку реєструється понад 170 млн нових випадків трихомоніазу [3]. Частота цього захворювання серед негонококових урогенітальних захворювань, за даними деяких досліджень, сягає 60-85% [3-5]. Важливість проблеми зумовлена не лише широким розповсюдженням захворювання, але й тими наслідками, що позначаються на організмі хворої та її оточення, а також появою ускладнень, що можуть стати причиною безпліддя, патології вагітності, пологів і т.і. [1, 6]. Так, за даними літератури [16], серед жінок з безпліддям, частота урогенітального трихомоніазу складає 41,8%, а серед вагітних із загрозою переривання вагітності та передчасних пологів — 32,9%.

Незаперечним є те, що велику роль у розповсюдженні трихомоніазу відіграють різні фактори демографічного, медичного, соціального, економічного, культурного характеру, які мало піддаються впливу з боку медицини [3, 7].

Зараженню трихомоніазом сприяє поширення поза шлюбних статевих зв'язків. Жінки з випадковими статевими зв'язками страждають на трихомоніаз в 3,5 рази частіше, ніж ті, що мають постійного статевого партнера [1]. Однією із причин розповсюдження сечостатевих трихомоніазу є те, що близько 50% трихомонадних інфекцій — із безсимптомним перебігом, що зумовлює несвоечасність діагностики [9]. Через 3-4 тиж після зараження трихомоніазом запальний процес переходить у хронічну форму, що також ускладнює діагностику і відповідно — лікування [13]. У зв'язку з цим стають цілком зрозумілими дані літератури про те, що середня тривалість цієї інфекції у жінок складає 3-5 років [14].

Останнім часом розроблено чимало протитрихомонадних препаратів, однак проблема адекватного лікування даної патології досі залишається актуальною. Це пояснюється тим, що більшість лікарських засобів, які з успіхом застосовувались протягом багатьох років, сьогодні вже не настільки ефективні. Пов'язано це, у першу чергу, зі значним поширенням штамів трихомонад, стійких до метронідазолу [8-12].

Іншою причиною недостатньої ефективності лікування є те, що у багатьох хворих на трихомоніаз одночасно виявляються інші захворювання, що передаються статевим шляхом. Найчастіше супутниками трихомоніазу є хламідіоз, бактеріальний вагіноз та гонорейна інфекція [6, 7].

Слід зазначити, що ефективність терапії трихомоніазу багато у чому залежить також і від схеми застосування протитрихомонадного препарату. Саме цій проблемі сьогодні приділяється все більше уваги [3]. При призначенні лікування не завжди враховують тривалість

розвитку трихомонади, що найчастіше складає 7-10 діб. Дані літератури переконливо свідчать про те, що від інтенсивності лікування залежить його ефективність [1, 3]. Однак інтенсифікація лікування, тобто підвищення одноразової та добової дози при певному зниженні тривалості терапії, містить у собі певну небезпеку, пов'язану, у першу чергу, з гепатотоксичною дією протитрихомонадних препаратів, що найбільш властиве метронідазолу та імідазолу. У такій ситуації ефективним є орнідазол. Якщо при призначенні метронідазолу чи тинідазолу у хворої з печінковою недостатністю слід проводити корекцію дози препаратів, то під час прийому орнідазолу така необхідність відпадає, тому що цей лікарський засіб можна призначати навіть при вираженій печінковій недостатності [15]. Орнідазол відноситься до препаратів нового покоління, для яких характерна наявність активного радикалу. За рахунок цього радикалу препарат проникає у трихомонаду шляхом активного та пасивного транспорту, вибірково накопичуючись. Для орнідазолу таким є радикал з атомом хлору. Механізм дії орнідазолу полягає у порушенні синтезу і структури ДНК за рахунок складних метаболічних процесів за участю ферментативних систем, що призводить до загибелі мікроорганізмів [9-11].

До найбільш ефективних препаратів орнідазолу на вітчизняному фармацевтичному ринку відносять Мератин із пероральним шляхом введення та Мератин Комбі, що застосовується вагінально. Мератин Комбі призначається для лікування бактеріального вагінозу та вагініту, трихомонадного вагініту, грибкового вагініту, спричиненого *Candida albicans*, вагінітів, викликаних змішаною інфекцією (трихомонадами, анаеробною інфекцією, включаючи гарднерелі та дріжджоподібні гриби). 1 таблетка цього препарату містить: орнідазолу 500 мг, неоміцину сульфату 100 мг, ністатину 100 000 ОД, преднізолону 3 мг. Мератин та Мератин Комбі найбільше відповідають усім вимогам ВООЗ до препаратів, що використовуються для лікування ІПСШ: висока ефективність, доступна ціна, добра переносимість, можливість використання під час вагітності, повільний розвиток резистентності до засобу терапії.

Мета даного дослідження — розробка й оцінка ефективності найбільш оптимальної схеми лікування Мератином та Мератином Комбі хворих на трихомоніаз, переносимості препарату, а також визначення впливу проведеного лікування на функціональний стан печінки.

Дослідження включало 60 жінок, хворих на трихомоніаз, віком від 20 до 48 років (у середньому 30,6 року), до якого не входили вагітні. З анамнезу було з'ясовано, що у кожної третьої пацієнтки мали місце запальні захворювання жіночих статевих органів, у тому числі у 6 (10,0%) — трихомонадний кольпіт. Протягом останнього місяця жодна з пацієнток не отримувала ніякого лікування. Серед супутніх захворювань в обстежуваних жінок були виявлені: хронічний тонзиліт у 5, хронічний



гастрит у 2, хронічний холецистит у 3 пацієнток; 3 учасниці дослідження раніше хворіли на вірусний гепатит.

Діагноз сечостатевого трихомоніазу встановлювали на основі загальноприйнятих критеріїв.

Усім хворим проводили терапію Мератином і Мератином Комбі. Мератин призначали по 500 мг 2 рази на добу перорально протягом 10 діб, Мератин Комбі — інтравігінально по 1 таблетці на ніч протягом 10 діб. Подібна методика лікування повинна була враховувати життєвий цикл розвитку трихомонади. Перед початком та після лікування всі хворі за їх згодою були обстежені з метою оцінки впливу Мератину на функціональний стан печінки. Проводили визначення білірубину, тимолової і сулемової проб, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази та α -амілази, а також оцінку переносимості препаратів.

Оцінювання переносимості препаратів проводилось як самою пацієнткою, так і лікарем, що призначав лікування. Проведений аналіз цих даних дав можливість установити, що переносимість Мератину та Мератину Комбі виявилась дуже доброю у 43,33%, доброю у 53,34% і задовільною у 3,33% випадків. У жодної із пацієнток не було виявлено незадовільної переносимості препаратів.

Динаміка змін клінічної симптоматики у хворих на фоні лікування Мератином і Мератином Комбі наведена у таблиці 1.

Як видно з наведених даних, десятиденний курс лікування Мератином і Мератином Комбі призвів до значного зниження клінічних проявів захворювання, і, що особливо важливо, досягнутий рівень покращання стану жінок залишався таким же і через місяць після закінчення лікування.

Таблиця 1. Зміни клінічної симптоматики у процесі лікування Мератином і Мератином Комбі

Клінічний прояв	До лікування		Після лікування		Через місяць після закінчення лікування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Свербіж	33	55,0	7	11,7	4	6,7
Дизуричні прояви	12	20,0	0	0	0	0
Виділення:						
• піністі;	20	33,3	0	0	0	0
• слизово-гнійні;	28	46,7	2	3,3	0	0
• гнійні	6,7	0	0	0	0	0
Еритема зовнішнього отвору уретри	20	33,3	9	15,0	5	8,3

Клінічні дані були підтверджені за допомогою лабораторних методів обстеження. Ефективність лікування склала 96,7%. Отримані результати повністю співпадають з даними літератури [6, 12].

Одним із завдань дослідження було визначення впливу лікування Мератином і Мератином Комбі на функціональний стан печінки у пролікованих пацієнток. Результати проведених біохімічних досліджень наведені в таблиці 2.

Результати свідчать, що під час проведеного лікування ніякого негативного впливу на функціональний стан печінки не було встановлено. У жодної з обстежених жінок після лікування не виявлено біохімічних показників, які б виходили за межі норми.

Підсумовуючи вищесказане, можна стверджувати, що:

- Мератин та Мератин Комбі на сьогоднішній день — одні з найбільш ефективних і безпечних антипротозойних засобів;
- тривалість лікування обов'язково повинна враховувати життєвий цикл розвитку трихомонади;

- поєднана терапія Мератином та Мератином Комбі є достатньо ефективним засобом лікування трихомоніазу.

Таблиця 2. Функціональний стан печінки у хворих на трихомоніаз до і після лікування Мератином та Мератином Комбі

Біохімічний показник	До лікування	Після лікування
Білірубін (загальний), ммоль/л	9,3 $\pm$ 3,2	8,9 $\pm$ 5,6
АСТ, ммоль/л	0,26 $\pm$ 0,09	0,24 $\pm$ 0,11
АЛТ, ммоль/л	0,37 $\pm$ 0,11	0,39 $\pm$ 0,16
Сулімова проба, мл	1,9 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,4
Тимолова проба, S-H	1,4 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 0,9
α -амілаза, мг/мл/год	19,2 $\pm$ 3,2	21,7 $\pm$ 4,2
Лужна фосфатаза, нмоль/л	1256 $\pm$ 98	1332 $\pm$ 103

Якщо до цього додати дані літератури про відсутність резистентності до цих препаратів, а також цілком доступну їхню вартість, можна зробити висновок, що Мератин та Мератин Комбі повинні стати препаратами вибору при лікуванні жінок з урогенітальним трихомоніазом.

Література

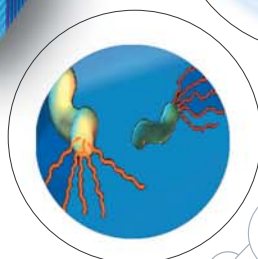
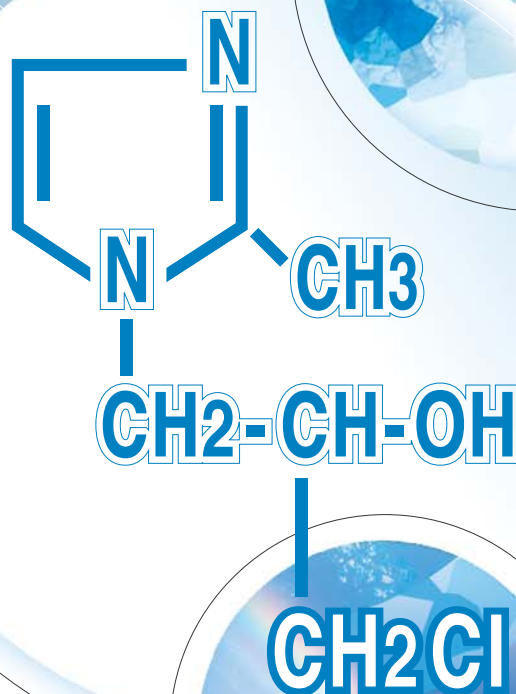
1. Руководство по охране репродуктивного здоровья / Авторский коллектив: Кулаков В.И., Серов В.Н., Адамян Л.В. и др. — М.: «Триада-X», 2001. — 568 с.
2. Проценко Т.В., Кузнецова В.Г., Корчак И.В. и соавт. Репродуктивное здоровье и ИППП. Учебное пособие. — К., 2001. — 28 с.
3. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. — Нижний Новгород: Издательство НГМА; — М.: Медицинская книга, 1999. — 416 с.
4. Анчулане И.С. Урогенитальный трихомониаз и смешанные трихомонадно-гонококко-хламидийные инфекции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М, 1992. — 17 с.
5. Кривошеев Б.Н., Ермаков М.Н., Криничина Ю.М. Тиберал в терапии урогенитального трихомониаза // Вестник дерматологии и венерологии. — 1997. — № 1. — С. 58-60.
6. Кира Е.Ф. Применение орнидазола (тиберала) для лечения бактериального вагиноза и трихомониаза // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. — 1999. — № 3 (3). — С. 68-70.
7. Рыбалкин С.Б., Мирзабаева А.К. Альтернативные подходы к терапии урогенитальных заболеваний с целью сохранения репродуктивного здоровья. Методические рекомендации и руководство для врачей-клиницистов. — Санкт-Петербург, 2000. — 48 с.
8. Берестовой О.А. Проблемы резистентности к антибактериальным препаратам: в списке препаратов, к которым развилась резистентность, тиберал (орнидазол) не значится // Здоровье женщины. — 2003. — № 4 (16). — С. 63-66.
9. Meri T., Jokiranta T.S., Suhonen L., Meri S. Resistance of *Trichomonas vaginalis* to Metronidazole: report of the first three cases from Finland and optimization of in vitro susceptibility testing under various oxygen concentrations // J.Clin.Microbiol. — 2000. — V. 38; N 2. — P. 763-767.
10. Rasoloson D., Tomkov E., Cammack R., Kulda J., Tachezy J. Metronidazole-resistant strains of *Trichomonas vaginalis* display increased susceptibility to oxygen // Parasitology. — 2001. — V. 123. — P. 45-56.
11. Rasoloson D., Vanacova S., Tomkov E., Razga J., Hrdy I., Tachezy J., Kulda J. Mechanisms of in vitro development resistance to metronidazole in *Trichomonas vaginalis* // Microbiology. — 2002. — V. 148. — P. 2467-2477.
12. Kulda J. Trichomonads, hydrognotosones and drug resistance // Int. J. Parasitol. — 1999. — V. 29. — P. 199-212.
13. Кисина В.И. Урогенитальный трихомониаз: проблемы и пути их решения // ИППП. — 2001. — № 6. — С. 14-17.
14. Bowden F.J., Garnet T. G.P. *Trichomonas vaginalis* epidemiology: parameterising and analysing a model of treatment interventions // Sex. Transm. Infekt. — 2000. — V. 76. — P. 248-256.
15. Антибактериальная терапия. / Практическое руководство под ред. Л.С. Стагунского, Ю.Б. Белоусова, С.М. Киреева. — 2000. — М.: 190 с.
16. Михайлов А.Р., Гассанова Т.А. Распространенность урогенитального трихомониаза и проблемы его лабораторной диагностики у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза // ИППП. — 2000. — № 2. — С. 16-29.

МЕРАТИН

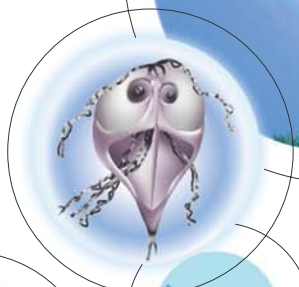
орнідазол 500



**СУЧАСНИЙ
ПРОТИПРОТОЗОЙНИЙ
ПРОТИМІКРОБНИЙ
ПРЕПАРАТ**



Trichomonas vaginalis



Lamblia intestinalis



Helicobacter pylori



Применение препарата ЙодБаланс® у пациенток репродуктивного возраста в йоддефицитных зонах

А.С. Жихарева, И.А. Приходько, Г.Н. Одинцова
Женская консультация 1-й городской поликлиники, г. Днепропетровск

На амбулаторном приеме в женской консультации врач довольно часто сталкивается с проблемой нарушения оварио-менструального цикла в группе женщин раннего и среднего репродуктивного возраста. В силу определенных причин (нежелание пациенток принимать гормональные препараты, наличие противопоказаний для их применения и т.д.) возникает необходимость поиска методов коррекции этих состояний без применения гормональных препаратов.

Учитывая то, что непоследнюю роль в метаболизме половых гормонов играют гормоны щитовидной железы (ЩЖ), мы включили в схему лечения нарушения оварио-менструального цикла препарат ЙодБаланс®100, влияющий на функцию ЩЖ. Как известно, тиреоидные гормоны воздействуют на половые железы, тормозя фолликулостимулирующую и повышая лютеинизирующую функции гипофиза, увеличивают чувствительность яичников к гонадотропным гормонам и эндометрия к эстрогенам. В пубертатный период тиреоидные гормоны активно влияют на организм, стимулируя совместно с половыми стероидами окончательное завершение физической, половой и психической дифференцировки и способствуя установлению в женском организме двухфазного цикла. При избытке тиреоидных гормонов (тиреотоксикоз) и при их недостатке (гипотиреоз) нарушается менструальный цикл (олигоменорея, аменорея) [1].

Днепропетровский регион является эндемической зоной по йоддефицитным состояниям, так как почва и вода по своему геохимическому составу обеднены йодом, что приводит к развитию эндемического зоба у населения. Неблагоприятную роль в развитии йоддефицитного зоба сыграли значительные изменения в характере питания. Так, населением страны почти в 10 раз снижено потребление морской рыбы и морепродуктов, богатых йодом, а также мяса и молочных продуктов, содержание йода в которых относительно велико. К сожалению, овощи с приусадебных участков, играющие существенную роль в рационе многих жителей, содержат мало йода.

Термином «йоддефицитные заболевания» (ЙДЗ), по определению ВОЗ, обозначаются все патологические состояния, развивающиеся в популяции вследствие йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода. Недостаточность поступления йода в организм приводит к разрыву цепи последовательных процессов, направленных на поддержание нормального синтеза и секреции гормонов ЩЖ. Однако если дефицит этих гормонов сохраняется достаточно долго, то происходит срыв механизмов адаптации с последующим возникновением ЙДЗ [2].

ЙДЗ являются серьезной проблемой здравоохранения во многих странах мира. Спектр их весьма широк, при этом наиболее тяжелые из них напрямую связаны с нарушениями репродуктивной функции или развиваются перинатально: врожденные аномалии, эндемический кретинизм, неонатальный зоб, гипотиреоз, снижение фертильности [3].

Суточная пищевая потребность взрослого человека в йоде составляет 150 мкг. Если же он получает в день менее 50 мкг, то у него повышается уровень тиреотропного гормона гипофиза и развивается гипотиреоз. Клиническая картина гипотиреоза проявляется общей слабостью, повышенной утомляемостью, головной болью, неприятными ощущениями в области сердца. Может наблюдаться вялость, депрессия, ухудшение памяти и слуха, разрушение зубов и выпадение волос. Кроме того, отмечают ломкость ногтей, сухость кожи, снижение потенции, бесплодие у женщин.

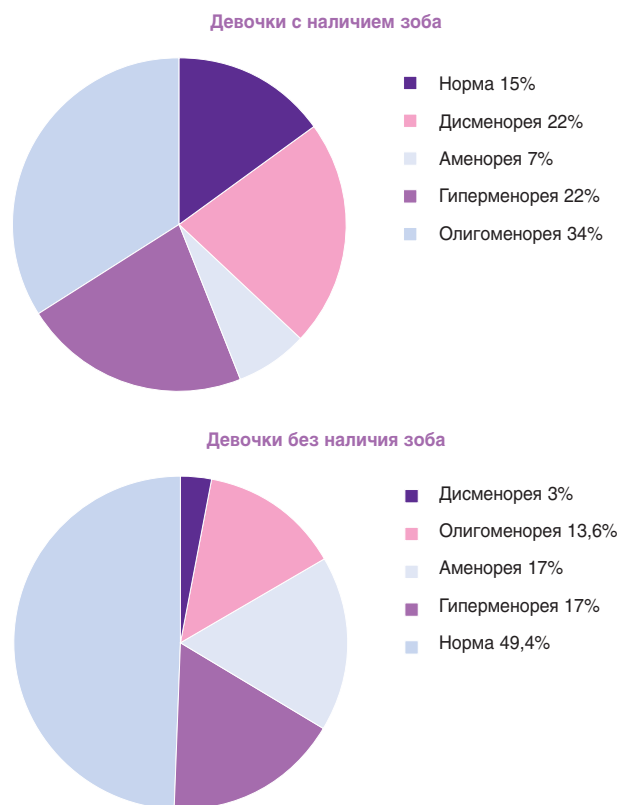


Рисунок. Нарушение полового развития у детей в йоддефицитных регионах

(Л.Н. Васечкина, Научный центр здоровья детей, МОНИКИ, 2003)



В йоддефицитных районах наблюдается достоверное увеличение гипоменструального синдрома и дисменореи у девочек пубертатного периода.

Именно поэтому в схему коррекции менструального цикла мы ввели препарат ЙодБаланс®100.

Действующее вещество	
ЙодБаланс® 100	Йодид калия 130,8 мкг (эквивалент 100 мкг йода)
ЙодБаланс® 200	Йодид калия 261,6 мкг (эквивалент 200 мкг йода)
Фармакотерапевтическая группа	Препарат неорганического йода для лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы КОД АТС НОЗСА
Лекарственная форма	Таблетки для приема внутрь
Упаковка	100 таблеток
Прием	Однократно в сутки после еды

Целью нашего исследования явилось изучение влияния препаратов ЙодБаланса®100 и циклической витаминотерапии (ЦВТ) на восстановление и регуляцию менструальной функции у женщин раннего и среднего репродуктивного возраста в йоддефицитных зонах.

Материалы и методы исследования

В испытание были включены две группы женщин детородного возраста по 30 человек в каждой, с нарушением оварио-менструального цикла по типу гипоменструального синдрома, с противопоказаниями к использованию гормональных препаратов или с нежеланием их применять. Группы были сопоставимы по возрасту и репродуктивным показателям. Возраст исследуемых составил от 17 до 40 лет (средний возраст $28,5 \pm 0,5$ года).

При клинико-лабораторном обследовании оценивали тип телосложения пациенток, состояние кожных покровов, проводили измерение ректальной температуры и параллельно — исследование мазков на гормональное зеркало. О размерах внутренних половых органов судили по трансвагинальному ультразвуковому исследованию (УЗИ). Радиоиммунологическим методом определяли содержание тестостерона, ПРЛ, ТТР, ТЗ, Т4 в крови; исследовали мочу на 17-КС. Кроме того, проводились УЗИ ЩЖ и консультации эндокринолога. Из группы сравнения были исключены женщины с проявлениями гиперфункции ЩЖ (с тиреотоксикозом), с аномалиями развития половых органов, с явлениями гиперпролактинемии и гиперандрогении.

Первой группе участниц проводили циклическую витаминотерапию (ЦВТ) в течение 6 мес. Вторая группа пациенток принимала циклическую витаминотерапию или Циклодинон в сочетании с ЙодБалансом®100 в течение 6 мес по 1 таблетке в день после еды, запивая большим количеством воды.

Ни одна из исследуемых женщин обеих групп не имела выраженных метаболических расстройств, о чем свидетельствует нормальный показатель индекса массы тела ($18 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ} \leq 25 \text{ кг/м}^2$).

В первой группе отмечены роды у 6 участниц, медицинские аборт проведен у 7. Остальные 17 женщин еще не реализовали свою репродуктивную функцию, из них 10 — *in virgo*.

Во второй группе у 5 пациенток наблюдались роды, у 3 в анамнезе — выкидыши (на сроке до 12 нед), медицинские аборт произвели у 4, не реализовали свою репродуктивную функцию 18 (из них *in virgo* — 10 человек). Основными жалобами в обеих группах были: задержка менструаций до 3-6 мес, скудные или болезненные менструации у 5% пациенток, депрессия, вялость — у 90%, повышенная утомляемость, ухудшение памяти — у 86,6%, головная боль, ломкость ногтей — у 10% участниц. При исследовании функций ЩЖ наблюдалось диффузное увеличение I степени, эутириоз у 25 лиц (83,3%).

Результаты исследования и их обсуждение

Применение предложенной схемы лечения (сочетание циклической витаминотерапии или Циклодинона и ЙодБаланса®100) в первой группе обеспечило восстановление менструального цикла в течение трех месяцев в 9 случаях (30%); во второй — в 23 (76,6%). Менструальный цикл двухфазный, овуляторный, после 6 мес отмечен в первой группе у 12 пациенток (40%); во второй — у 26 (86,6%). Отсутствие эффекта от проводимого лечения во второй группе наблюдалось в 13,4% случаев.

Улучшилось психоэмоциональное состояние пациенток. Повысились когнитивные способности у 24 исследуемых (80%), что особенно важно для студенток. Было отмечено, что во второй группе после проведенного лечения в течение 6 мес у 5 женщин (16,6%), которые еще не реализовали свою репродуктивную функцию, наступила беременность, хотя это и не являлось целью исследования; в первой группе таких наблюдений не выявлено.

Ни у одной из участниц в первой и во второй группах не обнаружено побочных эффектов. Кроме того, во второй группе пациенток не отмечалась передозировка препаратом ЙодБаланс®100 в рекомендованных дозах.

Выводы

1. Нарушение оварио-менструального цикла является довольно частой проблемой у женщин, проживающих в йоддефицитных зонах, и формируется еще в пубертатном возрасте.

2. Существует связь между восстановлением функции ЩЖ при приеме ЙодБаланса®100 у женщин в йоддефицитных зонах и нормализацией оварио-менструального цикла.

3. Учитывая хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов (в рекомендуемых дозах), а также высокую эффективность для нормализации оварио-менструального цикла при совместном приеме с ЦВТ и Циклодиноном, мы рекомендуем включать препарат ЙодБаланс®100 в схемы лечения нарушений оварио-менструального цикла в йоддефицитных зонах.

Литература

1. Шехтман М.М., Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М., 2005. — С. 694-695.
2. Бурумкулова Ф.Ф., Герасимов Г.А., 1998.
3. Фадеев В.В., Йоддефицитные заболевания // Здоров'я України. — 2006. — № 8 (141). — С. 40-41.
4. Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев, И.И. Дедов. Заболевания щитовидной железы во время беременности. — М., 2005. — С. 17-18.



История развития женской сексологии

О.В. Ромащенко, д.м.н., главный научный сотрудник;
С.Н. Мельников, к.м.н.; В.А. Головинов, отдел андрологии и сексологии
Институт урологии АМН Украины

Традиционно сексологию определяют как «область знаний, комплексно изучающую социальные и психологические аспекты взаимоотношений полов, а также физиологию и патологию половой жизни».

Известно, что сексуальность сочетает в себе нечто большее, т.е. присущее человеку как биологическому виду, и что-то специфическое, определяемое обществом, эпохой, особенностями личности, культурой.

Согласно концепции Зигмунда Фрейда, сексуальность не может быть понята вне целостности личности, а личность — без учета ее сексуальных переживаний. Взаимодействие природного и социального в развитии сексуальности понимается теперь не механически, а на основе преломления того или другого в индивидуальной биографии, что ведет к истокам психосоциальных аномалий и трудностей в прошлом опыте личности.

Анализ неосознанных переживаний — сексуальных символов, эротических фантазий и сновидений — важен, на наш взгляд, не только в клиническом отношении. Он также стимулирует изучение этих явлений на материалах истории, религии и культуры.

Таким образом, проявления сексуальности — категория человеческой индивидуальности, соединяющей личное мировоззрение и мировосприятие, семейные, социальные, культурно-этнические, религиозные традиции, обобщенные в опыте каждого человека, трансформированные в проявлениях личности. Они свидетельствуют о степени свободы и являются критерием качества жизни.

Вопрос о начале половой жизни является заботой индивидуума, а не общества. Однако принятие такого решения должно быть осознанным при наличии определенного уровня знаний. Согласно размышлениям американского социолога Аллоя Демоза, основная сила исторического развития общества — не технические достижения, не уровень экономики, а особенности психогенетических, индивидуальных взаимоотношений между мужчиной и женщиной, родителями и их детьми.

Экономические изменения, происходящие в окружающем социуме, за последнее время усугубляют степень проблем в обществе, отношений между полами, между родителями и детьми. Проблемы общественного характера — одна из причин кризиса межличностного общения, одиночества человека в окружающем мире, способствующих порождению «эпидемии социальных болезней».

Сексуальные отношения — самая интимная сторона человеческой жизни, причем половая функция — единственная парная функция, в которой участвуют как мужчина, так и женщина. Через интимные отношения предоставляется возможность глубже узнать не только близкого человека, но также открыть свой личный, особенный чувственный мир, свое тело, по-другому оценивать и воспринимать происходящие события, выделить жизненные ценности.

В древнекитайских трактатах, посвященных искусству любви («Фан Чжун») отмечено: «...из мириад вещей, созданных миром, самое драгоценное — человек. Из всех вещей, дарующих человеку благоденствие, ни одна не сравнится с интимной близостью. В ней он следует Небу и копирует Землю, упорядочивает инь и управляет янь. Те, кто постигают ее значение, смогут написать свою природу и продлить свою жизнь; те, кто упустят подлинное ее значение, нанесут себе вред и умрут прежде времени».

Гармония в половых отношениях между мужчиной и женщиной — это не только достижение соответствующего физического и психического состояния, не только познание и открытие чувственного физиологического компонента, но и духовная близость и желание иметь половое общение именно с тем, а не с другим партнером.

Сексуальная гармония в отношениях между мужчиной и женщиной — критерий полного доверия и понимания, культура чувств и отношений. Влияние окружающего социума и жизненного опыта, традиций семьи и страны, в которой человек проживает, состояние гинекологического здоровья и сексуального потенциала — вот неполный перечень составляющих сексуального здоровья мужчин и женщин. Главным, на наш взгляд, является индивидуальность и неповторимость. Еще автор Камасутры отмечал, что мужчины и женщины играют разную роль в интимных отношениях, их понятия о половом наслаждении имеют свои различия. В половом акте мужчина является агрессивной силой, а женщина — рецептивной, что соответствует общему положению мужского и женского начала в природе (ч. 2, гл. 1)

По мнению Н.Ж. Eysenck, главное различие между мужским и женским полом заключается в том, что мужчины имеют большее либидо, чем женщины. При этом мужские эротические запросы, а следовательно, и значение



для них этой сферы жизни не уменьшаются с возрастом, по мере снижения фактической интенсивности половой жизни, а, возможно, даже повышаются, тогда как женское либидо, по мере свертывания реальной половой активности, убывает. Сексуальная удовлетворенность женщин, напротив, несколько выше, чем мужчин. С этим связаны и различия сексуальной терпимости, расторможенности, восприятия эротики и т.д.

Человеческий «сексуальный сценарий» содержит множество различных компонентов, требующих познания их во взаимном влиянии или противодействии, с пониманием критических периодов и движущих сил. Большое количество вариаций при этом обусловлено неповторимостью индивидуального опыта, познанием себя и других. Сексуальное поведение и удовлетворенность взрослого человека зависят от множества социальных обстоятельств, которые невозможно вывести только из его индивидуальных особенностей.

Сексология — наука о половой функции человека, объединяющая различные аспекты вопросов полов и половой жизни, гармонично соединяющая знания андрологии, гинекологии, философии, истории, социологии, психологии, этнографии, антропологии, генетики, теологии, терапии, искусства. Эти дисциплины при всей своей противоречивости рассматриваются в гармонии взаимного дополнения.

Женская сексология не достигла еще клинической зрелости. По степени познания она остается молодой наукой, которая постоянно дополняется, обсуждается; переоцениваются ее результаты, методы, рабочие средства и этика.

Начало проведения исследований по изучению сексологических проблем в Западной Европе и в Америке относится к XVIII веку. Первые же сообщения о сексуальных дисфункциях у женщин в России принадлежат Н. Шаврову (1848) и А. Китеру (1858), а одна из первых статей по женской сексопатологии В.М. Тарнавского «Извращения полового чувства у женщин» (1895) и монография П.И. Ковалевского «Психология пола» (1895) актуальны и в наши дни.

По призыву акушерско-гинекологических обществ Санкт-Петербурга, Москвы и Киева появились публикации многочисленных авторов, где раскрывались вопросы, связанные с проблемами полового созревания, брачного и климактерического возрастов и косвенно, в большей или меньшей степени, — сексуального здоровья женщины.

В 1904 г. А. Ненадович на секции акушерства и женских болезней Пироговского съезда врачей в Санкт-Петербурге выступил с докладом «Anesthesia sexualis женщин», в котором была представлена первая классификация различных форм женской фригидности с объяснением патогенеза каждой формы. Однако второе реальное прочтение работ данного автора было сделано лишь спустя 30 лет после его смерти, в 50–60-е годы, когда вопросы сексуального здоровья мужчины и женщины зазвучали с новой силой.

Общественное мнение и царская цензура препятствовали научной разработке сексологических вопросов. Так, в начале XX века возникла идея распространения массовых

анонимных анкет с целью оценки проблем, связанных с сексуальным здоровьем молодежи. Если разработанные в 1909 г. М.А. Членовым анкеты успели появиться в печати, то анкеты Харьковского медицинского общества, розданные студенткам медицинского и педагогического институтов, были конфискованы полицией и уничтожены.

В начале прошлого века ведущая роль в области исследований женской сексопатологии принадлежала Г.Г. Гентеру, который, помимо большого вклада в развитие акушерства, опубликовал ряд статей по аномалии полового чувства у женщин. Под руководством ученого на базе гинекологических стационаров Санкт-Петербурга предусматривались койки для пациенток с сексуальными дисфункциями. Г.Г. Гентера принято считать основоположником советской женской сексологии. Он различал в половом чувстве женщины две стороны: половое влечение и способность получать оргазм. Отсутствие способности к достижению оргазма он назвал «бессилием женщины» и предложил свою классификацию различных форм этого страдания. Необходимо выделить при этом две формы аноргазмии, обусловленные развитием диспареунии (боли в гениталиях, связанной с половым актом) и ложной женской импотенции.

По мнению Г.Г. Гентера, гинекологическое здоровье женщины в равной степени как соматическое, так и сексуальное, должно рассматриваться в едином ключе. Эта концепция звучит актуально и в наши дни: одобрена ВОЗ, а проблемы, связанные с нарушениями сексуального здоровья мужчин и женщин, остаются приоритетными. Однако в начале прошлого века определения подобного рода воспринимались более чем вызывающе. И лишь с представлением исследований таких ученых, как Альберт Молл, Магнус Гиршфельд, Иван Блох, Хавелок Эллис, в сочетании с идеями Зигмунда Фрейда, положили начало резкому повороту к изучению сексуальности человека.

Английский врач Хэвлок Эллис, автор 6-томного труда «Изучение психологии сексуальности» предвосхитил многое из того, что впоследствии более детально было проанализировано Фрейдом.

По воспоминаниям современников, Альберт Эйнштейн и Зигмунд Фрейд вели длительную переписку, неоднократно споря о том, чьи достижения были более значимыми для человечества. Несомненно, Фрейд повлиял на развитие не только сексологии, но и на ее значимость в развитии общества в целом. Он сформулировал:

- теорию психосексуального развития человека;
- концепции, связанные с сексуальностью человека (Эдипов комплекс, страх кастрации, желание пениса);
- клинический метод психоанализа, широко используемый в наши дни.

Тем самым знаменитый психиатр доказал, что сексуальность является главной силой, мотивирующей все поведение человека.

К концу первой мировой войны как в Европе, так и в Америке, начались значительные перемены в обществе, все дальше уводившие его от установок Викторианской эпохи. Более широкая социальная и экономическая свобода, новые направления в развитии искусства делали



сексуальное поведение людей все менее сдержанным, что зеркально отображалось в изменениях моды, танцев, литературы. Именно эти изменения находились в преддверии очередной сексуальной революции, которая, как известно, совпала с периодом Французской революции. Видный жирондист Кондорсэ (1795) призывал к ограничению деторождения и указывал на то, что «люди, наконец, должны понять, что по отношению к будущим поколениям их обязанность — давать им не только жизнь, но и счастье». Этот лозунг сопровождался активными изменениями в обществе, в первую очередь в отношениях между мужчиной и женщиной, и первая книга (неизвестного автора) о методах контрацепции увидела мир в 1813 г.

В очередной сексуальной революции после первой мировой войны активное участие принимали женщины. Так, Маргарет Сэнджер встала во главе движения за контроль над рождаемостью в США. Кэтрин Дейвис провела обследование сексуальной жизни у 2200 женщин, результаты которого были опубликованы в 1927 г. в виде отдельной книги. Англичанка Мэри Стопс написала руководство по супружеской жизни, которое стало своего рода откровением, пролившим свет на многие запреты интимных человеческих отношений. В 1926 г. гинеколог Ван де Вельде опубликовал свою книгу «Идеальный брак», где подробно описал технику интимных отношений супругов и признал допустимость орально-генитального секса.

«Ревущие» двадцатые годы закончились крахом на бирже. В период последовавшей за этим Великой депрессии заботы о хлебе насущном отодвинули сексуальные проблемы на задний план.

Вторая мировая война привела к очередному кризису межличностных отношений и к витку нового этапа сексуальной революции. «Жизни и моральным устоям многих миллионов людей была нанесена тяжкая эмоциональная травма, и в характерной для военного времени неустроенности многие социальные запреты утратили свою сдерживающую силу. Стремление извлечь все, что возможно, из настоящего, не размышляя о будущем, приводило к погоне за удовольствием и к неразборчивости в сексуальных связях» (Castello, 1985).

Примерно в этот период (1938–1958 гг.) Альфред Кинзи, антрополог из университета штата Индиана, пораженный отсутствием данных о сексуальном поведении человека, воспользовавшись своим статусом преподавателя, раздал анкеты студентам с целью сбора сведений об их сексуальной жизни. Впоследствии именно этот ученый пришел к выводу, что более надежный метод для сбора такого материала — личные беседы, поскольку именно они позволяют более гибко и тактично выяснить ряд подробностей о сексуальной жизни. С 1938 по 1952 г. он вместе с сотрудниками массово провел индивидуальные интервью по стандартизированной матрице, включавшей 521 пункт.

Для сбора данных рабочие группы выезжали в различные регионы страны. Как в городах, так и в сельской местности исследователи встретили враждебное отношение со стороны клерикально настроенной администрации.

Под редакцией А. Кинзи был издан коллективный труд в двух томах, получивший всемирную известность, под названием «Отчет Кинзи». В основу его легли 20 тыс

обследований здоровых мужчин и женщин, из которых отобрали 11 240 тестов как научно достоверных. Была получена массовая статистическая картина психосексуальных установок и поведения человека (интенсивность половой жизни, динамика ее форм, возрастные вариации и т.д.).

Хотя работы ученого подвергались научной критике с точки зрения методологии, они считаются непревзойденными по масштабам охвата населения. Однако одно дело — научная критика, а другое — социальные гонения. А. Кинзи и его сотрудники стали одним из объектов «борьбы с ведьмами».

Печально известный сенатор Дж. Маккарти начал крестовый поход против А. Кинзи. Базируясь на мнении одного эксперта, без привлечения других ученых, не считаясь с опубликованными в научной прессе отзывами, конгресс вынес решение, объявляющее работу ученого и его сотрудников «...не имеющей научного значения, оскорбляющей национальную гордость американского народа, подрывающей его моральные устои и тем самым способствующей захвату власти коммунистами».

Все это привело к тому, что в 1954 г. Рокфеллеровский фонд перестал оказывать ученым-сексологам финансовую поддержку, таможенные власти начали задерживать поступающую в их адрес корреспонденцию из многих стран мира как порнографическую.

А. Кинзи скончался в 1956 г. ожесточенным и разочарованным, однако результаты его трудов были в полной мере оценены впоследствии. Одна из заслуг этого ученого состоит в том, что вместе со своими коллегами он создал Институт сексуальных исследований при университете штата Индиана, который продолжает оставаться одним из крупнейших исследовательских центров в области сексологии и в настоящее время.

Особый вклад в развитие женской сексологии был сделан немецким гинекологом Эрнстом Графенбергом. В 1940 г. эмигрировав в Америку, он опубликовал в журнале *The International Journal of Sexology* статью о роли уретры в женском оргазме. Эта публикация имела неожиданные последствия для развития женской сексологии. Поскольку журнал издавался в г. Бомбее (Индия), материалы статьи были доступны лишь узкому кругу читателей. Спустя 30 лет исследователи женской сексуальности Джон Перри и Беверли Виппл убедились в правильности предположения Э. Графенберга о том, что «особенно чувствительной есть зона в области задней уретры, где последняя выходит из шейки мочевого пузыря» и назвали эту точку в честь автора точкой Графенберга (точка G).

В 60-е годы во всех западных странах наступило время наибольшей сексуальной свободы — сексуальная революция достигла своего апогея. Среди основных причин сексуальной революции необходимо выделить следующие:

- создание системы планирования семьи и доступность контрацепции, в первую очередь, применение оральных контрацептивов;
- протест молодежи против существующего ханжества;
- возрождение феминизма в новой форме;
- большая открытость в обществе и сексуальная раскованность.



Именно в этот период в медицинской школе Вашингтонского университета в Сент-Луисе (США) Уильямом Мастерсом и Вирджинией Джонсон был предложен новый методический подход к изучению человеческой сексуальности. По мнению этих ученых, для понимания всех сложностей сексуальной функции человека необходимо знать его анатомию и физиологию репродуктивной системы, а также психологию и социологию. В 1954 г. они начали наблюдать и регистрировать физические особенности полового возбуждения, а в 1965 г. опубликовали монографию «Сексуальные реакции человека».

В. Мастерс и В. Джонсон сосредоточили внимание на выявлении нормативности в сексологии, начав свою исследовательскую программу в 1954 г. и закончив ее в 1969 г. Работа проводилась в специально открытой клинике по лечению половых расстройств с привлечением 510 брачных пар и 47 лиц, не состоявших в браке. Используя новейшие методики, за 11 лет исследователи записали у 694 человек (312 мужчин в возрасте от 21 до 89 лет и 382 женщины — от 15 до 78 лет) более 10 тыс. полных половых циклов, фиксируя все физиологические параметры — от пространственного положения до степени кровенаполнения отдельных анатомических образований и записи токов действия. Все исследования проводились в специально оборудованной лаборатории, при гарантии полной анонимности, после периода адаптации, что, по мнению ученых, не влияло на характер половых реакций. Полученные результаты были опубликованы в 1966 г. в монографии под названием «Половые реакции человека», что явилось крупнейшим вкладом в развитие сексологии, поскольку были представлены объективные данные о статистических вариантах и физиологии половой функции в целом.

В 1970 г. ученые издали вторую книгу «Половая неадекватность человека», в которой излагают свой взгляд на половые расстройства. С появлением этого труда (где в частности описан эффективный двухнедельный курс терапии, при которой неудачи составляли всего 20%) и возникла новая медицинская специальность — сексотерапия.

В развитии сексологии как науки отмечено несколько этапов, сопровождающихся определенными гендерными нарушениями. Схематически это можно представить в виде трех моделей развития сексологии. Женская сексология приобрела свое второе жизненное дыхание лишь в конце прошлого столетия, когда в различных странах мира начали активно изучать состояние сексуального здоровья женщин как самостоятельно, так и в неразрывной связи с показателями гинекологического статуса.

Помимо специальных психологических и социально-психологических методов исследования, сама половая жизнь, в частности половой акт, может рассматриваться как чрезвычайно дифференцированный естественный социально-психологический эксперимент (С.С. Либих). Выявление структуры, содержания, особенностей половой жизни дает обширную информацию о личностях сексуальных партнеров и об особенностях многих психических процессов. Очень важным является изучение

восприятия и понимания партнерами друг друга, соотношения лидерства и зависимости, отношения к ситуациям затруднения и неудачи, а также к противоположному полу и к самому себе в плане самооценки и самоутверждения. Эти отношения формируются в подростковом и в юношеском периодах развития личности (12-18 лет) на фоне биологического созревания и нейро-эндокринной пубертатной перестройки. Особенности юношеской психологии, в том числе в плане становления и разрешения сексуальных проблем, подробно описал И.С. Кон (1979).

Особый вклад в развитие женской сексологии был сделан В.И. Здравомысловым и А.М. Свядощем, которые занимались изучением как вопросов физиологии, так и патологии половой жизни.

По мнению В.И. Здравомыслова, понятие нормы в сексологии — один из недостаточно изученных вопросов. Так, определенным шагом в этом отношении была формула «сексуальной потенции» женщины, предложенная им. «X» в знаменателе указывает на количественную интенсивность половой жизни (общее число половых актов в месяц), а «Y» в числителе — на число половых актов, завершающихся оргазмом. Таким образом, в этой формуле оценивалась качественная особенность сексуальности женщины. Автором были выделены варианты:

1. $Y=0$ — даже при самой высокой частоте половых актов женщина страдает половой холодностью.

2. $Y>0$, но $Y<X$ — наиболее часто встречающийся вариант, имеющий очень большой диапазон — от почти полной половой холодности до почти полной половой потентности.

3. $Y=X$ — идеальный вариант, когда женщина получает оргазм при каждом половом акте.

4. $Y>X$ — когда женщина при некоторых половых сношениях может получать два или даже несколько оргазмов (мультиоргастичность). Таких женщин В.И. Здравомыслов назвал «суперпотентными».

Ученый изучал эрогенные зоны (участки кожного покрова или слизистых оболочек, раздражение которых вызывает половое возбуждение), включающие также органы зрения, слуха, обоняния, осязания, вкуса, и составил схему размещения эрогенных зон женщины.

По мнению А.М. Свядоща, одновременное раздражение нескольких эрогенных зон может привести как к суммации их действия, так и к подавлению одной зоной нескольких других. Автором наблюдались явления эктопии (выключение зоны, полное отсутствие результата при воздействии на нее) и гетеротопии (перенос эрогенной зоны и возникновение ее там, где она ранее не наблюдалась).

Интересны в этом плане исследования о взаимосвязи флисовых точек в области носа и половой сферы женщины, проводимые В.И. Бодяжиной. Впервые в 1893 г. W. Fliss отметил, что на перегородке и нижних раковинах носа находятся специальные «половые точки», которые при каждой менструации набухают, а у некоторых женщин даже кровоточат. В.И. Бодяжина в своих исследованиях подтвердила наличие рефлекторной связи слизистой носа с половой сферой



женщины. Ею также было отмечено, что для большинства женщин обоняние является выраженной эрогенной зоной, что подтверждают слова И.П. Павлова: «Мне думается, что, может быть, главнейший возбудитель полового рефлекса есть специальный запаховый раздражитель».

Еще Гиппократ указывал, что каждый мужчина и каждая женщина имеют свой индивидуальный и неповторимый запах. Впоследствии было установлено, что запах на мужчин действует сильнее, чем на женщин. Вестибулярные железы женщин издают специфический «женский» запах. Этот запах во время менструации может усиливаться. На некоторых мужчин он действует крайне возбуждающе и может объяснить их стремление к *cunnilingus*.

Проводились также исследования по изучению степени влияния других раздражителей на проявления сексуальности мужчины и женщины, однако в области женской сексологии они носили преимущественно эпизодический характер.

Развитие женской сексологии и сексопатологии связано с разработками многих зарубежных и отечественных ученых. Однако в силу тех или иных причин женская сексология по-прежнему условно обозначается как *terra incognita*.

С 1968 г. стали проводиться сексологические конгрессы, первый из которых проходил в Праге. В его работе участвовали представители почти 90 стран мира. Фактически это был I Международный съезд сексологов, инициатором и организатором которого выступил один из старейших и заслуженных сексологов мира Й. Хиние. Вопросы женского сексуального здоровья рассматривались эпизодически.

В 70-х годах на территории бывшего СССР были открыты кабинеты сексопатологии во всех крупных городах, а в конце 80-х была узаконена врачебная специальность «медицинская сексология». Этот период развития сексологии связан с именем профессора Г.С. Васильченко. Он подметил то, что ускользнуло из поля зрения многих зарубежных ученых, — роль конституции человека в развитии патологических процессов — и создал уникальную научную конструкцию в форме шкалы векторного определения половой конституции мужчины. Разработанный им клинический метод структурного анализа половых расстройств определил роль сексопатологии как клинической дисциплины, располагающей собственной системой понятий и своими лечебно-диагностическими приемами. Разработка этого метода была вызвана необходимостью системного подхода к клинике половых расстройств, который определялся характером организации половой функции, опирающейся на эндокринологию, половую и нервную системы.

Структурный анализ половых расстройств представляет совокупность приемов, позволяющих оценить симптомы нарушений основных сексуальных проявлений и перевести их на уровень синдромов, а затем сформировать представление о структуре всего полового расстройства в целом, с выделением основных причин, предрасполагающих факторов, первично пораженных и вторично вовлеченных систем, а также осложнений.

Г.С. Васильченко, автор ряда монографий по сексопатологии, является образцом научной честности и стремления во всем дойти до самой сути. Каждая из его работ мгновенно становилась бестселлером, вызывала дискуссии, а подчас и нападки консервативно настроенных коллег, однако заставляла мыслить, а также предлагать свои варианты и решения.

В Украине развитие и становление сексопатологии связано с именем профессора И.Ф. Юнды. Под его руководством впервые была создана сеть областных сексологических кабинетов, организована клиника сексопатологии при Киевском НИИ урологии и нефрологии, а также Республиканский центр сексопатологии. В 1988 г. было создано научное общество сексологов Украины.

Монографии И.Ф. Юнды «Половая жизнь и здоровье человека», «Болезни мужских половых органов», «Простатиты», «Бесплодие в супружестве», «Социально-психологические и медико-биологические основы семейной жизни» явились важным фактором в становлении сексологии как науки не только в Украине, но и за рубежом. Вопросы сексуального здоровья женщин воспринимались через призму здоровья мужчин.

В 2001 г. под руководством профессора И.И. Горпинченко в Украине начали проводить крупномасштабные исследования в области женской сексологии, где вопросы сексуального, гинекологического, репродуктивного здоровья пары рассматриваются в едином ключе. Результаты проводимых исследований были представлены и вызвали большой интерес на европейских конгрессах сексуальной медицины — 8-м в Лондоне (2004), 8-м в Копенгагене (2005) и 9-м в Вене (2006).

В 1999 г. ВОЗ была впервые введена нозологическая единица — женские сексуальные дисфункции (FSD), а затем последовали первые крупномасштабные исследования по изучению состояния сексуального здоровья женщин. В настоящее время женская сексология в Украине активно развивается при участии сексологов, андрологов, гинекологов, психологов, эндокринологов.

Невозможно заглянуть в будущее, однако с уверенностью можно сказать, что у каждого поколения есть свои особенности развития сексуальной культуры и сексуального поведения. Можно лишь предположить, что наши установки и поведение непременно изменятся тем или иным образом, однако они будут неразрывно связаны с понятиями счастья и благополучия человека.



Исследования стволовых клеток: клонирование, терапия и научное мошенничество



А.Дж. Руснак, А.Е. Чадлей*

Детская больница, кафедра педиатрии и детских болезней университета Манитобы, Канада

Исследования стволовых клеток (СК) вызвали в мире чрезмерный ажиотаж, всеобщий интерес и небывалые дебаты. События 2005-2006 гг. отразили взлет и падение карьеры южнокорейского ученого Ву-Сук Хванга, претендовавшего на первенство в клонировании линий эмбриональных СК человека. Средства массовой информации (СМИ) поведали всему миру о драматических событиях, превративших торжество по поводу потенциального использования СК в лечении болезней человека в дисциплинарные меры, направленные против опозоривших себя ученых. В статье кратко изложены результаты исследований по проблеме СК и события, связанные со скандалом вокруг имени Ву-Сук Хванга.

Ни одна область науки не вызывала столь пристального общественного интереса и такой научной полемики, как исследования СК. Благодаря разработкам линий СК человека, в последние годы в СМИ появились заявления о «прорыве» в терапии, вплоть до возможности исцеления широкого спектра недугов — от заболеваний сердца и сахарного диабета до нейродегенеративных расстройств. В марте 2004 г. южнокорейские ученые сообщили миру о получении линии эмбриональных стволовых (ES) клеток человека с генотипом, идентичным донорским клеткам, путем переноса генетического материала соматических клеток (SCNT) [1]. В июне 2005 г.

была опубликована другая статья этой же группы ученых, в которой заявлялось о получении 11 генетически идентичных клеточных линий, взятых от пациентов с поврежденным спинным мозгом и другими заболеваниями [2]. В том же году в атмосфере ажиотажа, созданного вокруг этой работы, южнокорейская почтовая служба выпустила специальную почтовую марку (см. рис.), в ознаменование надежд на использование результатов этого исследования для излечения повреждений спинного мозга и других тяжелых заболеваний. По иронии судьбы, вскоре после выпуска марки, результаты исследований, описанные в обеих работах Ву-Сук Хванга и соавт. [1, 2], были дискредитированы. Внимание СМИ к скандалу не ослабевало в течение нескольких месяцев, что лишь подливало масла в огонь дискуссии, разгоревшейся вокруг исследований СК.

СК обладают уникальными свойствами [3]. Во-первых, для них характерна способность к самообновлению за счет неограниченного деления с образованием генетически идентичных дочерних клеток. Во-вторых, они способны дифференцироваться практически в любые типы клеток организма. Именно эти их особенности и привлекают внимание ученых. Стволовые клетки являются идеальным объектом для исследований, направленных на изучение онтогенеза и нарушений развития организма. Их способность дифференцироваться

* Clinical Genetics 2006; 70: 302-305



Рисунок. В Южной Корее в знак «прорыва» в лечении с использованием СК была выпущена почтовая марка тиражом 1,6 млн экз. стоимостью 220 вон. Слева на марке изображен первый этап процедуры передачи ядерного материала соматических клеток, используемого для создания СК с целью терапевтического применения; справа – отражены этапы улучшения состояния пациента с повреждением спинного мозга (от инвалидной коляски до самостоятельного передвижения), являющиеся результатом трансплантации СК. Новостной релиз, опубликованный почтовой службой Южной Кореи для анонсирования выпуска новой специальной марки, получившей название «Успешное создание человеческих клонированных эмбриональных стволовых клеток», сообщил следующее.

В феврале 2004 г. профессор Ву-Сук Хванг и его исследовательская группа впервые в мире успешно осуществили клонирование эмбриональных СК человека. Этот факт ознаменовал появление качественно нового этапа лечения болезней, ранее считавшихся неизлечимыми и причинявших бесчисленные человеческие страдания. В международном сообществе возникли дискуссии этического плана, поскольку стало возможным клонирование человека (при имплантации клонированных эмбрионов в матку). Клонированные эмбриональные СК не вызывают реакции иммунологического отторжения при трансплантации пациентам, поскольку их получают из собственных соматических клеток реципиента. Это дает надежду на излечение многим людям, страдающим заболеваниями сердца, болезнями Паркинсона и Альцгеймера, сахарным диабетом, повреждениями спинного мозга и другими недугами. Вследствие ожесточенных дебатов, либо с призывами к полному запрету клонирования эмбриональных СК человека, либо к одобрению его ограниченного использования для лечения болезней, в 2004 г. ООН приняла решение: правительство каждой страны должно определяться на этот счет по своему собственному усмотрению.

в нормальных условиях в любой тип клеток организма позволяет надеяться на разработку методики клеточной терапии, которую можно было бы применить в клинической практике при самых различных заболеваниях [3].

СК также могут классифицироваться по их способности к дифференцированию [3]. Такие полипотентные клетки, как гемопоэтические СК, могут дифференцироваться в клетки эритроидного, лейкоцитарного и мегакариоцитарного ростков.

Полипотентные клетки теоретически способны дифференцироваться в любой тип клеток организма. Существует три типа линий полипотентных СК человека:

1. Эмбриональные ES-клетки, получаемые из внутренней клеточной массы бластоцисты эмбрионов перед имплантацией.
2. Эмбриональные клетки, забор которых произведен из тестикулярных карцином.
3. Эмбриональные герминативные клетки, полученные из примордиального зародышевого листка эмбрионов после имплантации [3].

В 1998 г. Томсон и соавт. [4], используя различные типы сред и условий культивирования, продемонстрировали, что ES-клетки человека способны дифференцироваться во многие типы зрелых клеток, включая нервные, мышечные, костные, а также инсулярные клетки поджелудочной железы. Результаты последующих исследований показали, что ES-клетки человека могут целенаправленно

дифференцироваться во многие типы клеток (клетки нервной ткани, инсулинсекретирующие клетки, кардиомиоциты, кроветворные клетки, эндотелиоциты, остеобласты и гепатоциты) [5].

В 2002 г. Wichterle и соавт. [6] продемонстрировали, что ES-клетки мыши могут быть индуцированы для развития в моторные нейроны спинного мозга, и затем мигрировать в место их соответствующего расположения в вентральном роге спинного мозга развивающихся куриных эмбрионов. Некоторые клетки были способны даже формировать аксоны, участвующие в образовании нейромышечных синапсов в области развивающихся конечностей. Возможно, что когда-нибудь этот тип исследования может быть применен в экспериментах со СК человека. Однако для того, чтобы клеточная терапия с использованием СК человека стала реальностью, придется преодолеть множество препятствий [5]. Например, такие вопросы, как «доставка» клеточного материала в органы назначения и безопасность применения данной методики, требуют тщательного изучения. Существует риск передачи возбудителей различных заболеваний от животных, поскольку линии СК человека обычно культивируются на таких продуктах животного происхождения, как мышиные питательные среды и сыворотка бычьей крови [5]. СК по своей природе способны к неограниченному делению, поэтому необходимо разработать надежные методы исследования на предмет отсутствия у них онкогенного потенциала или иных патогенных свойств. Другим серьезным препятствием для применения ES-клеток с лечебной целью является риск развития иммунного отторжения, существующий в связи с тем, что потомство СК будет содержать на своей поверхности те же антигенные маркеры, что и клетки органов, обычно используемых для трансплантации [5]. Методом, позволяющим преодолеть это препятствие, является SCNT.

SCNT – это первый шаг в процессе клонирования. Удачный пример клонирования млекопитающих, получивший всемирную известность как в научной среде, так и среди общественности – овца Долли. Использование SCNT для создания генетически и иммунологически совместимых полипотентных СК с лечебной целью получило название терапевтического или исследовательского клонирования [3]. Метод SCNT включает перемещение ядра зрелой соматической клетки в цитоплазму яйцеклетки, из которой было удалено ее собственное ядро. Затем стимулируется деление яйцеклетки, и все хромосомы в ES-клетках, полученные в результате извлечения из бластоцисты, будут идентичны таковым в донорском ядре.

Если донорское ядро было взято из клетки пациента, то клетки, полученные в результате деления, будут генетически и иммунологически идентичны данному субъекту. Следовательно, теоретически таким образом можно преодолеть проблему иммунного отторжения, возникающую при использовании клеточной терапии [7]. Это одна из причин, по которой исследования южнокорейских ученых [1, 2] вызвали такой ажиотаж. Хванг и соавт. были первыми, кто показал возможность эффективного применения терапевтического клонирования для получения линий ES-клеток человека. Вполне реальной представлялась возможность получения модели для изучения заболеваний человека. Практическое применение метода пересадки СК выглядело чрезвычайно перспективным [8].



К сожалению, вскоре после публикации в июне 2005 г. статьи Хванга и соавт. [2] в СМИ стали появляться заявления об этических нарушениях и научном мошенничестве. Хванга обвинили в том, что он платил некоторым женщинам за использование их яйцеклеток и даже получал донорские яйцеклетки от участниц его собственной исследовательской группы. Затем были подвергнуты сомнению подлинность образцов в исследовании 2005 г. и его результаты. Прозвучали требования провести расследование, и, в конечном итоге, под давлением группы молодых исследователей, работающих в Сеульском национальном университете (SNU), был создан комитет для рассмотрения указанных обвинений.

В январе 2006 г. был опубликован итоговый отчет комитета SNU по расследованию данного инцидента [9]. Ученые пришли к заключению, что результаты, представленные в обеих статьях Хванга и соавт. [1, 2], были сфабрикованы, и исследователей обвинили в недостойном научном поведении. Фактически линии ES-клеток человека, предположительно созданной методом SCNT в исследовании 2004 г., не существовало, как не было и какой-либо из предполагаемых пациент-специфических клеточных линий, о которых сообщалось в исследовании год спустя [10]. 20 марта 2006 г. Ву-Сук Хванг был уволен из SNU. Ему было запрещено занимать государственные должности в течение 5 лет, он получит только половину причитающейся ему пенсионной суммы; шесть других соавторов его статей отделились более легкими взысканиями [11]. Хотя SNU и применил наиболее жесткую из возможных санкций в отношении исследователей, расследование этого инцидента продолжается на национальном уровне. В мае 2006 г. Ву-Сук Хвангу было предъявлено обвинение в мошенничестве и присвоении чужих средств, включая растрату 2,8 млрд вон (2,91 млн долл. США) из государственных фондов и частных взносов [12]. Если его вина будет доказана, он может быть приговорен к 10 годам тюремного заключения. Его также обвинили в нарушении законов биоэтики, за что тоже он может быть осужден на три года лишения свободы.

Скандал вокруг имени Ву-Сук Хванга обострил уже бушующий спор, связанный с нарушением научной этики. Создание линий ES-клеток человека подхлестнуло дискуссию о факте уничтожения избыточных человеческих эмбрионов в методиках оплодотворения *in vitro* [7]. Метод терапевтического клонирования требует создания человеческих эмбрионов, которые затем подлежат уничтожению после забора ES-клеток на стадии бластоцисты. Тот факт, что эти эмбрионы теоретически могли бы развиваться во взрослых клонированные человеческие особи, вызывает еще большее беспокойство. Моральные аспекты использования эмбрионов являются серьезной этической проблемой, подогреваемой дебатами, в том числе среди широкой общественности, в научной среде, в СМИ, а также в различных религиозных группах, что требует от государственных органов разных стран принятия нормативно-правовых актов, регулирующих проведение исследований СК [7].

Например, в США ни один из федеральных фондов не может быть использован сегодня для поддержки исследований на человеческих эмбрионах. Это требование распространяется и на эмбрионы, хранящиеся в настоящее время в клинических центрах, занимающихся программами оплодотворения *in vitro*, а также на эмбрионы, которые могут быть получены методом SCNT [7]. Тем не менее допускается федеральное субсидирование исследований для ограниченного количества клеточных линий, созданных до заявления, сделанного

президентом США Джорджем Бушем в августе 2001 г., и многие центры могут получить финансирование для испытаний СК из государственных или частных источников [7]. В Канаде в июне 2005 г. Институтом исследований в области охраны здоровья издано обновленное руководство по исследованию СК [13]; однако, как и в США, не разрешено федеральное субсидирование для создания человеческих эмбрионов с использованием SCNT. Вместе с тем есть и отличие от законодательства США — допускается финансирование исследований СК на эмбрионах, созданных для репродуктивных целей, но потребность в которых отпала. Это возможно при условии, если доноры гамет дают добровольное и информированное согласие и не получают никакого вознаграждения. В Канаде и в США, как и в большинстве стран мирового сообщества, запрещено использование СК человека с целью репродуктивного клонирования.

Некоторые ученые утверждают, что государственные ограничения на исследования СК, имеющие место в США и других странах, могут привести к событиям, аналогичным южнокорейскому скандалу. Это будет способствовать появлению хорошо финансируемых ученых — потенциальных мошенников, подобных Хвангу, которые будут стремиться заполнить пустоту, образованную отсутствием легитимных исследователей [8]. Следовательно, возможное федеральное субсидирование должно сопровождаться надзором, способным сдерживать появление подобных исследователей. Эксцентричные заявления об успешном клонировании человека, наподобие тех, которые были сделаны в 2002 г. компанией «Клонейд», финансируемой сектой разлитов, хотя и неправдоподобны с научной точки зрения, но, тем не менее, напоминают о том, что клонирование и исследование СК продолжают в тех странах мира, где такие процессы не урегулированы законодательно. Вероятно, подобные истории, наряду с другими потенциально более правдоподобными заявлениями, и подтолкнули Хванга и его соавторов к преждевременному опубликованию результатов своей работы о получении ES-клеток человека методом SCNT [8]. Впрочем, ученые из Южной Кореи, в том числе и из SNU, отчасти могут порадоваться тому, что в их учреждении выполняются и легитимные исследования СК. Так, в апреле 2006 г. отмечали первую годовщину со дня рождения Снуппи — первой собаки, клонированной из взрослой соматической клетки [14]. Ее появление на свет стало результатом единственного эксперимента Хванга, официально признанного комитетом по расследованию SNU [9].

Медицинские образы, подобные изображенному на южнокорейской марке, будут создаваться и в дальнейшем. Хочется надеяться, что они смогут отразить истинные научные открытия и достижения медицины и «не потускнеют» в результате скандалов, подобных тому, который возник вокруг работы Хванга и его соавторов. Авторитетные и заслуживающие доверия ученые продолжают работу в области исследования СК и, несомненно, достигнут замечательных результатов. Вероятно, исследования СК когда-нибудь сделают возможным появление образа ребенка с сахарным диабетом 1-го типа, выбросившего инсулиновый шприц, или актера Майкла Джея Фокса, продолжившего свою кинематографическую карьеру после многолетней борьбы с болезнью Паркинсона, и это будет соответствовать действительности. Пока же научное сообщество должно продолжать свою работу по исследованию СК под беспрецедентным контролем со стороны общественности.

Список литературы находится в редакции



Молочная железа. Рак и предраковые заболевания

Под редакцией В.И. Тарутинова. — К.: Полиграфист, 2006. — 415 с.



Издание «посвящено думающим врачам, не прикрывающимся стандартами и модой», — такое несколько крамольное посвящение задает общую тональность книге и призывает пользоваться не первоисточниками, а собственными мозгами.

«Стандарты лечения рака молочной железы во многом ущербны, поскольку не предусматривают индивидуальной тактики лечения в пределах одной стадии и не учитывают состояние данного организма», — говорится в аннотации. Однако не является ли основной посыл книги рекламной «фишкой» или просто попыткой заявить о собственной независимости в угоду читателю? Судя по оглавлению, обзор материала достаточно глубок, приводятся совершенно различные точки зрения, классификации, а среди авторов можно увидеть и фамилии иностранных ученых.

Недостатком пособия является слегка устаревшая информация (общий для подобных изданий недостаток) — приведенные рекомендации датированы 2000-м годом, а список рекомендованной литературы не содержит источников «моложе» 2002 г.

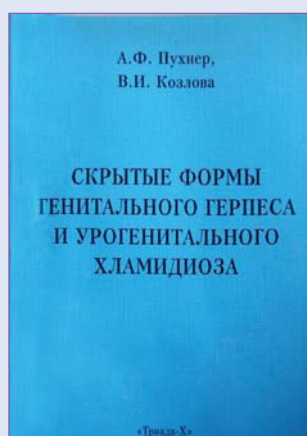
Тем не менее книгу можно рекомендовать широкому кругу специалистов.

Скрытые формы генитального герпеса и урогенитального хламидиоза

Пухнер А.Ф., Козлова В.И. — М.: Триада-Х, 2006. — 110 с.

Авторы монографии заявляют, что в ней приведены «интересные факты, основные сведения, наблюдения и их интерпретации, которые являются в полной мере достоверными, актуальными и сохраняющими свое значение». Простим авторам (известным и уважаемым ученым) попытку узурпировать право на истину; отметим лишь, что скрытые формы генитального герпеса — это действительно проблема, достойная внимания.

Монография предназначена для широкого круга специалистов — от акушеров-гинекологов до врачей-лаборантов и врачей общей практики.



К слову, те читатели, которые пожелают приобрести атлас «Вирусные, хламидийные заболевания и цитопатология» с автографом авторов, могут обращаться в издательство — так гласит послесловие.

Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 442 с.



Издание в известной степени — теоретическое и посвящено патогенезу целого ряда тяжелых акушерских осложнений, в том числе, и редких, и тяжелых, которые могут встретиться в работе любого практикующего врача.

Поскольку книга учит системно мыслить и видеть патогенетические механизмы, рекомендовать ее следует не только узким специалистам, но и широкому кругу практиков, а также студентам.

Подготовил Игорь Воронин

Перший вітчизняний противірусний препарат
рослинного походження для дітей у формі сиропу

ФЛАВОЗІД®

Р.П. №-UA/5013/01/01 від 18.08.2006 р.

Flavozidum®

Надійний захист
здоров'я
дитини!



Лікування та профілактика:

- інфекцій, обумовлених *Herpes simplex* I та II типів, а також неонатального герпесу;
- вітряної віспи, оперізуючого лишая;
- інфекційного мононуклеозу;
- цитомегаловірусної хвороби.
- Комплексне лікування вірусних гепатитів А, В, С.



БЕЗКОШТОВНА КОНСУЛЬТАЦІЯ: 8-800-500-18-70

www.proteflazid.com.ua

Уважаемые читатели!

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

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

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

ул. Богдановская, 10, оф. 6, г. Киев, 03151 или по e-mail: mazz@medmail.info (с пометкой МАЗЖ).

Анкета читателя

Ф.И.О.

Место работы (название медицинского учреждения и отделения)

Специальность Должность, ученая степень

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ?

.....

2. Назовите три лучших материала:

а)

б)

в)

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

.....

.....

4. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. На какие вопросы вы хотели бы получить ответы на страницах

нашего издания? Возможно, вы сами желаете выступить и по какой теме?

.....

.....

Присланная в адрес редакции анкета гарантирует получение следующего номера журнала бесплатно

Укажите сведения, необходимые для отправки журнала

Ф.И.О.

Индекс город (село) район область

улица дом корпус квартира

тел. дом.: раб.: моб.:



Информация о подписке на журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» на второе полугодие 2007 г.

Подписной индекс – 95404

Уважаемые читатели! Оформить подписку на МАЗЖ вы можете в любом отделении связи по каталогу в разделе «Охорона здоров'я України. Медицина», а также в редакции журнала.

Стоимость редакционной подписки на второе полугодие 2007 г. – 21 грн; на 2 мес – 7 грн.

Для редакционной подписки необходимо:

- перечислить на наш расчетный счет соответствующую сумму;
- выслать копию квитанции, подтверждающую факт оплаты;
- указать адрес доставки журнала:

улица № дома (№ корпуса) № квартиры

город (район, область)

индекс тел.:

«ООО «Здоровье Украины – XXI столетие», ул. Народного ополчения, 1, 6-й этаж, г. Киев, 03680

р/с 26007301361965 в филиале «Зализничное отделение ПИБ» г. Киева, МФО 322153, код ЗКПО 32775808

Тел/факс: (044) 246-83-56, 246-83-57