

Редакционная коллегия



Бигер Давид

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

Воробьева Людмила Ивановна

д.м.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии
Института онкологии АМН Украины

Гнатко Елена Петровна

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

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 Людия 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

Поворозник Владислав Владимирович

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

Смоланка Иван Иванович

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

Татарчук Татьяна Феофановна

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

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

Шунько 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

Главный редактор

Анна Ракоед
rakoed@health-ua.com

Ответственный секретарь

Алла Яворская

Медицинский редактор

Мария Арефьева
Леся Коломиец

Литературный редактор

Геннадий Самусенко
Алла Яворская

Дизайн/верстка

Елена Ткач

Начальник отдела маркетинга и инноваций

Максим Плошенко
ploch@yandex.ru

Менеджер по рекламе

Анастасия Чаплыженко

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

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

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 18.02.08
Заказ № 18/02
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
рекламодаватель. Перепечатка материалов
допускается только с разрешения редакции.

Рукописи не возвращаются и не рецензи-
руются.

Адрес редакции:
03151, г. Киев,
ул. Народного ополчения, 1
тел./факс: (044) 246-83-56
246-83-57

© И.Д. Иванченко, 2006.



Сбор пуповинной крови в акушерско-гинекологической практике

ДИРЕКТИВА СОВЕТА КАНАДСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ И ГИНЕКОЛОГОВ
И МЕДИЦИНСКОГО КОМИТЕТА МАТЕРИ И РЕБЕНКА*

Трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) обычно используют при лечении онкологических и неонкологических заболеваний, таких как острая и хроническая лейкемия, солидные опухоли, иммунные дефициты, врожденные нарушения метаболизма, а также генетические нарушения [1]. Стволовые клетки (СК) могут быть получены как от пациента (аутологические СК), так и от родственных или неродственных доноров (аллогенные СК). В настоящее время в медицинской практике в основном используются ГСК костного мозга или периферической крови донора. Предпочтение отдается донорам-сиблингам (родным братьям и сестрам), которые по системе гистосовместимости HLA (human leukocyte antigen) наиболее близки к пациенту. Однако даже в этом случае вероятность подбора HLA-совместимого донора составит только 25%.

В качестве альтернативного источника ГСК при подборе неродственных доноров, наравне с костным мозгом и периферической кровью, сегодня используют пуповинную кровь (ПК). Она содержит значительное количество высокопролиферативных СК, которые способны в случае необходимости полностью восстановить гемопоэтическую систему [2]. На практике уже неоднократно показано, что использование СК ПК характеризуется меньшим риском возникновения реакции «трансплантат против хозяина» и тяжестью ее протекания у HLA-совместимых и HLA-несовместимых реципиентов, простотой сбора без риска и дискомфорта для донора и, кроме того, возможностью оперативного использования протестированного и пригодного трансплантата ГСК, который хранится в замороженном состоянии.

В результате научных и медицинских исследований за последние десятилетия накоплен большой опыт применения ПК. По всему миру созданы банки ПК, в которых хранятся аутологические и аллогенные ГСК ПК. На сегодняшний день в мире уже более 145 000 образцов крови использовано для трансплантации более чем 3000 реципиентам. В большинстве случаев это были трансплантации аллогенных ГСК детям с заболеваниями крови. Также постоянно растет число частных банков ПК, которые непрерывно призывают беременных женщин к сохранению ПК для потенциального использования в будущем, предназначенного их детям или даже им самим [3].

Повышенный интерес общественности, масс-медиа и коммерческих структур к банкированию крови привел к возрастанию требований по информированию, консультированию и процедуре сбора ПК среди канадских женщин детородного возраста. По данным опроса, проведенного среди 443 беременных, 70% из них считали, что их знания о банкировании ПК недостаточны. Большинство респондентов (68%) хотели бы получить дополнительную информацию о сборе, хранении и трансплантации ПК в «школах мам» или от наблюдающего врача акушера-гинеколога. Принимая во внимание растущий спрос на информацию о таких услугах, очень важно, чтобы специалисты перинатальной службы были осведомлены о научных, клинических и этических наработках в области банкирования ПК.

Донирование пуповинной крови

Благотворительное донорство

Донорские банки ПК собирают и сохраняют образцы ПК для потенциального использования всем населением. Беременных агитируют к донированию ПК при рождении ребенка для возможности дальнейшего криосохранения, внесения в регистр и для применения реципиентом, который не может подобрать HLA-совместимого донора. ПК обычно собирается ограниченным кругом медицинских учреждений силами сотрудников банка или специально подготовленного персонала перинатальной практики. Банк ПК обеспечивает персонал родильного зала набором для сбора, а также детальными инструкциями по забору и транспортировке ПК в банк. Текущие расходы донорских банков ПК и медицинских учреждений, осуществляющих забор ПК, обычно обеспечиваются государственным бюджетом, поэтому все услуги для доноров или реципиентов ПК бесплатны. В Европе на сегодняшний день функционирует организация NETCORD, которая объединяет банки ПК под эгидой Международного реестра доноров костного мозга (Bone Marrow Donor Worldwide Registry). Помимо этого, Великобритания и США ведут свои реестры. Канадский банк ПК Альберта (Alberta Cord Blood Bank, ACBB) – единственный на сегодняшний день донорский банк ПК с ограниченным финансированием из Фонда ПК Tanya Smale [4]. К 2005 году в ACBB было направлено около 5000 образцов ПК, из которых 2700 – обработаны и помещены на хранение; более чем 1000 – HLA-типированы и 4 образца ПК использованы при трансплантации.

* Материалы предоставлены Семейным банком пуповинной крови «ГЕМАФОНД»



Семейное донирование пуповинной крови

Некоторые центры трансплантации рекомендуют семьям, одному из членов которой требуется трансплантация СК, собирать и сохранять ПК для потенциального использования. При заблаговременно проведенном НЛА-типировании для определения степени совместимости, ПК может быть использована как для больного ребенка, так и для родителей. Если же этого не происходит, в будущем образец ПК можно также применить для НЛА-совместимого сиблинга – брата или сестры новорожденного. Если у новорожденного, чью кровь сохранили, развивается заболевание, в будущем его сохраненную ПК можно будет использовать в лечении с применением новых методов заместительной генной терапии. Целенаправленное донирование ПК для членов семьи обычно обеспечивается частными банками ПК, а в отдельных случаях она может быть сохранена также и в публичном (донорском) банке ПК.

Аутологическое сохранение пуповинной крови

Частные банки ПК предлагают будущим матерям сохранять ПК их новорожденных детей бессрочно, на случай если ребенку понадобится в будущем лечение с использованием СК. В настоящее время пока трудно сказать, как долго замороженные клетки ПК могут оставаться жизнеспособными. Кроме того, сложно оценить вероятность использования аутологического образца ПК. По оценкам ученых и медиков, она может понадобиться до 10-летнего возраста, и вероятность случая составляет от 1:200 000 до 1:10 000 [5]. По имеющимся данным, менее 5% сохраненных аутологических образцов были использованы в клинике.

Средняя стоимость услуг частных банков ПК в Северной Америке варьируется от 500 до 2000 дол. США с платой за хранение от 50 до 100 дол. в год. В Канаде в настоящее время насчитывается шесть частных банков ПК [6].

Отношение беременных к банкированию пуповинной крови

Недавно было проведено два исследования по оценке мнения будущих матерей о банкировании ПК [7, 8]. В ходе опроса канадских беременных 86% респондентов ответили, что сохранили бы ПК своих новорожденных детей в донорских банках ПК, 14% – выбрали хранение в частном банке для «личного» использования. Женщины, которые предпочли донирование ПК, при принятии решения руководствовались альтруизмом – возможностью пожертвования своего образца ПК «нуждающимся», а также стоимостью аутологического хранения. Что касается других потенциальных возможностей применения донированных образцов ПК, то 67% беременных согласились бы сохранять ПК своих детей для проведения научно-исследовательских работ, 39% – для использования в генной терапии и 33% – для исследований в области производства лекарственных препаратов. В Швейцарии анонимная анкета была распространена среди небольшой группы женщин 6 мес спустя после донирования ими ПК. Вопросы касались этической и эмоциональной позиции женщин, следующих за передачей ПК в банк, беспокойства по поводу генетических тестов и исследований, а также готовности сохранять ПК при последующих беременностях.

Большинство из них (96,1%) утверждали, что сдали бы ПК снова, и все респонденты были уверены, что их решение было этичным. Что касается потенциальных рисков проведения генетических исследований ПК (клонирование, влияние на гены клеток при их «насильственной» дифференцировке в результате воздействия определенных физико-химических факторов) и проведения дальнейших экспериментов с ней, то наблюдалась существенная корреляция между негативным отношением и решением не сдавать ПК вновь.

Сбор пуповинной крови

Существует два основных метода забора ПК из пуповинной вены.

При первом методе ПК собирают после рождения ребенка и пересечения пуповины, когда плацента находится еще в матке (*in utero*). При втором – после рождения ребенка и отделения и рождения плаценты (*ex utero*). Сбор ПК с применением метода *ex utero* должен выполняться в максимально кратчайшие сроки после рождения плаценты с участием квалифицированного персонала в отдельном боксовом помещении. Собирается ПК в стандартный мешок для сбора донорской крови с антикоагулянтном цитрат-фосфат-декстрозой, насыщенной или обедненной аденином. Плацента в данном случае укладывается на специально предназначенную для сбора ПК рамку, и кровь собирается самотеком из самых трудных и отдаленных мест при помощи венепункции. Пуповину тщательно обрабатывают антисептическим раствором, после чего в вену вводят иглу трансфузионной системы.

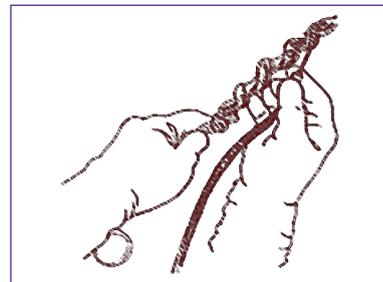


Рис. 1а. Процедура сбора ПК

1. Клеммировать двойным зажимом пуповину на расстоянии от 3 до 5 см выше рубцового углубления. Сделать небольшой надрез между зажимами.
2. После рождения ребенка руками удерживать повидон-йодный аппликатор. Прижиманием раздавить внутреннюю ампулу. Подождать 5 с, затем нанести выработанную из ампулы пену на поверхность подготовленной операционной области. Ослабить нажим при выходе пены на поверхность до полного насыщения повидон-йодом операционной области.
3. Расчистить 10-20 см (4-8 дюймов) области пуповины в течение 10 с.

Данный метод обычно используется донорскими банками ПК, где сохраняются образцы, объем которых составляет не менее 40 мл цельной крови. Среди показаний к такому способу забора ПК называют кесарево сечение, патологические или сложные роды, продолжительные роды (более 15 ч), длина пуповины более 30 см, переносная беременность, ребенок весом 3500 г и вес плаценты более 700 г. Следует отметить, что применение метода *ex utero* при сборе ПК не является предпочтительным, поскольку требуется использование дополни-



тельных ресурсов: оснащение и время для установки (зачастую до 25 мин), достаточная площадь родильного зала или палаты, дополнительный персонал. Кроме того, в 20-30% случаев существует риск микробной контаминации вагинальной флорой при сборе ПК.

Сбор ПК методом *in utero* осуществляется непосредственно после рождения ребенка до момента отделения последа и рождения плаценты [9-11].

После пережата пуповины особое внимание следует обращать на дезинфекционную обработку места вене-пункции. Для уменьшения риска микробной контаминации вагинальной флорой матери для сбора ПК используют закрытые трансфузионные системы (рис. 1а-1в). Очень важно, чтобы вся процедура сбора образца ПК по времени не превышала 2-4 мин. Общее время, необходимое для сбора ПК методом *in utero*, не должно превышать 10 мин. Этот метод предпочтителен и не требует привлечения дополнительного персонала акушерско-гинекологической службы.

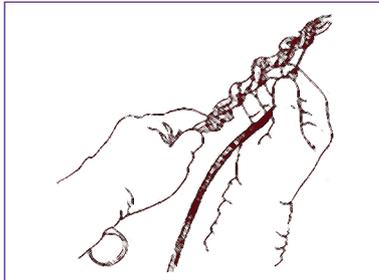


Рис. 1б. Процедура сбора ПК

4. Осторожно удалить наконечник с иглы. Ввести иглу в вену пуповины. Трансфузионную систему и мешок с антикоагулянтом для сбора крови размещать ниже уровня пуповины для лучшего стекания крови. Слускать кровь самотеком.
5. При повреждении стенок сосудов пуповины иглу ввести выше уровня верхнего зажима для того, чтобы минимизировать потерю крови.
6. При закупорке стенки сосуда в результате повреждения и образования тромба найти новое место для вене-пункции выше уровня предыдущей и ближе к плаценте. С использованием нового инвентаря повторить п. 3 и повторно ввести иглу.
7. При ослаблении кровотока следует выждать 5 с, вена может повторно наполниться кровью, после чего можно продолжать сбор ПК.

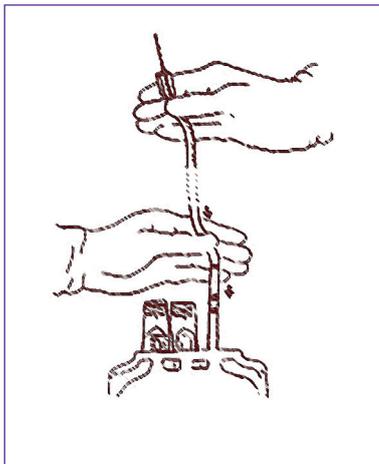


Рис. 1в. Процедура сбора ПК

8. После того, как кровоток самотеком полностью завершен, удалить иглу из пуповинной вены. Дождаться полного стекания крови по трансфузионной системе в мешок с антикоагулянтом, что позволит собрать максимальный объем ПК и предотвратить ее коагуляцию.

Среди факторов, которые могут неблагоприятно повлиять на объем собираемой ПК, можно назвать следующие: недоношенная беременность, множественная беременность, гипертонические состояния у рожениц, внутриматочные нарушения развития плода, анормальное строение плаценты, незапланированное кесарево сечение, стремительные роды [12]. Факторы, благоприятствующие лучшему сбору, – отсутствие осложнений во время протекания беременности и родов, а также наличие информации об анамнезе и результатах скрининговых тестов.

При решении женщины сохранить ПК для «личного» использования, специалистами перинатальных служб и частного банка отдается предпочтение сбору ПК методом *in utero* с дальнейшей доставкой собранного образца ПК в банк. В этом случае надо быть готовым к обучению и постоянному информированию медицинского персонала перинатальной службы о технологии сбора ПК, соблюдении мер предосторожности с акцентированием внимания медперсонала на возможных рисках для выполнения качественного сбора ПК. В Канаде сбор ПК, в случае если позволяет акушерско-гинекологическая ситуация, независимо от формы собственности банка ПК (частный или донорский) осуществляется по методу *in utero*.

Для оптимизации и увеличения собираемого объема ПК существуют некоторые рекомендации для специалистов перинатальной службы. Рабочая группа Grisaru проводила сбор ПК методом *in utero*. Исследователи обратили внимание, что время с момента рождения ребенка до нанесения зажимов на пуповину не должно превышать 30 с. Второе усовершенствование, разработанное этой группой, непосредственно касалось метода сбора ПК. При проведении стандартной техники *in utero* до начала сбора ПК в пуповинную вену шприцом вводили незначительное количество физиологического раствора (0,9-процентного NaCl), после чего уже проводили вене-пункцию. Было установлено, что такие простые манипуляции приводят к увеличению объема собранной ПК почти в 2,5 раза: среднее количество собранной ПК при использовании физиологического раствора составляло 176 мл, в то время как при обычной процедуре *in utero* самотеком средний объем собранной ПК был 76 мл [13, 14].

Кроме того, следует рассмотреть приоритетность используемых методов *in utero* и *ex utero*. При любом способе сбора ПК объем колеблется в среднем от 50 до 150 мл. В научной литературе было несколько сообщений о ретроспективных сопоставлениях двух методик сбора ПК при физиологических родах и при проведении кесарева сечения. По результатам работы Laskey и соавт. было показано, что оба способа вполне сопоставимы, и нет существенных различий в получаемом объеме и количестве ядросодержащих клеток собранной ПК. Тем не менее показатели отбраковки собранной ПК из-за проблем с маркированием, микробной контаминации и коагуляции при обеих процедурах примерно одинаковые. Рабочая группа Spragow показала, что при сравнении двух методов не существует значительных отличий в получаемых объемах ПК, концентрации лейкоцитарных клеток и



общего количества ядросодержащих клеток. В недавно опубликованной работе Solves и соавт. сообщалось о получении большего объема ПК, количестве ядросодержащих клеток и CD-34 клеток при использовании метода *in utero* по сравнению с методом *ex utero*. Тем не менее при проведении кесарева сечения результаты по перечисленным показателям сопоставимы с методом *in utero* при физиологических родах. Однако некоторые банки ПК не принимают в обработку для дальнейшего сохранения образцы ПК, собранные при кесаревом сечении, из-за повышенного риска вагинальной микробной контаминации [15-17].

Wong и соавт. представили результаты сбора ПК у женщин одновременно двумя методами — *in utero* и *ex utero*. Было установлено, что концентрация ядросодержащих клеток и колониеформирующих единиц в крови выше при использовании техники *in utero*. И только при проведении рандомизированных сравнительных исследований методов *in utero* и *ex utero* Surbek с соавт. показали, что большее количество ядросодержащих клеток можно получить исключительно при постановке метода *in utero*. Кроме того, в рамках этого же исследования была дана характеристика собранной ПК во время кесарева сечения и проведено сравнение с ПК, собранной методами *in utero* и *ex utero*. Результаты показали, что объем ПК и количество ядросодержащих клеток были выше при технологии *in utero* [18, 19].

В заключение можно отметить, что вопрос о предпочтении того или иного метода сбора ПК на сегодняшний день является открытым. С одной стороны, при *in utero* технологии можно получить больший объем ПК и более высокую концентрацию ядросодержащих клеток в ней. С другой стороны, сбор ПК методом *ex utero* имеет свои преимущества с точки зрения перинатальной службы. Возможно, со временем эти методы будут дополнительно пересмотрены, уточнены и усовершенствованы.

Кроме того, следует помнить, что при сборе ПК очень важно оценивать работу акушерско-гинекологического персонала. В большинстве случаев именно от бдительности сотрудников перинатальной службы зависят бактериальная чистота, объем и качество собираемой ПК. С целью выработки оптимизированной процедуры качественного сбора ПК медицинский персонал, принимающий участие в сборе ПК (гинекологи, акушеры, семейные врачи, персонал родильных домов и палат), должен иметь четкие инструкции и предписания по всем этапам подготовки, сбора и доставки ПК в банк ПК.

Этические вопросы

В настоящее время существует целый перечень этических вопросов, связанных с клиническим и экспериментальным использованием ПК. Среди прочих — определение этических процедур по привлечению доноров, информированное согласие на донирование ПК в публичные или частные банки для исследований. Вопросы, касающиеся неприкосновенности частной жизни человека, соблюдения конфиденциальности, а также прав собственности на ПК являются весьма сложными и противоречивыми. Остаются спорными и вопросы информированности донора ПК о выявлении

инфекций в крови и генетических аномалий. Наконец, на сегодняшний день ведутся серьезные дебаты о значимости и приоритетности существования частных и донорских банков ПК, в частности связанные с доступностью ПК как ценного источника СК и ресурса для клинической практики и проведения дальнейших научных исследований.

Привлечение доноров

Будущим родителям присуще стремление сделать все возможное для своих детей. Именно поэтому они очень восприимчивы к призывам и обещаниям рекламы о потенциальных выгодах банкирования ПК. Частные банки представляют ПК как «биологическую страховку» и гарантируют преимущества ее сохранения. Коммерческий подход позволяет проводить более широкое информирование населения с привлечением масс-медиа, интернета, прямых рассылок рекламной продукции, включающей видео и яркие полиграфические издания. Донорские банки ПК используют свои мотивационные приемы. Стараясь оставаться объективными, они затрагивают альтруистические наклонности людей — «безвозмездно», «ради спасения людей».

Для принятия решения семьи о сохранении ПК родители в первую очередь должны быть аккуратны и непредвзято проинформированы о потенциальных выгодах и рисках хранения ПК как в частных, так и в донорских банках. Психологическое воздействие, вызывающее чувство вины и дополнительной ответственности за решение не сохранять ПК, исключено. Кроме того, недопустимо принудительное донирование ПК для представителей этнических меньшинств. Выбор должен быть свободным и независимым.

Информированное согласие

Ни у кого не возникает сомнения, что новорожденный младенец не может дать согласия на донирование, тестирование и долгосрочное хранение ПК. Его родители должны принять это решение за него. Существует мнение о том, что ПК является «биологическим отходом» процесса родов, который просто может быть использован для трансплантации. Именно поэтому некоторые специалисты считают, что информированное согласие родителей на сбор и использование ПК не требуется. На сегодняшний день банками ПК разработано и существует несколько форм информированного согласия родителей, в числе которых — дородовое и интранатальное. В информированном согласии должны быть учтены все возможные нюансы по проведению процедуры сбора ПК, финансовые вопросы, раскрыты профессионализм персонала, материально-технические возможности, а также другие приоритеты сохранения в частных или донорских банках ПК [20-22].

Будущей матери для осознанного согласия необходимо информирование о процедурах, которые используются при сборе, обработке, тестировании, хранении, и о возможностях использования ПК. Она должна знать, какие именно меры будут приняты для того, чтобы в полной мере были соблюдены все положения сохранения конфиденциальности медицинской информации о ее образце ПК.



Кроме того, матери должна быть предоставлена полная информация о собственных действиях и работе персонала банка в случае, если у ребенка будет выявлено заболевание, требующее лечения СК ПК.

В случае принятия решения о хранении собранного образца ПК в частном банке, в информированном согласии, которое предоставляется матери, должны быть освещены вопросы частной собственности относительно депозита ПК, его место хранения, а также четко представлены все материальные затраты, которые повлечет за собой хранение ПК в будущем. Принятие решения и подписание согласия – процесс трудоемкий. Интранатальная практика показала, что во время родов и переживаемого женщиной физического и эмоционального стресса, подписание информированного согласия сложнее, если не невозможно. Откладывание подписания информированного согласия на период после сбора ПК хотя и повышает эффективность, поскольку сокращает издержки работы персонала банка без дополнительного беспокойства медицинского персонала перинатальной практики, тем не менее кровь собирается без необходимой осведомленности и обязательного согласия родителей. Рабочая группа по этическим вопросам банкирования ПК (The Working Group on Ethical Issues in Umbilical Cord Blood Banking) и Американская академия педиатров (American Academy of Pediatrics) считают подобные случаи подписания информированного согласия (во время родов и после сбора) неэтичными и настоятельно рекомендует получать согласие женщины на сбор ПК в ходе оказания дородовой помощи с дальнейшим подтверждением после сбора.

Конфиденциальность

На сегодняшний день дискуссионным остается вопрос: должна ли отслеживаться связь образца ПК с донором в публичном банке? Сторонники этого положения считают, что установление связи образец-донор позволит донору и реципиенту быть информированными о позитивных результатах анализов и получать надлежащее направление и лечение. Кроме того, это позволит им получать результаты более поздних скрининговых исследований. Зарегистрированные доноры также смогут давать осознанное согласие на тестирование ПК, которое не было предусмотрено при сборе ПК.

К сожалению, автономия донора может быть нарушена в случае, если персональная и/или медицинская информация попадает в страховые компании, школы или работодателей. Кроме того, не исключены негативные моменты при установлении серьезных врожденных или инфекционных заболеваний, которые пока еще не излечимы, таких как, например, ВИЧ.

Донор и информация о нем должны быть полностью скрыты от реципиента или заинтересованных лиц. Это необходимо для ограждения донора от повторных обращений за СК в будущем.

В целях обеспечения личной безопасности донора, защиты его частной жизни, в настоящее время все результаты тестирования ПК и личная информация должны быть тщательнейшим образом защищены и соблюдена полная конфиденциальность отношений донора с банком ПК [6].

Рекомендации

1. Персонал перинатальной медицинской практики должен быть информирован об обещающих перспективах клинического потенциала ГСК ПК, а также о показаниях для сбора ПК, хранения и применения, основанных на надежных научных доказательствах.

2. Сбор ПК может предназначаться для брата или сестры, а также для родителей, нуждающихся в трансплантации СК, в случае невозможности получения HLA-идентичных клеток костного мозга или периферической крови у близких родственников (сиблинги, родители).

3. ПК может рассматриваться в качестве аллогенного трансплантата для ребенка, который не имеет HLA-идентичного донора.

4. ПК может применяться в качестве аллогенного трансплантата для подростков и юношей с онкологическими заболеваниями крови, которым требуется срочное проведение лечения, но нет доступного HLA-идентичного донора.

5. Следует поощрять альтруистическое донорство ПК для последующей аллогенной трансплантации у женщин, вынашивающих ребенка, с привлечением персонала перинатальной медицинской практики.

6. Родильные подразделения медицинских учреждений должны проходить подготовку по унифицированным стандартизированным процедурам сбора крови для обеспечения оптимизации объема собираемой ПК и снижения отбраковки при тестировании на микробную контаминацию и коагуляцию.

7. Оказание акушерско-гинекологической помощи во время родов должно быть приоритетом. Действия по оптимизации объема ПК должны осуществляться на усмотрение перинатальной группы, принимающей роды, с учетом безопасности матери и ребенка.

8. Сбор ПК следует проводить после рождения ребенка, до момента рождения плаценты, с использованием одноразовых закрытых трансфузионных систем и соблюдением процедур, позволяющих минимизировать риск контаминации вагинальной микрофлорой.

9. Донорские и частные банки пуповинной крови должны строго придерживаться стандартизированных процедур транспортировки, тестирования, HLA-типирования, криоконсервирования и длительного хранения ПК для предотвращения нанесения вреда реципиенту, исключения риска передачи трансмиссивных инфекций и соответственно повышения эффективности трансплантации СК ПК.

10. Политика и процедуры должны быть разработаны специалистами перинатальной практики и органами здравоохранения так, чтобы соответствовать нормам сохранения ПК в частных и публичных банках.

11. Информированное согласие на сбор ПК банки должны получать в ходе перинатального наблюдения женщин до наступления родов.

12. Донору ПК должна быть обеспечена конфиденциальность медицинской и личной информации.



Література

1. Armitage J.O. Bone marrow transplantation // N. Engl. J. Med. – 1994. – V. 330. – P. 827-38.
2. Broxmeyer H.E., Douglas G.W., Hangoc G., Cooper S., Bard J., English D. et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantation hematopoietic stem/progenitor cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1989. – V. 86. – P. 3828-32.
3. Lewis I.D. Clinical and experimental uses of umbilical cord blood // Intern. Med. J. – 2002. – V. 32. – P. 601-9.
4. Alberta Cord Blood Bank. Help the ACBB. Available at: <http://www.acbb.ca> // Web site updated October 17, 2003. – Accessed October 28, 2003.
5. Kline R.M. Whose blood is it anyway? // Sci. Am. – 2001. – V. 284. – P. 42-49.
6. Armonson B.A., Crane J., Brunner M. et al. Umbilical cord blood banking: implication for perinatal care providers // JOGC. – 2005. – N. 156. – P. 263-274.
7. Fernandez C.V., Gordon K., Van den Hof M., Taweel S., Baylis F. Knowledge and attitudes of pregnant women with regard to collection, testing and banking of cord blood stem cells // Can. Med. Assoc. J. – 2003. – V. 168. – P. 695-698.
8. Danzer E., Holzgreve W., Troeger C., Kostka U., Steimann S., Bitzer J. et al. Attitudes of Swiss mothers toward unrelated umbilical cord blood banking 6 months after donation // Transfusion. – 2003. – V. 43. – P. 604-608.
9. Fraser J.K., Cairo M.S., Wagner E.L., Mc Curdy P.R., Baxter-Lowe L.A., Carter S.L. et al. Cord Blood Transplantation Study COBLT): cord blood banks standard operating procedures // J. Hematother. – 1998. – V. 7. – P. 521-561.
10. Jones J., Stevens C.E., Rubinstein P., Robertazzi R.R., Kerr A., Cabbad M.F. Obstetric predictors of placental / umbilical cord blood volume for transplantation // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – V. 188. – P. 503-509.
11. Ballen K.K., Wilson M., Wu J., Ceredon A.M., Hsieh C., Stewart F.M. et al. Bigger is better: maternal and neonatal predictors of hematopoietic potential of umbilical cord blood units // Bone Marrow Transplant. – 2001. – V. 27. – P. 7-14.
12. Bertolini F., Lazzari L., Lauri E., Corsini C., Castelli C., Gorini F. Comparative study of different procedures for the collection and banking of umbilical cord blood // J. Hematother. – 1995. – N. 4. – P. 29-35.
13. Grisaru D., Deutsch V., Pick M., Fait G., Lessing J.B., Dollberg S. et al. Placing the newborn on the maternal abdomen after delivery increases the volume and CD34+ cell content in the umbilical cord blood collected: an old maneuver with new applications // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – V. 180. – P. 1240-1243.
14. Elchalal U., Fasouliotis S.J., Shtocckheim D., Brautbar C., Schenker J.G., Weinstein D. et al. Postpartum umbilical cord collection for transplantation: a comparison of three methods // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – V. 182. – P. 227-232.
15. Lasky L.C., Lane T.A., Miller V.P., Lindgren B., Patterson H.A., Haley N.R. et al. in utero or ex utero blood collection: which is better? // Transfusion. – 2002. – V. 42. – P. 1261-1267.
16. Sparrow R.L., Cauchi J.A., Ramadi L.T., Waugh C.M., Kirkland M.A. Influence of mode of birth and collection on WBC yields of umbilical cord blood units // Transfusion. – 2002. – V. 42 (2). – P. 210-215.
17. Solves P., Moraga R., Sancedo E., Perales A., Soler M.A., Larrea L. et al. Comparison between two strategies for umbilical cord blood collection // Bone Marrow Transplant. – 2003. – V. 4. – P. 269-273.
18. Surbek D.V., Visca E., Steinmann C., Tichelli A., Schatt S., Hahn S. et al. Umbilical cord blood collection before placental delivery during cesarean delivery increases cord blood volume and nucleated cell number available for transplantation // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – V. 183. – P. 218-221.
19. Pafumi C., Farina M., Bandiera S., Cavallaro A., Pernicone G., Russo A. et al. Differences in umbilical cord blood units collected during cesarean section, before or after the delivery of the placenta // Gynecol. Obstet. Invest. – 2002. – V. 54. – P. 73-77.
20. Sugarman J., Kaalund J., Kodish E., Marshall M.F., Reisner E.G., Wilford B.S. et al. Ethical issues in cord blood banking // JAMA. – 1997. – V. 278. – P. 938-943.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Umbilical cord blood banking. Scientific Advisory Committee. Opinion Paper 2. October 2001.
22. Burgio G.R., Gluckman E., Locatelli F. Ethical reappraisal of 15 years of cord-blood transplantation // Lancet. – 2003. – V. 361. – P. 250-252.



Пуповинна кров – найбезпечніше та ефективно джерело цінних стовбурових клітин. Спосіб її збереження – самий економічний та надійний. Новітні технології дозволяють зберігати її десятиріччями для можливості лікування важких захворювань. У майбутніх батьків з'являється нова унікальна можливість захистити здоров'я своїх дітей та спокій родини на довгі роки. Зібрати пуповинну кров можна при народженні дитини. Тільки раз у житті.

СІМЕЙНИЙ БАНК ПУПОВИНОЇ КРОВІ « Г Е М А Ф О Н Д »

- Сучасні технології
- Офіційні методики
- Співробітництво зі спеціалістами
- Необмежені перспективи





Смерть, связанная с беременностью: материнская и нематеринская

Давайте вместе разберемся

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

Н.Я. Жилка, к.м.н., начальник отдела охраны репродуктивного здоровья
Управление материнства, детства и санаторного дела МЗ Украины

Понимание – начало согласия.
Бенедикт Спиноза

Показатель материнской смертности, по всеобщему признанию, характеризует уровень медицины и здравоохранения в стране. Всего здравоохранения, а не службы родовспоможения, потому что для снижения материнских потерь необходимы объединенные усилия и педиатрической, и терапевтической, и многих других специализированных служб. Именно потому что материнская смертность – чувствительный индикатор состояния здравоохранения (и соответственно успехов тех, кто его организует), за снижение ее всегда боролись, даже воевали. А на войне, как известно, все средства хороши, так что способы борьбы были самые разные...

Министерство здравоохранения Украины всегда уделяло особое внимание материнской смертности. Так было и в Советском Союзе, и после обретения нашей страной независимости. Была создана жесткая система профессиональной экспертизы каждого случая, организованы обсуждения на заседаниях врачебных обществ, клинко-патологоанатомических конференциях. По результатам таких обсуждений принимались административные решения на местах. Затем в обязательном порядке вся медицинская документация направлялась в Минздрав, который, в свою очередь, организовывал рецензирование, проводил ежегодный анализ и информировал о его результатах региональные органы здравоохранения.

Таким образом, в стране был налажен мониторинг материнской смертности.

Вместе с тем нельзя не заметить, что такая система имела один существенный изъян: разбор случая проводили, все выводы по нему делали и решения принимали до того как первичная медицинская документация направлялась в Минздрав. В результате выводы киевских рецензентов (чрезвычайно опытных, с многолетним стажем курации случаев материнской смертности) фактически были запоздалыми и не действенными. Если на местах случаи рассматривались, выражаясь современным языком, в режиме on line, то в центре обобщенный анализ проводили по итогам года и обнародовали его в феврале-марте уже следующего. Согласитесь, мониторингом это можно назвать весьма условно.

При такой организации мониторинга были и другие проблемы. Например, в ряде случаев за то время, что проходило от смерти женщины до направления в Киев

медицинской документации, последняя «существенно изменялась». Случались и отдельные факты сокрытия случаев смерти беременных, рожениц и родильниц.

Но самое главное в другом. Как хорошо известно, смерть во время беременности или в течение 42 дней после ее окончания не всегда является материнской. При ранее существовавшей системе вопрос квалификации смерти женщины как материнской или нематеринской решался единолично патологоанатомом или, в случаях отказа от вскрытия, лечащим врачом. Могло быть и так, что органы статистики на основании врачебного свидетельства о смерти по своему усмотрению и уже без участия медиков регистрировали случай иначе, чем это сделано медиками. Все это создавало серьезные сложности в системной целенаправленной работе по снижению материнской смертности в стране.

В связи с этим в 2006 г. был подписан приказ № 182 «О рассмотрении случаев материнской смерти в системе МЗ Украины», которым введен новый порядок мониторинга случаев смерти, связанных с беременностью [3]. Надеемся, что читатели знакомы с содержанием этого приказа, поэтому не станем описывать его подробно. Укажем лишь, что при Министерстве здравоохранения создана мультидисциплинарная экспертная комиссия, в составе которой 21 эксперт из числа ведущих ученых-медиков и организаторов здравоохранения нашей страны. Среди них четыре главных специалиста Минздрава, три члена-корреспондента АМН Украины, 14 докторов наук. Комиссия в оперативном режиме рассматривает первичную медицинскую документацию каждого случая смерти женщины во время беременности или в течение 42 дней после ее окончания и принимает решение, материнская ли это смерть и предотвратима ли. По специальной форме заполняется заключение комиссии, где основное место занимают профессиональные замечания по качеству оказания медицинской помощи на всех этапах. Заключение направляется в региональный орган здравоохранения для того, чтобы при разборе случая были учтены все замечания и выводы экспертной группы.

В своей работе эксперты Минздрава руководствуются определениями, данными ВОЗ, опубликованными в томе 2 Международной классификации болезней десятого пересмотра 1993 года [2]. Каковы же эти определения?



Материнская смерть — обусловленная беременностью (независимо от ее продолжительности и локализации) смерть женщины, наступившая в период беременности или в течение 42 дней после ее окончания от какой-либо причины, связанной с беременностью, отягощенной ею или ее ведением, но не от несчастного случая или случайно возникшей причины.

Смерть, связанная с беременностью, — смерть женщины, наступившая в период беременности или в течение 42 дней после родов, независимо от причины.

Случаи материнской смерти следует подразделять на две группы: смерть, непосредственно связанная с акушерскими причинами, и смерть, косвенно связанная с акушерскими причинами.

Смерть, непосредственно связанная с акушерскими причинами, — смерть в результате акушерских осложнений беременности, родов и послеродового периода, а также в результате вмешательств, упущений, неправильного лечения или цепи событий, последовавших за любой из перечисленных причин.

Смерть, косвенно связанная с акушерскими причинами, — смерть в результате существовавшей ранее болезни или болезни, развившейся в период беременности, вне связи с непосредственной акушерской причиной, но отягощенной физиологическим воздействием беременности.

Внимательно ознакомившись с вышеприведенными определениями, можно прийти к нескольким выводам.

Первый. Понятия «материнская смерть» и «смерть во время беременности и в течение 42 дней после ее окончания» не тождественны. Это следует уже из самого определения материнской смерти, где в конце формулировки отсекаются *несчастные случаи* и варианты гибели женщин от *случайно возникших причин*.

Второй. Не всякая болезнь может быть причиной материнской смерти. Этот вывод вытекает из наличия в двух из выше цитированных формулировок условия *отягощенности болезни беременностью*. В основной дефиниции материнской смерти это условие сформулировано так: «от какой-либо причины... отягощенной ею» (беременностью — авт.). В определении смерти, косвенно связанной с акушерскими причинами, сказано еще четче: «в результате болезни... отягощенной физиологическим воздействием беременности». Следовательно, не от любой болезни и не в каждом случае болезни, иначе достаточно было поставить точку в этом определении сразу, после слов «...в результате существовавшей прежде болезни или болезни, развившийся в период беременности», и абсолютно все множество болезней было бы включено. Однако в дефинициях ВОЗ слова об «отягощенности болезни беременностью» присутствуют.

Третий. Смысловое содержание понятия материнской смерти определяется не временем наступления, а причинно-следственной связью с состоянием беременности или родами или процессами, наступающими после родов (прерывания беременности). Этот вывод обосновывается тем, насколько подробно в формулировке понятия материнской смерти описаны варианты причин и их связь — прямая или опосредованная — с беременностью. Время наступления смерти женщины — условие обязательное, но недостаточное, смерть женщины делает материнской именно *отягощающее влияние беременности на причину смерти*.

С нашей точки зрения, выхолащивание этого смысла есть прямой отход от принципов МКБ-10 и позиции ВОЗ.

В МКБ-10 несчастным случаям отведено отдельное место. Они включены в класс XX «Внешние причины заболеваемости и смертности» и имеют шифр от V01 до X59. Таким образом, кодировка причины смерти одним из этих шифров автоматически исключает ее квалификацию как материнской.

Не столь четко и ясно определена в МКБ-10 «случайно возникшая причина». Очевидно, что речь идет не о воздействии внешних факторов, которые вошли в категорию несчастных случаев. Тогда о чем же? В изданной под эгидой ВОЗ книге «Что кроется за цифрами? Исследование случаев материнской смертности и осложнений в целях обеспечения безопасности беременности» [4] на странице 32 первого тома русского издания читаем: «Случаи смерти, которые могли бы иметь место, даже если женщина не была бы беременной, то есть от случайных причин или стечения обстоятельств, не считаются случаями материнской смерти».

Согласитесь, формулировка не очень четкая, огорчающая такими неопределенными словами, как *«могли бы иметь место»*, однако смысл ее вполне понятен. Из этой формулировки ясно, что случайной причиной может быть болезнь, от которой женщина могла бы умереть, не будучи беременной. С нашей точки зрения, ее следовало бы ужесточить и изложить так: «Случаи смерти, которые произошли бы от той же самой причины в те же самые сроки, если бы женщина не была беременной». Из такой формулировки совершенно очевидно, что *беременность не повлияла на течение болезни*, приведшей к смерти, а раз так то, согласно определению ВОЗ, это нематеринская смерть.

В этом же цитированном выше издании находим примеры болезней, которые, по мнению экспертов ВОЗ, являются типичными косвенными или непрямыми причинами материнской смерти. Это эпилепсия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и гормонально-зависимые опухоли. Что их объединяет? В контексте материнской смертности то, что *беременность отягощает их течение*. Особо показательным в этом ряду примеров является последний: четко указано, что именно гормонально-зависимые опухоли, т.е. те, на течение которых беременность определенно оказывает неблагоприятное влияние за счет присущих ей значительных гормональных сдвигов (нарастание концентрации большинства гормонов, появление метаболически активных гормонов фетоплацентарного комплекса). Если бы это не следовало подчеркнуть, то было бы указано просто «опухоли» или «злокачественные новообразования». И в этом тоже мы усматриваем не только корректность экспертов ВОЗ, но и стремление лишний раз выпятить смысл собственно материнской смерти.

В МКБ-10 есть специальный раздел «Беременность, роды и послеродовой период» — класс XV, шифры O00-O99 [1]. Сторонники отождествления смерти женщины во время беременности и в течение 42 дней после ее окончания от любых болезней с материнской смертью считают, что если причина фатального исхода *может быть* зашифрована одним из пунктов этого раздела, то это автоматически делает смерть материнской. Однако



с этим вряд ли можно согласиться, и вот почему. В рубрики этого раздела включено все множество болезней человека, поскольку любая из них теоретически может встретиться у беременной женщины. И сделано это в связи с тем, что в МКБ-10 имеется понятие «смерть, связанная с беременностью», которое включает абсолютно все случаи смерти в период беременности и в течение 42 дней после родов от любых причин. Такой вид смертности рекомендуется обязательно учитывать, сведения о нем публиковать, а главное — направлять организационные усилия на его снижение. Это первая причина.

Вторая причина заключается в том, что МКБ предназначена для унификации учета и изучения не только смертности, но и заболеваемости. Именно поэтому все шифры от O00 до O99 могут оказаться необходимы. Кстати, среди всего множества болезней и состояний, входящих в класс XV, есть немало таких, которые в принципе не бывают причиной смерти.

Есть и третья причина того, что в раздел XV с его шифрами O можно уложить всю мыслимую патологию женщины. Вполне возможно неблагоприятное влияние беременности на *любую* болезнь. Многое зависит от срока беременности, наличия и степени тяжести ее осложнений, числа и величины плодов, других ассоциированных с беременностью факторов. Очень важно понять, что в одних случаях беременность может *не влиять*, а в других — *отягощать течение* одной и той же болезни. Легче всего пояснить это положение на клинических примерах.

Беременная Н. в сроке 18 нед заболевает пневмонией. С высокой температурой лежит дома, к врачам не обращается, лечится «народными средствами». На четвертый день болезни в тяжелом состоянии с явлениями дыхательной недостаточности госпитализируется в стационар и, несмотря на адекватную интенсивную терапию, умирает. Подчеркнем следующие моменты: беременность не прерывалась в процессе болезни и не прервалась; плод был жив, соответствовал сроку и погиб вместе с матерью; беременность не препятствовала оказанию медицинской помощи в полном объеме. Способствовала ли беременность возникновению и развитию заболевания? Очевидно, что нет. Почему больную не удалось спасти? Возможно, этиопатоген был особо агрессивным с выработанными факторами резистентности, возможно решающую роль сыграло позднее обращение, возможно у больной был скрытый иммунодефицит, вследствие чего болезнь протекала тяжело и быстро. Во всех этих случаях женщина умерла бы и вне беременности. Следовательно, смерть нематеринская.

Другой пример. **Беременная К.** в сроке 18 нед заболевает пневмонией. Не обращается к врачам, находится дома, высоко температурит, лечится «народными средствами». На четвертый день болезни на фоне высокой температуры начинается маточное кровотечение, карета скорой помощи доставляет больную в гинекологическое отделение, где происходит поздний самопроизвольный выкидыш, врачи оказывают необходимую помощь и (с привлечением пульмонолога) назначают лечение. В послеабортном периоде состояние больной продолжает ухудшаться, причем клинически это проявляется дыхательной недостаточностью и тяжелой интоксикацией на фоне анемии. Несмотря на интенсивную терапию,

больная умирает. Зададимся все тем же сакраментальным вопросом: умерла ли бы женщина в те же сроки и при той же клинике, если бы не была беременной? Вполне возможно, что нет. Значит, беременность и состоявшийся аборт способствовали фатальному исходу случая? Очень вероятно, что да. Следовательно, это материнская смерть, и спорить с таким выводом вряд ли кто-то станет.

Молодая женщина П., считавшаяся практически здоровой, найдена мертвой в своей квартире. При вскрытии обнаружено массивное кровоизлияние в мозг, связанное с разрывом аневризмы (вероятнее всего, врожденной) одной из крупных мозговых артерий. Попутно обнаружена 7-недельная маточная беременность. Есть ли основания считать, что беременность в данном случае способствовала разрыву аневризмы, ранее протекавшей совершенно бессимптомно? Вряд ли, поскольку для беременности такого срока не характерна ни гиперволемиа, ни гипертензия (напротив, могла бы быть физиологическая гипотензия), никакие другие факторы, способные дестабилизировать стенку аневризмы; поэтому следует прийти к выводу, что это смерть от случайной причины, т.е. нематеринская смерть.

Беременная О., 19 лет, поступила в акушерский стационар в первом периоде родов при доношенной беременности. Роды протекали благополучно, во время схваток и в межсхватковых интервалах отмечались физиологические колебания давления. Во втором периоде родов во время одной из потуг роженица внезапно потеряла сознание. Реанимационные мероприятия оказались неэффективны. На вскрытии обнаружен разрыв «немой» аневризмы крупной мозговой артерии. В этой смерти, как и в предыдущей, никто не виноват, но ее следует признать материнской, так как вполне вероятно, что роды, а точнее присущие этому физиологическому процессу значительные периодические изменения гемодинамики, способствовали разрыву аневризмы. Налицо соблюдение обязательного условия трактовки материнской смерти от косвенной причины: отягощенность болезни (пусть скрытой, не диагностированной) физиологическим воздействием родов.

Подобные примеры можно было бы продолжить, показывая, как смерть от острых инфекционных болезней, бронхиальной астмы, опухолей, системных заболеваний соединительной ткани и другой не связанной с беременностью патологии может при различных обстоятельствах быть материнской и нематеринской. Возникает вопрос: а кто это должен решать, даже если выработан четкий стандартный подход? Мы полагаем, что врачи. Опытные, квалифицированные, добросовестные. И обязательно коллегиально, что в Украине и делается. Экспертная комиссия в каждом случае самым тщательным образом изучает танатогенез, устанавливает возможное влияние беременности (родов, послеродового периода) на течение фатальной болезни и в результате принимает решение о квалификации смерти как материнской или нематеринской.

А каков порядок в других странах? Он различен. Каждая страна вырабатывает собственную национальную концепцию определения показателя и процедуру рассмотрения случаев материнской смертности. Вероятно, поэтому столь значительно различается структура причин в разных странах. Например, в Великобритании удельный вес косвенных причин составляет 63,4% [8],



во Франции – 45% [5], а в Болгарии только 11,1% [7]. При этом в Великобритании, где 2/3 случаев не связаны с прямыми акушерскими причинами, экстрагенитальная патология составила лишь около 16%, причем была представлена так называемыми сердечно-сосудистыми событиями [10]. Получается, что от других болезней беременные не умирали, или, быть может, их не зачислили в материнскую смертность?

В фундаментальном руководстве «Стратегия снижения смертности, обусловленной беременностью: от идентификации и анализа к действиям», изданном Центром контроля и предупреждения заболеваний США, Американским Колледжем акушеров-гинекологов, Национальной ассоциацией статистики и информационных систем здравоохранения, еще пятью авторитетными медицинскими организациями США [9], целый раздел посвящен вопросам идентификации материнской смерти от неакушерских причин. Тут в качестве примеров болезней, влияние беременности на течение которых варьируемо, приводятся бронхиальная астма и эпилепсия, а в качестве тех, на течение которых беременность не влияет, рак, ВИЧ/СПИД, хронический гломерулонефрит, саркоидоз, острые вирусные гепатиты (кроме гепатита Е). По поводу данного списка у нас есть свое мнение, которое не во всем совпадает с уважаемыми авторами. По нашему опыту, течение гломерулонефрита чаще ухудшается во время беременности, чем остается стабильным, особенно в случаях наличия почечной недостаточности, которая, как правило, прогрессирует, начиная со второй половины II триместра и в третьем. Что касается эпилепсии, то, как отмечалось выше, эксперты ВОЗ приводят это заболевание как типичный пример косвенной причины материнской смерти [4]. Однако эти противоречия лишь подтверждают отстаиваемое нами положение, что в различных случаях одна и та же болезнь может привести к материнской и нематеринской смерти. И в цитируемом нами руководстве это также подтверждается. На странице 10 в подразделе «Случаи, в которых причинная связь с беременностью может быть неясна» находим следующую рекомендацию: «В ситуациях, когда связь смерти с беременностью определить сложно, помощь должны оказать эксперты из различных отраслей медицины, объединенные в специальный комитет». При этом в качестве индикаторного теста предлагается использовать все тот же вопрос: умерла ли бы женщина, если бы не была беременной?

Чрезвычайно интересные данные опубликованы в Европейском журнале акушерства, гинекологии и репродуктивной биологии № 2, 2007 [6]. Авторы изучили первичную медицинскую документацию случаев смерти, связанных с беременностью, которые имели место в 1999-2000 гг. в Финляндии, Франции, штатах Массачусетс и Южная Каролина США, т.е. в регионах с низким уровнем материнской смертности. Таких случаев за указанные два года было 404, и только 84 из них, т.е. 20,8%, были официально зарегистрированы как материнские. Авторы исследования дополнительно сочли материнскими еще 69 случаев (17,1% от всех связанных с беременностью), одновременно исключив из числа ранее зарегистрированных 2 случая. Таким образом, по мнению авторов исследования, на самом деле материнских

смертей было 151, т.е. 37,4% от числа смертей, связанных с беременностью. Интересно отметить, что среди первично не зарегистрированных как материнская смерть были случаи кровоизлияний в мозг, тромбоэмболии легочной артерии, перипартальная кардиомиопатия, гестационная гипертензия.

В связи с этой публикацией хотели бы обратить внимание на следующие моменты. Во-первых, можно видеть, что проблема квалификации смерти женщин во время беременности и в течение 42 дней после родов сложна, неоднозначна и актуальна даже для таких развитых стран, как США, Франция, Финляндия. Во-вторых, удельный вес случаев, квалифицированных как материнская смерть, среди всех случаев, связанных с беременностью, очень низкий (20,8% – официально, 37,4% – по мнению авторов ретроспективного анализа) и значительно ниже, чем в Украине (в 2006 году 54,0% – по заключению экспертной группы Минздрава, 90,9% – по данным Госкомстата). В-третьих, к случаям нематеринской смерти в вышеназванных странах могли быть отнесены такие, которые экспертная комиссия Минздрава обязательно признала бы материнскими (перипартальная кардиомиопатия, гестационная гипертензия).

Предлагаем читателям-коллегам самим сделать выводы из этой статьи. Надеемся, что она инициирует профессиональную дискуссию по очень важной проблеме выработки национальной концепции регистрации и учета материнских смертей, а также по стократ более важной проблеме предотвращения случаев смерти молодых женщин, которые стремятся к материнству.

От редакции. Свои предложения вы можете направлять по адресу: mazz@health-ua.com

Литература

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Т. 1 (часть 2). – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1995.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Т. 2 (Сборник инструкций). – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1995.
3. Наказ МОЗ України від 29.03.2006, №182 «Про розгляд випадків материнської смерті в системі МОЗ України».
4. Что кроется за цифрами? Исследование случаев материнской смертности и осложнений в целях обеспечения безопасности беременности. Т. 1. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2003.
5. Bouvier-Colle M.H., Deneux C., Szego E. et al. Maternal mortality estimation in France, according to a new method // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2004. – V. 33. – № 5. – P. 421-429.
6. Gissler M., Deneux-Tharaux C., Alexander S. et al. Pregnancy-related deaths in four regions of Europe and the United States in 1999-2000: Characterisation of unreported deaths // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2007. – V. 133. – № 2. – P. 179-185.
7. Markova S., Stambolov B., Veselinova T., Ivanova R. et al. Peculiarities of maternal mortality in University Hospital of Plevan for period 1977-2001 // Akush. Ginekol. (Sofia). – 2007. – V. 46. – № 2. – P. 8-13.
8. Stewart D.E. A broader context for maternal mortality // CMAJ. – 2006. – V. 174. – № 3. – P. 253-257.
9. Strategies to reduce pregnancy-related deaths: from identification and review to action / Ed. by C. Berg, I. Danel, H. Atrash et al. – Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2001.
10. Why Mothers Die 1997-1999: The Fifth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. – London: Royal college of Obstetrics and Gynecologists Press, 2001.

CITO TEST

Ш В И Д К І Т Е С Т И

ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ:

**ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів,
сифілісу, гонореї, хламідіозу та ін.**



- Швидкість отримання результатів (вже через 10–15 хв.)
- Точність та надійність
- Вбудований контроль якості
- Міжнародні сертифікати якості
- Можливість раціонально тестувати будь-яку кількість пацієнтів
- Прості умови зберігання (2–30 °С)
- Немає необхідності в складному лабораторному обладнанні та спеціальних навичках (ризик помилки мінімальний)

www.pharmasco.com

тести
гінекологічної
групи

тести
для визначення
інфекційних
захворювань

тести
для визначення
наркотичних
речовин

тести
для
визначення
кардіомаркерів

тести
для
визначення
онкомаркерів

тести
для
визначення
ЗПСШ

біохімія
сечі

ТОВ "Фармаско", тел. (+38 044) 537 08 04, 466 30 54
www.pharmasco.com, e-mai: contact@pharmasco.com



Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 363/03 – 300200000 від 19.09.2003
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 362/03 – 300200000 від 19.09.2003
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 361/03 – 300200000 від 19.09.2003
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 588/06 – 300200000 від 13.03.2006



Этиология, патогенез и новые возможности неоперативного лечения миомы матки

А.М. Юзько, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 НМАПО
О.Д. Онищук, НМАПО им. П.Л. Шупика
Т.А. Юзько, к.м.н., Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы
Украинская ассоциация репродуктивной медицины

Проблема миомы матки у женщин всех возрастов продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей, так как это новообразование и его осложнения являются одной из основных причин радикальных операций в гинекологической практике. На протяжении XX века миома матки считалась наиболее часто встречающейся доброкачественной опухолью. Частота ее возникновения у женщин в возрасте после 35 лет достигает 35-45% [1, 5, 6].

По данным исследователей, выделяют следующие факторы риска, способствующие возникновению миомы матки: позднее менархе, обильные менструации, высокая частота медицинских аборт, наличие экстрагенитальной патологии (особенно сердечно-сосудистой) и гинекологических заболеваний [8].

Совершенствование диагностики, а именно широкое применение экоскопии, которая стала рутинным методом обследования женщин, обратившихся к врачу (не обязательно к гинекологу), позволяет выявить узлы очень малых размеров (3-4 мм в диаметре). Узлы таких размеров не способствуют значительному увеличению матки и, соответственно, не определяются при бимануальном исследовании. Еще более точная диагностика миомы возможна при использовании компьютерной и магниторезонансной томографии.

В последние годы при лечении миом активно разрабатывается техника операций, выполняемых эндоскопическим доступом. В то же время возможны и такие клинические ситуации, при которых оперативное вмешательство не может быть выполнено из-за тяжести экстрагенитальной патологии или категорического отказа пациентки от операции.

Данный обзор посвящен вопросам этиологии, патоморфогенеза и неоперативного лечения миомы матки.

Изучение патогенетических механизмов развития миомы матки позволяет значительно уменьшить количество хирургических вмешательств, повысив объем консервативного лечения больных. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме инициации и роста миоматозных узлов, патогенез заболевания до конца не известен.

Миома матки является заболеванием организма в целом, с вовлечением в патологический процесс системы гипоталамус-гипофиз-яичники-кора надпочечников-местная регуляция. Нарушения в системе местной регуляции определяются чувствительностью клеток

миометрия к гормонам; особенностями их иннервации, трофики, кровоснабжения; содержанием гормонов в локальном кровотоке [8]. Участие в патологическом процессе гипоталамо-гипофизарной системы подтверждается частым сочетанием лейомиомы с дисгормональными заболеваниями молочных желез и нарушением функции щитовидной железы. Определенную роль играют изменения функции печени, железодефицитная анемия и другие факторы [3].

Предполагается, что соматотропин (гормон роста) также может играть роль инициатора развития лейомиомы. Это подтверждается тем, что у женщин с акромегалией чаще возникает миома матки [3].

В последние годы появляется все больше исследований, посвященных пролактину. При изучении особенностей выделения пролактина при миоме матки было установлено, что у больных моложе 40 лет содержание пролактина в плазме находится в пределах доверительного интервала нормы для здоровых женщин, а у больных старше 40 лет – в значительной мере превышает ее. Установлено, что клетки миомы матки также секретируют пролактин. По данным E.A. Stewart et al. (1996), блокатор прогестероновых рецепторов RU 486 подавляет синтез пролактина в миоматозных узлах и в нормальной миометрии. Авторы полагают, что поскольку RU 486 вызывает торможение роста миоматозных узлов у определенной группы больных, пролактин, наряду с прогестероном, может быть одним из факторов роста миоматозных узлов. Однако роль этого гормона в патогенезе миомы матки и его влияние на рост опухоли еще уточняются [3, 4].

Учитывая то, что существование и рост миомы матки у женщин, имеющих овуляторный цикл, никак не зависит от первичных гипоталамо-гипофизарных нарушений, патогенез миомы матки в большей степени связан с нарушениями процесса гиперплазии и гипертрофии миоцитов (специализированных гормон-зависимых тканевых структур миометрия). Не наблюдается принципиальных морфологических и биохимических отличий в патогенезе возникновения и роста миомы [7].

В результате проведенного в 1998 г. исследования установлено, что миома матки может формироваться в ответ на повреждение миометрия воспалительными, эксплантными, механическими и другими факторами. При этом промежуток времени от момента воздействия возможного этиологического фактора до первого обнаружения опухоли составляет в среднем 6-10 лет [1].



Согласно классическим работам по морфологии женской репродуктивной системы, проведенным еще в 30-е годы К.П. Улезко-Строгановой, образование зачатков миоматозных узлов происходит на эмбриональном этапе, что подтверждается последними исследованиями. Предполагают, что при миоме первично трансформированная мутантная клетка передает свои свойства только своим потомкам (своему «клону»); у других клеток, не принадлежащих к этому «клону», процесс дифференцировки не нарушен [8].

В соответствии с особенностями структурных компонентов и характеристиками тканевого обмена выделяют три последовательные стадии морфогенеза миомы матки [8]:

- образование активной зоны роста (зачатка) в миометрии с активированным клеточным метаболизмом;
- рост опухоли без признаков дифференцировки;
- рост опухоли с дифференцировкой и созреванием.

Развитие миом происходит из зон роста, расположенных обычно вокруг тонкостенного сосуда (активные зоны роста). Изначальные клетки миомы трансформируются в миофибробласты, которые затем дифференцируются в миоциты и фибробласты. Активные зоны роста обладают высоким уровнем обмена и повышенной сосудисто-тканевой проницаемостью, что, по-видимому, способствует дальнейшему росту опухоли. Опухолевый узел повторяет в своем развитии паренхиматозно-стромальные особенности того слоя миометрия, из которого он развивается. Клинически это проявляется тем, что множественные миоматозные узлы в одной матке развиваются независимо друг от друга (их различный темп роста обусловлен делением клеток, клонально не связанных между собой). Таким образом, миома матки является доброкачественной опухолью моноклонального происхождения [4, 6, 7].

Также эти данные подтверждают и ряд авторов, которые рассматривают в настоящее время развитие миомы матки с позиций апоптоза (генетически запрограммированного процесса гибели клеток). Незавершенность апоптоза объясняет различные размеры и разную степень зрелости узлов в пределах одной матки, возможность регресса узлов, доброкачественный характер опухоли, неинвазивный и медленный рост (если не возникает отек за счет сдавления или воспаления), а также вероятность рецидивов [4].

Возможно, что определенную роль в развитии заболевания играет нарушение нервно-мышечной регуляции миоматозных узлов. Проведя исследования узлов миомы матки путем выявления активности холинэстераз, контактно-микроскопическим и флюоресцентным методами, ученые установили, что в миоматозных узлах не обнаруживаются холин- и адренергические нервные структуры. Это дало им основание утверждать, что узел миомы матки является абсолютно денервированным образованием [7].

Несмотря на то что миоматозные клетки проявляют сходство с клетками миометрия, современные исследования выявили отличия в структуре и метаболизме этих тканей. На основе исследования ультраструктуры миомы матки Г.И. Брехманом, А.А. Мироновым (1986) была предложена следующая трактовка процессов, происходящих в миоматозной матке. Сначала расстройства микроциркуляции и нарастание тканевой гипоксии обуславливают

компенсаторные изменения в гладкомышечных клетках (ГМК) (увеличение гладкой цитоплазматической сети, возрастание числа митохондрий, их набухание и др.), затем наступает декомпенсация (ишемические зоны в митохондриях, липидное перерождение, слипание миофибрилл, вакуолизация ядра, диффузный отек); в дальнейшем развивается отек и начинается разрушение клеток. Дистрофические изменения в опухоли рассматриваются авторами не как осложнения в ходе развития последней, а как звенья единого процесса. Помимо этого, имеются данные, что дистрофические изменения в ткани опухоли нарастают из-за денервации миоматозных узлов, в которых не обнаруживаются холин- и адренергические нервные структуры [4, 7].

Рост частоты встречаемости лейомиомы после менархе, увеличение ее размеров во время беременности, а также регрессия после менопаузы свидетельствуют о наличии зависимости роста опухоли от уровня половых гормонов [4, 6, 7].

Одно из центральных мест в проблеме патогенеза миомы матки занимает вопрос об особенностях гормонального статуса и функциональном состоянии репродуктивной системы по мере развития заболевания. Проведенные исследования показали, что у 2/3 больных гормональные параметры менструального цикла (МЦ) не отличаются от соответствующих нормативных показателей. У больных с недостаточностью лютеиновой фазы (НФЛ) и с ановуляторными циклами отмечаются изменения содержания фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов в крови, зависящие больше от функционального состояния репродуктивной системы, чем от наличия опухоли матки. У других больных отмечается гиперсекреция ФСГ на 5-7-й день МЦ и ЛГ на 14-й день с одновременным снижением экскреции ЛГ на 21-22-й день, эстрогенов и прегнандиола – на протяжении МЦ [7, 8].

Традиционное мнение о ведущей роли эстрогенов в патогенезе миомы матки подтверждается данными исследователей. Эстрогены рассматриваются как главные стимуляторы роста лейомиомы. В миометрии и эндометрии, окружающих лейомиоматозный узел, существует локальная продукция эстрогенов за счет превращения эстрон-сульфата в эстрон с помощью сульфатазы, а также за счет конверсии андростендиона в эстрадиол ароматазой. Таким образом, можно предполагать, что локальный синтез эстрогенов в миоматозном узле может поддерживать его рост независимо от яичниковых гормонов, т.е. обеспечивать своего рода автономность роста миоматозного узла [4, 7].

По мнению ряда исследователей, значение имеет не только количество выделяемых эстрогенов и нарушение их экскреции и метаболизма, а также нарушение качественного соотношения между фракциями эстрогенов. Считают, что преобладание эстриола (E_3) приводит к более выраженным изменениям миометрия, о чем свидетельствует появление быстрорастущих лейомиом без нарушения МЦ. При повышенном содержании эстрадиола (E_2) повреждается эндометрий, и клиническая картина характеризуется небольшими размерами опухоли и кровотечениями [3].

Эстрогены и прогестерон принимают участие в патогенезе миом, используя противоположные пути. За последние годы накоплены данные, свидетельствующие,



что прогестерон наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки. Согласно данной концепции, прогестерон играет ключевую роль в иницировании каскада молекулярно-генетических нарушений, возникающих в процессе развития опухоли, и вместе с E_2 является физиологическим регулятором данного процесса. В течение фолликулярной фазы эстрогены усиливают экспрессию генов, которые в норме активны в миометрии при развитии беременности. Увеличение массы миометрия может происходить как за счет гиперплазии ГМК, которая инициируется эстрогенами, так и за счет гипертрофии этих клеток. Однако процесс гипертрофии ГМК, аналогичный процессу их гипертрофии во время беременности, может возникать при сочетанном воздействии сравнительно высоких концентраций эстрадиола и прогестерона. В течение лютеиновой фазы прогестерон повышает митотическую активность миомы, особенно у молодых женщин [4, 6, 7].

Прогестерон оказывает двойное действие на рост миомы:

- блокирует влияние эстрогенов посредством угнетения экспрессии их рецепторов;
- действует непосредственно через прогестероновые рецепторы.

Содержание эстрогеновых рецепторов в миоме и нормальном миометрии не имеет существенных различий, но содержание прогестероновых рецепторов в миоме выше, чем в обычном миометрии. В миометрии в равных количествах экспрессируются А- и В-типы рецепторов прогестерона. Прогестерон связывается преимущественно с В-типом рецептора. А-тип в свою очередь ингибирует экспрессию В-типа. Раздельный анализ уровня А- и В-рецепторов к прогестерону показал, что уровень обоих типов рецепторов значительно выше в миоматозных узлах, чем в миометрии. В 40% случаев на поверхности миоматозных узлов избыточно экспрессируется В-тип рецептора [4].

По особенностям концентрации рецепторов эстрадиола и прогестерона и их реакции на изменение гормональной стимуляции в течение МЦ миома значительно ближе к эндометрию, чем к миометрию. Это, возможно, обуславливает большую потенцию роста миомы матки, чем миометрия, при одинаковом уровне гормонемии [1, 4].

Изучение новых механизмов развития миомы позволяет по-другому подойти к вопросу ее профилактики и лечения. Так, воздействие на регуляцию уровня прогестерона и его рецепторов может служить одним из необходимых компонентов для консервативной терапии миомы [5].

При миоме матки действие эстрогенов и прогестерона (как и в неизменном миометрии) опосредовано факторами роста и цитокинами — биологически активными соединениями, которые за счет аутокринно-паракринного влияния изменяют пролиферативную активность ГМК. Факторы роста, цитокины обеспечивают основные межклеточные взаимодействия, что проявляется изменением деления и дифференцировки клеток [5].

Ключевую роль играют следующие факторы роста: ЭФР (эпидермальный), ИФР-I (инсулиноподобный фактор роста и связывающие его протеины, осуществляющие регуляторную роль), ТФР- β (трансформирующий), ОФРФ (основной фактор роста фибробластов),

ТФР (тромбоцитарный), сосудисто-эндотелиальный (СЭФР). Вместе с гормонами они составляют молекулярную основу многих процессов, однако на определенном этапе развития миомы степень гормонального воздействия снижается, так как контроль за пролиферацией клеток регулируется межклеточными взаимодействиями [10].

В патогенезе миомы важную роль играет неангиогенез, который, как правило, активизируется при опухолевом росте. Наиболее изученными активаторами данного процесса в органах репродуктивной системы женщины являются СЭФР, ТФР- β , ОФРФ, аденомедуллин. Все эти факторы роста оказывают митогенное действие на эндотелиоциты и ГМК, способствуя росту опухоли дwoяко: увеличивая пролиферативную способность ГМК и стимулируя ангиогенез [4, 6, 7, 10].

По уровню пролиферативной активности в миоматозных узлах миомы разделяют на простые и пролиферирующие (без атипии) [9, 10].

Проллиферирующие миомы встречаются у каждой четвертой больной с миомой матки. Наиболее часто в репродуктивном возрасте быстрый рост миомы матки является ложным (62,1%) и характеризуется не преобладанием пролиферативных процессов, а наличием воспалительных изменений, отека и нарушения кровообращения [9].

Отмечено, что в пролиферирующих миомах митотическая активность и продукция факторов роста повышена, а в простых миомах митозы отсутствуют. В связи с этим отмечают, что пролиферирующие миомы в два раза чаще встречаются у больных с быстрорастущими опухолями, чем при умеренном или медленном темпе роста опухоли. Для пролиферирующей миомы матки типичны наличие множественных узлов преимущественно субмукозной и интрамуральной локализации, нарушение МЦ по типу гиперполименореи, а также метроррагии, сочетание миомы с гиперпластическими процессами эндометрия и эндометриозом [9, 10].

Для простой миомы матки характерны наличие единичных миоматозных узлов преимущественно субсерозной локализации, воспалительные заболевания гениталий и различная патология шейки матки [9, 10].

Выделение двух форм миомы матки по особенностям гистогенеза имеет важное практическое значение, особенно при выборе врачебной тактики. Во многих странах миома матки стала основой коммерциализации гинекологических учреждений именно вследствие необычайной либерализации показаний для удаления детородного органа [7].

Именно поэтому весьма важно четко определить показания к оперативному лечению, которое может быть как консервативным (миомэктомия), так и радикальным (гистерэктомия, синоним — экстирпация матки).

Согласно приказу МЗ Украины № 620 от 29.12.2003 г., показаниями к оперативному лечению миомы матки являются:

- размер миомы больше 12 нед беременности;
- быстрый рост;
- симптомная миома матки.

Объем оперативного вмешательства зависит от клинической ситуации. В соответствии с вышеуказанным приказом МЗУ, основными методами оперативного лечения миомы матки являются:

- гистероскопическое удаление миоматозного узла или гистерорезектоскопия с резекцией миоматозного узла;



- консервативная миомэктомия узла на матке;
- тотальная и субтотальная гистерэктомия с/без придатков.

Следует согласиться с мнением большинства авторов, что при наличии безусловных показаний к оперативному лечению миомы его следует осуществлять, не тратя времени и средств на консервативное лечение, которое не будет достаточно эффективным или даст временное улучшение. При отсутствии показаний к хирургическому вмешательству или при отказе больной от операции основное значение приобретает консервативная терапия, целью которой является торможение роста опухоли.

Консервативное лечение приемлемо и достаточно эффективно в любом возрасте до наступления менопаузы, но особенно в репродуктивном периоде. Оно должно быть комплексным и направленным на различные звенья патологического процесса с учетом выявленных нарушений. Принципы консервативного лечения заболевания базируются на концепции гормонально-зависимого характера возникновения миомы матки и использования средств, сдерживающих ее рост, влияющих на уменьшение ее размеров и предотвращающих развитие в ней вторичных изменений.

Традиционно консервативное лечение основывалось на временном угнетении функции яичников, т.е. воспроизведении медикаментозной менопаузы и/или индукции гипоестрогении. На протяжении довольно длительного времени использовались гестагены: норколут, премолют-нор, дуфастон и др. Однако результаты такой терапии были малоэффективны. Исходя из прогестероновой теории развития миомы матки (прогестерон наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки), недостаточно эффективные результаты лечения производными прогестерона вполне объяснимы, хотя в конкретных клинических ситуациях подобный метод в качестве одного из вариантов гормонального воздействия может быть использован в комбинации с другими методами или в случае, когда другие группы препаратов противопоказаны. Производные прогестерона можно назначать в циклическом режиме прерывистыми 6-месячными курсами женщинам репродуктивного возраста с размерами миомы до 8 нед беременности при сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия. В пременопаузальном возрасте целесообразнее принимать гестагены в непрерывном режиме.

Базовыми препаратами, применяемыми в качестве консервативной терапии миомы матки, являются антигонадотропины и агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов (а-ГнРГ).

В последние годы для лечения миомы матки чаще использовались производные андрогенов: даназол и гестринон.

Даназол высокоэффективен по отношению к рецепторам тестостерона и действует как агонист. К рецепторам прогестерона препарат имеет умеренное сродство и характеризуется как агонистическим, так и антагонистическим действием. Гестринон (неместран) – антигестаген, производное 19-нортестостерона – обладает не только антипрогестагенными, но и проандрогенными, антигонадотропными, а значит, и антиэстрогенными свойствами. Препарат подавляет преовуляторные пики ЛГ и ФСГ, в результате чего уровень E_2 снижается на 50%, а прогестерона – примерно на 70% от исходного.

Гестринон оказывает прямое антипрогестероновое действие за счет связывания прогестероновых рецепторов и тем самым подавляет пролиферацию эндометрия и, очевидно, миоматозных узлов [6].

Особое место в терапии миомы матки на протяжении двух последних десятилетий занимает применение аналогов ГнРГ. При непрерывном применении этих препаратов развивается гипоестрогения, коррелирующая с уменьшением (в среднем на 52,6%) размеров матки и узлов опухоли. Подавление гонадотропной функции гипофиза, помимо снижения уровня E_2 , вызывает блокаду продукции прогестерона, что играет важную роль в механизме действия а-ГнРГ [6].

Существует три способа введения а-ГнРГ: интраназальный (бусерелина ацетат 0,2-процентный раствор, 300 мг/сут), подкожный (декапептил 0,1 мг ежедневно) и внутримышечный (депо-декапептил, диферелин, золдекс). Именно депонированные формы обладают способностью выделять а-ГнРГ в течение 6-7 нед. Терапия начинается со 2-4 дня МЦ.

Базовые препараты используют в качестве консервативной терапии миомы матки в течение 6 мес. Дальнейший их прием нецелесообразен в связи с появлением значительных побочных эффектов. Доказано, что у женщин репродуктивного возраста через 3-12 мес после окончания терапии этими препаратами рост миомы матки возобновляется. Следовательно, возникает необходимость стабилизации достигнутого лечебного эффекта и профилактики рецидивов ее роста.

Стабилизирующим эффектом на небольшие миоматозные узлы обладает внутриматочная гормональная рилизинг-система с левоноргестрелом, которая эффективно стабилизирует размер маленьких миоматозных узлов (до 2-2,5 см) в течение 4 лет [4].

Перспективным считается применение антипрогестагена – мифепристона [6]. В 1993 г. впервые был опубликован обзор, посвященный применению новой группы препаратов – антагонистов ГнРГ (ант-ГнРГ). К препаратам ант-ГнРГ относится цетрореликс. Фармакологическое действие данной лекарственной группы отличается от действия а-ГнРГ тем, что на клеточной мембране гонадотропных клеток гипофиза происходит классическая конкурентная блокада за рецепторы эндогенных гонадотропинов – без фазы непродолжительной стимуляции [6].

Возможно, достаточно эффективными окажутся препараты, которые ингибируют факторы роста, влияющие на апоптоз и продукцию межклеточного вещества ГМК, а также на пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов [11]. Перспективное направление в лечении миомы – использование антифибротической терапии. Основанием для этого является тот факт, что миомы содержат большое количество экстрацеллюлярного матрикса, состоящего из коллагена, протеогликана и фибронектина, и имеют повышенный уровень экспрессии матричной РНК коллагена типов I и III [15].

Новым методом лечения лейомиомы матки является эмболизация маточных артерий, впервые примененная во Франции в 1991 г. Процедура включает прокол, катетеризацию бедренной артерии и последующую эмболизацию под рентгенологическим контролем с использованием поливинилового спирта и/или пены Gelfoam. Эмболизация приводит к уменьшению кровоснабжения и частичному некрозу миоматозных узлов [16].



Выраженным стабилизирующим эффектом на рост небольших миоматозных узлов обладают комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Современные КОК в отличие от прогестерона блокируют основные звенья патогенеза развития лейомиомы матки, а именно: восстанавливают нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе, нормализуют функцию яичников, улучшают состояние миометрия. Консервативное лечение пациенток приемлемо и достаточно эффективно в любом возрасте до наступления менопаузы, но особенно в репродуктивном периоде [3].

Принципиальный механизм терапевтического эффекта КОК на миому матки и профилактику этого заболевания основывается на этиопатогенетических теориях возникновения миомы матки.

Под воздействием прогестерона, вырабатываемого желтым телом, во второй фазе овуляторного МЦ в миометрии активизируются пролиферативные процессы. Во время приема КОК происходит подавление овуляторной функции яичников, т.е. выключается механизм образования желтого тела. Таким образом, при длительном приеме КОК на весь срок отсутствия желтого тела в организме женщины не наблюдаются высокие концентрации прогестерона, а присутствует только незначительное количество этого гормона, синтезирующегося надпочечниками. Так как существование эндометрия крайне опасно без достаточного влияния прогестерона, в состав КОК включают прогестин, который по своим рецепторным характеристикам схож с прогестероном, но не выполняет все его функции. Прогестины, связавшись с рецептором, не вызывают в полной мере весь спектр эффектов прогестерона. Это важно, поскольку воздействие осуществляется на «прогестероновый механизм» развития миом [1, 4, 7].

Однако не только выключение циклических процессов обуславливает представленные эффекты КОК. Немаловажное значение имеет также вид прогестина, входящего в состав применяющихся препаратов. Известно, что все прогестины способны в той или иной степени связываться с рецепторами прогестерона, и между ними существует целый ряд различий, например аффинитет к рецепторам прогестерона и величина антипролиферативного индекса (непосредственное влияние прогестинов на

эндометрий). Безусловно, вызывают интерес препараты, которые в минимальных дозах способны оказывать благоприятный эффект на эндометрий, обладая выраженными антипролиферативными действиями [4].

Как видно из таблицы, самые минимальные дозы, необходимые для подавления трансформации эндометрия, характерны для дезогестрела, Новинета и Регулона, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями. Этими свойствами объясняется эффективность назначения препаратов (при отсутствии противопоказаний) при нарушениях МЦ по типу полименореи, а также при гиперпластических процессах. Иммуногистохимическими исследованиями подтверждено, что препараты Новинет, Регулон способны регулировать процессы в гипоталамо-гипофизарной системе и органах-мишенях (матке, яичниках), нормализуя соотношение ФСГ/ЛГ, эстрадиола и прогестерона (центральный механизм действия), и непосредственно блокировать рецепторы прогестерона в миоматозном узле. Именно поэтому эффективность этих препаратов при лечении миомы матки (антипролиферативный эффект) выше, чем производных прогестерона, применение которых в данной ситуации является не совсем патогенетическим (см. таблицу) [4, 7].

Однако не во всех случаях рост миоматозных узлов эффективно стабилизируется приемом КОК. Такой эффект КОК распространяется на миоматозные узлы размером до 1,5 см в диаметре. Назначение КОК при крупных узлах дает неоднозначный эффект: иногда размер узла стабилизируется, а в ряде случаев наблюдается рост миомы. Судя по всему, это связано с тем, что в небольших миоматозных узлах до конца не сформированы основные патологические порочные круги (локальные ферментные системы, автономная продукция соединительной ткани), в связи с чем рост такого узла осуществляется под экзогенным воздействием гестагена (дезогестрела, содержащегося в Новинете и Регулоне). В случаях, если размеры узлов большие, следует провести медикаментозное уменьшение их размеров до максимально возможных с применением а-ГнРГ.

Назначение Новинета и Регулона оправдано с лечебной (воздействие на основные звенья патогенеза) и профилактической целью.

Таблица. Препараты, подавляющие трансформацию эндометрия

Прогестин	Доза, подавляющая овуляцию (мг/день)	Доза, подавляющая трансформацию эндометрия (мг/цикл)	Препараты, зарегистрированные в Украине
Дезогестрел	0,06	2	Новинет, Регулон
Гестоден	0,03	3	Линдинет
Диеногест	1	6	Жанин
Левоноргестрел	0,05	6	Микрогинон
Норгестимат	0,2	7	Силест
Ципротерона ацетат	1	20	Диане 35
Норэтиндрона ацетат	0,5	30-60	Нон-Овлон
Дроспиренон	2	50	Ярина, Джас
Медроксипрогестерона ацетат	10	80	Депо-Провера
Дидрогестерон	> 30	140	Дуфастон
Прогестерон	300	4200	



Дифференцированное статистическое исследование, включавшее 843 пациентки с миомой матки и 1557 женщин контрольной группы, выявило, что с увеличением продолжительности непрерывного приема КОК снижается риск развития миомы матки [20].

Учитывая, что миома матки может формироваться в ответ на повреждение миометрия воспалительными, эксплантными, механическими и другими факторами, которые вызывают усиленное функционирование клеток специализированной ткани вокруг участков повреждения с последующей фенотипической трансформацией ГМК, применение КОК (Новинет, Регулон) является важным фактором профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза и аденомиоза [1, 4].

Важное преимущество КОК, в частности Новинета и Регулона, состоит не только в решении медицинских (лечебных) вопросов, а и в предоставлении женщине надежного метода контрацепции. По рекомендациям ВОЗ (2004), пациенткам с миомой матки при отсутствии противопоказаний показано использование КОК. При правильном применении КОК женщина защищена от нежелательной беременности и от необходимости делать аборт, который является одним из патогенетических факторов развития миомы.

На фоне длительного использования КОК отмечается снижение частоты развития рака эндометрия (риск снижается на 20% в год после двух лет приема) [14]. Исследование, проведенное центром по контролю за заболеваемостью и Национальным институтом здоровья США, показало снижение риска развития рака эндометрия на 50%, что связывали с применением оральных контрацептивов в течение как минимум 12 мес. Защитный эффект при этом сохраняется до 15 лет после прекращения их приема [19].

У женщин, принимающих КОК, отмечается снижение частоты развития ретенционных образований яичников (при применении Новинета и Регулона – до 90%) [14].

Применение КОК около года на 40% снижает риск развития рака яичников по сравнению с теми, кто не использует КОК. У принимавших КОК более 10 лет этот показатель снижается до 80%. Предполагаемый протекторный эффект, связанный с использованием КОК, длится более 10 лет после прекращения их приема [20].

Кроме этого, КОК оказывают положительный эффект и на общесоматические заболевания. Так, на 78% отмечается снижение риска развития ревматоидного артрита, положительное влияние на течение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры; на 40% снижение риска развития колоректального рака. Современные КОК оказывают терапевтическое воздействие на кожу при акне, гирсутизме и себорее (при приеме препаратов третьего поколения).

Таким образом, применение КОК, в частности Новинета и Регулона, способствует профилактике гиперпластических процессов в эндометрии (возникновение или появление рецидивов), оказывает стабилизирующее влияние на рост простых миом и начальных размеров узлов не более 2 см, а также на рост миом после терапии базисными препаратами, повышая эффективность и снижая экономичность лечения; проявляет значительное профилактическое действие на рецидив роста миомы матки.

В заключение следует отметить, что медикаментозная терапия тормозит рост и уменьшает размеры миомы, но, к сожалению, после прекращения лечения, как правило, наблюдается рецидив роста опухоли. Большой оптимизм внушает проведение неоперативного лечения у женщин в перименопаузальном периоде, в результате которого наступает естественная менопауза. Очевидной является необходимость сугубо индивидуального подхода к выбору метода лечения каждой пациентки, при этом совершенно недопустимо противопоставление консервативного и хирургического методов.

Литература

1. Алгоритм комплексного консервативного лечения больных с миомой матки / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Медицина. – Минск, 2003. – № 4. – С. 84-86
2. Генетика и молекулярная биология миомы матки / В.И. Ланчинский, А.И. Ищенко, С.Н. Иллариошкин // Акушерство и гинекология. – М, 2004. – № 2. – С. 14-17.
3. Лейомиома матки (в помощь начинающему врачу) / А.Ю. Шилиев // Гинекология. – 2005. – Т. 7. – № 1. – С. 65-70.
4. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – М.: МИА, 2006. – 174 с.
5. Миома матки: алгоритм комплексного консервативного лечения в амбулаторных условиях / Н.В. Кулагина // Стационарнозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. – СПб., 2005. – № 1. – С. 83-86.
6. Миома матки. Обоснование неоперативного лечения (обзор литературы) / Т.Е. Самойлова // Проблемы репродукции. – М, 2003. – Т. 9. – № 4. – С. 32-36.
7. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – 3-е изд. – СПб.: Элби-СПб, 2003. – 236 с.
8. Патогенез, клиника и лечение миомы матки / Е.М. Вихляева, Г.А. Паллади – Кишинев: Штинница, 1982. – 300 с.
9. Простая и пролиферирующая миома матки: морфологические особенности / И. Сидорова, О. Зайратьянц, С. Леваков, М. Баракова-Безуглая // Врач. – М., 2004. – № 4. – С. 30-31.
10. Роль факторов роста и экстрацеллюлярного матрикса в патогенезе простой и пролиферирующей миомы матки / И. Сидорова, О. Зайратьянц, С. Леваков, М. Баракова-Безуглая // Врач. – М, 2004. – № 1. – С. 32-34.
11. Ali A.F., Fateen D., Ezzet E. et al. *Obstet. Gynecol.* – 2000. – 95 (S1). – S. – 6.
12. Felderbaum R.E., Reissman T. et al. *Assist. Reprod. Genet.* – 1996. – 13: 216-222.
13. Hisoaka V., Sheng W.Q. et al. *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2002. – 138 (1). – P. 50-55.
14. Kaunitz A.M. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2002. – V. 3 (3). – P. 277-283.
15. Nowak R.A. *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2001. – 44 (2). – P. 327- 334.
16. Ravina G.H. et al. *Bull. Acad. Natl. Med.* – 1997. – 181. – P. 233-246.
17. Stergachis A. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – V. 167. – № 4 (Pt.2). – P. 1165-1170.
18. Tiltman A.J. *Curr. Opin. Obstet Gynecol.* – 1997. – 9(1). – P. 48-51.
19. Williams J.K. *Int. J. Fertil. Womens. Med.* – 2000. – V. 45 (3). – P. 241-247.
20. Yang C.P., Daling J.R., Band P.R., Gallagher R.P., White E., Weiss N.S. *Cancer Causes Control.* – 1992. – V. 3 (5). – P. 475-479.



RGD: 67664/UA

НОВІНЕТ®

20 мкг етинілестрадіолу., 150 мкг дезогестрела

Новий світ відчуттів!

- ✓ *ефективність*
- ✓ *надійність*
- ✓ *безпечність*



РІХТЕР ГЕДЕОН

Засновано у 1901 році

- ✓ *доступність*
- ✓ *мінімальний вміст гормонів*

№ UA/7314/01/01 от 16.11.07

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



Методики проведения кесарева сечения

А.Н. Рыбалка, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии
 В.А. Заболотнов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1
 Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского
 С.В. Лепихов, клинический родильный дом № 2, г. Симферополь

Кесарево сечение (КС) — это такая родоразрешающая операция, при которой плод и послед извлекают через искусственно сделанный разрез на матке [3, 14, 21].

Существуют следующие разновидности КС:

1. Абдоминальное КС (*sectio caesarea abdominalis*), включающее в себя методы:

- интраперитонеального КС со вскрытием брюшной полости: классическое; корпоральное *in situ*; КС в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом в модификации В.И. Ельцова-Стрелкова, Штарка; истмиокопоральное;
- абдоминального КС с временным отграничением брюшной полости;
- абдоминального КС без вскрытия брюшной полости (экстраперитонеальное).

2. Влагалищное КС по Дюрсену.

Основные этапы выполнения **классического КС** следующие [3]:

I — вскрытие брюшной полости: по средней линии живота производят разрез длиной 20 см на одинаковое расстояние вверх и вниз от пупка, огибая его слева;

II — вскрытие матки: орган выводят из брюшной полости, разрезают по передней стенке (в теле) продольным разрезом по средней линии длиной 12 см;

III — вскрытие плодных оболочек, извлечение плода за ножку и удаление последа общепринятыми приемами;

IV — зашивание раны матки в три этажа узловатыми швами (мышечно-мышечным, мышечно-серозным, серозным), после чего ее опускают в брюшную полость и полойно наглухо зашивают переднюю стенку живота.

К сожалению, у классического КС имеется ряд недостатков [1, 21]:

- большой разрез брюшной стенки способствует образованию спаек матки с петлями кишечника, передней брюшной стенкой, а также развитию послеоперационных грыж;
- разрез матки в ее теле сопровождается большой кровопотерей и является частой причиной несостоятельности шва в раннем послеоперационном периоде и разрыва матки по рубцу из-за его неполноценности при последующих беременностях;
- матка, выведенная из брюшной полости, легко инфицируется, что способствует развитию послеоперационного перитонита.

При **корпоральном КС** разрез передней брюшной стенки производят между лоном и пупком, матку из брюшной полости не выводят. Разрез на матке зашивают трехэтажным швом — мышечно-мышечным, мышечно-серозным и серозным [14]. При корпоральном, как и при классическом КС, разрезы на матке и передней брюшной стенке совпадают, что также ведет к спаечному процессу, а разрез на теле матки — к несостоятельному рубцу при последующих беременностях. Корпоральное КС в настоящее время применяют в случаях, когда сразу же после операции необходимо произвести надвлагалищную ампутацию или экстирпацию матки (множественная миома, матка Кувелера), а также для более легкого и бережного извлечения ребенка из ее полости.

В настоящее время общепризнанным методом считается **КС в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом** [14].

Преимущества этого метода таковы:

- операцию производят в наиболее тонкой части стенки матки (нижний сегмент), благодаря чему в разрез попадает незначительное количество мышечных волокон. По мере инволюции и формирования нижнего сегмента и шейки операционная рана резко уменьшается, и на месте разреза образуется небольшой тонкий рубец;
- вся операция проходит при небольшой кровопотере, даже когда в разрез попадает плацентарная площадка. В этом случае кровоточащие расширенные сосуды могут быть изолированно лигированы;
- имеется возможность произвести идеальную перитонизацию зашитой раны матки за счет брюшины пузырно-маточной складки (*plica vesicouterina*);
- разрезы париетальной и висцеральной брюшины не совпадают, а поэтому вероятность образования спаек матки с передней брюшной стенкой невелика;
- опасность разрыва матки при последующих беременностях и вагинальных родах минимальна, поскольку в большинстве случаев образуется полноценный рубец.

Современная техника **абдоминального КС** состоит в том, что разрез кожи и подкожной клетчатки производят по нижней складке живота в поперечном направлении (по Пфанненштилю) длиной до 15 см. В этом же направлении скальпелем, пересекая среднюю линию живота, вскрывают апоневроз длиной 2-3 см (по 1-1,5 см справа



и слева от средней линии). Разрез апоневроза расширяют ножницами в обе стороны еще на 1-1,5 см и на верхний его край накладывают зажим Кохера, затем с помощью пальцев тупо отслаивают от прямых мышц живота. Соединительно-тканную перемышку, расположенную по средней линии, рассекают ножницами. Верхний край апоневроза поднимают зажимом сверху и производят его дальнейшее рассечение в виде клина, верхушка которого отходит от средней линии живота, а боковые поверхности – остро вверх. Клиновидное рассечение апоневроза расширяет рану, и по своей емкости разрез становится равным продольному разрезу от лона до пупка. Благодаря такому рассечению создаются условия для относительно свободного подхода к брюшной полости и более свободного выведения головки плода. После вскрытия апоневроза тупым путем разводят прямые мышцы живота в стороны. Двумя пинцетами захватывают брюшину, приподнимают и рассекают в продольном направлении, фиксируют ее к стерильным пеленкам.

Описанный разрез передней брюшной стенки позволяет более активно вести послеоперационный период по сравнению с продольным (нижнесрединным) разрезом. Родильнице разрешают вставать с постели на вторые сутки после операции, что является профилактикой субинволюции матки, пареза кишечника, образования спаечного процесса. Кроме того, такой разрез обеспечивает лучший косметический эффект, однако требует большего времени для выполнения.

После вскрытия брюшной полости брюшину пузырно-маточной складки приподнимают пинцетом и надсекают на границе перехода на матку, затем рассекают в поперечном направлении в обе стороны. Общая длина разреза составляет 12-13 см. Складку приподнимают, тупым путем отодвигают мочевой пузырь книзу и отгораживают заведенным под пузырно-маточную складку широким надлобковым зеркалом. В результате этого обнажается нижний сегмент матки. Такой доступ позволяет провести надежную перитонизацию шва на матке. Вскрытие ее полости производят осторожно (чтобы не повредить плод) через все слои миометрия в нижнем маточном сегменте небольшим поперечным разрезом (по Керру) на 1,5-2 см ниже уровня разреза пузырно-маточной складки. В рану вводят указательные пальцы обеих рук и бережно в поперечном направлении растягивают ее до 10-12 см (модификация Л.А. Гусакова).

Также клиницистами применяется и другой способ вскрытия полости матки в модификации Дерфлера. При этом, как и при предыдущем методе, скальпелем производят разрез через все слои миометрия в нижнем маточном сегменте в поперечном направлении длиной 2-2,5 см. Далее вправо и влево от средней линии дугообразно вверх ножницами разрез удлиняют до нужной величины.

После вскрытия полости матки вскрывают плодный пузырь. Извлечение плода производят следующим образом:

- при головном предлежании – по руке, введенной в матку, выводят головку плода, сдавливая дно матки через переднюю брюшную стенку. Во избежание

травмы шейного отдела позвоночника плода рекомендуется после рождения головки извлекать его за подмышечные впадины подведенными под них пальцами;

- при тазовых предлежаниях – извлекают близлежащую ножку плода. В рану выводят тазовый конец, за который извлекают плод до плечевого пояса. Обе ножки захватывают и поднимают вверх родившееся туловище. Другой рукой, введенной в полость матки, освобождают ручки плода и снизу вверх выталкивают головку. Выведение головки потягиванием за туловище недопустимо, поскольку при этом растягивается шейный отдел позвоночника плода и травмируется спинной мозг. Такая техника извлечения плода, предложенная В.И. Ельцовым-Стрелковым, является более щадящей и предотвращает его родовую травму.

При косых и поперечных положениях плода после выведения в рану головки или чаще тазового конца дальнейшая техника ничем не отличается от того или иного варианта, описанного выше.

Весьма распространен метод зашивания раны матки двухэтажным швом по Ельцову-Стрелкову с применением рассасывающегося шовного материала.

Первый этаж швов состоит из отдельных слизисто-мышечных швов, которые накладывают кетгутом на разрез матки. При этом слизистую оболочку захватывают на всю толщину, а мышечный слой – минимально (подхватываются лишь непосредственно граничащие со слизистой мышечные волокна). Важным моментом наложения этого ряда швов является то, что вкол иглы производят со стороны слизистой оболочки, поэтому узлы после завязывания и срезания лигатур оказываются со стороны полости матки. Зашивание необходимо начинать с углов и заканчивать в средней части раны; расстояние между швами должно быть не более 1 см. После зашивания разреза с одной стороны следует начинать зашивание с противоположного угла разреза. По окончании зашивания (в центре разреза) последний узел кетгута погружают в полость матки пинцетом.

Второй этаж швов – на разрез матки накладывают мышечно-мышечные швы, с помощью которых сопоставляется вся толщина мышечного слоя матки. Узловые швы накладывают таким образом, чтобы они располагались между швами предыдущего ряда также на расстоянии 1 см. Узлы лигатур располагают на поверхности матки.

При таком зашивании стенки матки, когда узлы первого этажа швов располагаются со стороны полости органа, а узлы второго этажа – на поверхности матки, создаются условия для плотного соприкосновения краев разреза и адаптации одноименных слоев, что является необходимым для заживления раны первичным натяжением.

Перитонизацию шва на матке производят брюшиной пузырно-маточной складки, которую подшивают на 1,5-2 см выше разреза на матке непрерывным швом к висцеральной брюшине, покрывающей матку.



По окончании перитонизации выполняют ревизию брюшной полости. Необходимо обратить внимание на состояние яичников, маточных труб, задней поверхности матки, червеобразного отростка и других органов брюшной полости, доступных для осмотра. Брюшную стенку зашивают послойно наглухо.

КС по Штарку. За последние 10 лет в технике КС было предложено ряд нововведений. Предпосылкой этому стали несколько работ [17-21], четко доказывающих, что незашитая висцеральная и париетальная брюшина при выполнении гинекологических операций не влечет за собой никаких дополнительных послеоперационных осложнений и даже существенно снижает вероятность спайкообразования в брюшной полости. Другой предпосылкой явилось широкое применение в хирургической практике синтетического рассасывающегося шовного материала, в связи с чем при зашивании разреза на матке более часто используется однорядный непрерывный шов.

Все вышеизложенное, а также традиционные стремления к уменьшению продолжительности операции стали основой для разработки в 1994 г. модификации КС – операции по Штарку. Сочетание нескольких известных приемов и исключение ряда необязательных этапов позволяют говорить об этой операции как о новой модификации, имеющей целый ряд преимуществ по сравнению с обычными методиками. К ним относятся быстрое извлечение плода; значительное сокращение продолжительности операции; уменьшение кровопотери; снижение потребности в послеоперационном применении обезболивающих средств; снижение частоты развития пареза кишечника и других послеоперационных осложнений; более ранняя выписка; существенная выгода за счет экономии шовного материала.

Существуют исследования, доказывающие преимущества операции по Штарку перед другими видами КС. Продолжительность традиционного хирургического вмешательства, согласно исследованиям, составляет в среднем $43,4 \pm 2,6$ мин, а в модификации Штарка – $22,1 \pm 1,3$ мин ($p < 0,05$) [4]. Таким образом, время операции сократилось почти вдвое. Благодаря указанным преимуществам, а также простоте самого метода Штарка, эта операция быстро завоевывает популярность.

При проведении данной операции также вдвое снизилось время от разреза кожи до извлечения плода и составило $2,4 \pm 0,6$ мин против $5,8 \pm 16$ мин при классическом способе КС; уменьшилось количество операционной кровопотери – $638,4 \pm 11,5$ мл и $846,2 \pm 22,7$ мл соответственно. У пациенток, оперированных традиционным методом, часто применялась гемотрансфузия (17% случаев), а оперированным по методу Штарка проведение гемотрансфузий не потребовалось.

При оперативном родоразрешении по Штарку в 99,3% случаев новорожденные были извлечены с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов, без признаков наркозной депрессии. В этой группе детей отмечена быстрая устойчивая адаптация в первые минуты, что позволило в течение первых двух часов жизни приложить их к груди. У женщин, оперированных традиционным путем, только 59% новорожденных извлечены с оценкой 8-9 баллов, 23% – 7-8,

14% – 6-7 и четверо детей – 2-4 балла. У пяти детей наблюдалось угнетение дыхания, потребовавшее кратковременного проведения искусственной вентиляции легких.

Профилактика септических послеоперационных осложнений в обеих группах проводилась во время операции после пережатия пуповины, путем однократного внутривенного введения цефалоспоринов 2-го поколения в дозе 1,0 г и 100 мл 0,5-процентного раствора метронидазола. В дальнейшем 30% женщин, оперированных традиционным методом, антибактериальные препараты вводили в первые сутки, а 6% пациенток – в течение 3 сут и более. В группе оперированных по Штарку дальнейшее применение антибиотиков не потребовалось.

Инфузионную терапию во время операции проводили в обеих группах – у пациенток, оперированных по Штарку, ее применяли только в первые сутки послеоперационного периода, а в первой группе у 48% женщин – в течение 2-3 суток.

В конце первых и начале вторых суток профилактическая стимуляция кишечника проводилась дистигмина бромидом и очистительной клизмой у пациенток обеих групп. Женщинам, оперированным традиционным путем, разрешалось вставать через 12 ч, а оперированным по Штарку – через 6-8 ч, что способствовало снижению риска тромбоза и процента осложнений. Уменьшение кровопотери в ходе КС, отсутствие септических осложнений позволило выписать 80% оперированных по Штарку родильниц на 7-е сутки, а остальных – на 8-9-е сутки, в то время как в группе пациенток, оперированных традиционными методами, только 36% были выписаны на 7-е сутки, остальные – на 9-10-е сутки.

Следует отметить, что методика операции по Штарку в два раза уменьшает расход шовного и перевязочного материала, кислорода, закиси азота, а также медикаментозных препаратов и инфузионных сред как во время операции, так и в послеоперационном периоде.

Таким образом, внедрение способа абдоминального родоразрешения по методу Штарка позволяет значительно сократить время операции, уменьшить кровопотерю, быстрее извлечь плод, снизить потребность в послеоперационном применении медикаментозных средств, снизить частоту послеоперационных осложнений. Ранняя выписка и экономическая выгода стоимости операции позволяет утверждать, что КС по методу Штарка может более широко использоваться благодаря указанным преимуществам, а также из-за простоты исполнения.

Влагалищное КС – это операция, при которой матку вскрывают через влагалище, причем канал шейки расширяют за счет рассечения нижнего сегмента [21]. Принимая во внимание сложность технического выполнения операции, частые осложнения во время ее проведения (ранение мочевого пузыря, гипотоническое кровотечение, разрыв шейки матки при извлечении плода), в настоящее время влагалищное КС не применяют.

Экстраперитонеальное КС – это абдоминальное КС без вскрытия брюшины [15, 21]. В акушерской практике иногда возникают ситуации, когда в организме имеются потенциальные источники инфекции или появляются ее начальные признаки при жизнеспособном плоде, но при



этом отсутствуют условия для быстрого родоразрешения через естественные родовые пути. Единственным методом, позволяющим получить живого ребенка и предотвратить развитие перитонита у матери, является проведение КС без вскрытия брюшины (экстраперитонеально). Для этого необходимо наличие живого и жизнеспособного плода; согласия женщины на операцию; опыта проведения экстраперитонеального КС у хирурга; оборудованной операционной и обученного медицинского персонала; анестезиологической службы. Операцию следует проводить при опорожненном мочевом пузыре.

Противопоказаниями к экстраперитонеальному КС являются:

- разрыв матки или подозрение на него;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- предлежание плаценты (особенно если часть ее расположена на передней стенке матки);
- несостоятельность рубца на матке или подозрение на нее;
- выраженное варикозное расширение вен нижнего сегмента, фибромиома матки;
- киста или опухоль яичников, аномалия развития матки;
- наличие «острого живота»;
- необходимость проведения стерилизации.

До сих пор среди акушеров нет единого мнения о том, какая хирургическая техника в современных условиях является наиболее предпочтительной для обеспечения надежного сопоставления краев раны при зашивании матки. Многие акушеры-гинекологи используют двухрядный шов. В то же время имеется достаточное количество сообщений о более целесообразном зашивании матки отдельными однорядными швами [8] или однорядным непрерывным швом. Таким образом, до настоящего времени нет единой точки зрения по поводу зашивания раны на матке при КС. Мнения клиницистов расходятся и в вопросе о том, нужно ли прокалывать слизистую оболочку при наложении швов: одни считают, что прокалывать ее необходимо [6, 10, 13, 18], другие придерживаются противоположного мнения [12, 15]. Также нет единого мнения о том, какие швы следует накладывать на матку – непрерывный [7, 11, 16, 18] или отдельные швы [5, 9]. В последние годы прослеживается тенденция наложения однорядного непрерывного шва на матку с прокалыванием слизистой оболочки и применением рассасывающихся синтетических нитей (дексон, викрил и др.) [16, 18].

Недостатком двухрядного шва является скопление большого количества шовного материала в ране, а также стягивание и деформация тканей, что нарушает кровообращение и затрудняет репарацию [10, 16, 18]. Непрерывный двухрядный шов целесообразно применять при выраженном варикозном расширении вен в области нижнего сегмента матки и при повышенной кровоточивости.

Детали оперативной техники варьируют среди хирургов, а особенности оперативного вмешательства недостаточно изучены в контролируемых испытаниях. При поперечном кожном разрезе, в отличие от вертикального,

среднее время операции удлинняется, возрастает частота переливаний крови и кровезаменителей. Однако при поперечном разрезе лихорадка встречается реже, и большинство женщин считает такой разрез более приемлемым с точки зрения косметики.

Разрез матки необходимо производить скальпелем поперечно в нижнем сегменте, за исключением чрезвычайно редких ситуаций. Следует ли после этого ножницами или пальцами расширять разрез, и влияет ли шовный материал или применяемая техника сопоставления краев раны на послеоперационные исходы, должным образом еще не исследовано. Не продемонстрированы также преимущества использования гемостатических скобок при разрезе матки.

Таким образом, на сегодняшний день существует много разновидностей КС, но до сих пор нет единого мнения о том, какая методика и в каких случаях является наиболее оптимальной. Следовательно, есть все основания утверждать, что вопрос о методиках проведения КС еще далеко не исчерпан, что обуславливает необходимость дальнейшего и более глубокого изучения данной проблемы.

Литература

1. Абрамченко В.В., Ланцев Е.А. Кесарево сечение. – М., 1987.
2. Айламазян Э.К. Кесарево сечение // Учебник «Акушерство». – 2000.
3. Баев О.Р., Рыбин М.В. Современные тенденции развития техники операции кесарева сечения // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 2. – С. 3-7.
4. Гуртовой Б.Л. Принципы антибактериальной профилактики и терапии инфекционных осложнений кесарева сечения // I Съезд Рос. асс. акушеров-гин. – М. 1995. – С. 32-33.
5. Ельцов-Стрелков В.И. О технике кесарева сечения // Акуш. и гин. – 1980. – № 11. – С. 29-31.
6. Комиссарова Л.М. Кесарево сечение и его роль в снижении материнской и перинатальной патологии: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998.
7. Краснопольский В.И. Кесарево сечение. – М., 1997. – 285 с.
8. Кулаков В.И., Каримов З.Д. // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 1. – С. 25-28.
9. Кулаков В.И. и др. Руководство по безопасному материнству. – М., 1998. – С. 140-165.
10. Кулаков В.Н., Чернуха Е.А., Комиссарова Л.М. Кесарево сечение. – М., 2004.
11. Логутова Л.С. Оптимизация кесарева сечения (медицинские и социальные аспекты): Дис... д-ра мед. наук. – М., 1996.
12. Савельева Г.М., Блошанский Ю.И., Сичинаева Л.Г. и др. // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 3. – С. 9-13.
13. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н. Акушерство // Учебник. Под ред. Савельевой Г.М. – М.: Медицина, 2000.
14. Слепых А.С. Абдоминальное родоразрешение. – Л.: Медицина, 1986. – 190 с.
15. Стрижаков А.Н., Лебедев В.А. Кесарево сечение в современном акушерстве. – М., 1998. – 304 с.
16. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. и др. Модификация кесарева сечения // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 1. – С. 33-37.
17. Чернуха Е.А. Родовой блок. – М., 2003. – С. 480-516.
18. Hull D.B., Varner M.W. A randomized study of closure of the peritoneum at cesarean delivery // Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 77. – P. 818-820.
19. Irión O., Luzuy F., Beguin F. Nonclosure of the visceral abdominal peritoneum at cesarean delivery I Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 170, 1, part 2. – 233, 341 p.
20. Pietrantoni M., Parsons M.T., O'Brien W.F. Peritoneal closure or nonclosure at cesarean // Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 77. – P. 293-296.
21. Williams Obstetrics. 17-th edition / J.A. Pritchard, P.C. Mac-Donald, N.F. Grant. – Appleton-Century-Crofts, 1985.



Генетические и приобретенные формы тромбофилии и метаболический синдром

З.М. Дубоссарская, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой

Ю.М. Дука, к.м.н., ассистент кафедры

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО

Днепропетровской государственной медицинской академии

Генетически обусловленные факторы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и тесно связанные с ними дефекты гемостаза открыты учеными более 30 лет назад, но их изучение получило особенное развитие в последние годы прошлого столетия. В настоящее время уже нет сомнений в наличии генетической предрасположенности к этим заболеваниям [2-4].

Термин «тромбофилия» впервые был введен О. Egeberg в 1965 г. для описания тенденции к венозным тромбозам в одной из норвежских семей с дефицитом антитромбина III (АТ III). Позже этот термин широко внедрился в клиническую практику и стал объединять множество расстройств, сопровождающихся повышенной предрасположенностью к тромбозам, включая как наследственные, так и приобретенные их формы [3].

Со времени открытия роли дефицита АТ III в развитии тромбофилии взгляды на патогенез тромбозов и тромбоэмболических осложнений претерпели значительные изменения. Это связано с выявлением новых форм генетически обусловленных и приобретенных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозам. Вне всякого сомнения, что последние открытия можно назвать поистине революционными, поскольку выяснилась роль тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и в патогенезе ряда заболеваний и патологических состояний, к которым относятся и акушерские осложнения: привычный выкидыш, гестоз, HELLP-синдром (H-гемолиз, EЛ-повышение уровня печеночных ферментов, LP-снижение тромбоцитов) и др. [1-3].

Эпидемиологические данные, полученные в ходе нескольких проспективных исследований, позволили сделать предположение о существовании связи между концентрацией фибриногена, другими гемостатическими и фибринолитическими параметрами и возникновением ССЗ. Именно фибриноген и изменения в системе фибринолиза при метаболическом синдроме (МС) являются независимыми и одними из решающих факторов риска возникновения ССЗ [3, 5-7].

Избыточное накопление висцеральной жировой ткани в настоящее время считается основным фактором в повышении заболеваемости и смертности от ССЗ. Увеличение риска при ожирении связывают с гемодинамическими и метаболическими нарушениями.

Так, нарушение метаболизма липопротеинов, гомеостаза инсулина и глюкозы, артериальная гипертензия (АГ) давно признаны основными факторами риска ССЗ. Изменения в системе гемостаза и фибринолиза дополнительно предрасполагают к развитию ССЗ и являются одними из составляющих МС [2, 3, 8].

Получены многочисленные данные, указывающие на существование причинно-следственной связи между повышением концентрации фибриногена и атеросклеротическими процессами. Известно, что повышение уровня фибриногена может привести к нарушению реологических свойств крови, повышать ее вязкость, т.е. создавать гиперкоагуляционный фон МС. J.D. Brunzell (1999) к компонентам МС отнес предрасположенность к тромбозам и повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1) [2, 3, 10].

По предложению Gigolini (1994), гиперфибриногенемия считается составляющей МС наравне с гипертриглицеридемией и гиперинсулинемией (ГИ).

Определенное значение в увеличении концентрации фибриногена в крови при МС имеет повышение количества интерлейкина (ИЛ)-6, выделяемого активированными моноцитами и гладкомышечными клетками. Фактором, способствующим тромбообразованию, является усиление реакции высвобождения тромбосана А₂ и тромбоцитарного фактора роста из активированных тромбоцитов, которые влияют как на состояние сосудистой стенки, так и на гемокоагуляцию [2, 3, 5-7].

В 1985 г. получены первые данные о снижении фибринолитической активности у пациентов с МС. Было установлено, что это явление связано с повышением концентрации РАI-1 в плазме крови. Впоследствии именно повышение уровня РАI-1 признано независимым и весьма значимым фактором риска декомпенсации нарушенной сердечно-сосудистой системы (ССС), осложнений атеросклероза у лиц с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ожирением [5, 8, 10].

Активность РАI-1 в плазме крови достоверно коррелирует со степенью ожирения по данным индекса массы тела и соотношению окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), а также с концентрацией циркулирующего С-пептида и инсулина. Следует отметить, что наиболее выраженная связь отмечена между РАI-1 и уровнем инсулина. Триглицеридемия также является важным фактором, определяющим активность РАI-1.



У лиц с МС всегда имеет место инсулинорезистентность (ИР), которая связана с несколькими факторами риска ССЗ, такими как систолическая АГ, гипертриглицеридемия, увеличение соотношения ОТ/ОБ, нарушение толерантности к глюкозе, ГИ и низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Выявлено, что уровень PAI-1 в плазме крови прямо коррелирует со степенью ИР и, как было доказано в исследованиях, прогнозирует развитие СД. Аналогичная зависимость была обнаружена между активностью PAI-1, уровнем инсулина и триглицеридов в крови у пациентов с ожирением, ишемической болезнью сердца и СД 2-го типа [6, 9]. Патологические основы повышения концентрации и активности PAI-1 у лиц с МС многогранны. На данный момент известны четыре ингибитора плазминогена: PAI-1, PAI-2, PAI-3 и протеаза-нексин. Кроме того, регуляция фибринолиза может происходить посредством воздействия внешних факторов – тромбин-активированного ингибитора фибринолиза (ТАФИ), который вырабатывается в основном в печени и активируется тромбином с формированием активной формы TAFI_a (карбоксипептидазы U). TAFI_a стабилизирует фибрин и ингибирует его лизис, предотвращая связывание плазминогена с фибрином.

PAI-1 является основным ингибитором активатора плазминогена (60% общей ингибиторной активности в отношении активаторов плазминогена в плазме) и тем самым играет важнейшую роль в регуляции фибринолиза. Повышение активности PAI-1 связано с риском тромбозов. Кроме того, PAI-1 и PAI-2 отводится доминирующая роль в регуляции клинически значимого фибринолиза. Степень участия PAI-3 и протеазы-нексина в патологическом фибринолизе требует дальнейшего изучения.

Ген PAI-1 локализован на 7-й хромосоме. Он циркулирует в плазме крови, а также присутствует в α -гранулах тромбоцитов. PAI-1 синтезируется эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками, адипоцитами висцеральной жировой ткани.

Эндотелиальные клетки и тромбоциты регулируют выделение PAI-1 в процессе фибринолиза. Комплекс PAI-1 и протеина С взаимодействует с фибрином и блокирует выделение PAI-1 из эндотелия.

Индукторами синтеза PAI-1 являются: липосахариды (ЛПС), ИЛ-1, фактор некроза опухоли (TNF- α), фактор роста тромбоцитов- β (TGB- β), основной фактор роста фибробластов и ангиотензин II. Тромбоциты способствуют выделению и синтезу PAI-1 в эндотелии, секретирю фактор роста тромбоцитов- β .

В отличие от эндотелия, синтез PAI-1 гепатоцитами не зависит от TNF- α , а происходит под влиянием инсулина. Установлено, что ГИ в сочетании с гипергликемией и гипертриглицеридемией приводит к более выраженному повышению концентрации PAI-1 в крови. Очевидно, что сочетание этих факторов наблюдается при МС, а значительное отложение жировой ткани способствует высокой степени ингибции фибринолитической активности.

PAI-2 – ингибитор активатора плазминогена плацентарного типа – присутствует в эпителии трофобласта и принимает участие в реакции воспаления. Известно, что PAI-2 синтезируется лейкоцитами, моноцитами, макрофагами и некоторыми опухолевыми клетками. Степень ингибции PAI-2 активаторов плазминогена в 10 раз слабее,

чем PAI-1. Уровень PAI-2 в плазме повышается во время беременности, когда он играет важную роль в регуляции фибринолиза в плаценте. Его участие в регуляции нормального физиологического фибринолиза у мужчин и небеременных женщин выражено в меньшей степени.

В клинической практике повышение концентрации PAI-1 наблюдается примерно у 20% пациентов с тромбофилией. Особое место среди тромбофилических состояний занимают послеоперационные тромбозы глубоких вен, при которых часто отмечается повышение уровня PAI-1 как белка острой фазы. В условиях предшествующей генетически обусловленной или приобретенной тромбофилии (антифосфолипидный синдром [АФС] и др.) это приводит к так называемому «фибринолитическому срыву» [1-3].

В настоящее время считается, что повышение уровня PAI-1 является маркером высокого риска возникновения инфаркта миокарда (ИМ) и ассоциируется с СД. Sneider и Sobel (1990) обнаружили, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1-го типа влияют на синтез PAI-1 и обладают синергичным эффектом на экспрессию PAI-1. Эти результаты соответствуют гипотезе, согласно которой ГИ может нарушать фибринолитическую активность и тем самым способствует развитию атеросклероза.

Механизмы, влияющие на секрецию PAI-1, остаются недостаточно изученными. Однако следует помнить, что причинами приобретенного повышенного уровня PAI-1 могут быть инсулин, ЛПС, ИЛ-1, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), глюкокортикоиды, свободные жирные кислоты, ангиотензин II, глюкоза, воспалительные цитокины (TNF- α , TGB- β). Риск тромбозов во много раз увеличивается при одновременном повышении уровня PAI-1 и дефиците протеина S [2, 3, 10].

Особенно большое значение уделяется аллельным вариантам PAI-1 и ферменту 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазе (МТГФР). Доказано, что делеция гуанинового остатка в 675-м положении промоторной зоны (4G-аллель) гена PAI-1 приводит к усилению его синтеза и соответственно к снижению концентрации плазминогена в крови. В ряде исследований выявлена положительная корреляция между носительством аллеля 4G и риском инфаркта миокарда (ИМ) в разных возрастных группах (M. Hamman, 2004). В то же время отмечено, что концентрация в крови ростовых факторов, гормонов (в первую очередь проинсулина), наличие сопутствующей патологии и курение могут влиять на результаты исследований.

В работе M. Jastrzebska и соавт. (2003) доказано наличие прямой связи 4G-аллеля с ИМ у женщин.

Фермент МТГФР обеспечивает превращение потребляемого с пищей фолата в его биологически активную форму, 5-метилтетрагидрофолат, являющийся важнейшим донором метильной группы в организме. Нуклеотидная замена С на Т в 677-м положении гена, сопровождающаяся заменой аланина на валин в 222-м положении белка, приводит к синтезу термолabile фермента со сниженной активностью. В многочисленных исследованиях было показано, что присутствие в геноме Т-аллеля, особенно в гомозиготной форме, коррелирует с риском развития тромботических осложнений, ССЗ, АГ вне и во время беременности.



Недавно была обнаружена крайне интересная закономерность – от генотипа PAI-1 зависит его регуляция липопротеином и триглицерид-содержащими липопротеинами низкой плотности (ЛПНП).

Метаанализ исследований свидетельствует, что при венозных тромбозах риск коронарных нарушений возрастает в среднем в 1,3 раза.

Несмотря на противоречивые данные исследований, весьма очевидно, что при наличии дополнительных факторов (другие генетические дефекты или циркуляция антифосфолипидных антител [АФА], СД, ожирение и пр.) риск как артериальных, так и венозных тромбозов увеличивается.

На уровень PAI-1 в плазме крови, помимо генетических, также влияет ряд приобретенных факторов. В ответ на стимуляцию ЛПС или цитокинами эндотелиальные клетки начинают усиленно продуцировать PAI-1. Более того, инсулин является мощным индуктором секреции PAI-1 культурой клеток печени. Аполипопротеин В-содержащие липопротеиновые частицы, такие как «нагруженные» триглицеридами ЛПОНП и окисленные ЛПНП, также стимулируют продукцию PAI-1 культурой человеческих эндотелиальных клеток. Регуляция секреции PAI-1 под действием ЛПОНП эндотелиальными клетками и гепатоцитами осуществляется с участием специфических ЛПНП-рецепторов.

Уровень PAI-1 в плазме коррелирует с рядом метаболических и клинических параметров, таких как сывороточная концентрация триглицеридов, плазменный уровень инсулина, индекс массы тела. Уровень PAI-1 часто повышается при воспалении. Кроме того, отмечается обратная зависимость между уровнем тестостерона и концентрацией инсулина, ЛПВП, холестерина и PAI-1 у мужчин.

В последнее время обнаружена ассоциация МС, который классически сопровождается ИР, висцеральным ожирением, АГ, дислипидемией, с повышенным уровнем PAI-1. Особое внимание в настоящее время уделяется изучению тромбофилических осложнений при МС.

Другой нозологией, также ассоциирующейся с повышением концентрации PAI-1 в плазме, является СД 2-го типа. Нарушения функции тромбоцитов, факторов свертывания, фибринолитической активности и, как следствие, эндотелиальные повреждения, атеросклероз и тромбоз лежат в основе патогенетических механизмов развития сосудистых расстройств при СД.

Основным объединяющим фактором для МС и СД 2-го типа, помимо нарушений липидного обмена, является наличие ИР и соответственно ГИ.

Источником PAI-1 в условиях ИР могут быть стромальные клетки висцеральной жировой ткани. Обнаружена прямая корреляционная связь между плазменным уровнем PAI-1 и стеатозом печени, что свидетельствует о вовлечении этого органа в процесс избыточного синтеза PAI-1 при ИР. В условиях ИР возможными индукторами PAI-1 являются инсулин, глюкокортикоиды, ЛПОНП, свободные жирные кислоты, глюкоза и ангиотензин II, а также воспалительные цитокины TNF- α и TGF- β . ИЛ-6, продуцируемый жировой тканью, прямо стимулирует синтез фибриногена в печени. Кроме того, при ожирении повышаются уровни факторов VIII и/или VII.

Высокая концентрация PAI-1 в крови при МС признака независимым фактором декомпенсации изменений в ССС. Установлено, что повышение уровня PAI-1 в крови

не зависит от типа ожирения, однако в некоторых исследованиях утверждается, что висцеральное ожирение, в частности накопление жировой ткани в сальнике, сопровождается более высоким уровнем PAI-1 в крови. К тому же в исследовании, проведенном Eriksson (1998), было выявлено, что степень секреции PAI-1 адипоцитами прямо зависит от липидного содержания и размеров адипоцита [10].

Помимо высвобождения PAI-1 адипоцитами, при МС наблюдается усиление высвобождения PAI-1 из эндотелиальных клеток – другого основного источника ингибитора, которое напрямую зависит от концентрации атерогенных ЛПНП. Эндотелиоз этих структур эндотелиальными клетками приводит к активации внутриклеточных механизмов, что усиливает экспрессию этого гена и высвобождает избыточное количество PAI-1.

Наличие одновременно всех этих факторов повышает риск сосудистых осложнений у лиц с ожирением и с ИР. В настоящее время стало известно, что подавление фибринолиза в условиях ИР также обусловлено повышением другого ингибитора фибринолиза – TAFI.

В условиях физиологической нормы уровень PAI-1 зависит от циркадных ритмов, и его концентрация повышается в поздние утренние часы. В основном именно с этим связана большая частота ИМ, инсультов и внезапной смерти в это время суток. У пациенток с СД физиологические циркадные ритмы нарушены. Кроме того, у них отмечается высокая резистентность к проводимой тромболитической терапии при ИМ или периферической артериальной окклюзии. Основными причинами резистентности считаются высокий уровень PAI-1 и повышенная агрегационная активность тромбоцитов.

Подобная ситуация создает определенные трудности при ведении пациенток с ИР и высоким уровнем PAI-1 не только в кардиологической или хирургической, но и в акушерско-гинекологической практике, поскольку уровень PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, а также является независимым фактором тромбофилии. Это повышает риск возникновения ранних и поздних выкидышей, развития тяжелых ранних и поздних гестозов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, не говоря уже о риске тромбоэмболических осложнений, который присутствует в течение всего гестационного процесса.

У женщин в постменопаузальном периоде имеется четко выраженная связь между риском развития тромбоэмболических осложнений и повышением уровня PAI-1 в крови, обусловленным присутствием в их генотипе 4G-аллеля гена PAI-1 и генетическим полиморфизмом гена МТГФР. Полученные данные подтверждают, что помимо дефицита эстрогенов в развитии тромбоэмболии легочной артерии у женщин в постменопаузе играют роль и генетические факторы.

В гинекологической практике высокий уровень PAI-1 имеет немаловажное значение при назначении гормональных препаратов (заместительной гормональной терапии [ЗГТ] и комбинированных оральных контрацептивов).

ЗГТ с использованием физиологических доз эстрогенов, с одной стороны, ассоциируется с повышением уровня активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) и снижением PAI-1, что свидетельствует об активации фибринолитической системы. С другой стороны, доказано, что эстрогены в фармакологических дозах и селективные



модулятори естрогенових рецепторів, що застосовуються у онкологічних хворих, асоціюються з підвищеним ризиком тромбоемболічних проявів, особливо в комбінації з хіміотерапією. Роль фібринолітичної системи при цьому менш чітко виражена.

Не слід забувати, що в клінічних умовах, поряд з порушеним фібринолізмом, можливо присутнє значне число інших факторів, коли гіпофібриноліз викликає ролі додаткового «тромбогенного» фактора.

Слід зауважити, якщо у жінки з самого початку існує якийсь-небудь тромбофілічний дефект (генетичний, наприклад поліморфізм PAI-1 4G/4G або FV Leiden, або комбінація декількох генетичних дефектів), то ризик тромбоемболізму дуже високий. Іншою важливою причиною може бути АФС, оскільки антитіла до рецептора для t-PA (аннексину II) можуть додатково угнітати фібриноліз поряд з іншими протромботичними ефектами, властивими АФА [1, 4].

Таким чином, ризик тромбоемболізму значно зростає при поєднанні підвищених концентрацій PAI-1 (в т.ч. обумовлених 4G/4G-поліморфізмом) з іншими генетичними та придбаними факторами ризику тромбозу.

Дальніші дослідження в даному напрямку дозволять підвищити тривалість та якість життя в певному віковому аспекті.

Література

1. Макацарія А.Д. Антифосфоліпідний синдром. – М.: РУССО, 2000. – 373 с.
2. Макацарія А.Д., Біцадзе В.О. Тромбофілічні стани в акушерській практиці. – М.: РУССО, 2001. – 704 с.
3. Макацарія А.Д., Пшеничницька Е.Б., Пшеничницька Т.Б., Біцадзе В.О. Метаболічний синдром і тромбофілії в акушерстві та гінекології. – М.: МІА, 2006. – 477 с.
4. Озоля Л.А., Патрушев Л.І., Шполянська Н.Ю. та ін. Розповсюдженість мутацій в генах фактора V (G1691A, LEIDEN), протромбіна (G20210A) і метилентетрагідролат-редуктази серед вагітних московської популяції (G677T) і їх зв'язок з патогенезом // Тромбоз, гемостаз і реологія. – 2001. – № 1. – С. 7-9.
5. Перова Н.В., Метельська В.А., Оганов Р.Г. Патогенетичні основи метаболічного синдрому як стану високого ризику атеросклеротичних захворювань // Міжнародн. мед. журн. – 2001. – Т. 7. – № 3. – С. 6-10.
6. Сеїдова Г.Б. Метаболічний синдром у жінок в різні вікові періоди // Н.А. Беляков. Метаболічний синдром у жінок / Н.А. Беляков, Г.Б. Сеїдова, С.Ю. Чубриєва, Н.В. Глухов. – СПб.: Видавничий дім СПбМАПО, 2005. – 439 с.
7. Сеїдова Г.Б., Беляков Н.А., Дорофєєв В.І. Судинні та метаболічні порушення в розвитку ішемічної хвороби серця у жінок в клімактерическому періоді // Регіонарне кровообігання і мікроциркуляція. – 2004. – № 1. – С. 37-43.
8. Alessi M., Lijnen H. et al. Adipose tissue and atherothrombosis // Pathophysiol., Haemost., Thromb. – 2003/2004. – № 33. – P. 290-291.
9. Brunzell J.D., Hokanson J.E. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance // Diabetes Care. – 1999. – № 22. – P. 10-13.
10. Eriksson P., Reynisdottir S., Lonngvist F. et al. Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese individuals // Diabetologia. – 1998. – № 41. – P. 65-71.

МЕДИЧНІ ДОВІДНИКИ [®]
Бібліотека
Заявка на одержання довідників

НОВІ!

1. Прошу надіслати мені вибрані довідники серії «Бібліотека «Здоров'я України»
Я обираю (вказіть в кількість необхідних Вам довідників)

Довідник лікаря • Гінеколог. Амбулаторно-поліклінічна допомога в гінекології Вартість 35 грн
 Довідник лікаря • Пульмонолог. Рациональна діагностика і фармакотерапія захворювань легких Вартість 35 грн
 Довідник лікаря • Сімейний лікар. Протоколи діагностики та лікування хвороб у дітей Вартість 35 грн
 Довідник лікаря • Ендокринолог. Стандарти діагностики та лікування Вартість 35 грн
 Довідник лікаря • Дерматолог-Венеролог. Рациональна діагностика та лікування Вартість 35 грн
 Довідник лікаря • Гастроентеролог. Рациональна діагностика і фармакотерапія захворювань органів травлення Вартість 35 грн

2. Я згоден/згодна одержати іншу (меншу) кількість довідників, наявну в редакції на момент отримання заявки.
потрібне відмітити ТАК НІ

3. Інформація про замовника

Прізвище

Ім'я

По батькові

Лікарська спеціальність

Дата народження Адреса доставки:

Область

Район

Індекс Місто

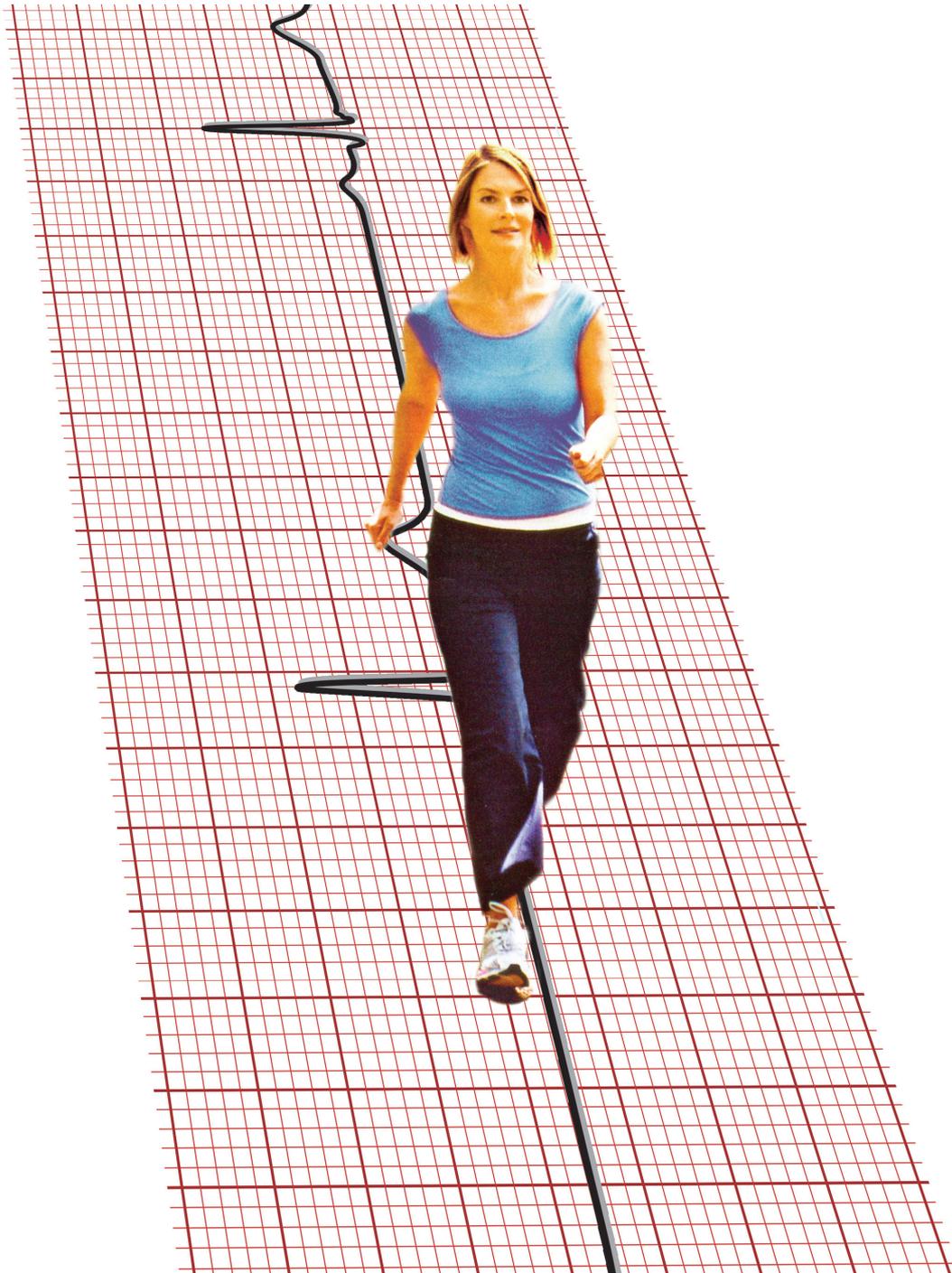
Вул. (просп., пров., бульв.)

Будинок Кв. Тел.

Довідники розповсюджуються за базою даних Видавничого дому «Здоров'я України».
Якщо Ви бажаєте гарантовано їх отримати, заповніть заявку друкованими літерами та відправте її на адресу редакції: 03049, Київ, вул. Богданівська, 10, оф. 12/2 ТОВ «Доктор-Медіа».
Довідники можна також придбати безпосередньо у редакції.
Довідки за тел.: (044) 455-92-00.



Оновлені рекомендації щодо попередження серцево-судинних захворювань у жінок*



За даними Європейського конгресу кардіологів (Стокгольм, 2007), серцево-судинні захворювання (ССЗ) є головною причиною смерті жінок у Європі. Звертає на себе увагу той факт, що смертність жіночого населення від ССЗ є вищою

порівняно із чоловіками (55 і 43% відповідно) та вищою за очікувану смертність від усіх пухлинних захворювань. При цьому летальність від мозкового інсульту у жінок у 6 разів вища, ніж від наслідків інфаркту міокарда (ІМ).

* American Heart Association, 2007



Україна за смертністю від ішемічної хвороби серця (ІХС) серед чоловіків посідає перше, серед жінок – друге місце у Європі. Водночас смертність від ІХС жінок віком від 25 до 64 років приблизно у 8 разів переважає аналогічні середні показники країн Європи та Азії. Саме цим визначається актуальність ефективного проведення первинної та вторинної профілактики ССЗ насамперед серед жіночого населення. Крім того, дотепер існує певний брак знань щодо розвитку та перебігу ССЗ у жінок, існування принципових гендерних патогенетичних відмінностей [1]. Паралельно зі збільшенням середньої тривалості життя та розвитком економіки продовжує зростати розповсюдженість та тяжкість ССЗ серед жінок. Кількість людських жертв та економічні втрати від ССЗ важко переоцінити. Проведення профілактичних та лікувальних заходів у кожному окремому випадку в доповнення до популяційно обґрунтованих та макроекономічних утручань допоможе зменшити втрати від ССЗ у всьому світі. Навіть помірний контроль за ССЗ може значно вплинути на зменшення таких втрат. За попередніми розрахунками, зниження показника смертності від хронічних неінфекційних захворювань на 2% за десять років дасть змогу попередити 36 млн смертельних випадків.

Оскільки проблема серцево-судинного здоров'я жінок у нас в країні залишається досі не вирішеною, питання моніторингу ССЗ є досить актуальним. Так, за результатами популяційних досліджень Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», розповсюдженість факторів ризику в осіб працездатного віку (20-50 років) доволі значна, їх динаміка за останні 20 років також невтішна, оскільки прогресує [2]. Безумовно, більшість ССЗ у жінок можна попередити. З цією метою Американською асоціацією серця (American Heart Association, АНА) 1999 р. було видано Керівництво з профілактичної кардіології у жінок, яке базувалось на 1997 оглядах літератури та містило науково обґрунтовані методичні рекомендації щодо впливу на конкретні фактори ризику та розповсюдженість ССЗ у жінок. Виявлення ССЗ на ранніх стадіях розвитку за минулі десятиріччя покращилось, що привело до нівелювання різниці між первинною та вторинною профілактикою. Концепція проведення профілактичних заходів щодо ССЗ за принципом категоричного «так» чи «ні» була замінена на більш прогресивну оцінку стану організму та факторів ризику в динаміці з орієнтацією на тривалий прогноз [3]. Систематичний літературний пошук був пов'язаний із розробкою доказово обґрунтованих рекомендацій щодо попередження ССЗ у жінок. Потреба у проведенні клінічних досліджень з високим рівнем доказовості зростає завдяки публікуванню суперечливих наукових висновків застосування гормональної терапії. Деякі формалізовані призначення профілактичних утручань потребували підтвердження їхньої ефективності (особливо для жінок) відповідними клінічними випробуваннями, оскільки було незрозуміло, чи можна результати досліджень, проведених у чоловіків, інтерпретувати для жінок. У 2003 р. аналіз літературних оглядів клінічних випробувань щодо профілактики ССЗ було завершено. Отримані наукові дані підлягали детальному аналізу у контексті існуючої інформації та знань, у яких була потреба. За деяким

винятком (призначення ацетилсаліцилової кислоти з метою первинної та вторинної профілактики ССЗ), рекомендації для попередження ССЗ у жінок несуттєво відрізняються від таких у чоловіків. Усі працівники установ охорони здоров'я повинні бути поінформованими, що деякі вказівки цього Керівництва, наприклад щодо застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) для контролю артеріального тиску (АТ), протипоказані вагітним та жінкам, які планують материнство.

Рекомендації, розроблені робочою групою АНА на чолі з L. Mosca (2004), стали першим доказовим документом з профілактики ССЗ у жінок [3]; у 2007 р. вони були оновлені [1] з урахуванням сучасних підходів до профілактики ССЗ в осіб жіночої статі віком старше 20 років. Дані рекомендації базуються на систематичних літературних оглядах, інтерпретованих експертами з кардіології, епідеміології, сімейної медицини, гінекології, терапії, неврології, організації охорони здоров'я, статистики та хірургії. Таким чином, Керівництво охоплює первинну та вторинну профілактику судинних захворювань атеросклеротичного генезу. Однак лікувальні заходи при серцевій недостатності, фібриляції передсердь, ведення вагітних із ССЗ, попередження інсульту у цьому керівництві не відображені. Варто зауважити, що питання більш активного ведення гострих станів у жінок із судинними захворюваннями у периопераційному періоді, тактики при клапанних вадах серця висвітлені в інших керівництвах АНА.

Оцінка ризику виникнення ССЗ у жінок

Автори рекомендацій 2004 р. підкреслювали важливість розпізнавання всього спектра факторів ризику ССЗ, класифікованих за наступними його рівнями: високий, середній, низький та оптимальний (найменший). Класифікація базувалась на клінічних критеріях та/або на оцінці сумарного ризику, який розраховувався за Фремінгемською шкалою ризику (ФШР). У даний час критерії цієї шкали використовують при проведенні ліпідознижувальної терапії. В оновлених (2007) рекомендаціях з профілактики ССЗ у жінок запропонована така класифікація ризику: високий, підвищений та оптимальний (найменший).

Критерії стратифікації ризику розвитку ССЗ

1. Ризик визначається як високий за наявності:
 - встановленого діагнозу ІХС;
 - цереброваскулярної патології;
 - захворювання периферійних артерій;
 - аневризми черевного відділу аорти;
 - ниркової недостатності або хронічних захворювань нирок;
 - цукрового діабету (ЦД);
 - сумарного 10-річного ризику розвитку ССЗ, що за ФШР становить понад 20% (або високого ризику за будь-якою іншою оціночною шкалою, прийнятою у даній популяції).
2. Підвищений ризик – при наявності одного чи більше з основних факторів ризику розвитку ССЗ:
 - паління;
 - нераціонального харчування;



- недостатнього рівня фізичної активності;
- ожиріння, особливо за центральним типом;
- обтяженого сімейного анамнезу передчасного розвитку ССЗ – виникнення ССЗ у близьких родичів (у чоловіків до 55 років, у жінок до 65 років);
- артеріальної гіпертензії (АГ);
- дисліпідемії;
- установленого захворювання судин із субклінічним перебігом (кальцифікація коронарних судин);
- метаболічного синдрому;
- зниженої толерантності до фізичного навантаження за даними тредміл-тесту та/або неадекватного відновлення серцевого ритму після припинення навантаження.

3. Оптимальний (найменший) ризик за умов:

- дотримання правил здорового способу життя при розрахунковому сумарному ризику ССЗ за ФШР менше 10% та при відсутності факторів ризику.

Приводом для перегляду існуючих рекомендацій 2004 р. стали наступні чинники:

- досить високий ризик розвитку ССЗ у жінок упродовж життя – у співвідношенні приблизно 1:2, тобто профілактика розвитку цих захворювань важлива для всіх категорій жінок;
- велика кількість отриманих даних за результатами клінічних випробувань, які включали жінок з високим ризиком розвитку та діагностованими ССЗ, а також здорових осіб зі спектром визначених факторів ризику, що дало змогу впорядкувати рекомендації відповідно до отриманих доказів;
- обмеження використання ФШР для оцінки існуючого ризику ССЗ у різних популяціях, вузького фокусування на короткочасних (упродовж найближчих 10 років) ризиках розвитку ІМ та коронарної смерті внаслідок ІХС; недоліки урахування спадкового анамнезу; пере- або недооцінка ризику в осіб популяції різних рас та діагностування преморбідних станів серед великої кількості пацієнток, які були віднесені до групи низького ризику.

Існує припущення, що показник ризику за ФШР понад 20% міг використовуватися для виявлення жінок з високим ризиком розвитку ССЗ, у той час коли нижчий показник, розрахований за ФШР, не підтверджував низького ризику виникнення цих захворювань у кожної конкретної пацієнтки. Наявність хоча б одного фактора ризику у жінок 50-річного віку асоціюється із суттєвим підвищенням абсолютного ризику розвитку ССЗ та зменшенням тривалості життя. Особи, що належать до групи високого ризику, у яких виявлені один чи більше факторів ризику ІХС, субклінічна форма діагностованого захворювання із супутніми факторами ризику або при їх відсутності – зниження толерантності до фізичного навантаження, і які не дотримуються здорового способу життя, можуть мати необмежений діапазон ризику розвитку ССЗ. Наприклад, пацієнтка з діагностованим кальцинозом коронарних артерій та підвищеною щільністю інтими сонних артерій згідно із ФШР може бути віднесена до групи з низьким абсолютним ризиком розвитку ІХС, у той час як у неї має місце середня або дуже висока ймовірність серцево-судинної події. За таких умов медична тактика визначається з урахуванням чинників, що можуть стати вирішальними для проведення більш активної превентивної терапії, а саме: анамнезу життя та хвороби, оцінки ризику за ФШР, наявності спадкової схильності до ССЗ та інших генетичних станів (сімейної гіперхолестеринемії). Оптимальна категорія ризику, зазначена в оновлених рекомендаціях 2007 р., підкреслює важливість оптимізації модифікованих факторів ризику, що зможе спонукати деяких жінок дотримуватися здорового способу життя.

Слід наголосити, що значення нових факторів ризику, таких як високочутливий С-реактивний протеїн, та новітніх скринінгових технологій (визначення ступеня





кальцинації коронарних судин) у профілактиці ССЗ недостатньо визначене. Саме тому необхідні подальші наукові дослідження для оцінки користі та вартості застосування цих показників, перш ніж вони будуть включені до рекомендацій.

Особливо перспективним у визначенні ризику розвитку ССЗ у жінок є аналіз перебігу вагітності. Наприклад, преєклампсія може бути досить ранньою ознакою ризику ССЗ. Жінки, у яких під час вагітності розвинулася преєклампсія/еклампсія, більш схильні до розвитку АГ та цереброваскулярної патології. Окрім того, різноманітні порушення фетоплацентарного комплексу у поєднанні з АГ вагітних, ЦД, дисліпідемією або метаболічним синдромом можуть додатково обумовлювати ризик ССЗ у жінок. Майбутні дослідження дадуть змогу оцінити важливість додаткової уваги медиків до стану жінки під час особливих життєвих періодів (статевого дозрівання, вагітності та менопаузи) для ідентифікації груп високого ризику, визначення ефективності профілактичних утручань.

Слід окреслити суттєві відмінності даних рекомендацій (2007) порівняно з попередніми. Насамперед змінюється підхід до часового терміну стратифікації ризику: замість короткочасного, визначеного за ФШР, рекомендовано визначення довготривалого прогнозу та ризику ССЗ упродовж всього життя. Оновлена шкала оцінки ризику демонструє, що практично всі жінки мають підвищений ризик розвитку ССЗ, тому вкрай важливим є дотримання здорового способу життя. До того ж, деякі особи належать до групи високого ризику ССЗ через наявну серцево-судинну патологію та/або численні фактори ризику. Цей контингент потребує більш інтенсивного превентивного лікування. Також в оновлених рекомендаціях враховані результати останніх наукових досліджень ефективності менопаузальної терапії, призначень ацетилсаліцилової та фолієвої кислот, створений алгоритм визначення ризику ССЗ у жінок та визначені пріоритети проведення превентивних утручань.

Процес розробки даних рекомендацій відбувався у декілька етапів.

Спершу головам наукових рад кожної з груп АНА та міждисциплінарних наукових робочих груп було запропоновано висунути кандидатуру загальноновизнаного фахівця у вузькоспеціалізованій галузі профілактики ССЗ серед жіночого населення. З метою формування єдиної точки зору стосовно профілактики ССЗ були запрошені авторитетні професійні та урядові організації. Кожний член експертної групи брав зобов'язання не зловживати службовим становищем, уникати участі в дискусії та голосуванні, якщо при цьому може виникнути конфлікт інтересів.

Наступний етап полягав у виборі тематики та напрямків наукового пошуку.

Експерти переглянули існуючі рекомендації (2004) та запропонували декілька додаткових тем для наукового пошуку з метою визначення доцільності їх обговорення та включення до клінічних рекомендацій. Для цього застосовувались методики, аналогічні тим, які були використані та детально описані при підготовці попередніх рекомендацій (2003). Робота над оновленням

наукових даних охоплює період від січня 2003 до червня 2007 р. Інформація щодо нових наукових тематик отримана за даними трьох електронних баз даних (Medline, CINAHL, PsychInfo). При розробці оновлених рекомендацій враховували:

- результати рандомізованих клінічних випробувань;
- дані широких проспективних когортних досліджень (понад 1000 учасників);
- метааналізи, в яких використовувалися кількісний систематичний огляд або висновки кінцевих звітів клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності профілактичних утручань щодо розвитку ССЗ.

На прикінцевому етапі роботи оцінювали ступінь доказовості та процедуру оформлення рекомендацій.





У ході підготовки рекомендації обговорювались групою експертів під час проведення серії телеконференцій. Неодноразово були перевірені відповідність та повнота доказів за окремими тематиками. Усі експерти отримали кінцеву копію таблиць доказів до кожної рекомендації та проголосували за значимість (клас I, IIa, IIb, III) та рівень доказовості (A, B, C) кожної з них (таблиця). Кінцевий рейтинг доказовості визначали більшістю голосів.

Таблиця. Класи та рівні доказовості

Клас доказовості	Значимість рекомендацій
I	Утручання корисне та ефективне
IIa	Переважає більшість доказів на користь та ефективність утручання
IIb	Користь та ефективність згідно з доказами та переконаннями менш доведені
III	Утручання не має користі, неефективне та може зашкодити
Рівень доказовості	Ступінь достовірності рекомендацій
A	Достатньо доказів за даними багатьох рандомізованих клінічних випробувань
B	Обмежена доказовість на підставі поодиноких рандомізованих клінічних випробувань або інших нерандомізованих досліджень
C	Доказовість базується на переконаннях експертів, клінічних випадках чи стандартах лікування

Клінічні рекомендації щодо попередження ССЗ у жінок

Утручання, спрямовані на модифікацію факторів ризику, що стосуються способу життя

1. Паління

Жінкам слід відмовитися від активного чи пасивного паління. Необхідно забезпечити консультативну допомогу, нікотин-замісну та іншу фармакотерапію у сукупності зі стандартними програмами відмови від паління (клас I, рівень доказовості B).

2. Фізична активність

Рекомендована щоденна фізична активність у вигляді 30-хвилинних навантажень помірної інтенсивності (прискорена ходьба) (клас I, рівень доказовості B). Жінкам, яким необхідно зменшити вагу тіла чи підтримувати її на належному рівні, рекомендовані щоденні фізичні навантаження помірної інтенсивності тривалістю 30-60 хв (клас I, рівень доказовості C).

3. Реабілітація

Особам, які нещодавно перенесли гострий коронарний синдром, цереброваскулярну подію, хірургічне втручання на вінцевих судинах, а також із вперше виявленою чи хронічною формою стенокардії, захворюваннями периферійних артерій, необхідно призначати відповідний режим та заходи реабілітації у вигляді індивідуальних та загальноприйнятих програм занять фізичними вправами (клас I, рівень доказовості A). Ці заходи також рекомендуються для жінок з ознаками серцевої недостатності та фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) менше 40% (клас I, рівень доказовості B).

4. Рекомендації щодо дієти

Бажано вживати їжу з високим вмістом клітковини, круп'яні вироби з необробленого зерна, багато фруктів та овочів, рибу (особливо жирних сортів¹, не менше двох разів на тиждень). Слід обмежити вживання насичених жирів до 7-10% від енергетичної цінності їжі, холестерину до 300 мг, алкоголю до 1 дози², харчової солі до 2,3 г на добу; трансжирних кислот – менше 1% від енергетичної цінності їжі.

5. Контроль маси тіла

Особам жіночої статі рекомендовано підтримувати та знижувати вагу тіла шляхом збереження балансу між рівнем фізичної активності, надходженням калорій з їжею та формуванням поведінкового стереотипу з метою зниження/дотримання показника індексу маси тіла (ІМТ) на рівні 18,5-24,9 кг/м² та окружності талії не більше 88,9 см (клас I, рівень доказовості B).

6. Вживання ω-3 жирних кислот

Як доповнення до дієти прийом ω-3 жирних кислот у формі капсул (близько 850 мг ейкозапентаєнової та 1000 мг декозагексаєнової кислот) доцільний у пацієнок з ІХС, а вищі дози (2-4 г) можуть бути застосовані в лікуванні осіб з високим рівнем тригліцеридів (ТГ) (клас IIb, рівень доказовості B).

7. Поглиблення скринінгу

Обґрунтованим є виявлення жінок з ІХС для поглибленого обстеження та лікування у разі необхідності.

Головні фактори ризику, що потребують утручання

1. Артеріальний тиск:

- досягнення оптимального рівня АТ та формування здорового способу життя. Оптимальним вважається рівень АТ 120/80 мм рт. ст., якого бажано досягти шляхом дотримання здорового способу життя (контроль маси тіла, збільшення рівня фізичної активності, помірне споживання алкоголю, обмеження вживання харчової солі та збільшення у щоденному раціоні кількості свіжих овочів, фруктів та продуктів зі знизеним вмістом жиру) (клас I, рівень доказовості B);
- призначення фармакотерапії. Фармакотерапію призначають при АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. У разі встановленого діагнозу хронічного захворювання нирок або ЦД медикаментозну корекцію тиску проводять навіть при АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. Тіазидні діуретики є прийнятною складовою лікування підвищеного АТ, за винятком випадків, коли їх застосування протипоказане.

Початкову гіпотензивну терапію у пацієнок із високим ризиком ССЗ краще проводити β-адреноблокаторами та/або ІАПФ, або БРА з додатковим призначенням інших препаратів, таких як тіазидні діуретики, для досягнення цільового рівня АТ (клас I, рівень доказовості A).

2. Ліпіди:

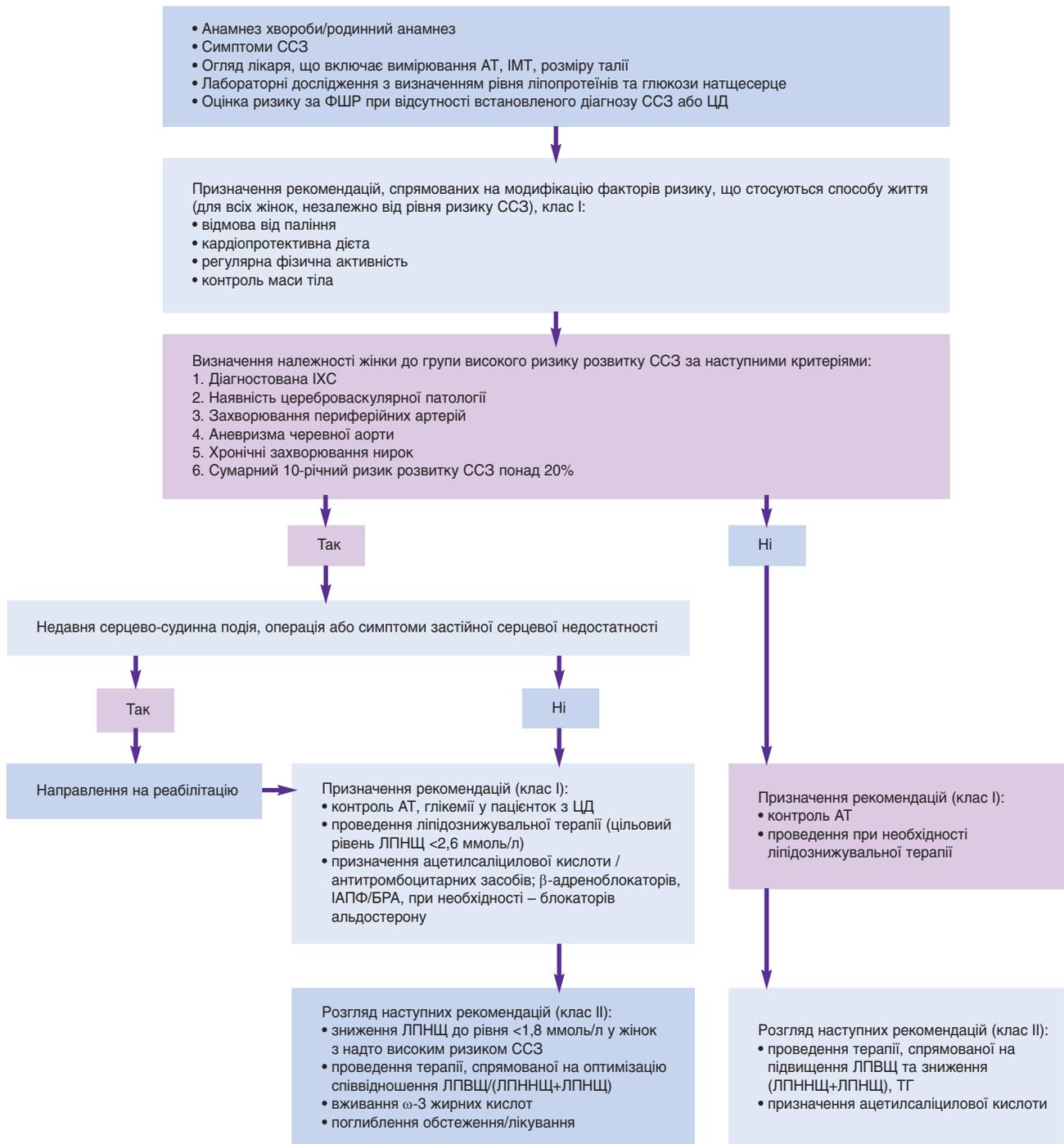
- оптимальний рівень ліпопротеїнів та спосіб життя. Рекомендованих рівнів ліпідів та ліпопротеїнів (ліпопротеїнів низької щільності [ЛПНЩ] $< 2,6$ ммоль/л, ліпопротеїнів високої щільності [ЛПВЩ] $> 1,3$ ммоль/л, ТГ $< 1,7$ ммоль/л) бажано досягти дотриманням

¹ – вагітним та жінкам, що годують груддю, потрібно уникати вживання риби з потенційно високим вмістом метилртуті (акула, королівська макрель, риба-меч) та споживати морепродукти не менше 320 г на тиждень

² – одна доза алкоголю відповідає 350 мл пива, або 150 мл вина, або 50 мл 80-процентного спирту



Схема. Алгоритм профілактики ССЗ у жінок



здорового способу життя. Якщо жінка належить до групи високого ризику ССЗ або у неї виявлено гіперхолестеринемію, їй слід обмежити вживання насичених жирів до 7%, а холестерину до 200 мг/добу (клас I, рівень доказовості B);

- ліпідознижувальна фармакотерапія:
- у жінок із високим ризиком ССЗ. Метою проведення ліпідознижувальної терапії (шляхом прискорення утилізації ліпідів) одночасно з модифікацією способу життя у пацієток з ІХС є досягнення рівня ЛПНЩ <2,6 ммоль/л (клас I, рівень доказовості A). Це стосується й осіб з іншими атеросклеротичними ССЗ, ЦД та з 10-річним абсолютним ризиком ССЗ понад 20% (клас I, рівень доказовості B).

Зниження рівня ЛПНЩ <1,8 ммоль/л комбінованими препаратами проводять у пацієток із надто високим ризиком та ІХС (клас Іа, рівень доказовості B).

- у жінок з підвищеним ризиком ССЗ. Призначення ліпідознижувальної терапії одночасно з модифікацією способу життя показано при рівні ЛПНЩ $\geq 3,36$ ммоль/л, наявності багатьох факторів ризику та при сумарному ризиком розвитку ССЗ від 10-20% (клас I, рівень доказовості B). Аналогічне лікування призначають особам із рівнем ЛПНЩ $\geq 4,13$ ммоль/л, із численними факторами ризику, навіть якщо 10-річний абсолютний ризик ССЗ становить менше 10% (клас I, рівень доказовості B). Рівень ЛПНЩ $\geq 4,91$ ммоль/л є показанням до призначення ліпідознижувальної



терапії навіть за відсутності інших факторів ризику ССЗ (клас I, рівень доказовості B).

- фармакотерапія при зниженому рівні ЛПВЩ та підвищенні (ЛПНЩ+ліпопротеїнів надто низької щільності [ЛПННЩ]) у жінок з високим ризиком ССЗ.

У пацієнок цієї категорії після досягнення цільового рівня ЛПНЩ застосовують ніацин³ та фібрати (клас IIa, рівень доказовості B).

- фармакотерапія при зниженому вмісті ЛПВЩ та при зростанні рівня (ЛПНЩ + ЛПННЩ) у жінок з підвищеним ризиком ССЗ.

Проведення терапії ніацином або фібратами показано після досягнення цільового рівня ЛПНЩ у осіб із численними факторами ризику та при сумарному ризику розвитку ССЗ від 10-20% (клас IIb, рівень доказовості B).

3. Цукровий діабет

Модифікація способу життя та фармакотерапія у хворих на ЦД повинні проводитися згідно з існуючими критеріями (клас I, рівень доказовості B) для досягнення рівня глікозильованого гемоглобіну <7%, по можливості без вираженої гіпоглікемії (клас I, рівень доказовості C).

Превентивне медикаментозне втручання

1. Ацетилсаліцилова кислота:

– пацієнткам із високим ризиком ССЗ при відсутності протипоказань бажано призначати ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75-325 мг/доб⁴ (клас I, рівень доказовості A). При непереносності цього препарату застосовують клопідогрель (клас I, рівень доказовості B);

– жінкам із підвищеним ризиком ССЗ та здоровим. Особам старше 65 років доцільно призначати ацетилсаліцилову кислоту (81 мг щоденно або 100 мг через день), якщо рівень АТ контрольований та у співвідношенні ризик/користь перевага надається можливості попередження ІМ та ішемічного інсульту порівняно з вірогідністю шлунково-кишкових кровотеч або геморагічного інсульту (клас IIb, рівень доказовості B).

2. β -адреноблокатори

β -адреноблокатори показані всім пацієнткам без обмеження, які перенесли ІМ, при гострому коронарному синдромі або при дисфункції лівого шлуночка з ознаками серцевої недостатності чи без них, при відсутності протипоказань (клас I, рівень доказовості A).

3. ІАПФ/БРА

ІАПФ рекомендовані (при відсутності протипоказань) жінкам після ІМ та у випадках клінічно доведеної серцевої недостатності, при ФВЛШ $\leq 40\%$ або за наявності ЦД (клас I, рівень доказовості A). У випадках непереносності ІАПФ призначають БРА (клас I, рівень доказовості B).

4. Блокатори альдостерону

Застосування блокаторів альдостерону після ІМ показано пацієнткам без вираженої ренальної дисфункції або гіперкаліємії, а також особам, які вже отримують лікування ІАПФ та β -адреноблокаторами; з рівнем ФВЛШ $\leq 40\%$ та ознаками серцевої недостатності (клас I, рівень доказовості B).

Експертами окремо виділена категорія рекомендацій, які не можуть застосовуватись для попередження розвитку ССЗ та ІМ відповідно до належного рівня доказовості.

Утручання, що не приносять користі/ефективності та можуть зашкодити у профілактиці ССЗ або ІМ

Для первинної та вторинної профілактики ССЗ не можуть використовуватись (клас III, рівень доказовості A):

- менопаузальна гормональна терапія та селективні модулятори рецепторів естрогенів;
- антиоксидантні харчові добавки – вітаміни А, С та β -каротин;
- препарати фолієвої кислоти у поєднанні з вітаміном B₆ чи без нього та додаткове вживання вітаміну B₁₂;
- ацетилсаліцилова кислота здоровим жінкам молодше 65 років.

Крім цього, в даних рекомендаціях запропонований алгоритм проведення профілактики ССЗ у жінок (схема).

Слід зазначити, що даний документ навіть при наявності досить детального плану профілактичних заходів із профілактики ССЗ не може забезпечити виконання цих рекомендацій. Попереднім дослідженням АНА (2004) зареєстровано численні перешкоди при здійсненні профілактичних заходів. Найбільш суттєві з них:

- неоднозначність висвітлення ролі основних факторів ризику ССЗ засобами масової інформації;
- 36% осіб взагалі не відносили себе до груп ризику ССЗ, тому недооцінювали пов'язану із цим небезпеку;
- 25% пацієнок не надавали значення важливості збереження здорового серця;
- 20% жінок не були поінформовані щодо можливостей впливу на ризик розвитку ССЗ.

Окрім цього, існує документальне підтвердження того, що навіть за умов доступності та широкого обсягу профілактики і лікування жінки несповна виконують надані їм рекомендації. Варто зазначити, що незважаючи на однаковість причин ССЗ серед пацієнок у всіх частинах світу, підходи до їх попередження на соціальному та індивідуальному рівнях різняться залежно від культурного, соціального, медичного та економічного рівня розвитку країни.

Література

1. L. Mosca et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update // Circulation. 2007; 115: 1481-1501.
2. В.М. Коваленко. Серцево-судинні захворювання у жінок: підводна частина айсберга // Нова медицина. – 2005. – № 4 (21). – С. 12-13.
3. Yusuf S., Reddy S., Ounpuu S. et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization // Circulation. 2001; 104: 2746-2753.

³ – дієта, збагачена на ніацин, не повинна заміняти медикаментозне лікування препаратами ніацину

⁴ – у жінок після аортокоронарного шунтування або стентування упродовж року після операції та у пацієнок з некоронарними формами ССЗ призначення ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю визначається спеціальними рекомендаціями



Остеопороз: интегральный взгляд на проблему

В течение последнего десятилетия в мировой медицине проблема остеопороза (ОП) приобрела особое значение и остроту. По данным экспертов ВОЗ, ОП по своим медико-социальным последствиям занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД). В основном он поражает женщин, особенно в постменопаузальном периоде, и пожилых людей.

Вопросам профилактики и методам лечения ОП различного генеза был посвящен сателлитный симпозиум под эгидой фармацевтической компании «Никомед», проходивший в Киеве в ноябре 2007 г. В ходе его работы рассматривались современные подходы в коррекции нарушений метаболизма костной ткани, особенности этиологии, патогенеза и профилактики ОП у женщин. Также были представлены результаты ряда крупных зарубежных исследований и клинические рекомендации по профилактике и лечению ОП. В научном мероприятии, кроме ведущих отечественных специалистов, приняли участие клиницисты России и Беларуси.

Открыла симпозиум докладом «Роль кальция и витамина D в проблеме ОП различного генеза» Л.А. Марченкова, к.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского.



Ключевым моментом в развитии ОП, безусловно, является дефицит кальция и витамина D. Кальций – самый распространенный минерал в организме человека, его количество составляет 1,9% от общей массы тела (в организме взрослого содержится 1000-1200 г кальция). 98,9% этого макроэлемента приходится на костную ткань. При снижении в ней содержания солей кальция происходит уменьшение костной массы, развивается ОП и повышается риск переломов.

В ходе сравнительной оценки уровня потребления кальция в популяции выявлено, что большая часть населения, особенно женского, живет в условиях его дефицита, и женщины страдают ОП в 4-5 раз чаще по сравнению с мужчинами. Европейские нормы потребления кальция для женской популяции в среднем таковы: в период беременности – 1000 мг/сут, в постменопаузе – 1500 мг/сут. Однако реальное среднее его потребление в Европе не соответствует должному и составляет 450-550 мг/сут. При этом 67% женщин в возрасте 18-30 лет и 75% – старше 35 лет потребляют кальция меньше 800 мг/сут.

Усугубляет дефицит кальция в организме недостаток кальциферола – витамина D, основной функцией которого является потенцирование синтеза кальцийсвязывающих протеинов в кишечной стенке, благодаря чему происходит повышение абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Так, всасывание макроэлемента из пищевых продуктов в норме у детей составляет 50-70%, у подростков – 40%, у взрослых – 20-30%, у пожилых людей – 10-20%. При дефиците витамина D в пище эти показатели значительно ниже.

Кроме того, витамин D позитивно влияет на костный метаболизм:

- уменьшает костную резорбцию за счет подавления гиперпродукции паратиреоидного гормона (ПТГ);
- усиливает пролиферацию, дифференцировку и активность остеобластов;
- повышает минерализацию костного матрикса и прочность кости;
- улучшает регенерацию костной ткани в местах микропереломов;
- повышает мышечную силу, подвижность суставов, улучшает нервно-мышечную проводимость.

Чаще всего дефицит кальциферола наблюдается у женщин в менопаузе (Н.В. Топорцова, Л.И. Беневоленская, 2005). Его уровень среди данной группы лиц составляет:

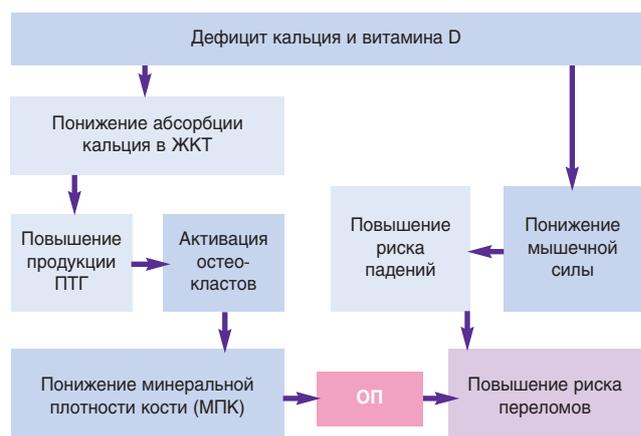
- >100 нмоль/л (норма) – у 3% женщин;
- 51-100 нмоль/л (гиповитаминоз) – у 28,4%;
- 25-50 нмоль/л (недостаточность витамина) – у 49,2%;
- <25 нмоль/л (дефицит) – у 19,4%.

Согласно данным М.С. Charuy et al. (1997), у 57% пожилых женщин уровень витамина D не превышает 50 нмоль/л, а у 36-47% – его концентрация меньше 25 нмоль/л.

Чаще дефицит кальция и витамина D выявляется у пациенток с ОП (S.-K. Lim et al., 2005).

Механизм развития ОП и переломов при дефиците кальция и кальциферола представлен на схеме 1.

Схема 1. Механизм развития ОП и переломов при дефиците кальция и витамина D





Недостаток этих двух веществ является ключевым звеном в развитии всех форм ОП: ювенильного, идиопатического, постменопаузального, сенильного, стероидного, вторичного (при заболеваниях ЖКТ), а также почечной остеодистрофии.

В связи с этим важнейшим моментом профилактики ОП является восполнение дефицита кальция и витамина D, включающее адекватное питание, достаточную инсоляцию, поддержание нормальной массы тела, отказ от вредных привычек, физические упражнения и т.п. Начиная с 30 лет, всем женщинам рекомендуется дополнительный прием комбинированных препаратов кальция и витамина D. Это самый безопасный, универсальный и хорошо переносимый метод профилактики ОП в любой возрастной группе, в т.ч. у беременных и лактирующих женщин (уровень доказательности А). При этом использование витамина D₃ (холекальциферола) более эффективно, чем эргокальциферола – витамина D₂ (уровень доказательности В). При отсутствии гиперкальциемии препараты кальция и витамина D можно назначать на неопределенный срок (уровень доказательности D).

Главным критерием эффективности такой терапии является снижение риска остеопоротических переломов. Клинически этот результат проявляется при назначении витамина D в дозе 700–800 МЕ/сут.

Проведен ряд исследований по определению эффективности терапии ОП кальцием и витамином D у пожилых людей. Одним из наиболее значимых является исследование В. Dawson-Hughes (США, 1997). Испытание включало 389 больных (176 мужчин и 213 женщин) в возрасте старше 63 лет, которые были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали кальций в дозе 500 мг/сут и витамин D по 700 МЕ/сут; пациенты второй – кальций в аналогичной дозе и плацебо. В результате у лиц, принимавших кальций с витамином D, через 12 мес от момента начала такой терапии повышалась МПК позвоночника (+0,9%), шейки бедра (+1,2%) и всего скелета (+1,2%), а через 36 мес риск развития позвоночных и непозвоночных переломов, переломов шейки бедра снижался в два раза по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$).

Одно из крупнейших в мире исследований эффективности лечения кальцием и витамином D пожилых людей, страдающих ОП, было проведено французскими клиницистами (М.С. Charuy et al., 1992). В нем приняли участие 3270 пожилых женщин, средний возраст которых составлял 84 года. Первой группе пациенток проводили терапию кальцием в суточной дозе 1200 мг и 800 МЕ витамина D, второй – кальцием и плацебо. В результате в первой группе исследуемых через 18 мес наблюдалось снижение риска перелома шейки бедра на 43%, а спустя 36 мес – на 30% ($p < 0,05$). Кроме того, через 36 мес достоверно снижался риск переломов позвонков на 32%. Также в данной группе лиц, в отличие от получавших плацебо, через 18 мес на 7,3% повысилась МПК шейки бедра и на 46% снизился уровень ПТГ ($p < 0,05$).

Один из последних метаанализов, проведенный по результатам крупнейших исследований, изучавших риск развития переломов шейки бедра, показал, что такая терапия кальцием и витамином D снижает риск переломов в среднем на 26%.

В России было проведено трехлетнее открытое эпидемиологическое многоцентровое исследование по оценке эффективности различных методов профилактики первичного ОП, включавшее около 1 тыс. пациенток с постменопаузальной остеопенией. Результаты исследования, в котором анализировалась МПК, показали, что из 350 участниц в возрасте 45–69 лет у 269 имела место остеопения, а у 81 – изменений костной ткани не выявлено. Среднесуточное потребление кальция у всех пациенток составило 705 мг. Исследуемые с остеопенией были распределены на три группы. В первую группу вошли 94 пациентки, которые принимали Кальций-D₃ Никомед по 2 таблетки в сутки (в одной таблетке содержится 1250 мг кальция карбоната, что соответствует 500 мг элементарного кальция, и 200 МЕ витамина D₃); во вторую – 83 пациентки, принимавшие карбонат кальция в дозе 2,5 г/сут (эквивалентно 1000 мг элементарного кальция); в третью – 90 пациенток, которым назначали адекватное питание и лечебную физкультуру. Женщины с нормальным значением МПК были выделены в группу контроля.

В результате проводимой терапии через три года достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника был выявлен только в группе пациенток, получавших Кальций-D₃ Никомед.

Таким образом, назначение комплексного лечения препаратами кальция и витамином D является основополагающим принципом профилактики ОП у лиц с дефицитом кальция и витамина D, особенно у женщин в постменопаузе и у пожилых людей.

Следует отметить, что такая терапия также эффективно применяется и с целью профилактики вторичных форм ОП – при стероидном генезе ОП, остеопении при СД 1-го типа.

Кальций и витамин D при стероидном остеопорозе

Лечение препаратами кальция и кальциферола является эффективным и экономически выгодным методом профилактики стероидного ОП, поскольку достоверно замедляет снижение МПК при данном заболевании. Рекомендуемые дозы применения: кальция 1000–1500 мг/сут; витамина D 400–800 МЕ/сут; альфа-кальцидола 1 мкг/сут. Согласно американским руководствам, такая терапия рекомендуется всем пациентам, получающим пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) и страдающим болезнью Иценко-Кушинга, независимо от уровня МПК.

Кальций и витамин D при остеопении, ассоциированной с СД 1-го типа

Российскими учеными (М.Р. Некрасова и соавт., 2005) было проведено 6-месячное исследование лиц с диабетической остеопенией. 35 пациентов в возрасте 18–50 лет, составлявшие основную группу, в течение всего периода получали терапию препаратом Кальций-D₃ Никомед по 1 таблетке 2 раза в сутки. В результате у них повысилась МПК в дистальном отделе предплечья на 1,5% ($p = 0,27$) и на 3,3% в ультрадистальном ($p = 0,003$). В то же время у лиц группы контроля в указанных отделах наблюдалось достоверное снижение МПК.



Следует отметить, что кальций обладает дополнительными позитивными клиническими эффектами при ряде метаболических нарушений: снижает артериальное давление (АД), уменьшает инсулинорезистентность и проявления предменструального синдрома, корригирует дислипидемию, снижает риск развития атеросклероза.

Кальций и ожирение

Исследователями экспериментальным путем выявлено, что при высоком потреблении кальцийсодержащих продуктов достоверно снижается активность липогенеза, увеличивается интенсивность липолиза и скорость окисления жирных кислот (E.L. Melanson, T.A. Sharp, J. Schneider et al., 2003).

Международным фондом ОП (IOF) установлено, что недостаточное потребление кальция ассоциируется с большей массой тела и толщиной подкожно-жировой клетчатки, особенно у женщин. На фоне гипокалорийной диеты этот макроэлемент играет важную роль в регуляции энергетического метаболизма и в снижении массы тела. Повышение потребления кальция до рекомендуемых норм может снизить частоту ожирения и избыточного веса в популяции на 60-80%.

Кальций и инсулинорезистентность

Имеются данные, подтверждающие способность кальция уменьшать инсулинорезистентность. Так, у мышей после выполненной им тиреоидэктомии потребление кальция способствовало достоверному снижению уровней инсулина и глюкозы крови. Содержание ионизированного кальция при этом обратно пропорционально коррелировало с концентрацией гликированного гемоглобина (F.A. Zemel, 2000).

Также было выявлено, что адекватный прием кальция позволяет на 33% снизить риск развития СД 2-го типа (Diabetic Care, Vol. 29, 2006).

Кальций и артериальная гипертензия (АГ)

Доказано, что АГ у пациенток с ОП встречается в 2-3 раза чаще по сравнению с женщинами с нормальными показателями МПК (McCaigon, 1999). В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что ежедневный прием как минимум 1200 мг кальция ассоциируется с уменьшением показателей систолического АД, а ежедневное потребление в среднем 1619 мг кальция из обезжиренных молочных продуктов снижает риск развития инфаркта миокарда (ИМ) на 27% (L.J. Appel, DASH study [Dietary Approaches to Stop Hypertension], 1997).

Кальций и атеросклероз

Существует распространенное заблуждение, что препараты кальция могут усиливать кальцификацию сосудов. Было установлено, что у больных с ОП кальцификация аорты развивается гораздо чаще, чем у лиц с нормальной МПК. У женщин в постменопаузе с остеопенией отмечается увеличение отложения кальция в коронарных артериях (Banks, Macsweeney, 1994). Сегодня известно, что при дефиците кальция у человека хронически повышен уровень ПТГ, а это способствует внескостной кальцификации. Следовательно, адекватный прием препаратов кальция не только не инициирует развитие кальцификации, но и снижает риск ее возникновения.

Кальций и дислипидемия

Американскими клиницистами выявлено, что у женщин в постменопаузе прием кальция в дозе 1000 мг/сут на 7% повышает уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и на 6% снижает уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), т.е. отношение ЛПВП/ЛПНП возрастает до 13%. А повышение этого соотношения до 16,4% снижает риск острых сердечно-сосудистых осложнений на 20-30%.

Подводя итоги проблемам профилактики ОП различного генеза, можно сделать следующие выводы.

- Проведение комплексной терапии препаратами кальция и витамином D является основополагающим принципом профилактики первичного ОП, особенно у лиц с дефицитом данных элементов.
- Кальций и витамин D эффективны в профилактике вторичного эндокринного ОП, в т.ч. стероидного генеза и ОП у больных СД 1-го типа.
- Кальций играет немаловажную роль в поддержании нормальной массы тела и АД, снижении инсулинорезистентности и коррекции дислипидемии, в связи с чем препараты кальция должны быть одной из составляющих комплексной терапии ожирения, метаболического и предменструального синдромов.

Доклад на тему «Вторичный остеопороз: вчера, сегодня, завтра» представил **В.В. Поворознюк**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза.



В 1997 г. была выдвинута концепция, согласно которой при потреблении менее 400 мг кальция в сутки он начинает выводиться из костного депо, в результате чего создается отрицательный кальциевый баланс, и макроэлемент оседает в различных тканях — аорте, артериях, мочевыводящих путях и т.д. Рядом исследований было доказано, что потребление кальция в суточной дозе до 700 мг приводит к развитию почечно-каменной болезни, а в дозе 1000 мг — предупреждает возникновение данной патологии. По этому же принципу происходит развитие хондрокальциноза, гетеротопической оссификации и другой патологии хрящевой ткани.

Следует отметить, что вторичный ОП может быть не только следствием метаболической остеопатии, но и остеопении, остеосклероза.

Основными причинами вторичного ОП являются эндокринные нарушения — гипертиреоз, гиперпаратиреоз, гиперкортицизм (болезнь и синдром Иценко-Кушинга), СД, гипогонадизм, заболевания гипофиза.

Кроме того, вторичный ОП может развиваться на фоне приема ряда лекарственных препаратов — ГКС, гепарина, гормонов щитовидной железы, метотрексата, лития.



Остеопороз при СД

Известно, что максимум костной массы у человека накапливается к 23-26 годам. В дальнейшем после наступления менопаузы начинается ее потеря, и к 65-70 годам фактически у каждой женщины нашей страны развивается ОП. Наиболее уязвимые периоды для процесса накопления костной массы при СД; время пубертатного скачка (12-16 лет), когда у лиц с СД наблюдается снижение формирования пика костной массы; этап максимального пика накопления костной массы (23-26 лет) и период менопаузы, когда потеря костной массы происходит более интенсивно у больных СД по сравнению со здоровыми людьми. Исследованиями, проведенными Институтом эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, выявлено, что при СД 1-го типа нормальная костная ткань сохраняется только у 12% женщин; у 20% — имеет место ОП; у 68% — остеопения. У больных СД 2-го типа ОП и остеопения также встречаются значительно чаще по сравнению с лицами, не страдающими СД.

Остеопороз при первичном гиперпаратиреозе

Согласно рекомендациям National Institutes of Health (США), в стандарты мониторинга пациентов с первичным гиперпаратиреозом обязательно входят определение уровня кальция в крови, моче и денситометрия костной ткани.

Следует отметить, что у лиц с первичным гиперпаратиреозом наибольший риск переломов наблюдается за

5-9 лет до планируемого хирургического лечения, несколько снижается за пять лет до операции и существенно уменьшается через год после хирургического вмешательства. Однако спустя 10 лет после операции этот риск снова возрастает — преимущественно за счет переломов костей предплечья (P. Vestergaard et al., 2003).

Гемиостеопороз

У больных, имевших в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения, риск летального исхода от перелома шейки бедра чуть меньше или равен риску возникновения второго эпизода острого нарушения мозгового кровообращения. Такая форма вторичного ОП называется гемиостеопорозом и развивается в костной ткани пораженной конечности.

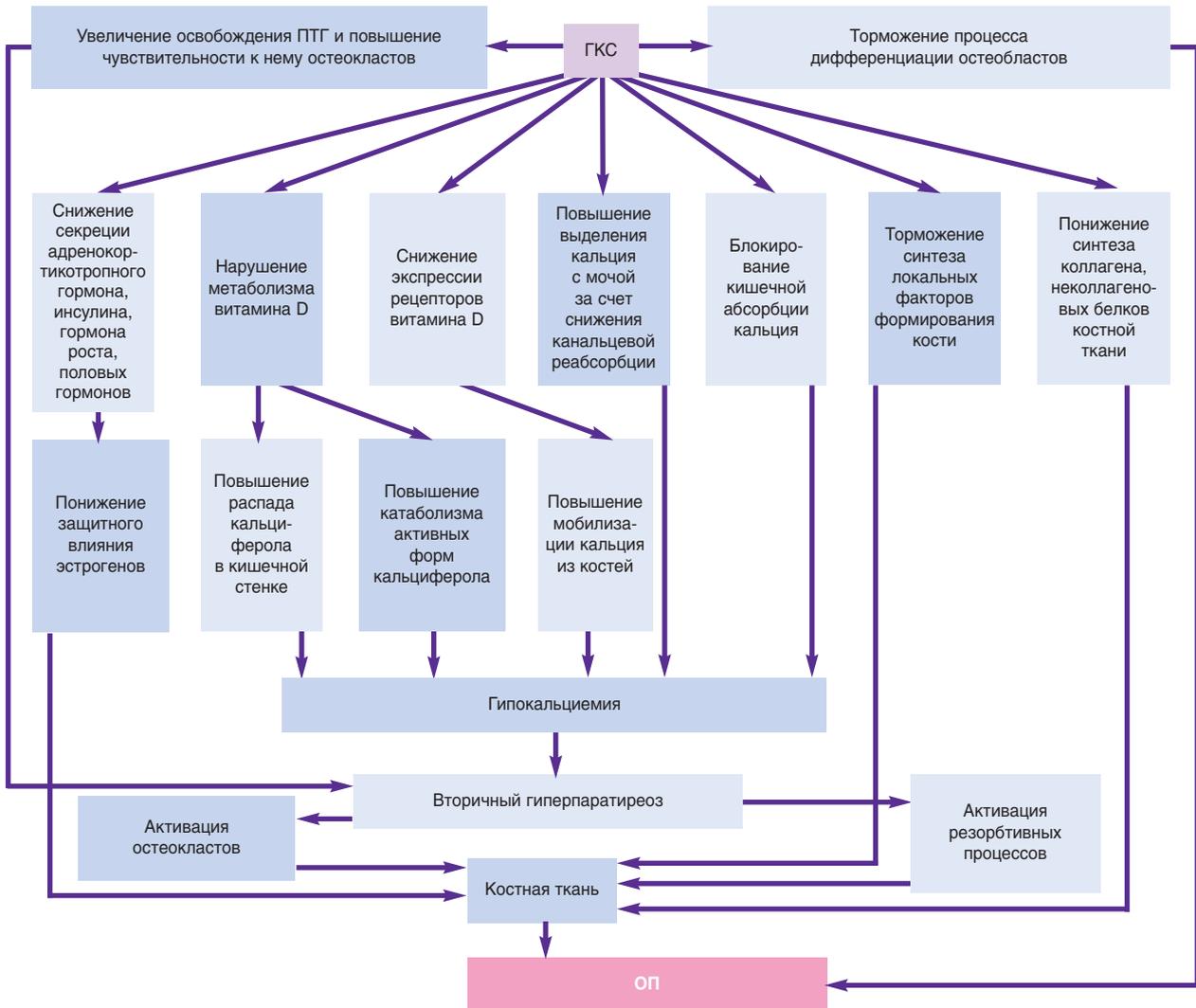
Остеопороз при приеме ГКС

Факторы риска потери костной массы при приеме ГКС:

- высокая кумулятивная концентрация лекарственных препаратов;
- длительная терапия ГКС в дозе $\geq 2,5$ мг/сут, особенно при их пероральном приеме;
- менопауза;
- сочетание нескольких факторов риска развития ОП на фоне применения ГКС.

Патогенез развития вторичного ОП на фоне приема ГКС представлен на схеме 2.

Схема 2. Патогенез развития вторичного ОП на фоне приема ГКС





При назначении ГКС всем пациентам необходимо проводить специальные лабораторные исследования (определение суточной экскреции кальция с мочой, уровня кальция и фосфора в сыворотке крови и др.) и двухэнергетическую рентгеновскую или ультразвуковую денситометрию бедра. Лицам младше 60 лет показана также денситометрия позвоночника.

Основным мероприятием профилактики глюкокортикоид-индуцированного ОП является сохранение и поддержание положительного кальциевого баланса пероральным приемом препаратов кальция и добавочным применением витамина D и его активных метаболитов.

С лекцией, посвященной механизмам формирования и профилактике диабетических остеопатий, выступила **А.П. Шепелькевич**, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета.



Патология мышечно-скелетной системы и СД у женского населения Беларуси входят в десятку наиболее социально значимых заболеваний, их DALY-индекс (disability-adjusted life years) равен 5,5 и 2,3 соответственно.

Согласно данным анализа статистических выборок, распространенность ОП и остеопении при эндокринных заболеваниях среди населения достаточно высока (таблица).

Таблица. Распространенность остеопении и ОП при эндокринных заболеваниях среди населения Беларуси (%)

Эндокринная патология / Изменения костной ткани	Гипотиреоз (n=240)	Гипертиреоз (n=234)	Гиперпаратиреоз (n=24)	Гиперкортицизм (n=60)	СД 1-го типа (n=294)	СД 2-го типа (n=208)
Норма	45,2	46	33,4	31,7	67	54
Остеопения	43,2	41	33,3	53,3	29	36
ОП	11,6	13	33,3	15	4	10

С СД ассоциируются следующие мышечно-скелетные синдромы (М.Е. Husni, S.F. Kroop, I.S. Simon, 2005):

- специфические и общие ревматические синдромы – адгезивные капсулиты, синдром «плечо-рука», контрактура Дюпюитрена, нейроартропатия (остеоартропатия, стопа Шарко), синдром диабетической руки, гиперостоз;
- общие ревматические синдромы – остеоартриты, подагра и гиперурикемия, пирофосфатная артропатия, остеопения/ОП, остеолиты костей предплюсны, мигрирующий остеолит бедра и колена.

Проспективным исследованием EPIDOS (Epidemiologie de l'Osteoporose) 7500 женщин в возрасте 75 лет и старше, которых наблюдали в среднем 22 мес, установлено,

что риск переломов шейки бедра у пациенток с СД 1-го типа в среднем в 12,25 раза выше, чем у женщин без диабета (К.К. Nicodemus et al., 1997). Шведское популяционное исследование (1975-1998), охватившее 24 605 пациентов в возрасте до 31 года, выявило, что риск переломов шейки бедра у женщин с СД в 9,8 раза выше по сравнению с лицами, не страдающими диабетом.

Дефицит инсулина, который наблюдается при СД 1-го типа, способствует развитию ОП у таких больных вследствие недостаточной продукции инсулиноподобного фактора роста и уменьшения активности остеобластов костной ткани. В развитии данной патологии немаловажную роль также играет отрицательный баланс кальция. Кроме того, развивающиеся со временем поздние осложнения СД увеличивают вероятность падений и получения травм данными пациентами. В совокупности указанные факторы повышают риск возникновения переломов у лиц с СД 1-го типа.

Факторы риска падения при СД весьма специфичны, и на них следует обращать особое внимание. К ним относятся гипогликемия; поли- и никтурия; автономная и периферическая нейропатия; нарушение зрения вследствие ретинопатии и других офтальмологических осложнений; изменение структуры стопы (язвы, деформации, остеоартропатия Шарко); полипрагмазия (применение более четырех препаратов при лечении).

Выявлено, что уровень МПК при СД 1-го типа как у женщин, так и у мужчин в возрасте 45-64 лет, достоверно ниже, чем при СД 2-го типа и у здоровых лиц (J.T. Tuominen, O. Imlivaara et al., 1999).

Нами была проанализирована распространенность изменений костной ткани и региональные особенности МПК при СД 1-го и 2-го типов. В результате установлено, что при СД 1-го типа МПК снижена у 33% пациентов. При этом МПК достоверно ниже в шейке бедра, т.е. в кортикальной кости, в связи с чем даже при незначительном остеопеническом синдроме риск переломов у таких пациентов достаточно высок. При СД 2-го типа МПК снижена у 46% больных (в основном в позвоночнике, преимущественно за счет трабекулярной кости).

Регрессионный анализ факторов риска диабетической остеопатии позволяет утверждать, что при СД 1-го типа в ее основе лежит возраст манифестации СД, масса тела пациента, наличие полинейропатии, кальциевый баланс, уровень физической активности, наличие вредных привычек (в частности курения). При СД 2-го типа, помимо вышеуказанных факторов риска, немаловажную роль также играют пол, длительность заболевания, наличие диабетической ретинопатии, продолжительность менопаузы.

Согласно официальному заключению Европейского общества по остеопорозу (European Foundation for Osteoporosis, EFFO), профилактика этого заболевания должна быть основным приоритетом в развитии здравоохранения и в обучении специалистов.

Составляющие профилактики ОП при СД 1-го типа таковы:

- адекватное обучение специалистов превентивным мерам при диабетическом ОП;
- подсчет потребления пациентом кальция и витамина D и составление примерного суточного рациона с адекватным приемом макроэлемента и витамина;



- регулярные физические нагрузки на проксимальный отдел бедренной кости, укрепление мышц позвоночника;
- устранение факторов риска падения;
- поддержание регулярности менструального цикла.

Нами было проведено исследование, включившее 130 пациентов с СД 1-го типа с исходным потреблением кальция на уровне 402 мг/сут; у 65 из них была диагностирована диабетическая остеопения. Исследуемые были разделены на две группы. Пациентам первой группы в течение 12 мес проводили медикаментозную профилактику ОП препаратом Кальций-Д₃ Никомед Форте, второй группы – немедикаментозные профилактические мероприятия. В итоге в обеих группах отмечено достоверное повышение МПК в области поясничного отдела позвоночника (L₂-L₄) и стабилизация этого показателя в проксимальном отделе бедра у больных с диабетической остеопатией; нормализация показателей фосфорно-кальциевого обмена. Кроме того, у лиц первой группы повышался уровень костного маркера остеокальцина (p<0,05). При оценке качества жизни пациентов оказалось, что в обеих группах этот показатель увеличивался за счет психических компонентов здоровья. При этом отмечена хорошая переносимость препарата кальция у больных с диабетической остеопенией.



Основные аспекты ОП, возникающего у женщин постменопаузального возраста, осветила Т.Ф. Татарчук, д.м.н., профессор, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины в презентации «Профилактика постменопаузального остеопороза: данные доказательной медицины».

Согласно статистическим данным ВОЗ, 25-40% женского населения планеты страдают постменопаузальным ОП. В Украине ОП диагностируется приблизительно у 3 млн женщин (11,8%). Среди лиц старше 50 лет регистрируется 90% случаев переломов бедра, при этом женщины составляют 80% от общего количества пациентов.

В основе гендерной разницы развития ОП основная роль принадлежит эстрадиолу, который является очень мощным антирезорбентом. С одной стороны, он непосредственно воздействует на остеокласты, подавляя их деятельность, а с другой – обеспечивает баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Именно поэтому в условиях дефицита эстрадиола (что наблюдается в постменопаузе) происходит бесконтрольная гиперплазия остеокластов, в результате чего они количественно превалируют над остеобластами. Также активизируется вся система провоспалительных цитокинов, роль которых в генезе развития ОП давно доказана. Таким образом, в условиях дефицита эстрогенов формируется остеопорозная ткань.

Кроме того, эстрогены влияют на метаболизм кальция. В условиях дефицита этих гормонов снижается абсорбция макроэлемента в ЖКТ, замедляется конвертация витамина D в его активные метаболиты. В результате этого уровень кальция во внеклеточной жидкости даже при его достаточном потреблении с пищей восстанавливается намного медленнее.

На сегодня, согласно определению ВОЗ, одной из первоочередных задач медицины является усовершенствование контроля над заболеваемостью ОП. В качестве главных направлений выделяются профилактика, обследование и лечение таких пациентов. В соответствии с данными официального заключения EFFE, профилактика заболевания должна стать приоритетом в развитии здравоохранения, начинаться еще с пикового момента формирования костной массы и заключаться в достаточном приеме кальция пациентами, начиная с молодого возраста.

Стандартом профилактики постменопаузального ОП, согласно классическим методикам, которые сегодня применяются акушерами-гинекологами, является заместительная гормональная терапия (ЗГТ).

Исследованием «Инициатива во имя здоровья женщины» (WHI, США), начатым в 1991 г., ключевой задачей которого являлось изучение влияния ЗГТ на риск развития рака молочной железы, сердечно-сосудистой патологии, ОП, было выявлено положительное воздействие эстроген-гестагенных препаратов в профилактике ОП и переломов. Однако при этом значительно повышалась частота ИМ, инсультов, рака молочной железы. В связи с этим исследование WHI вынужденно приостановили. Позже было обнаружено, что безопасным и не повышающим риска возникновения сердечно-сосудистой патологии является назначение ЗГТ только в период так называемого терапевтического окна – не более чем через пять лет после последней менструации. Следовательно, своевременно начатая ЗГТ может вполне применяться в качестве профилактики постменопаузального ОП без опасений возможного развития сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время, с учетом соотношения риск/польза от проводимой профилактики постменопаузального ОП, ведущие эксперты по менопаузе рекомендуют применять препараты кальция в комбинации с витамином D как наименее затратный и наиболее безопасный метод предотвращения остеопоротической потери костной массы и случаев переломов (H. Lilliu, R. Pamphile, M. Charuy et al., 2003). Итак, согласно мировым рекомендациям, общими направлениями профилактики развития ОП у пациентов являются:

- потребление кальция в дозе 1200 мг/сут;
- прием витамина D в дозе 400-800 МЕ/сут;
- повышение физической активности;
- уменьшение степени влияния других факторов риска; для женщин – снижение воздействия на организм всех гипогонадных состояний, выраженность проявлений которых сегодня растет.

Материал подготовлен и публикуется при содействии фармацевтической компании «Никомед»

РЕКОМЕНДУЄТЬСЯ

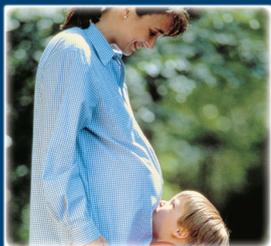


ДІТЯМ ТА ПІДЛІТКАМ
у період інтенсивного росту



ЖІНКАМ 25-50 РОКІВ

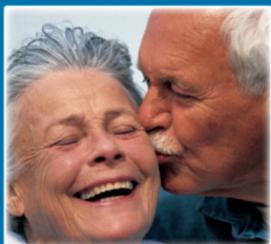
- поповнення нестачі кальцію та вітаміну D (дієта)
- профілактика остеопорозу



**ВАГІТНИМ І ЖІНКАМ,
ЩО ГОДУЮТЬ ГРУДІЮ**
підвищена потреба у кальції та вітаміні D



ЖІНКАМ ПІСЛЯ МЕНОПАУЗИ
(старшим 50 років)
профілактика та лікування остеопорозу



ЛЮДЯМ ПОХИЛОГО ВІКУ
профілактика та лікування остеопорозу

КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД

Зроби

здоров'я

міцнішим!



**КАЛЬЦІЙ-Д₃
НІКОМЕД** –
оптимальна комбінація
кальцію та вітаміну D₃
в одній таблетці

NUCOMED

Представництво компанії **НІКОМЕД**

Україна, 03150, Київ, вул.Червоноармійська, 55

тел. +38 (044) 200 3818 (багатоканальний), факс: +38 (044) 200 3816

Реєстраційні посвідчення: № UA/3541/01/01 від 28.07.05, № P.10.02/05424 від 15.10.02
Виробник: Нікомед Фарма АС, Норвегія. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я



Практическая значимость кларитромицина при лечении пациентов с внебольничными респираторными инфекциями

В структуре общей заболеваемости болезни органов дыхания занимают первое место, и удельный вес данной патологии составляет у взрослых 27,6%, у подростков 39,9%, у детей 61%. При этом распространенность патологии дыхательной системы среди городского населения в 2,4 раза выше, чем у сельских жителей. Это говорит о том, что агрессивность окружающей среды в городской местности на несколько порядков выше, чем в сельской, а болезни органов дыхания являются, по сути, индикатором экологического состояния территории. Таким образом, дыхательная система человека становится органом-мишенью токсического воздействия окружающей среды. Исследование факторов риска возникновения респираторной патологии показало особую роль как активного, так и пассивного курения, которое усиливает риск развития таких серьезных заболеваний, как пневмония, бронхит, бронхиальная астма. Хотя по статистике женщины меньше подвержены инфекционно-воспалительным заболеваниям органов дыхания, в условиях увеличения распространенности курения среди женского населения (Е.А. Кваша, 2006) в Украине, следует ожидать роста заболеваний органов дыхания именно у этого контингента. Кроме того, согласно последним исследованиям (Т.А. Журавлева, Н.Б. Захарова, 2007), установлена связь между снижением резистентности организма пациенток, часто страдающих острыми формами болезней органов дыхания, и частотой развития у них бесплодия. Именно поэтому при лечении патологии респираторного тракта особенно актуальным является применение антибиотика (АБ) с быстрым и устойчивым эффектом, высоким профилем безопасности, обладающего также определенными иммуномодулирующими свойствами.

Несмотря на большую доказательную базу, наличие отечественных и международных рекомендаций, рациональный выбор антимикробных средств при различных инфекциях дыхательной системы остается сложной задачей. Трудность выбора объясняется не только большим количеством классов антибактериальных средств, но и различными аспектами применения препаратов в рамках одной классификационной группы. Наряду с отчетливыми классоспецифическими эффектами каждой группы препаратов, все АБ имеют свои особенности фармакокинетики и фармакодинамики, позволяющие говорить о преимуществах какого-либо препарата в конкретной клинической ситуации.

Практика показывает, что нерациональный выбор АБ приводит не только к клиническим неудачам, но и способствует формированию резистентности. К сожалению, около 75% антимикробных средств в мире применяются нерационально (ВОЗ, 1996-2004). При эмпирическом

подходе к выбору препарата решающее значение имеют знания об антимикробном спектре и предположение о потенциальных возбудителях при данной нозологии. Кроме того, важная роль отводится безопасности препарата, особенностям фармакокинетики у конкретного больного (наличие почечной, печеночной недостаточности, сопутствующая медикаментозная терапия).

Для рационального назначения антимикробных средств принципиально важно выделять нозокомиальные (госпитальные, внутрибольничные) и внебольничные инфекции. Согласно критериям ВОЗ, нозокомиальными инфекциями принято считать любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, возникшее не ранее чем через 48 ч после госпитализации или развившееся у сотрудника больницы как следствие работы в данном учреждении. Кроме того, к числу нозокомиальных относят инфекцию, проявившуюся после выписки из лечебного учреждения, непосредственно связанную с пребыванием в стационаре и проведенным лечением. При нозокомиальных инфекциях микробный фон стационара и локальная практика использования АБ определяют как этиологию заболевания, так и чувствительность к препаратам. Вместе с тем этиологию и резистентность возбудителей при внебольничных инфекциях можно прогнозировать. Данное обстоятельство позволяет сформулировать алгоритм назначений антимикробных препаратов при внебольничных инфекциях.

Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) колеблется в пределах от 4,7 до 11,6 случаев на 1 тыс. человек. При этом госпитализируются 22-51% больных (Й. Дриновец, 2005). У пациентов с невысоким риском развития осложнений наблюдается достаточно низкая смертность – от 10 до 40 случаев на 100 тыс. человек, с высоким риском – этот показатель увеличивается до 1000 случаев и составляет 7-29%. Атипичные возбудители обнаруживаются практически у 40-60% больных с ВП, в т.ч. и у госпитализированных; смешанные инфекции определяются у 48% пациентов. Частота встречаемости атипичных возбудителей такова: *S. pneumoniae* – в 17% случаев, *Legionella* – в 0,7-13%, наиболее часто встречающийся патоген – *M. pneumoniae* – в 13-37% случаев.

В 1993 г. Американское торакальное общество (ATS) впервые опубликовало рекомендации по ведению взрослых пациентов с ВП [1], предписывающие назначение монотерапии макролидами или тетрациклином молодым пациентам без коморбидных состояний с нетяжелым течением пневмонии. Лицам старше 65 лет с сопутствующей патологией, требующим госпитализации, рекомендовалась комбинированная терапия β-лактамами АБ широкого спектра действия с макролидами [1, 2].



В настоящее время макролидные АБ лидируют по частоте назначения при внебольничных инфекциях. Это связано с такими особенностями препаратов данной группы (Ю.И. Фещенко, 2003):

- оптимальным спектром действия;
- хорошей фармакокинетикой;
- высоким уровнем безопасности (меньшее количество нежелательных лекарственных реакций по сравнению с другими группами антимикробных препаратов);
- неантибиотической активностью;
- высокой клинической эффективностью.

Все макролиды действуют на уровне 50S-субъединицы рибосомы бактериальной клетки, вызывая нарушение синтеза белка. В то же время они не угнетают синтез белка у человека, поскольку у человеческих рибосом не имеется указанной субъединицы. Макролиды обладают клинически значимой активностью против грамположительных кокков, пиогенного стрептококка (β -гемолитического стрептококка группы А); из грамотрицательных кокков – против *M. catarrhalis*.

По антимикробной активности группа макролидов является неоднородной (таблица).

Как видно из таблицы, кларитромицин превосходит другие макролиды по действию на *S. pyogenes* и *S. aureus*, а также, согласно данным Bauerneind (1993), проявляет наиболее выраженный по сравнению с другими препаратами эффект против стрептококков группы В (*S. agalactiae*). Кроме того, он обладает большим в сравнении с азитромицином и эритромицином «киллинговым» (бактерицидным) индексом (40; 1 и 4 соответственно). Бактерицидный индекс используют для прогнозирования эффективности препарата, когда учитывается не только высокая скорость эффекта, но и способность предупреждать появление штаммов с устойчивостью к АБ [3]. Метициллинорезистентные штаммы *S. aureus*

(MRSA) устойчивы к любым макролидам. Несмотря на свою высокую минимальную подавляющую концентрацию (МПК), в большинстве случаев препарат эффективен при инфекции, вызванной *H. influenzae*. В данном случае клинические и микробиологические эффекты АБ реализуются благодаря потенцированию антигемофильного действия активного метаболита 14-гидроксикларитромицина (МПК₉₀ = 2 мг/л) и кларитромицина [4].

Кларитромицин – один из последних синтезированных макролидов, быстро завоевавший мировой фармацевтический рынок АБ благодаря оптимальному соотношению эффективность/безопасность. Он обладает следующими фармакокинетическими особенностями:

- способностью создавать высокие концентрации в тканях, превышающие таковые в плазме;
- высокой тропностью к тканям дыхательной системы;
- внутриклеточным проникновением и накоплением;
- образованием активных метаболитов.

Общие признаки, выгодно отличающие макролидные АБ от других антибактериальных средств и обуславливающие их высокую безопасность:

- редко вызывают аллергические реакции;
- являются группой выбора при аллергии к препаратам пенициллинового ряда;
- не воздействуют на нормальную микрофлору и минимально влияют на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

По частоте возникновения побочных эффектов препараты группы макролидов располагаются в следующем порядке: эритромицин – 40%, азитромицин – 15,4%, кларитромицин – 13%, джозамицин – 10,5%, макропен – 4,3%, рокситромицин – 4% (М. Ozmen, 1996; H.D. Langtry, 1997). Применение эритромицина актуально только в силу дешевизны. При этом у данного препарата по

Таблица. Сравнительная активность (МПК₉₀, мг/л) макролидов в отношении различных микроорганизмов (D.H. Peters, S.P. Clissold, 1997)

Микроорганизмы	Макролиды			
	Эритромицин	Азитромицин	Рокситромицин	Кларитромицин
А. Грамположительные				
<i>Corynebacterium spp.</i>	>39	128	>45	15*
<i>L. monocytogenes</i>	0,72	2,8	1,3	0,58*
<i>Streptococcus Group A</i>	<0,63	1,09	2,6	<0,33*
<i>Streptococcus Group B</i>	<0,14	0,34	0,33	<0,12*
<i>S. pneumoniae</i>	0,39	1,21	0,31	<0,21*
Б. Грамотрицательные				
<i>B. pertussis</i>	0,03	0,06	0,11	0,02*
<i>C. jejuni</i>	2,3	0,12*	4	6
<i>H. pylori</i>	0,25	0,25	0,25	0,03*
<i>H. influenzae</i>	8	2,8*	24	9
<i>Legionella spp.</i>	0,49	2	0,31	<0,12*
<i>M. catarrhalis</i>	0,54	0,09*	1,21	0,126
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,97	0,06*	1	1,6
<i>N. meningitidis</i>	5,6	2*	3	2,7

* Приоритет среди сравниваемых макролидов



сравнению с другими макролидами наиболее высокая частота развития нежелательных лекарственных реакций. Эритромицин увеличивает риск внезапной смерти при сочетании с верапамилом и дилтиаземом – в 5 раз, с противогрибковыми препаратами – в 2 раза [5]. Причиной смерти является пируэтная тахикардия (*torsades de pointes*) вследствие взаимодействия на уровне ферментной системы печени цитохрома P₄₅₀.

До недавнего времени одним из факторов, уменьшающим комплаенс при назначении кларитромицина, был двукратный режим дозирования препарата. Этот недостаток успешно преодолен в новой лекарственной форме кларитромицина с замедленным высвобождением – препарате Фромилид уно. При этом все имеющиеся фармакодинамические характеристики (эффективность) препарата остались прежними. Недавно разработанная новая лекарственная форма кларитромицина – Фромилид уно – имеет защитную кислотоустойчивую оболочку, способствующую медленному высвобождению активного вещества в тонком кишечнике. Таблетка также содержит альгинат кальция, который в присутствии воды набухает и постепенно вытесняет молекулы кларитромицина, в результате чего обеспечивается постоянное всасывание препарата и возможность однократного приема его в течение суток. При сравнении однократного (Фромилид уно) и двукратного (обычный Фромилид) применения АБ выявлено, что фармакокинетика этих двух форм практически идентична – достоверно сравнимы пиковая и остаточная (в течение 24–36 ч) концентрации активного вещества. Достоверно уменьшились колебания концентрации кларитромицина и его метаболита (14-гидроксикларитромицина) в плазме. В то же время при проведении клинических испытаний обнаружено повышение биодоступности кларитромицина пролонгированного действия при приеме во время еды.

Немаловажным преимуществом Фромилида уно является то, что действие препарата на мотилиновые рецепторы ЖКТ выражено в гораздо меньшей степени по сравнению с другими макролидами. Это способствует снижению таких побочных проявлений, как боль, тошнота и рвота, особенно характерных при применении эритромицина.

Отдельного внимания заслуживает рассмотрение неантибиотических особенностей Фромилида: иммунотропной активности и противовоспалительного действия. Фромилид повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, обладает синергическим эффектом с компонентом сыворотки крови, увеличивает активность Т-хелперов. Наряду с этим, препарат характеризуется наибольшей ингибирующей активностью в отношении провоспалительных цитокинов в группе макролидов [6]. Фромилид способен блокировать процесс распространения инфекции за пределы первичного очага уже в первые 2–4 ч после приема, что связывают с быстрым захватом АБ лейкоцитами и таким же быстрым высвобождением во внеклеточное пространство, что вызывает гибель бактерий. Препарат может воздействовать на процессы перекисного окисления липидов, а также (в отличие от других макролидов) уменьшать образование лейкотриена В₄, ответственного за хемотаксис нейтрофилов и приводящего к инициации воспаления [7]. Кроме того, немаловажным механизмом противовоспалительного действия Фромилида является его способность ингибировать

выработку и высвобождение NO альвеолярными макрофагами, что уменьшает воспаление дыхательных путей. Все вышеописанные особенности Фромилида свидетельствуют о том, что при его применении уменьшается степень интраназальной гиперсекреции и наблюдается улучшение реологических свойств мокроты.

При применении препарата эквивалентные терапевтические дозы кларитромицина пролонгированного действия (Фромилид уно) и обычного кларитромицина (Фромилид) будут следующими: взрослым и детям в возрасте старше 12 лет назначают по 1 таблетке Фромилида уно (500 мг) каждые 24 ч, что соответствует режиму назначения обычного Фромилида по 250 мг каждые 12 ч. Для лечения тяжелых инфекций суточную дозу Фромилида уно увеличивают до 1000 мг (2 таблетки по 500 мг) каждые 24 ч, что адекватно схеме лечения Фромилидом по 500 мг каждые 12 ч. Курс лечения обычно составляет 5–14 сут.

Применение Фромилида при пневмонии

Основное показание к применению макролидов – ВП, особенно у лиц молодого и среднего возраста без наличия факторов риска. Амоксициллин/клавуланат и современные макролиды в мировых руководствах представлены как равнозначные альтернативные препараты для антибактериальной терапии данного заболевания. Однако, если существует подозрение на наличие атипичного возбудителя, преимущество отдают макролидам. Учитывая, что атипичные возбудители в 40–60% случаев являются причиной развития ВП, при неэффективном лечении амоксициллином/клавуланатом в течение трех дней в схему терапии нужно включать макролид или назначать современные респираторные фторхинолоны (Л.С. Страчунский, 2005).

Последние рекомендации АТС, опубликованные в 2007 г., построены на принципах доказательной медицины. В них подчеркивается необходимость адаптации международных консенсусов для каждого региона в соответствии с локальной эпидемической ситуацией. Строго рекомендовано (уровень доказательности I) назначение макролидов (азитромицина, кларитромицина или эритромицина) амбулаторным пациентам без сопутствующей патологии и при отсутствии факторов риска инфицирования резистентными штаммами *S. pneumoniae* (drug-resistant *S. pneumoniae* – DRSP). В регионах с высоким уровнем (>25%) резистентности к макролидам рационально сочетать β-лактамы с макролидами или назначать амоксициллин/клавуланат [8]. Результаты российских многоцентровых проспективных исследований (ПеГАС-I и ПеГАС-II) антибиотикорезистентности *S. pneumoniae*, которые можно с большой долей вероятности экстраполировать и на нашу страну, свидетельствуют о высокой активности азитромицина и кларитромицина в России [9]. В 2004–2005 гг. показатели резистентности составили 6,4% для обоих препаратов. При этом следует отметить, что значения МПК₉₀ кларитромицина стабильно составляли 0,06 мг/л за весь исследуемый период, в то время как МПК₉₀ азитромицина повысилась с 0,125 мг/л в 1999–2003 гг. до 0,25 мг/л в последующие два года. Установлено, что повышение потребления азитромицина, особенно его некачественных генерических форм, способствует формированию резистентности пневмококка более быстрыми темпами, чем при использовании кларитромицина [10].



Опубликованные в 2007 г. результаты крупномасштабного когортного исследования, включавшего 2209 госпитализированных пациентов с доказанной бактериемией на фоне пневмонии, показали, что назначение макролидов (эритромицина, кларитромицина) в качестве стартовой терапии снижало риск госпитальной летальности (относительный риск 0,59; 95-процентный доверительный интервал: 0,43-0,87; $p=0,007$) и сокращало длительность пребывания больных в клинике. При этом применение фторхинолонов или препаратов тетрациклинового ряда не давало таких преимуществ [11, 12].

Сегодня в качестве оптимального макролида следует рассматривать либо кларитромицин, либо азитромицин. При сравнении эффективности микросфер азитромицина и кларитромицина замедленного высвобождения у пациентов с ВП легкой и средней степени тяжести (М.А. Drehoibl, 2005) выявили следующее. Клиническое излечение наступило у 92,6% пациентов, получавших азитромицин, и у 94,7% – кларитромицин. Среди лиц, принимавших азитромицин, выявлены различия в клиническом эффекте между группами по возрасту: клиническая эффективность составила 95,7% у пациентов старше 65 лет и 92,2% – моложе 65 лет. В то же время при приеме кларитромицина возраст не оказывал влияния на эффективность у 94,7% лиц. Оба препарата хорошо переносились. Нежелательные явления возникли у 26,3% больных, принимавших азитромицин, и у 24,6% пациентов группы кларитромицина; их выраженность была незначительной. В то же время при приеме азитромицина чаще наблюдались боль в животе, нарушения стула, сыпь, респираторные нарушения.

Высокая клиническая эффективность Фромилида (98,9%) при лечении ВП доказана и российскими (В.Е. Ноников, 2001), и отечественными клиницистами (С.С. Симонов, 2005).

Применение Фромилида при обострении хронического бронхита

Широкое применение макролидов при обострении хронического бронхита (ОХБ) объясняется не только оптимальным антибактериальным спектром данной группы препаратов, но и противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектами. По результатам двойного слепого исследования (Е. Тагауа, 2002) в группах больных, страдающих хроническим бронхитом или бронхоэктазами, оценивали влияние на продукцию мокроты 7-дневного курса терапии кларитромицином, амоксициллином и цефаклором. В исследование были включены 45 пациентов с гиперпродукцией мокроты >20 г/сут на протяжении не менее 2 нед. После 7-дневного курса лечения кларитромицином выделение мокроты снизилось с 34 ± 5 до 25 ± 5 г/сут ($p < 0,05$). В то же время после курса лечения амоксициллином и цефаклором достоверных изменений в продукции мокроты не обнаружено.

Как показывают исследования *in vitro* и *in vivo*, кларитромицин оказывает благоприятное влияние на клиренс назального и бронхиального секрета, повышая эластичность и снижая вязкость отделяемого. Кроме того, в субингибирующих концентрациях макролиды уменьшают степень колонизации слизистых

P. aeruginosa и *P. mirabilis*, что является немаловажным у пациентов старше 65 лет с отягощенным анамнезом, выраженным нарушением бронхиальной проходимости и высоким риском синегнойной инфекции.

Среди бактериальных возбудителей ОХБ лидируют *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Безусловно, важно, что именно у Фромилида доказана высокая микробиологическая активность в отношении моракселлы (*S. Brunton*, 2004). Моракселла продуцирует β -лактамазы, разрушающие пенициллины и ранние цефалоспорины, но макролиды легко преодолевают этот барьер, обеспечивая надежную эрадикацию. Согласно результатам многоцентрового сравнительного исследования, эрадикационная активность кларитромицина в отношении выделенных *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* у больных с ОХБ составляет 77,8; 87,5 и 80% соответственно (R.N. Swanson, 2005). В исследованиях В.Е. Ноникова (2001) и А.Я. Дзюблика (2002) определена соответственно 100- и 96,4-процентная клиническая эффективность Фромилида у пациентов с ОХБ. В настоящее время можно считать доказанным факт, что при ОХБ достаточно применять кларитромицин коротким (5-7-дневным) курсом, но при условии, что будет использована форма пролонгированного действия – Фромилид уно. Убедительные данные получены в рандомизированном исследовании с участием 772 пациентов с диагнозом ОХБ [13]. Модифицированную форму кларитромицина получали 382 больных, обычную форму препарата – 245. Третьей группе пациентов (145 человек) назначили амоксициллин/клавуланат. Продолжительность антибиотикотерапии кларитромицином составила 5-7 сут, амоксициллином/клавуланатом – 10 сут. При различной длительности курса АБ клиническая и бактериологическая эффективность в группах оказалась сопоставимой. При этом при приеме пролонгированной формы кларитромицина было продемонстрировано меньшее число нежелательных эффектов (гастроинтестинальные нарушения встречались в 1,3 раза реже). Несомненное практическое значение имеет статистически достоверное уменьшение количества отделяемой мокроты при лечении кларитромицином в сравнении с амоксициллином/клавуланатом, что связано с собственным противовоспалительным эффектом кларитромицина.

На сегодня в пульмонологии доказана немаловажная роль *S. pneumoniae*, которая ответственна за 4-16% случаев ОХБ у госпитализированных и негоспитализированных больных и до 34% – у курильщиков и пациентов, принимающих стероидные противовоспалительные препараты. Кроме того, именно с этим возбудителем связывают наблюдающееся ухудшение показателей функции внешнего дыхания с каждым последующим обострением у лиц с хроническими obstructивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) (Е. Branden, 2005). Это обстоятельство позволило ряду авторов рассматривать макролиды, действующие на внутриклеточные патогены, как патогенетические средства в лечении ОХБ (F. Blasi). Именно этот аспект применения Фромилида необходимо обязательно учитывать при назначении антибиотикотерапии у больных пожилого возраста, поскольку именно у них наблюдается высокий уровень маркеров хламидийной инфекции (у 96,1% пациентов с ОХБ выявлен высокий титр специфических Ig G, Ig A, Ig M, снижающийся после



лечения макролидами) (S. Siritantikorn, 2004). Кроме того, следует учитывать возможность формирования хронического воспаления в случае инфицирования внутриклеточными агентами. Сохранение хламидий в лимфоцитах периферической крови является фактором диссеминации и хронизации инфекции. Эффективную эрадикацию хламидий внутри лимфоцитов обеспечивают макролиды, в т.ч. Фромилид, который по рейтингу подобной активности стоит на одном из первых мест среди АБ своего класса (Н. Yamaguchi, 2003).

Преимущества применения Фромилида при лечении ХОЗЛ

С учетом бронхообструктивных эффектов бактерий и вирусно-бактериальных ассоциаций при хронических обструктивных бронхитах и бронхиальной астме (Ю.М. Мостовой, 2003), назначаемый в таких случаях АБ должен быть активен в отношении всего спектра вероятных возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), не обладать «аллергической потенцией» у лиц, имеющих высокую «аллергическую готовность», быть хорошо изученным в плане фармакокинетических особенностей в отношении теофиллина, β_2 -агонистов, глюкокортикоидов. Накопленный научный и клинический опыт ведения данной категории пациентов (Ю.М. Мостовой, 2003) позволил выделить следующие преимущества применения кларитромицина (Фромилида) при инфекционном обострении бронхиальной астмы:

- длительное применение препарата в низких дозах уменьшает гиперреактивность бронхов (Н. Miyataka et al., 1991);
- в отличие от β -лактамов ослабляет сокращение гладких мышц дыхательных путей (J. Tamajki et al., 1995);
- угнетает секрецию бокаловидных клеток и нейтрофильную инфильтрацию слизистой оболочки бронхов после ингаляции интерлейкина 8-го типа (O. Khair et al., 1996);
- увеличивает в 4 раза уровень глюкокортикоидов в сыворотке крови в связи с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что экспериментально не выявлено при назначении других макролидов (S. Nori et al., 1996);
- по сравнению с эритромицином является потенциально более мощным ингибитором цитохрома P₄₅₀. Также на 20% повышает концентрацию в крови эуфиллина, пролонгированных теофиллинов (R. Jacobs et al., 1997);
- ингибирует окислительный взрыв, уменьшает выработку цитокинов, увеличивает активность Т-киллеров (Н. Takeda et al., 1990).

Большой клинический опыт, основанный на серьезной научно-практической доказательной базе, свидетельствует о том, что макролиды являются разумной альтернативой существующим сегодня классам антимикробных препаратов при внебольничных инфекциях. Спектр показаний к применению кларитромицина при доказанной клинической эффективности и хорошем профиле безопасности постоянно увеличивается. Появление кларитромицина с замедленным высвобождением — Фромилида уно — позволило улучшить переносимость препарата, повысить приверженность пациентов к лечению. Доказательством этому служит то, что на сегодняшний

день кларитромицин замедленного высвобождения применяют большинство врачей Европы (в Финляндии — в 74% случаев, Польше — в 70% и т.д.). В условиях постоянного увеличения количества курящих среди женского населения нашей страны, возрастания инфекционно-воспалительной патологии органов дыхания и связанных с этим осложнений у данного контингента, применение пролонгированной формы кларитромицина позволит улучшить не только эффективность и безопасность проводимой антибактериальной терапии, но и значительно повысить комплайенс лечения.

Литература

1. Niederman M.S., Cambell G.D., Bass J.R., Guidelines for the management of patients with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1993; 148, 1418-1426.
2. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163, 1730-1754.
3. Zhanel G.G., DeCorby M., Noreddin A. et al. Pharmacodynamic activity of azithromycin against macrolide susceptible and resistant *Streptococcus pneumoniae* simulating clinically achievable free serum, epithelial lining fluid and middle ear fluid concentrations. J. Antimicrob. Chemother., 2003; 52 (1): 83-8.
4. Захаров Н.В., Карпов О.И. Применение макролидов при внебольничных респираторных инфекциях // Российский медицинский журнал. — 2007. — №18.
5. Ray W.A. et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. N. Engl. J. Med. 2004 Sep. 9; 351: 1089-96.
6. Sugiyama K., Shirai R., Mukae H. et al. Differing effects of clarithromycin and azithromycin on cytokine production by murine cells. Clin. Exp. Immunol. 2007; 147(3): 540-6.
7. Tamaoki J., Kadota J., Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. Am. J. Med. 2004; 117 (Suppl. 9A): 5S-11S.
8. Mandell et al. Infectious diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of CAP in adult. CID 2007; 44 (suppl. 2).
9. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотико-резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2006. — № 1. — С. 33-47.
10. Zhanel G.G. Targeting the problem of macrolide-resistant *S. pneumoniae*. Curr. Issue Macr. Ther. MediMedia. 2004; P. 1-4.
11. G. Dimopoulos and M.L. Metersky Antibiotics Selection for Bacteremic Pneumonia Chest, July 1, 2007; 132(1): 360-361.
12. Mark L. Metersky, Allen Ma, Peter M. Houck, Dale W. Bratzler Antibiotics for Bacteremic Pneumonia: Improved Outcomes With Macrolides but Not Fluoroquinolones Chest, Feb. 2007; 131: 466-473.
13. Olson C., Busman T., Palmer R., Notario G. Clarithromycin extended release once-daily is equally effective and better tolerated than comparator twice-daily therapy for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis (ABECB). Int. J. Antimicrob. Agents. 2004; 24 (Suppl. 2): S162.

Маргарита Чайкина

ЕДИНСТВО СИЛЫ И УМА



Р.с. №UAJ/5026/01/01 от 18.08.2006 до 18.08.2011
Р.с. №UAJ/1339/01/01 от 16.06.2004 до 16.06.2009

ФРОМИЛИД®

таблетки по 250 мг и 500 мг

кларитромицин

ФРОМИЛИД®

таблетки пролонгированного действия по 500 мг

УНО

кларитромицин

Современный и надежный антибиотик с доказанной эффективностью

Показания:

- Инфекции верхних отделов дыхательных путей (тонзиллофарингит, острый синусит, средний отит)
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бактериальный бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония)
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Эрадикация *H. pylori* у больных с язвой двенадцатиперстной кишки или желудка (всегда в комбинации с другими препаратами)
- Микобактериальные инфекции, кроме инфекции, вызванной *M. tuberculosis*
- Лечение других инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами



Антибиотики и антимикробная терапия

Сложно представить современные стандарты лечения инфекционных заболеваний, в которых бы не использовались антибиотики (АБ). Действительно, данная группа лекарственных средств применяется почти во всех сферах медицины, в т.ч. и в акушерско-гинекологической практике.

В последние годы трактовка процессов фармакодинамики АБ расширилась, и на сегодня с этой точки зрения выделяют две группы АБ – с концентрационно-зависимой и времязависимой антимикробной активностью. В результате действия первой группы препаратов, к которым относятся аминогликозиды и фторхинолоны, степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией АБ в биологической среде, например в сыворотке крови. Именно поэтому целью режима их дозирования является достижение максимально переносимой концентрации препарата. Для АБ с времязависимым антимикробным действием (пенициллины, цефалоспорины) наиболее важным условием является длительное поддержание концентрации препарата на относительно невысоком уровне – в 3–4 раза выше минимальной подавляющей концентрации (МПК). Причем при ее повышении эффективность терапии не возрастает. Следовательно, целью режимов дозирования таких АБ является поддержание в сыворотке крови и в очаге инфекции концентрации препарата, в 4 раза превышающей МПК. При этом необязательно, чтобы уровень АБ был выше МПК на протяжении всего интервала между дозами – достаточно, чтобы такая концентрация сохранялась в течение 40–60% временного интервала.

Спорным является представление о том, что препараты широкого спектра активности более надежные и сильные, а применение АБ с узким спектром действия в меньшей степени способствует развитию резистентности и т.д. При этом не учитывается приобретенная резистентность. Как следствие, например, тетрациклины, которые в первые годы применения были активны в отношении большинства клинически значимых микроорганизмов, в настоящее время потеряли значительную часть своего спектра активности именно из-за развития приобретенной резистентности к ним пневмококков, стафилококков, гонококков, энтеробактерий.

Следует отметить, что более целесообразно рассматривать АБ с точки зрения клинической эффективности при инфекции определенной органной локализации, поскольку клинические доказательства эффективности, полученные в контролируемых (сравнительных, рандомизированных, проспективных) клинических испытаниях, имеют несомненно более важное значение, чем условный ярлык АБ «широкого» или «узкого» спектра активности.

Также нельзя рассматривать все препараты, входящие в одну группу (класс, поколение), как взаимозаменяемые.

Нередко в аннотациях к АБ указывается большой спектр микроорганизмов, к которым выявлена активность препарата *in vitro*. Однако реальное значение имеют только возбудители тех инфекций, эффективность терапии которых доказана клинически и микробиологически.

Назначая АБ, необходимо помнить, что основной особенностью нежелательных реакций с их стороны является действие на нормальную микрофлору человека, особенно на микроорганизмы полости рта и кишечника. В большинстве случаев при применении АБ количественные и качественные изменения состава микрофлоры клинически не проявляются и не требуют коррекции. Однако иногда может развиваться антибиотико-ассоциированная диарея, оральная или вагинальная кандидоз. В этих случаях необходима соответствующая терапия, которая должна основываться прежде всего на клинической картине.

Рассмотрим АБ, которые назначают в акушерско-гинекологической практике при основных воспалительных заболеваниях, и особенности их применения.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ)

Схемы лечения ВЗОМТ при эмпирическом назначении АБ должны обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных возбудителей: гонококков, хламидий, неспорообразующих анаэробов, грамположительных кокков, энтеробактерий. В зависимости от тяжести состояния, амбулаторного или стационарного режима применяются схемы для перорального или парентерального лечения. За рубежом при терапии ВЗОМТ широкое распространение получили цефалоспорины II поколения с улучшенной антианаэробной активностью (цефотетан, цефокситин). Однако по антианаэробной активности они уступают ингибиторозащищенным пенициллинам (амоксциллин/клавуланат) и нитроимидазолу (метронидазол).

Парентеральное лечение (в сочетании с пероральным)

Применяется в условиях стационара при тяжелом состоянии пациенток, наличии tuboовариального абсцесса, иммунодефицита, неэффективности амбулаторного лечения, беременности.

Основные режимы:

- амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам или цефоперазон/сульбактам в сочетании с доксициклином или с макролидами (эритромицин, кларитромицин или спирамицин);
- цефалоспорины II–IV поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон или цефепим) в сочетании с доксициклином или макролидами (эритромицин, кларитромицин или спирамицин) и метронидазолом.

Альтернативные режимы:

- офлоксацин в сочетании с метронидазолом;
- ципрофлоксацин в сочетании с доксициклином или макролидами (эритромицин, кларитромицин или спирамицин) и метронидазолом;
- линкозамины (линкомицин или клиндамицин) в сочетании с аминогликозидами (гентамицин, нетилмицин) и доксициклином или с макролидами (эритромицин, кларитромицин или спирамицин);
- карбапенемы (имипенем, меропенем) в сочетании с доксициклином или с макролидами (эритромицин, кларитромицин или спирамицин);
- тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам в сочетании с доксициклином или с макролидами (эритромицин, кларитромицин или спирамицин).



Парентеральное введение применяют до клинического улучшения и продолжают еще в течение 48 ч. Затем возможен переход на один из режимов перорального приема.

Пероральное лечение (в качестве самостоятельной терапии или в комбинации с парентеральным введением)

Основные режимы:

- для эрадикации *N. gonorrhoeae* — цефтриаксон или цефотаксим с последующим приемом доксициклина или макролидов (азитромицин однократно, эритромицин, кларитромицин или спирамицин) и метронидазола или линкозамидов (линкомицин или клиндамицин);
- амоксициллин/клавуланат в сочетании с доксициклином или с макролидами (азитромицин однократно, эритромицин, кларитромицин или спирамицин).

Альтернативные режимы:

- офлоксацин в сочетании с метронидазолом или с линкозамидами (линкомицин или клиндамицин);
- ципрофлоксацин в сочетании с доксициклином или макролидами (азитромицин однократно, эритромицин, кларитромицин или спирамицин) и метронидазолом или с линкозамидами (линкомицин или клиндамицин).

При тубоовариальном абсцессе предпочтительнее назначать амоксициллин/клавуланат или линкозамиды. Общая длительность антибактериальной терапии (АБТ) составляет 14 сут.

Инфекционные вульвовагиниты

Бактериальный вагиноз

Это заболевание сравнительно недавно выделено в самостоятельную нозологическую форму и определяется как инфекционный невоспалительный синдром, связанный с влагалищным дисбиозом; характеризуется массивным размножением строго анаэробных грамотрицательных бактерий и исчезновением лактобацилл, продуцирующих перекись водорода. Бактериальный вагиноз в структуре инфекционных вульвовагинитов составляет 40-50% и вызывается ассоциациями анаэробных бактерий: *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Fusobacterium spp.*, микроаэрофилой *G. vaginalis*. Спорной остается принадлежность *M. hominis* к вагиноз-ассоциированным микроорганизмам. При лечении данного заболевания применяются АБ с выраженной антианаэробной активностью.

Препарат выбора: метронидазол.

Альтернативный препарат: клиндамицин.

Инфекционные осложнения аборт

Этиологический спектр возбудителей инфекционных послеабортных осложнений сходен с таковым при ВЗОМТ. В отдельных случаях (особенно при криминальных абортах) возбудителем может быть *S. perfringens*.

Применяемые схемы АБТ для лечения инфекционных послеабортных осложнений не отличаются от таковых при терапии ВЗОМТ.

Парентеральное введение АБ также проводится до клинического улучшения и продолжается еще в течение 48 ч. Затем возможен переход на пероральный прием АБ. Длительность АБТ должна составлять не менее 7 сут, а при тяжелых формах — до 14 сут.

Послеродовой эндометрит

Послеродовой эндометрит имеет полимикробную этиологию. В подавляющем большинстве случаев (80-90%) — это ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов: стрептококки группы В, *Staphylococcus spp.*, *E. coli*,

Proteus spp., *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *G. vaginalis*, *C. trachomatis*. Как и при ВЗОМТ, эмпирическая АБТ должна покрывать весь спектр возможных аэробных и анаэробных микроорганизмов. Используется парентеральное введение АБ.

Основные режимы:

- амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам;
- линкозамиды (линкомицин или клиндамицин) в сочетании с аминогликозидами (гентамицин или нетилмицин).

Альтернативные режимы:

- цефалоспорины II-IV поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон или цефепим) в сочетании с метронидазолом или линкозамидами (линкомицин или клиндамицин);
- фторхинолоны (ципрофлоксацин или офлоксацин) в сочетании с метронидазолом или линкозамидами (линкомицин или клиндамицин);
- карбапенемы.

Лечение можно завершить через 24-48 ч после клинического улучшения. Дальнейший пероральный прием препаратов не требуется, кроме случаев позднего послеродового эндометрита, когда необходимо дополнительное пероральное назначение доксициклина или макролидов (азитромицин однократно, эритромицин, кларитромицин или спирамицин).

Послеродовой мастит

В подавляющем большинстве случаев, особенно при эпидемическом мастите, возбудителем является *S. aureus*, также могут встречаться стрептококки групп А и В, иногда — *H. influenzae* и *H. parainfluenzae*. АБТ необходимо начинать сразу после установления диагноза. При отсутствии признаков абсцедирования применяют как пероральные, так и парентеральные препараты.

Препараты выбора: оксациллин или цефазолин.

Альтернативные препараты: линкозамиды внутрь (линкомицин или клиндамицин), амоксициллин/клавуланат.

При развитии абсцесса антимикробные лекарственные средства назначают только парентерально, параллельно с хирургическим дренированием абсцесса.

Препараты выбора: оксациллин или цефазолин.

Альтернативные препараты: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам или линкозамиды.

Лечение завершают через 24-48 ч после клинического улучшения.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у беременных

Как известно, ИМП являются основной причиной экстрагенитальной инфекционной патологии в акушерской практике. Наиболее распространенным уропатогеном у беременных остается *E. coli* — около 80% случаев. Гораздо реже определяются другие представители семейства *Enterobacteriaceae* и грамположительная микрофлора.

АБТ инфекций нижних отделов мочевыводящих путей у беременных (бессимптомная бактериурия и острый цистит) проводится перорально в амбулаторных условиях.

Основные режимы:

- в течение 3 сут — амоксициллин/клавуланат, или цефутоксим/аксетил, или цефтибутен;
- фосфомицина трометамол однократно.

Альтернативный режим:

- нитрофурантоин в течение 3 сут.



В случае отсутствия эффекта от двух последовательных курсов этиотропного антимикробного лечения показана супрессивная терапия, вплоть до родоразрешения и затем в течение 2 нед после родов. При этом должны быть исключены осложненные формы ИМП, прежде всего обструктивные уropатии.

Супрессивная терапия:

- фосфомицина трометамол (каждые 10 сут), нитрофурантоин (ежесуточно).

АБТ у беременных с острым пиелонефритом должна проводиться в госпитальных условиях и начинаться с парентерального введения препаратов.

Основные режимы:

- амоксициллин/клавуланат, или цефуроксим, или цефтриаксон.

Альтернативная схема:

- азтреонам.

Длительность терапии составляет не менее 14 сут. В первые 5 дней осуществляют парентеральное введение препаратов, далее *per os*. При отсутствии признаков клинического улучшения в течение 48-72 ч от начала терапии требуется уточнение диагноза с целью исключения обструкции мочевых путей.

Периоперационная антибиотикопрофилактика

Антибиотикопрофилактика проводится при оперативных вмешательствах с лапаротомическим, лапароскопическим и трансвагинальным доступами, кесаревом сечении, медицинских абортгах. Заключается во введении одной терапевтической дозы АБ широкого спектра действия внутривенно за 30 мин до начала операции или после пережатия пуповины при кесаревом сечении. При необходимости экстренные оперативные вмешательства у необследованных пациенток, кесарево сечение после длительного безводного периода) введение АБ повторяют внутримышечно через 8 и 16 ч после первого введения.

Препараты выбора: цефалоспорины I-II поколения.

Альтернативные препараты: внутривенно амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам.

Список литературы находится в редакции

Ирина Зарецкая



ДАЙДЖЕСТ

Влияние перинеальной гигиены на сокращение частоты ложноположительных результатов анализов мочи у детей

Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) — одна из частых бактериальных инфекций у детей. В отличие от взрослых, в детском возрасте существуют определенные сложности забора образцов мочи для анализа с целью диагностики ИМВП. До настоящего времени у детей проведено всего три исследования, изучавшие влияние перинеальной/генитальной гигиены (ПГГ) на показатели контаминации мочи. Однако они не были рандомизированными. Канадские ученые впервые провели рандомизированное исследование, посвященное данной проблеме.

Методы и ход исследования

Испытание проводили на базе детской больницы Монреала (01.11.2004-01.10.2005) у 350 пациентов в возрасте 2-18 лет. Используя метод рандомизации, еженедельно определяли способ забора мочи — с предварительной ПГГ или без нее. При любых положительных результатах, в т.ч. на лейкоцитарную эстеразу, нитриты, кетоновые тела, белок, глюкозу или кровь, выполняли микроскопическое исследование мочи и посев на культуру. О положительной бактериурии свидетельствовал рост одного патогенного микроорганизма ≥ 105 КОЕ/мл; о контаминации мочи — рост < 105 КОЕ/мл или высеивание двух и более микроорганизмов.

Результаты

Из 350 детей у 179 забор мочи проводили с предварительной ПГГ (Г-группа), у 171 — без нее (неГ-группа). Обе группы по основным характеристикам были однородны. Большинство ($n=211$; 60%) составляли девочки, основная часть детей была в возрасте 2-5 лет (45% в Г-группе и 44% в неГ-группе), 14 и 18% соответственно применяли антибиотики в течение предшествующих 2 нед, 9 и 7% — имели почечную патологию.

Общая распространенность ИМВП в изучаемой популяции составила 7%. Чаще всего из мочи высевалась *E. coli* (83%; 19 из 23), в других случаях выделялись *Proteus* ($n=3$) и *Enterococcus* ($n=1$). В 96% случаев положительную бактериурию определяли у девочек в среднем возрасте 8 лет. Контаминацию мочи выявили в 55 случаях; у большинства ($n=34$) отмечен рост двух и более микроорганизмов, реже высевался один патогенный микроорганизм или непатогенные штаммы. Показатель контаминации в Г-группе составлял 7,8% (14 из 179; относительный риск (ОР)=0,37; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,19-0,57) против 23,9% (41 из 171) в неГ-группе. Вероятность патологических изменений мочи у детей Г-группы была меньше (20,6%; 36 из 179; ОР=0,56; 95% ДИ: 0,40-0,79), чем в неГ-группе (36,8%; 63 из 171). Прогностическая значимость патологических изменений мочи, характерных для ИМВП, в Г-группе составила 40,5% (15 из 37) против 12,7% (8 из 63) в неГ-группе ($p=0,001$).

Выводы

ПГГ перед сбором средней порции мочи снижала показатели контаминации и патологических изменений в анализе мочи. Прогностическая ценность анализов мочи, с позитивными признаками ИМВП в случае предварительной ПГГ, была достоверно выше. ПГГ перед забором мочи снижает вероятность ложноположительных результатов, а это уменьшает риск повторных и необоснованных исследований на бактериурию, а также неоправданное назначение антибиотиков. Таким образом, данное рандомизированное исследование показало необходимость проведения такой ПГГ у детей перед сбором средней порции струи мочи.

Suzanne Vaillancourt et al. To Clean or Not to Clean: Effect on Contamination Rates in Midstream Urine Collections in Toilet-Trained Children. Pediatrics 2007; 119; 1288-1293



- ▶ АМОКСИКЛАВ
- ▶ ОСПАМОКС
- ▶ АМОКСИКЛАВ КВІКТАБ
- ▶ КЛАРИТРОСАНДОЗ XL
- ▶ ЛЕКОКЛАР
- ▶ АЗИТРОГЕКСАЛ
- ▶ РОКСИГЕКСАЛ
- ▶ ЦЕФУРОКСИМ
- ▶ ЕДИЦИН
- ▶ ЦЕФОТАКСИМ
- ▶ ЦЕФАДРОКСИЛ
- ▶ ОСПЕКСИН
- ▶ АБАКТАЛ
- ▶ ЦИПРОГЕКСАЛ
- ▶ ОФЛОГЕКСАЛ
- ▶ НОРФЛОГЕКСАЛ
- ▶ БАНЕОЦИН
- ▶ ПАЛІН
- ▶ 5-НОК



SANDOZ

ЛІДЕР АНТИБІОТИКО- ТЕРАПІЇ



СИЛЬНІШІ
ЗА ІНФЕКЦІЮ



SANDOZ

Представництво в Україні:
03056 м. Київ, вул. Польова, 24-Д.
Тел. (044) 495 28 66



Гіпертрофія молочних залоз

А.І. Бабік, к.м.н., клініка «Ісіда», м. Київ

О.О. Калєдіна, медичний центр «Мати та дитина», м. Луганськ

Гіпертрофія молочних залоз (МЗ) (синоніми: макромастія, гіпермастія, мегаломастія, гігантомастія, фіброаденома МЗ, гігантський фіброаденоматоз, дисгормональна макромастія) – дифузне, масивне, як правило, двостороннє збільшення МЗ, що виникає у пубертатному, репродуктивному віці, під час вагітності та у клімактеричному періоді. За Міжнародною класифікацією хвороб гіпертрофія МЗ (ГМЗ) має код N62.

Основним чинником, що викликає суттєві труднощі під час обрання тактики і стратегії лікування пацієнток, є дотеперішня невизначеність ГМЗ як клінічної проблеми. Причина невизначеності полягає у тому, що ця нозологія знаходиться на межі декількох галузей медицини: хірургії, акушерства та гінекології, онкології, ендокринології, а також психіатрії та медичної психології. Саме тому автори висловлюють сподівання, що ця стаття певним чином приверне увагу лікарів до даної проблеми.

Етіологія та епідеміологія ГМЗ

Результати комплексного обстеження 42 хворих із макромастією віком від 11 до 56 років, проведеного в Онкологічному науковому центрі та у Науковому центрі акушерства, гінекології та перинатології РАМН, свідчать про таке:

- ГМЗ відносно рідко розвивається у перші 10 років життя;
- переважна більшість пацієнток з ГМЗ (59,5%) – жінки пубертатного і репродуктивного віку (Є.Н. Малигін, М.Н. Бутіна, 1999).

Збільшення МЗ може розпочатись після досягнення статевої зрілості або у період найбільш відчутних фізіологічних змін – початок статевого життя, штучний аборт, вагітність, пологи, тривалий прийом гормональних препаратів (естрогени, комбіновані оральні контрацептиви, похідні норстероїдів, парлодел). Іноді у таких випадках вагітність може самостійно перерватися.

Етіологія ГМЗ дотепер остаточно не з'ясована. До найбільш вірогідних причин відносять:

- зв'язок ГМЗ зі станом репродуктивної системи;
- гормональні чинники – гіперестрогенію, підвищення секреції соматотропного і тиреотропного гормонів, гіперпродукцію естрогенів і прогестерону;
- порушення нормального балансу між естрогенами та андрогенами (W. Chrominski et al., 2003);
- гіпертиреозидизм (W. Chrominski et al., 2003);
- гормональну активність деяких новоутворень (W. Chrominski et al., 2003);
- зміни у системі маммотропних гормонів (наприклад, гіперпролактинемію);
- захворювання печінки (за рахунок непрямого впливу на перебіг деяких фаз метаболізму гормонів);

- зміну чутливості тканини МЗ та її рецепторного апарату до вмісту ендогенних гормонів – пролактину, соматотропного гормона, естрогенів, прогестерону (Є.Н. Малигін та співавт., 1999; W. Chrominski et al., 2003);
- трансплантацію печінки, що в післяопераційному періоді супроводжується недостатністю α_1 -антитрипсину; при цьому на шкірі МЗ досить часто з'являються еритема та верукозна гіперплазія (P.M. O'Hare et al., 2000).

Також наявні поодинокі відомості щодо ролі стресових впливів у виникненні макромастії.

При повторних вагітностях, як правило, збільшення МЗ прогресує.

Гістологічна картина

ГМЗ є доброякісним захворюванням. Вага видалених у результаті операції МЗ коливається від 4 до 20 кг. На розрізі паренхіма залози гомогенна, блідо-сіро-рожевого кольору, з вираженою часточковістю. Іноді із залози виділяється молозиво або молоко. Гістологічно виявляються наступні зміни: ділянки дрібноузлової залозисто-фіброзної мастопатії; інтерстиціальний набряк; проліферація; активне новоутворення розпушеної, метакроматичної, багатоклітинної елементи та тонкостінні судини внутрішньочасточкової сполучної тканини; проліферація кінцевих проток, частина яких кістозно розширена із проліферацією епітелію в них; дифузна гіперплазія часточок і проток. Іноді визначається гіперплазія залозистої та жирової тканин.

Супутні та фонові захворювання

Розвиток ГМЗ відбувається на певному преморбідному фоні, що характеризується високою частотою перенесених інфекційних захворювань (інфекційний індекс становить $3,03 \pm 0,3$ бала). Серед перенесених інфекційних захворювань переважає тонзилігенна інфекція, яка, за даними М.Н. Кузнецової (1980); Н.Н. Антіпіної (1983), є найбільш розповсюдженим захворюванням, що спричиняє пошкоджувальну дію на репродуктивну систему, а також сприяє формуванню порушень менструального циклу (МЦ).

Досить часто ГМЗ поєднується із порушенням репродуктивної функції – безпліддям і невиношуванням вагітності.

У третини пацієнток із ГМЗ (31%) має місце органічна патологія репродуктивної системи у вигляді гіпоплазії, міоми матки, захворювань шийки та придатків. Також зустрічаються полікістозні зміни яєчників, порушення МЦ за типом оліго- або аменореї. Порушення МЦ частіше виникають у жінок у пубертатному періоді або із початком статевого життя.



Іноді розвиток ГМЗ пов'язаний із вагітністю або з лактацією. Як правило, збільшення МЗ починається у I-III триместрі вагітності і триває до її завершення. Після пологів інволюція МЗ відбувається впродовж 6-12 міс, але не досягає нормального рівня.

Серед екстрагенітальних захворювань, що можуть бути чинниками виникнення ГМЗ, слід відзначити фіброзно-кістозну мастопатію, мастит, захворювання щитоподібної залози і міастенію. Патологія щитоподібної залози, яку діагностують практично у кожній п'ятій пацієнтки, проявляє себе у вигляді вторинного гіпотиреозу, особливості клінічного перебігу якого є перевага, насамперед, неспецифічних симптомів.

Окрім цього, у хворих виявляють порушення психоемоційної сфери, найбільш частими з яких є депресивні стани на зразок астенодепресивних і астеноневротичних синдромів.

Понад половину пацієнток страждають на підвищену масу тіла у поєднанні з коливаннями артеріального тиску (частіше гіпертензією) або з вегетосудинною дистонією.

Форми ГМЗ та клінічна картина

Є.Н. Малигін, М.Н. Бутіна (1999) виділяють три форми ГМЗ, що відрізняються за характером, інтенсивністю росту МЗ і супутніми проявами патології.

Агресивна форма ГМЗ характеризується швидким (упродовж 6-12 міс) ростом МЗ, набряком, гіперемією та вторинними змінами шкіри. Зазвичай ця форма спостерігається у жінок пубертатного і раннього репродуктивного віку (рис. 1 а, б).



Рис. 1. Агресивна форма ГМЗ

Скарги та клінічні ознаки:

- інтенсивне, часто двобічне збільшення МЗ до гігантських розмірів за надто короткий термін (6-8 міс);
- перерозтягнення шкіри МЗ з утворенням стрий;
- пропотівання лімфи і молока;
- біль у ділянці МЗ, грудній клітці, спині;
- виділення із сосків (непостійний симптом);
- задишка (ортопноє);
- порушення постави;
- мокнучі виразки на шкірі;
- порушення менструальної функції;
- невиношування вагітності;
- безпліддя;
- швидка втомлюваність;
- втрата працездатності;
- психічні та фізичні страждання хворих.

Зовнішній вигляд хворої:

- МЗ непропорційно великих розмірів, мішко- або грушоподібної форми;
- залози напружені, гарячі на дотик, звисають нижче пупка або до верхньої третини стегон;
- соски та ареоли витягнуті, їх важко розрізнити, іноді вони згладжені;
- підшкірні вени різко розширені;
- шкіра натягнута, ущільнена, ціанотична, гіперпигментована, з рубцями від перерозтягнення (на зразок striae gravidarum), набрякла (переважно в нижніх відділах), навколо ареоли має вигляд «лимонної кірки»;
- може відмічатись мацерація шкіри, синці, нагноєння;
- пахвинні лімфатичні вузли зазвичай не збільшені.

Під тягарем гігантських МЗ у хворих змінюється постава, виникає виражений кіфоз грудного відділу хребта.

Форма з в'ялим перебігом виявляється приблизно в 40% випадків. У таких хворих збільшення МЗ повільне, протягом декількох років, вторинні зміни при цьому не виникають.

Ця форма властива для осіб старшого віку (рис. 2).



Рис. 2. Форма ГМЗ із в'ялим перебігом

Клінічні прояви захворювання менш виражені. Забарвлення шкірних покривів не змінене, відсутні набряк, гіперемія, розширення підшкірних вен.

Абортивна форма ГМЗ діагностується не так часто, як інші (у 16% випадків), і характеризується спонтанною стабілізацією росту (рис. 3). У хворих цієї групи не спостерігаються зміни шкіри МЗ.



Рис. 3. Абортивна форма ГМЗ.

Ускладнення ГМЗ

Розрізняють наступні види ускладнень макромастії:

- трофічний некроз;
- виразкове ураження шкіри;
- дископатію;



- сколіоз;
- сколіокифоз;
- кровотечу;
- вторинну інфекцію;
- летальний наслідок.

Діагностика

Сукупність тестів функціональної діагностики свідчить про недостатність лютеїнової фази або про ановуляцію близько у третини хворих. Рівень естрадіолу зазвичай знижений, однак, з урахуванням значного дефіциту прогестерону, індекс естрадіол/прогестерон підвищений, що свідчить про відносну гіперестрогенемію. Гіперпролактинемія зустрічається досить рідко. Різні клінічні форми практично не мають певних відмінностей у лабораторних показниках, за винятком рівня адренкортикотропного гормону, концентрація якого підвищена у хворих з агресивною формою макромастії і пояснюється наявністю хронічного стресу.

Лікування

Консервативне лікування

Як правило, спроби консервативного лікування захворювання гормонами (тестостероном, прогестероном, дигідропрогестероном, диетилstilbestролом, стилбестролом, дидрогестероном) не мають успіху. Призначення естрогенів лише погіршує стан пацієнок. S. Baker та співавт. (2001) застосували ендокринну терапію у двох хворих і досягли успіху лише в одному випадку.

Зустрічаються поодинокі випадки тимчасового позитивного впливу парлоделу та норетиндрону, що полягають у стримуванні росту МЗ. Після відміни препаратів ріст відновлюється.

Є.Н. Малигін, М.Н. Бутіна (1999); S. Baker та співавт. (2001) у передопераційному періоді рекомендують призначати тамоксифен упродовж 3 міс у дозі 20-40 мг на добу. Протипоказанням до його застосування є вагітність. Післяопераційне застосування тамоксифену протягом 30 діб у сумарній дозі від 600 до 1200 мг попереджає можливість наступного розвитку проліферації тканини МЗ, тобто запобігає рецидиву захворювання.

Оперативне лікування

Доцільним і обгрунтованим є використання мастектомії та реконструктивно-пластичних операцій з ендопротезуванням (рис. 4), що може бути відстроченим або одномоментним (С. De Castro, 1977; R. Samuelov, L. Siplovich, 1988). За цією методикою відновлюється об'єм видаленої МЗ.

Органозберігаючим методом лікування є редукційна маммопластика (РМП) у поєднанні з прийомом антиестрогенів. РМП виконують за двома методиками: з видаленням нижніх квадрантів МЗ або зі збереженням епігастральної судинної ніжки (рис. 5). РМП бажано виконувати зі збереженням епігастральної судинної ніжки, оскільки при цьому краще зберігається кровопостачання тканин МЗ та молочні протоки; також меншим є ступінь крововтрати і вираженість анемії у післяопераційному періоді.

Хворим із в'ялим перебігом та абортивною формою макромастії доцільно зразу ж виконувати РМП.

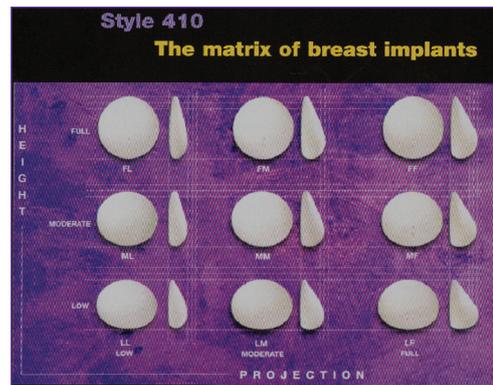


Рис. 4. Протези МЗ



Рис. 5. Розмітка МЗ перед операцією РМП

Загальні принципи терапії супроводу:

- відновлення функції репродуктивної системи;
- корекція функції щитоподібної залози;
- корекція порушень психоемоційної сфери;
- лікування супутніх гінекологічних захворювань.

Література:

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л., 1989. – 464 с.
2. Бурдина Л.М. Влияние нейроэндокринной генитальной патологии на состояние молочных желез у женщин репродуктивного возраста // Маммология. – 1992. – № 1. – С. 28-43.
3. Малигин Е.Н. Реконструктивные операции молочной железы при раке. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990. – 22 с.
4. Малигин Е.Н., Бутина М.Н. Проблема макромастии: клиника, диагностика, лечение // Гинекология. – 1999. – Т. I. – № 2.
5. Baker S.B., Burkey B.A., Thornton P., La Rossa D. Juvenile Gigantomastia: Presentation of Four Cases and Review of the Literature // Annals of Plastic Surgery. 46(5): 517-526, May 2001.
6. Chrominski W., Madej B., Maciejewski R., Torres K., Ciechanek R., Burdan F.A. Developmental anomaly of the mammary glands – gigantomastia // Folia Morphol. (Warsz). 2003 Nov., 62(4): 517-8.
7. Gorins A., Thierrec R., Sauval P. Hormonal profile of benign breast disease and premenstrual mastodynia // Benign breast disease. – London, 1984: 45-51.
8. Shaaban M.M., Morad F., Hassan A.E.R.R. Treatment of fibrocystic mastopathy by an antiestrogen tamoxifen // Int. J. Gynecol. Obstet. 1981; 18 (5): 348-50.
9. Swelstad M. R., Swelstad B.B., Rao V. K., Gutowski K. A. Management of Gestational Gigantomastia // Plastic & Reconstructive Surgery. 118(4): 840-848, September 15, 2006.



Психічні розлади у жінок, зумовлені стресом

І.А. Марценковський, д.м.н., професор, керівник сектора

Я.Б. Бікшаєва, к.м.н., провідний науковий співробітник

Відділ медико-соціальних питань терапії психічних розладів соціальної і судової психіатрії та наркології
Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології



Ф. Пікабія «Испанская ночь»

Витяг з історії хвороби

Руслана мимоволі стала учасницею військових дій, що розгорнулися на території її села. Під час

зіткнення терористів із бійцями підрозділу спеціального призначення вона стала свідком жахливого видовища: стрілянина, кров, обезголовлені тіла, загибель дітей. Один із вояків, вихваляючись перед



дівчиною, мовив: «Агей, дурна шмаркачко, ти бачила, як голова злетіла із пліч цього бандита? Якщо твій брат серед них, на нього чекає така ж сама участь. Зрозуміла?». Ще протягом двох тижнів Руслани ввижалися голова, що злетіла із плечей її брата, обезголовлене тіло, яке перш ніж упасти на землю, ступило ще кілька кроків. Жінку знудило та вирвало. «Минуло шість років, а я все не можу викинути це видовище з голови – воно все ще повертається до мене у страхітливих снах. Знову й знову перед очима ця відрубана голова, обезголовлене тіло, що падає на землю. Я ж знала цього хлопця. Він дуже добре поставився до мене, коли терористи, яких у нас називали партизанами, облаштувалися у нашому селі» – розповідала пацієнтка.

Реакція дівчини на побачене у зоні військових дій є природною та зрозумілою. Під час стресової ситуації або зразу ж після неї у багатьох людей виникають тривожні та депресивні розлади. У деяких постраждалих тривога й депресія, зумовлені катастрофними подіями, зберігаються протягом тривалого часу. У Руслани було діагностовано посттравматичний стресовий розлад.

Згідно з Міжнародною класифікацією психічних та поведінкових розладів МКХ-10, стресові події можуть спричинити формування трьох тривожних розладів: гострого стресового розладу – F43.0, посттравматичного стресового розладу – F43.1 та розладів адаптації – F43.2 [1].

Гострий стресовий розлад – тривожно-фобічний комплекс ознак, при якому тривожно-фобічні та депресивні симптоми виникають невдовзі після травматичної події та тривають менше місяця.

Якщо симптоми, зумовлені стресом, зберігаються понад місяць або виникають після певного латентного періоду, ставиться діагноз **посттравматичного стресового розладу** або розладу адаптації. Симптоми посттравматичного стресового розладу можуть з'явитися відразу після події, що травмує, або через кілька місяців, а то й років після неї.

Причиною виникнення посттравматичного стресового розладу, на відміну від розладів адаптації, можуть стати лише надзвичайно потужні, катастрофні події: участь у військових діях, згвалтування, загибель близьких людей, землетрус, катастрофа літака і таке ін.

Розлади адаптації частіше виникають як реакція психіки на пристосування людини до важливих змін у житті або до стресової життєвої події. Стресовою є тривала ситуація соціальної дезадаптації (професійної, сімейної, макросоціальної). Стресовий фактор може стосуватися цілісності групи первинної підтримки хворого (втрата когось із рідних, розлука, розлучення) або більш широкої системи соціальної підтримки та соціальних цінностей (міграція, стан біженця чи безробітного). Стрес також може бути пов'язаний із кризою розвитку, з певним переломним моментом у житті людини (вступом до школи чи інтернуванням у дитячі роки, незапланованою вагітністю, народженням небажаної дитини, невдачею при спробі досягнення значущої для даної особи мети, виходом на пенсію, діагностикою тяжкого захворювання). Ймовірність виникнення та форма прояву адаптаційного

розладу значною мірою визначаються індивідуальною схильністю або уразливістю; проте вважається, що такий стан не розвивається без впливу стресового чинника [2].

У деяких випадках гострі стресові розлади трансформуються у посттравматичні, симптоми яких майже ідентичні, а саме [2]:

- **Повторювані переживання травматичної події.** У постраждалих спостерігаються повторювані спогади, думки, страхіття, що стосуються травматизуючої події. Окремі жертви таких подій так живо переживають їх подумки, що їм здається, ніби вони знову перебувають у тій стресовій ситуації (симптом «зворотного кадру»).
- **Поведінка уникнення.** Людина починає уникати діяльності, що нагадує їй про травматичну подію, і намагається ухилитися від пов'язаних із нею думок, почуттів і розмов.
- **Знижена чутливість та заціпеніння.** Постраждалі можуть відчувати відірваність від інших людей, скаржаться на втрату цікавості до того, що раніше приносило радість; можуть втратити здатність переживати тонкі емоційні почуття, сексуальний потяг. У деяких пацієнтів мають місце симптоми дисоціації або психологічного відокремлення, спостерігається стан заціпеніння; вони скаржаться на проблеми з пам'яттю, переживають почуття ірреальності (відчуття, що все навколо них є дивним чи нереальним).
- **Тривога, страх, підвищена збудливість та почуття провини.** Хворі можуть скаржитися на надмірну напруженість, дратівливість. Їм властиві підвищена збудливість, чутливість до зовнішніх подразників; виявляються проблеми зі сном, труднощі із концентрацією уваги. Вони немов постійно перебувають насторожі, легко лякаються. Деякі постраждалі часто переживають відчуття провини, пов'язане з тим, що вони вижили, коли інші учасники драматичних подій загинули.

Наведені ознаки посттравматичного стресового розладу ми спостерігаємо у Руслани через п'ять років після еміграції з Ічкерії.

Витяг з історії хвороби

– Я не можу викинути ці спогади з голови. Жажливі сцени виривають із підсвідомості у чітких деталях. До цього може спонукати така дрібниця, як стукіт у двері чи міліцейська сирена. Скажімо, минулої ночі я добре спала, що буває не часто. А вранці почалася гроза, заgrimів грім, я миттю прокинулася, скута жахом. І наче опинилася в Ічкерії, у зоні антитерористичної операції. Була впевнена, що зараз до кімнати увірвуться озброєні люди, і я помру. Мої руки заледеніли, а піт стікав струменем по всьому тілу. Я відчула, як волосся на голові встало дибом.

Вважається, що близько третини населення у світі протягом життя переживає загрозові для психіки травматичні події [3]. У 10-20% осіб, що зазнали тяжких психічних травм, розвивається посттравматичний стресовий розлад; його поширеність у популяції становить 3-6%.



Ці оцінки підтверджені двома дослідженнями, проведеними у США [4]. Так, щорічно жертвою одного із розладів, зумовлених психічною травмою, стає близько 0,5%, протягом життя – 7,8% населення країни. Посттравматичний стресовий розлад частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків. Після серйозної психічної травми він спостерігається приблизно у 20% жінок і лише у 8% чоловіків [5].

В Україні рівень діагностики гострого та посттравматичного стресових розладів є недостатнім. Особливо часто посттравматичний розлад у жінок не діагностується, і внаслідок цього більшість із них не отримують необхідної медичної допомоги.

Низький рівень діагностики психічного розладу в осіб жіночої статі пов'язаний з декількома чинниками.

- Посттравматичний стресовий розлад лікарі обґрунтовано пов'язують з участю у бойових діях чи з ліквідацією масштабних катастроф, ставлячи цей діагноз безпосереднім учасникам подій або їхнім жертвам. При цьому ігнорується можливість розвитку захворювання у свідків катастрофних подій, які перебували у зоні техногенних катастроф чи бойових дій. Вітчизняні лікарі недооцінюють і той факт, що у жінок причиною посттравматичного стресового розладу можуть бути згвалтування, насильство у родині, автомобільні аварії, загибель дитини або чоловіка.
- Тенденцію інтерпретувати симптоми посттравматичного стресового розладу як нормальну реакцію чи прояви конверсії на травматичні події вважають другим чинником, що перешкоджає прогресу у його вивченні. У нас поширені уявлення про властивий жінкам особливий, істеричний, спосіб реагування на психічну травму. При цьому всі клінічні прояви посттравматичного стресового розладу помилково трактуються як конверсійні. Дотепер відкритим залишається питання щодо поширеності посттравматичного розладу серед потерпілих внаслідок Чорнобильської аварії. Чимало фахівців цілком обґрунтовано підкреслюють той факт, що більшість людей, які зазнали впливу психічної травми, адаптуються до її наслідків і продовжують жити нормальним життям. Тільки у порівняно незначного відсотка осіб, що пережили травматичну подію, розвивається дисфункціональна реакція або розлад.
- Третім чинником, що перешкоджає належній діагностиці посттравматичного стресового розладу у пацієнток, є тісний зв'язок між цим розладом і судово-медичними проблемами. Постановка діагнозу створює можливість порушення судових позовів, оцінки нанесених збитків. Не дивно, що в Україні даний діагноз практично не ставлять у випадках насильства у родині, автодорожніх подій, згвалтувань.

Визнання факту існування посттравматичних стресових розладів викликає низку дискусійних питань: які події у сучасному суспільстві можуть слугувати причиною розвитку травматичних психічних розладів; чи може психіка людини «приспосуватися» до спостереження ситуацій масової та жакливої загибелі людей у процесі професійної діяльності, пов'язаної з ліквідацією наслідків трагедій; чи може повторювана експозиція вразити психіку людини іншим шляхом?

Професійна діяльність, пов'язана з ліквідацією наслідків катастрофних подій. Одне з найбільш обтяжливих занять людей у суспільстві – ліквідація наслідків жакливих катастроф або розслідування вбивств. Ця робота повинна проводитися незалежно від того, як вона вплине на осіб, що її виконують. Виявляється, що люди досить по-різному реагують на таку діяльність. Коли 1993 р. у США поліція взяла штурмом ферму тоталітарної секти біля Уейко (штат Техас), у вогні загинуло 83 людини. Дантисти повинні були ідентифікувати залишки зубів обвуглених трупів. Обстеженням, проведеним згодом, було доведено, що у цих лікарів виявлено більше симптомів посттравматичного стресового розладу, ніж у поліцейських, які стали безпосередніми свідками загибелі багатьох людей і повинні були працювати з родинами, що пережили цю трагедію [5].

Участь у військових діях. Уже тривалий час лікарі всього світу засвідчують, що у багатьох солдатів виявляються тривожно-фобічні, поведінкові розлади та ознаки органічного ураження мозку. Подекуди ці симптоми виникають під час бойових дій, проте у більшості випадків вони розвиваються або посилюються пізніше, через рік-два після повернення додому.

Під час громадянської війни у США цей комплекс ознак називали «ностальгією», тому що його вважали результатом тривалої відірваності вояків від дому [2].

Під час Першої світової війни розлади почали називати «військовим неврозом», оскільки вважали, що вони є наслідком мозкових мікрокровотеч або контузій, викликаних постійною артилерійською канонадою [2].

Під час Другої світової війни та війни у Кореї симптоми, що виникали в учасників бойових дій, називали «бойовою психічною травмою». Проте лише після війни у В'єтнамі психіатри встановили, що у великій кількості солдатів провідні симптоми розладу виявляються після закінчення бойових дій. Тепер відомо, що близько 29% всіх чоловіків і жінок, які воювали у В'єтнамі, страждали згодом на гострий та посттравматичний стресові розлади; ще у 22% ветеранів війни мали місце розлади адаптації [5-7, 14].

Результати обстеження ветеранів війни у Перській затоці були схожими: понад третину з них через шість місяців після закінчення військових дій скаржилися, що їх мучать страхітливі спогади, і вони стали вживати більше алкоголю, ніж раніше [3].

Після закінчення війни в Афганістані на психологічні проблеми її ветеранів радянське суспільство спочатку не звертало особливої уваги, почасти, можливо, через бажання держави забути про цю непопулярну військову кампанію. Пізніше почали говорити про «афганський синдром». У багатьох ветеранів афганської кампанії спостерігалися типові для посттравматичного стресового розладу симптоми: «зворотний кадр», раптові пробудження від сну, нічні кошмари, нав'язливі спогади та думки.

До нової епідемії посттравматичного стресового розладу призвели військові дії на території Чечні. Особливістю цього порушення є велика питома вага серед постраждалих осіб, хворих на гострі та посттравматичні стресові розлади, жінок і дітей. Одночасно



з потоком біженців з Ічкерії та з інших «гарячих» зон колишнього СРСР, масштабними терористичними актами на території Росії, кількість жінок із розладами адаптації, гострим та посттравматичним психічними розладами значно зросла.

Катастрофи. Гострий та посттравматичний стресові розлади можуть бути викликані катастрофами природного або техногенного характеру, наприклад землетрусом, повеннями, ураганами, пожежами, аваріями літаків і тяжкими дорожньо-транспортними пригодами. Сучасні дослідження свідчать, що від 10 до 40% жертв тяжких дорожньо-транспортних аварій через півроку після стресу старждають на психічні розлади, що відповідають діагностичним критеріям посттравматичного стресового розладу [3].

Психічні розлади, зумовлені стресом, були діагностовані у значної частини американців, які залишилися живими після урагану Ендрю, що спустошив Флориду та сусідні з нею південно-східні регіони США. Через місяць після урагану число дзвінків, отриманих за телефоном довіри у Майамі, а також кількість жінок, які звернулися за захистом до поліції, подвоїлися. Через півроку після урагану з'ясувалося, що чимало учнів молодших класів стали жертвами посттравматичного стресового розладу – їхні симптоми варіювали від розладів поведінки у школі до зниження успішності та проблем зі сном [5].

Тортури та жорстоке поводження. Тривалі психічні розлади, пов'язані зі стресом, спостерігалися у колишніх в'язнів фашистських концентраційних таборів. Було проведено спеціальне обстеження жертв насильства, що пережили Холокост. У 46% із них встановлено наявність посттравматичного стресового розладу [6, 9]. Травматичні психічні розлади виявлені у багатьох жінок та дітей, що стали жертвами етнічних чисток на теренах колишньої Югославії [4, 9]. Постійне так зване побутове насильство у родині, жорстоке поводження з жінками та дітьми також можуть викликати стресові розлади [10, 11]. Таке насильство може тривати довго і зумовлювати як посттравматичний психічний, так і інші тривожно-фобічні розлади [10-11].

Сексуальне насильство. У сучасному суспільстві поширеною причиною виникнення психічної травми є сексуальне насильство (згвалтування). Згвалтуванням прийнято вважати насильницькі статеві зносини або інший сексуальний акт, вчинений без згоди особи, та статеві зносини з неповнолітніми.

Згідно з результатами спеціальних досліджень, у США жертвами згвалтування щорічно стають понад 500 тис. осіб [13]. У більшості випадків гвалтівниками були чоловіки. За міжнародними експертними оцінками, від 8 до 25% жінок у якийсь момент їхнього життя були згвалтовані або стали жертвами іншого сексуального насильства [12, 13]. Вважається, що жертвами здебільшого стають неповнолітні та молоді дівчата: у 29% випадків віком до 11 років, у 32% – від 11 до 17 років, у 29% – від 18 до 29 років. Тобто лише третина жертв сексуального насильства були повнолітніми. Понад 80% осіб жіночої статі були згвалтовані знайомими або родичами [13].

В Україні гостроту цієї проблеми визначити важко, позаяк наше суспільство, беззаперечно, ставиться до насильства відносно жінок та педофілії більш толерантно, ніж європейське та американське. Ще більш байдужим є відношення суспільства до випадків насильства у родині.

Останніми роками у світі особливої ваги набуває нова проблема – згвалтування на побаченнях [13]. Проведеними дослідженнями доведено, що близько 15% дівчат могли примусово схилитися до статевих зносин знайомі у школі чи у коледжі. Наш клінічний досвід свідчить, що жертвами сексуальної агресії в Україні іноді стають пацієнтки, подекуди неповнолітні, під час звертання за медичною допомогою. Молодих жінок та підлітків до статевих зносин нерідко схиляють, використовуючи службове становище, масажисти, гінекологи, кардіологи, педіатри та лікарі інших спеціальностей.

Психічні розлади після сексуального насильства маніфестують зразу і, як правило, тривають довгий час. Протягом тижня після психотравми жертви згвалтування зазвичай переживають сильні страждання. Наступні три тижні розлади, зумовлені стресом, мають тенденцію до посилення, згодом близько місяця утримуються на максимальному рівні, а надалі поступово редукуються [2, 5, 15]. За даними одного із досліджень, через 12 днів після сексуального насильства у 94% жінок при огляді було встановлено діагноз посттравматичного стресового розладу [2]. У більшості жертв згвалтування через 3-4 міс після насильства поліпшується психічний стан, проте резидуальні ознаки психічної травми можуть зберігатися до 18 міс і більше. Жінки, що колись стали жертвами сексуального насильства, як правило, мають більш високі рівні тривожності, підозрілості, депресії, низьку самоповагу та сексуальні дисфункції [15]. Пролонгований вплив згвалтування продемонстровано у наступному описі клінічного випадку.

Витяг з історії хвороби

У клініці для молоді до мене за консультацією звернулася Ірина; віком 33 роки, працює медичною сестрою, після розлучення живе з 13-річною донькою.

Ірина була згвалтована три місяці тому. До оселі, де вона мешкала під час літньої відпустки разом з дитиною, гвалтівник проник, коли вона спала. Це був місцевий молодик, якого вона часто бачила на пляжі. Озброєний ножом, він погрожував убити її та доньку, яка спала у сусідній кімнаті, якщо жінка не підкориться його вимогам. Злочинець змусив Ірину роздягтися, після чого мав з нею декілька генітальних актів, які тривали понад годину. Нападник попередив: якщо жінка кому-небудь розповість про те, що сталося, чи заявить до міліції, то він повернеться і згвалтує її дитину.

Коли гвалтівник пішов, потерпіла зателефонувала до подруги, яка зразу ж приїхала до неї і порадила Ірині не звертатися по допомогу до міліції та уникати розмов про це з близькими; попросила прийняти антибіотики, щоб запобігти венеричному захворюванню, та привела з нею залишок ночі.

Кілька наступних тижнів після повернення до Києва Ірина боялася залишатися сама і вмовляла подругу переїхати до неї жити. Потерпілу бентежили думки про



те, що з нею сталося і що це може повторитися. Вона поставила додаткові замки на двері та укріпила вікна. Однак заходи безпеки не допомогли жінці заспокоїтися. Вона була пригнічена, відчувала розгубленість та труднощі із концентрацією уваги. На стан Ірини звернули увагу донька та її коханий, проте вона не наважилася розповісти їм про зґвалтування. Жінка почувалася винною у тому, що не чинила спротиву нападникові і мала з ним декілька статевих актів; була впевнена, що ніхто не повірить, що ці статеві акти були насильницькими.

Після відпустки потерпіла не наважилася відразу стати до роботи. У голові роїлися думки, що колеги здогадуються про насильство над нею і будуть її осуджувати. Коли ж через певний час Ірина повернулася до лікарні, стало зрозуміло, що вона все ще надто розгублена і не здатна справлятися зі службовими обов'язками. Старша медична сестра наполягла на конфіденційній консультації жінки у психіатра.

Під час клінічного інтерв'ю пацієнтка спокійним голосом послідовно та цілком реалістично розповіла про нав'язливі думки щодо сексуального насильства, які досягли такого ступеня, що її здатність до концентрації знизилася, і їй стало складно виконувати роботу не лише медичної сестри, а й управлятися з домашніми справами, наприклад готувати їжу. Вона поскаржилася, що боїться виходити з квартири, відповідати на телефонні дзвінки, не хоче зустрічатися з друзями та родичами. Не змінюючи інтонації, Ірина розповідала як про зґвалтування, так і про менш значущі події, наприклад про епізоди з її професійної діяльності. Вона скаржилася на надмірну чутливість до несподіваних звуків, порушення сну, втрату апетиту. Коли ж примушувала себе щось поїсти, відчувала нудоту. Їй було важко засинати – заважали нав'язливі спогади про зґвалтування. Думки про секс викликали в Ірини відразу. Вона стверджувала, що тепер сексуальні бажання надовго зникли, хоча їй хотілося б, щоб її хлопець піклувався про неї.

Жертви зґвалтування та інших насильницьких злочинів частіше за інших осіб мають серйозні проблеми зі здоров'ям [5, 11]. Значна частина жінок під час насильницьких статевих відносин зазнають фізичних травм, проте лише половина з них отримують своєчасну та адекватну медичну допомогу [15]. Від 4 до 30% жертв страждають на хвороби, що передаються статевим шляхом [11, 15]; близько 5% – вагітніють. Національним дослідженням National Victims Center (1992), яке проводилось у США, встановлено, що 60% зґвалтованих жінок не вживають жодних заходів щодо ранньої діагностики, запобігання вагітності, венеричним захворюванням та СНІДу. 73% постраждалих не проходили тестування на виявлення вірусу імунодефіциту.

Теорії формування стресових розладів

Велика психічна травма може викликати стресовий розлад, але не завжди та не у всіх жертв. Однак кожен, хто на собі випробував сильну психічну травму, відчуває її вплив. Ступінь порушення здоров'я при цьому в усіх різний – навіть при найбільш катастрофному переживанні посттравматичний стресовий розлад розвивається лише

у деякого із потерпілих. Пояснити вибірккову вразливість осіб зі стресовим розладом можна особливостями біологічної конституції організму, дитячим досвідом, наявністю чи відсутністю підтримки соціальних систем.

Біологічні фактори. Травматична подія викликає аномальну активність медіатора норепінефрину і зростання рівня кортизолу у сечі та у крові вояків, які брали участь у військових діях; зґвалтованих жінок; полонених, що вижили у концентраційних таборах [2, 8, 12, 15].

У формуванні реакції на стрес провідну роль відіграє гіпоталамо-гіпофізарна система. Афективні та поведінкові розлади, що виникають після психічної травми, пов'язують безпосередньо з гіперкортизолемією. Кортизол зв'язується з рецепторами клітинних ядер, активує транскрипційні механізми, модифікує перебіг більшості поведінкових, когнітивних, гомеостатичних процесів: сну, апетиту, лібідо, мотиваційної сфери, концентраційної функції уваги, пам'яті.

Доведено, що особи зі зниженим рівнем реактивності гіпоталамо-гіпофізарної системи на стрес більш схильні до формування гострого та посттравматичного стресових розладів.

Кількість глюкокортикоїдів у гіпокампі залежить від того, який перебіг мали перші три тижні життя дитини, від рівня задоволення насущних потреб, дефіциту почуття материнської турботи та безпеки. Доведеною також вважається роль емоційної депривації; дитячої травми, наприклад наявність сексуальних домагань у дівчаток; патологічних пологів. Пацієнтки, чиє дитинство було позначено вбогістю, виявилися більш чутливими до стресових розладів. Більший ризик розвитку стресових розладів мають особи, батьки яких розлучилися до того, як дитині виповнилося 10 років; особи, члени родини яких страждали на психологічні розлади, або ті, хто у ранньому віці зазнали насильства, жорстокого поводження чи пережили катастрофу [15].

Особистість. Деякі дослідження дозволяють припустити, що люди з певними властивостями особистості або особистісних позицій більше схильні до формування стресових розладів [16]. Наприклад, роботи по ліквідації наслідків урагану Хьюго у США продемонстрували, що діти, які до катастрофи мали вищий рівень тривоги, виявилися більш схильними до формування тяжких стресових реакцій [16]. Іншим дослідженням встановлено, що жінки, у яких до зґвалтування були психологічні проблеми або вони знаходились у стані соціальної дезадаптації, виявилися особливо вразливими [12]. У ветеранів війни, які мали психологічні проблеми або погані взаємини з близькими до участі у військових діях, після демобілізації частіше діагностували стресові розлади [14]. Нарешті, особи, які, як правило, розглядають негативні події у своєму житті як такі, що перебувають поза їхнім контролем, мають схильність до формування більш тяжких, зумовлених стресом, психічних розладів, ніж ті, хто почуває більшу владу над подіями свого життя [18].

Соціальна підтримка. Дослідженнями доведено, що особи, які отримали недостатню соціальну підтримку після травматичної події, більш схильні до формування стресового розладу (Pickens et al., 1995). Учені припускають, що недостатній вияв соціальної підтримки



з боку суспільства значно вплинув на формування посттравматичного стресового розладу у деяких ветеранів війни в Афганістані та у В'єтнамі [15, 17, 18]. Жертви звалтування, яким після насильства була надана підтримка з боку рідних та друзів, більш успішно відновлювали своє психічне здоров'я. Це стосується і тих постраждалих, у яких система карної юстиції підтримала почуття власної гідності та самоповаги [12, 17, 18].

Методи терапії стресових розладів

Методи лікування стресових розладів поєднують психофармакотерапевтичні, психотерапевтичні та соціальні втручання. Одним із досліджень встановлено, що при терапії постраждалих посттравматичний стресовий розлад триває у середньому три роки, а при відсутності лікування – понад п'ять [11].

Більшість психіатрів, обговорюючи тактику психофармакотерапії посттравматичного стресового розладу, віддають перевагу антидепресантам. Контрольовані клінічні випробування підтвердили можливість застосування при лікуванні психічних розладів внаслідок психічних травм мирного часу селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, трициклічних антидепресантів, інгібіторів моноаміноксидази та тіанептину (препарату, що підсилює реаптейк серотоніну).

Антидепресанти знижують напруженість та підвищену нервозність, від яких страждає більшість жертв. Іноді вони знижують частоту нічних кошмарів, «зворотних кадрів», небажаних спогадів і викликають редукцію депресивної симптоматики. При лікуванні посттравматичного стресового розладу доведена ефективність флуоксетину, пароксетину, сертраліну, флувоксаміну, циталопраму, тіанептину, амітриптиліну та іміпраміну [18-20].

При хронічному стресі або тривалому посттравматичному стресовому розладі спостерігається атрофія гіпокампа, що нагадує його зміни при віковій інволюції. Тіанептин запобігає дендричній дегенерації нейронів гіпокампа та має нейропротекторні властивості. Підсилюючи нейропластичність мозку, препарат викликає редукцію тривожних, депресивних симптомів і сприяє збільшенню адаптивності хворих за умов порушеної соціальної адаптації.

Адекватний період пробного призначення антидепресантів при лікуванні посттравматичного стресового розладу повинен становити 10-12 тиж. Ефективні дози препаратів аналогічні дозам, що рекомендуються при лікуванні депресій [18].

З огляду на поліморфізм психічних порушень при посттравматичному стресовому розладі до терапії антидепресантами деякі психіатри рекомендують додавати препарати інших класів, які за припущенням цілеспрямовано впливають на певні типи симптомів [21].

Жертвам з вибухами гніву доцільно призначати тимо-стабілізатори: літій, топіромат, солі вальпроєвої кислоти, ламотригін. Ефективність цих препаратів підтверджують результати контрольованих досліджень, виконаних на відносно невеликих вибірках хворих. Ламотригін і топіромат оцінені як засоби монотерапії під час плацебо-контрольованих досліджень.

Пацієнтам із психомоторними порушеннями, ідеаторними розладами можна додатково призначити у малих дозах антипсихотичні препарати нового покоління: рисперидон, амисульприд, кветіапін [21]. Наявні окремі повідомлення щодо використання традиційних антипсихотичних лікарських засобів. Оскільки препарати нового покоління викликають менше побічних ефектів, деякі з них останнім часом вивчаються як засоби для монотерапії посттравматичного стресового розладу [21].

Лікування антидепресантами доцільно застосовувати спільно із когнітивно-поведінковою терапією [22]. Поведінкова техніка включає безліч лікувальних прийомів: різні модифікації процедури занурення, когнітивного переструктурування, техніки керування тривогою. Когнітивно-поведінкова терапія сприяє зниженню тяжкості специфічних симптомів, приводить до збільшення адаптивності жертв, допомагає постраждалим коригувати нереалістичні розумові висновки, фатальні переконання та спонтанні думки, що зумовлюють властиві для посттравматичного стресового розладу порушення емоційної сфери та функціонування [22].

Когнітивно-поведінкова терапія відноситься до найбільш вивчених видів психосоціального лікування посттравматичного стресового розладу у жінок. Вона акцентує на важливості навчати при даному порушенні та використовує процедури поринання і десенситизації в якості основних.

Пожвавлення травматичних спогадів. Одержати повний і детальний опис травматичного переживання – важливе завдання першого етапу лікування. Природно, що залежно від типу травми історії будуть відрізнятися. Розглянемо для прикладу травму, пов'язану із тяжким фізичним насильством. Для терапевта важливо з'ясувати наступне:

- Чи була потерпіла у близьких стосунках із гвалтівником?
- Чи використала вона всі можливості для того, щоб уникнути насильства?
- Намагалася захищатися чи ні?
- Чи тривали відносини потерпілої із гвалтівником після цього епізоду?
- Чи мали місце випадки повторного насильства?
- Наскільки потерпіла була переконана у тому, що її вб'ють або серйозно травмують?
- Чи виявлялися у жертви насильства дисоціативні реакції або втрата свідомості?
- Чи удавалася потерпіла до алкоголю або наркотиків?
- Чи розповідала про ці події кому-небудь?
- Якщо жінка ділилася з кимось, то якою була реакція на розповідь?

Ми пропонуємо пацієнтці написати виклад травматичних спогадів із максимальною кількістю деталей події, що відбулася, включаючи кольори, звуки, тактильні відчуття, почуття та думки, що виникали у ході переживання травми. Відтак просимо прочитати цей опис уголос. При цьому важливо з'ясувати, які саме частки спогадів викликають у жертви найбільш гнітючі почуття. Жінка може викладати свій травматичний досвід у ніби-то байдужій або відстороненій манері. У такому випадку лікар відмічає, що вона намагається швидше «пробігти» скрізь певні спогади, а потім пропонує їй



перечитати ці частини історії більш повільно, сконцентрувавшись на всіх почуттях і думках, пов'язаних із даним моментом. Наприклад, пацієнтка, що постраждала від фізичного нападу, пригадала при повільному читанні, що якоїсь миті вона з жахом подумала, що її вб'ють. Таким чином, швидке прочитання історії було «безпечним» поведінням, що охороняло її від повного впливу образу.

Когнітивне реструктурування дозволяє особам, які стали жертвами насильства та катастроф, навчитися відслідковувати власні дисфункціональні когнітивні процеси, більш реалістично зважувати факти «за» та «проти», виробляти погляди, поєднані з більш соціально адаптивними емоційними переживаннями. Лікар мусить активно виявляти дисфункціональні спонтанні думки постраждалих, висновки та схеми, що спираються на травматичний досвід, і конфронтувати з ними. Набуття навичок позитивного мислення та внутрішнього діалогу при передбаченні стресогенних ситуацій або при зіткненні з ними дозволяють пацієнткам змінювати негативні думки на більш реалістичні та демонструвати більш адаптивні форми поведінки.

Жінок із травматичним досвідом навчають прийомам саморегуляції та подолання стресу за допомогою методів керування тривогою (стрес-прищеплювальний тренінг). Такі методи включають:

- тренінг релаксації – навчає пацієнток контролювати страх і тривогу шляхом систематичного розслаблення основних груп м'язів та повільного неглибокого дихання;
- тренінг упевненості – формує у жінок навички адекватного вираження бажань, думок і почуттів без відчуження від інших людей;
- тренінг зупинки думок – навчає постраждалих умінню обривати думки неприємного змісту.

Терапія занурення спирається на лікувальний вплив зіткнення в особливих, захищених умовах постраждалих з тими специфічними ситуаціями, людьми, об'єктами, спогадами або почуттями, які асоціативно зв'язалися зі стресором і викликають нереалістично інтенсивний страх. Цього можна досягти двома способами:

- зануренням в уяві, що створює емоційно насичене повторення травматичних спогадів доти, поки вони перестануть викликати високий ступінь дискомфорту;
- зануренням наяву, що передбачає створення ситуацій, які у даний момент для пацієнтів безпечні, проте уникаються ними, оскільки асоціюються з травматичним досвідом і викликають сильний страх.

Література

1. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств: Клинические описания и указания по диагностике / Перевод на русский язык под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. – Санкт-Петербург: Адис, 1994. – 300 с.
2. McNally R.J. Posttraumatic stress disorder // Т. Millon, Р.Н. Blaney, R.D. Davis (Eds.). Oxford textbook of psychopathology. – New York: Oxford University Press, 1999. – P. 144-165.
3. Breslau N. The epidemiology of posttraumatic stress disorder: What is the extent of the problem? // Journal of Clinical Psychiatry. – 2001. – V. 62. – N. 17. – P. 16-22.

4. Kessler R.C., Sonnega A., Bromet E., Hughes M., Nelson C.B., Breslau N. Epidemiological risk factors for trauma and PTSD // R. Yehuda (Ed.). Risk factors for posttraumatic stress disorder. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999. – P. 23-59.
5. Breslau N., Kessler R.C., Chilcoat H.D., Schultz L.R., Davis G.C., Andreski P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: The 1996 Detroit Area Survey of Trauma // Archives of General Psychiatry. – 1998. – V. 55. – P. 626-632.
6. Yehuda R., Giller E.L., Southwick S.M. et al. The relationship between catecholamine excretion and PTSD symptoms in Vietnam combat veterans and Holocaust survivors. // M.M. Marburg (Ed.). Catecholamine function in post-traumatic stress disorder. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994. – P. 3-17.
7. Brende J.O., Parson E.R. Vietnam veterans. – New York: Plenum, 1985. – 340 p.
8. Hartmann E. Who develops PTSD nightmares and who doesn't. // D. Barrett (Ed.). Trauma and dreams. – Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996. – 350 p.
9. Kolff C.A., Doan R.N. Victims of torture: Two testimonies // E. Stover E.O. Nightingale (Eds.). The breaking of bodies and minds: Torture, psychiatric abuse, and the health professions. New York: W.H. Freeman, 1985. – 160 p.
10. Kilpatrick D., Edmonds C.N., Seymour A.K. Rape in America: A report to the nation – Arlington, VA: National Victims Center, 1992. – 340 p.
11. Kessler R.C., Sonnega A., Bromet E., Hughes M. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey // Archives of General Psychiatry. – 1995. – V. 52. – P. 1048-1060.
12. Deblinger E., Steer R.A., Lippmann J. Two-year follow-up study of cognitive behavioral therapy for sexually abused children suffering post-traumatic stress symptoms // Child Abuse and Neglect. – 1999. – V. 23 (12). – P. 1371-1378.
13. Engelhard I.M., Macklin M.L., McNally R.J., Van den Hout M.A., Arntz A. Emotion and intrusion-based reasoning in Vietnam veterans with and without chronic posttraumatic stress disorder // Behaviour Research and Therapy. – 2006. – V. 39. – P. 1339-1348.
14. Keane T.M., Weathers F.W., Foa E.B. Diagnosis and assessment // E.B. Foa, T.M. Keane, M.J. Friedman (Eds.). Effective treatments for PTSD: Practice guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies. – New York: Guilford, 2000. – 410 p.
15. Kobasa S.C. Stress resistant personality // R.E. Ornstein, C. Swencionis (Eds.). The healing brain: A scientific reader. – Oxford: Pergamon Press, 2000. – 410 p.
16. Foa E.B., Meadows E.A. Psychosocial treatments for posttraumatic stress disorder: A critical review // Annual Review of Psychology. – 1997. – V. 48. – P. 449-480.
17. Foa E.B. Psychosocial treatment of posttraumatic stress disorder // Journal of Clinical Psychiatry. – 2000. – V. 5. – P. 43-51.
18. Davidson J.R.T. Biological therapies for posttraumatic stress disorder: an overview // J. Clin. Psychiatry. – 1997. – V. 58. – P. 29-32.
19. Davidson J., Kudler H., Smith E. et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo // Arch. Gen. Psychiatry. – 1990. – V. 47. – P. 259-266.
20. Kosten T.R., Frank J.B., Dan E. et al. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine // J. Nerv. Ment. Dis. – 1991. – V. 179. – P. 266-370.
21. Прийняття рішень у психофармакотерапії / Пер. з англ. В. Штенгелов. – К.: Сфера, 2006. – 136 с.
22. Лихи Р. Когнітивно-бихевиоральний підход к лечению посттравматического стрессового расстройства // Терапия психических расстройств. – 2006. – № 2. – С. 40-47.



История развития ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии*

Joseph Woo, доктор медицины; Королевский колледж акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG), Лондон, Великобритания; Колледж акушерства и гинекологии Медицинской академии Гонконга (Hong Kong Academy of Medicine, НКМ), Китай

Истоки

Корни развития УЗИ как диагностического метода исследования в акушерстве и гинекологии уходят еще в те времена, когда с помощью ультразвуковых (УЗ) волн измеряли расстояние под водой. Высокочастотный сигнал, не слышимый человеческим ухом, был сгенерирован английским ученым F. Galton в 1876 г. Прорывом в развитии УЗ технологий было открытие братьями Р. и J. Curie пьезоэлектрического эффекта (Франция, 1880). Первая рабочая гидролокационная УЗ-система SOund Navigation And Ranging (SONAR) была сконструирована в США в 1914 г.

Прародителем медицинского УЗИ была система RAdio Detection And Ranging (RADAR), изобретенная в 1935 г. британским физиком R. Watson-Watt. Такие радиолокационные системы были прямыми предшественниками последующих двухмерных гидролокационных и медицинских УЗ-систем, которые появились в конце 40-х годов XX столетия.

Еще одним направлением, предшествовавшим развитию УЗ в медицине, была начатая в 30-е годы разработка импульсных УЗ-дефектоскопов металла, которые использовались для проверки целостности металлических корпусов судов, танков и другой техники. Концепция детекции металлодефектов была разработана советским ученым С.-Я. Соколовым в 1928 г., а конструирование первых УЗ-детекторов и их последующее совершенствование началось в 40-х годах в США, Великобритании, Германии, Франции, Японии и в ряде других стран (рис. 1).

Ультразвук в медицине

Впервые в медицине УЗ начали применять в качестве метода лечения в конце 20-х — начале 30-х годов.

В 40-х годах УЗ использовали с целью облегчения боли при артритах, язвенной болезни желудка, в лечении экземы, астмы, тиреотоксикоза, геморроя, недержания мочи, элифантиаза и даже стенокардии (рис. 2).

Применение УЗ в качестве диагностического метода обнаружения опухолей, экссудатов и абсцессов в 1940 г. впервые предложили немецкие клиницисты

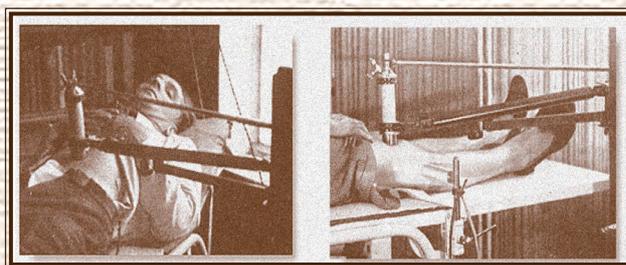


Рис. 2. Использование УЗ-энергии у пациентов с язвенной болезнью желудка (слева) и артритом (справа)

Н. Gohr и Т. Wedekind. По их мнению, такая диагностика могла основываться на отражении УЗ-волны от патологических объемных образований головного мозга (принцип работы дефектоскопа металлов). Однако они так и не смогли опубликовать убедительных результатов своих экспериментов, в связи с чем их исследования не имели популярности.

В 1950 г. американские нейрохирурги W. Fry и R. Meurer использовали УЗ для разрушения базальных ганглиев у пациентов с болезнью Паркинсона. УЗ-энергию с успехом начали применять в терапии и в реабилитационной медицине. Так, J. Gersten (1953) использовал УЗ для лечения больных с ревматоидным артритом.

Ряд других клиницистов (P. Wells, D. Gordon, Великобритания; M. Arslan, Италия) применяли УЗ-энергию в лечении болезни Меньера.

Основателем диагностического УЗИ считается австрийский невролог, психиатр К.Т. Dussik, впервые применивший УЗ с диагностической целью. Он определял местонахождение опухолей головного мозга путем измерения интенсивности прохождения УЗ-волны сквозь череп (рис. 3). В 1947 г. К.Т. Dussik представил результаты исследований и назвал свой метод гиперфонографией.

Однако позже немецкий клиницист W. Guttner и соавт. (1952) патологию на таких УЗ-снимках расценили как артефакты, поскольку К.Т. Dussik за патологические образования принимал ослабление отражений УЗ-волны от костей черепа.

G. Ludwig (США, 1946) проводил эксперименты на животных по выявлению инородных тел (в частности конкрементов в желчном пузыре) с помощью УЗ-волн (рис. 4). Через три года результаты его исследований были официально обнародованы. При этом автор отметил, что отражение УЗ-волн



Рис. 1. Подводный SONAR, RADAR и УЗ-дефектоскоп металлов

* J. Woo. A Short History of the Development of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology / <http://www.ob-ultrasound.net/history1.html> (полная версия)

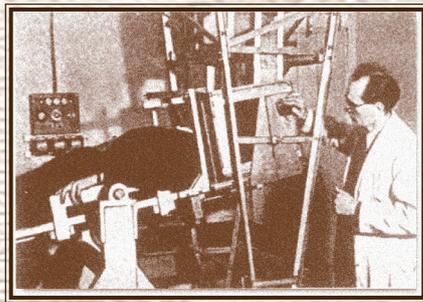


Рис. 3. УЗ-аппарат, разработанный К.Т. Dussik для сканирования черепа

от мягких тканей мешает достоверной интерпретации полученных результатов такой УЗД. Однако, несмотря на это, исследования G. Ludwig внесли определенный вклад в развитие УЗД в медицине, в ходе которых ученый сделал ряд важных открытий. Он, в частности, определил, что диапазон скорости передачи ультразвука в мягких тканях животных составляет 1490-1610 м/сек (в среднем 1540 м/сек). Эта величина УЗ-волны и сегодня используется в медицине. Оптимальная частота УЗ, согласно данным исследователя, составляет 1-2,5 МГц.

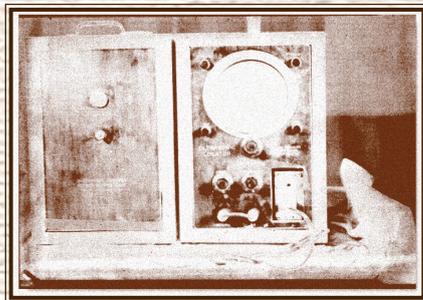


Рис. 4. УЗ-аппарат G. Ludwig для определения инородных тел у животных

Английский хирург J.J. Wild в 1950 г. начал исследование возможности применения УЗ для диагностики хирургической патологии – кишечной непроходимости. Работая в США совместно с инженером D. Neal, он обнаружил, что злокачественные опухоли желудка обладают большей эхогенной плотностью по сравнению со здоровой тканью.

Год спустя американский радиолог D. Nowгу с коллегами (директором лаборатории медицинских исследований J. Homles и инженерами W.R. Bliss, G.J. Posakony) разработали УЗ-сканер с полукруглой кюветой, имеющей окно. Пациента пристегивали ремнем к пластмассовому окну, и он должен был оставаться неподвижным в течение длительного времени исследования. Аппарат назывался сомаскоп, сканировал органы брюшной полости, а полученные результаты получили название сомаграммы.

Вскоре этими же исследователями (1957) был разработан кюветный сканер. Пациент сидел в видоизмененном стоматологическом кресле и был закреплен напротив пластмассового окна полукруглой кюветы, заполненной соевым раствором (рис. 5).

В 1952 г. в США был основан American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM).

Некоторое время спустя, в 1962 г., J. Homles вместе с инженерами сконструировали рычажный сканер, который уже мог перемещаться над пациентом при ручном управлении оператором (рис. 6).

В 1963 г. в США был разработан первый контактный сканер, управляемый рукой. Это было начало этапа становления наиболее популярных статических УЗ-аппаратов в медицине (рис. 7).

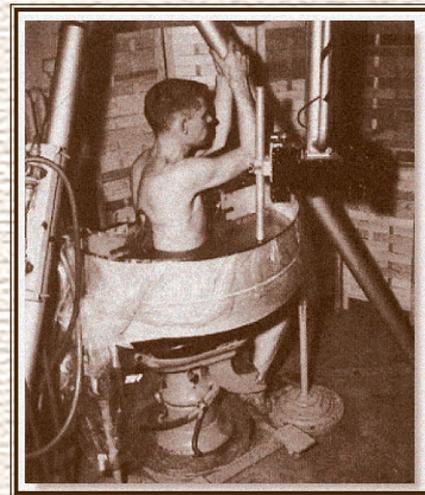


Рис. 5. Кюветный сканер

С 1966 г. AIUM начал проводить аккредитацию ультразвуковой практики. Чтобы получить лицензию на такую практику в акушерстве и гинекологии, врач должен был осуществлять интерпретацию как минимум 170 УЗ-снимков в год.

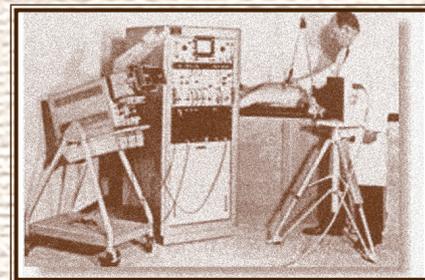


Рис. 6. Рычажный сканер

В 1966 г. в Вене состоялся первый Всемирный конгресс УЗ-диагностики в медицине, второй – в Роттердаме. В 1977 г. было основано Британское медицинское общество ультразвука (British Medical Ultrasound Society, BMUS).

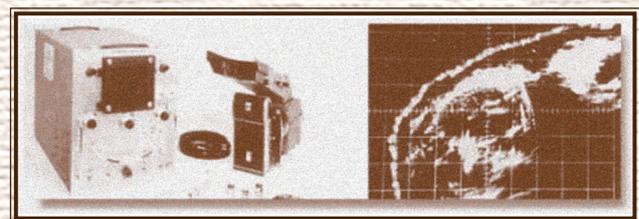


Рис. 7. Первый мануальный сканер и сделанный с его помощью снимок

Таким образом, с конца 50-х годов прошлого века в разных странах – США, Германии, Великобритании, Австралии, Швеции, Японии – начали проводиться исследования по возможности применения УЗ с целью диагностики заболеваний. В основе их проведения использовались принципы гидролокации (А-режим УЗ-волн) и радиолокации (В-режим).

Ультразвуковая диагностика в СССР

Исследования по использованию УЗД в медицине проводились также и в СССР. В 1954 г. на базе Акустического института АН СССР было создано отделение ультразвука под руководством профессора Л. Розенберга. Первые упоминания об использовании УЗД в терапии датируются 1960-м годом.



Научно-исследовательский институт медицинских инструментов и оборудования СССР выпускал экспериментальные УЗ-аппараты Ekho-11, Ekho-12, Ekho-21, UZD-4 (1960); UZD-5 (1964); UTP-1, UDA-724, UDA-871 и Obzor-100 (начало 70-х годов). Эти модели предназначались для использования в офтальмологии, неврологии, кардиологии и в ряде других областей медицины, однако, согласно распоряжению правительства, так и не были внедрены в практическую медицину. И только с конца 80-х годов УЗД начала постепенно внедряться в советскую медицину.

Ультразвук в акушерстве и гинекологии

Использование УЗД в акушерстве и гинекологии начинается с 1966 г., когда происходит активное становление и развитие центров по применению УЗ в различных сферах медицины в США, в странах Европы и в Японии.

Первопроходцем в области гинекологической УЗД стал австрийский врач А. Kratochwil. В 1972 г. он успешно продемонстрировал возможность визуализации овариальных фолликулов с помощью УЗ (рис. 8) и вскоре стал наиболее известным УЗ-диагностом того времени.

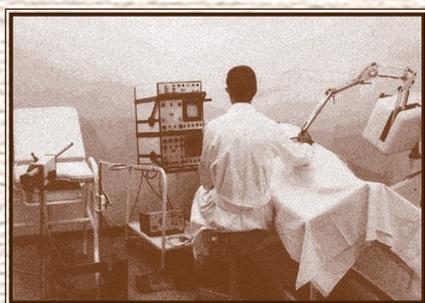


Рис. 8. А. Kratochwil проводит УЗИ в А-режиме

Трансвагинальное сканирование

В 1955 г. J.J. Wild (Великобритания) и J.M. Reid (США) применили А-режим для трансвагинального и трансректального УЗ-сканирования. В начале 60-х годов А. Kratochwil представил свое исследование сердцебиения плода на 6-й неделе гестации с помощью трансвагинального датчика (рис. 9). Одновременно этот метод УЗИ был представлен L. von Micsky в Нью Йорке.

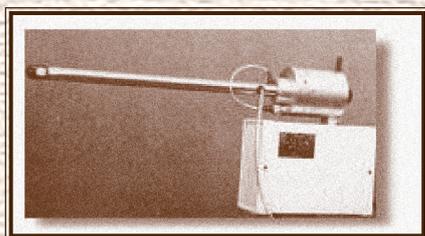


Рис. 9. Вагинальный А-режимный датчик (1968)

В Японии в 1963 г. S. Mizuno, H. Takeuchi, K. Nakano и соавт. предложили новую версию А-режимного трансвагинального сканера. Первое сканирование беременности с его помощью было проведено на сроке 6 нед гестации.

В 1967 г. в Германии компанией Siemens был разработан первый УЗ-сканер, использующий В-режим для диагностики патологии органов брюшной полости и малого таза, который с успехом начал применяться в гинекологии.

Уже в начале 70-х годов УЗИ в гинекологии применяли для диагностики твердых, полостных и смешанных образований другой различной патологии органов таза. Так,

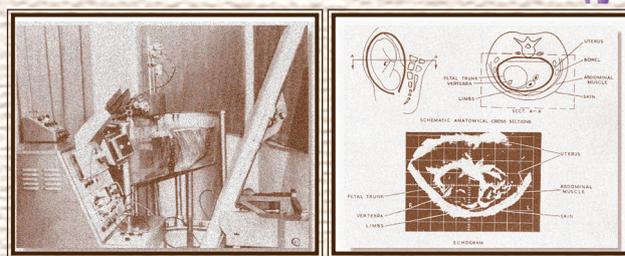


Рис. 10. Эхоскоп CAL и сонограмма, полученная с его помощью

немецкие исследователи В.-J. Hackeloer и М. Hansmann успешно диагностировали с помощью В-режима количественные и качественные изменения фолликулов на протяжении овариального цикла. Условием для проведения успешной УЗД органов малого таза был полный мочевого пузыря.

Открывшаяся возможность проведения сонографии плода ознаменовала собой новый этап в развитии акушерства и пренатальной диагностики.

Австралийские клиницисты G. Kossoff и W. Garrett в 1959 г. представили контактный водный эхоскоп CAL (рис. 10), с помощью которого можно было проводить исследование грудной клетки плода. Этот УЗ-аппарат использовался с целью выявления пороков развития плода.

В 1968 г. Garrett, Robinson и Kossoff одними из первых опубликовали работу «Анатомия плода, отображаемая с помощью УЗИ», а два года спустя представили первую работу, посвященную УЗ-диагностике пороков развития плода, где описали поликистоз почек, выявленный у плода на 31-й неделе гестации (рис. 11).



Рис. 11. Увеличенная кистозная почка (А-режим, 1970)

В 1969 г. был выпущен эхоскоп CAL с серой шкалой.

В 1975 г. был сконструирован водный сканер с высокочувствительным датчиком – UI Octoson (рис. 12).



Рис. 12. Сканер UI Octoson

В начале 60-х годов при проведении акушерского УЗИ (Европа, США, Япония, Китай, Австралия) использовался А-режим, с помощью которого определяли признаки беременности (измеряли сердцебиение плода), локализацию



плаценты, выполняли цефалометрию. В 1961 г. I. Donald (Великобритания) предложил измерять бипариетальный диаметр (biparietal diameter, BPD) головки плода (рис. 13). В этом же году он описал случай гидроцефалии у плода.

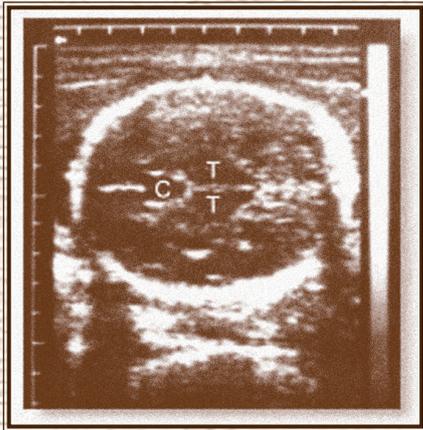


Рис. 13. BPD плода

В-режим

В 1963 г. I. Donald и MacVicar (Великобритания) впервые описали изображение плодных оболочек, полученное с помощью В-режима УЗИ. По измерениям диаметров плодных оболочек L.M. Hellman и M. Kobayashi (Япония) в 1969 г. определяли признаки доношенности плода, а P. Joupilla (Финляндия), S. Levi (Бельгия) и E. Reinold (Австрия) в 1971 г. — связь с ранними осложнениями беременности. В 1969 г. Kobayashi описал УЗ-признаки внематочной беременности с помощью В-режима УЗД.

Несмотря на то что ряд акушеров-гинекологов определяли сердечную деятельность плода с помощью А-режима (Kratochwil в 1967 г. с помощью вагинального А-сканирования на сроке 7 нед; Bang и Holm в 1968 г. с помощью А- и М-режимов на сроке 10 нед), практическое применение УЗИ в акушерстве для определения сердечной деятельности плода началось с 1972 г., когда Н. Robinson (Великобритания) представил результаты проведенной им эхографии плода на сроке гестации 7 нед.

В-режимная плацентография была успешно описана в 1966 г. Денверской группой исследователей (США) (рис. 14).

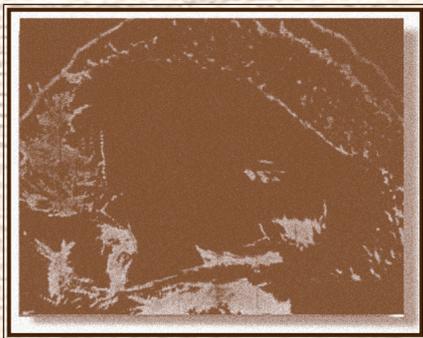


Рис. 14. В-режимная плацентография (средина 60-х гг.)

В 1965 г. американский ученый Н. Thompson описал способ измерения торакальной окружности (thoracic circumference, TC) как метод определения роста плода (рис. 15). При этом погрешность его измерений составила около 3 см у 90% от общего числа проведенных исследований. Н. Thompson также разработал метод определения массы тела плода по BPD и TC, погрешность которого составляла около 300 г у 52% детей.

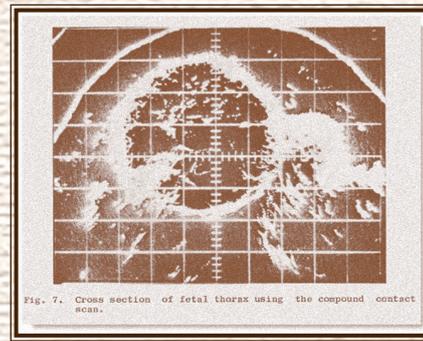


Fig. 7. Cross section of fetal thorax using the compound contact scan.

Рис. 15. TC плода

Одним из наиболее известных исследователей УЗД в акушерстве является английский профессор S. Campbell. В 1968 г. он опубликовал труд «Усовершенствование УЗ-методов цефалометрии плода», где описал использование А- и В-режимов для измерения BPD головки плода. Эта работа стала стандартом для практического УЗИ в акушерстве в последующие 10 лет.

В 1972 г. с помощью В-режимного УЗИ ученый диагностировал на сроке 17 нед анэнцефалию плода, в 1975 г. — spina bifida. Это были первые правильно определенные с помощью УЗИ патологии, которые явились показанием к прерыванию беременности. В 1975 г. S. Campbell et al. предложили измерение абдоминальной окружности (abdominal circumference, AC) с целью определения массы тела и степени развития плода (рис. 16).



Рис. 16. AC плода

Клиницисты М. Mantoni и J. Pederson (Дания) первыми описали возможность визуализации желточного мешка с помощью В-режима; E. Sauerbrei и P. Cooperberg (Канада) с помощью УЗИ визуализировали желточный мешок; немецкие исследователи М. Hansmann и J. Hobbins одними из первых изучали пороки развития плода с помощью УЗИ.

Иновацией, которая кардинально изменила развитие практической УЗД, явилось изобретение сканеров, работающих в режиме реального времени. Первый такой аппарат под названием Vidoson разработали немецкие исследователи W. Krause и R. Soldner (совместно с J. Paetzold и O. Kresse). Он был выпущен в 1965 г. в Германии компанией Siemens Medical Systems и делал в секунду 15 снимков, которые позволяли фиксировать движения плода (рис. 17). В 1968 г. с помощью этого сканера немецкие клиницисты D. Holander и H. Holander диагностировали 9 случаев отека плода.

В 1977 г. С. Kretz (Австрия) разработал УЗ-аппарат Combison 100 (рис. 18), который начала производить компания KretzTechnik. Это был циркулярный ротационный сканер, работающий в режиме реального времени и рассчитанный на проведение УЗИ органов брюшной полости и других частей тела.

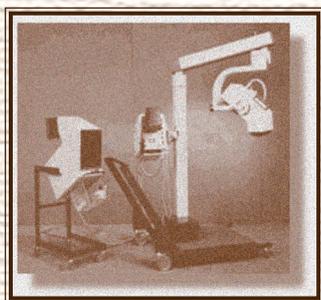


Рис. 17. УЗ-сканер Vidoson и беременность двойней, диагностированная с его помощью (1965)

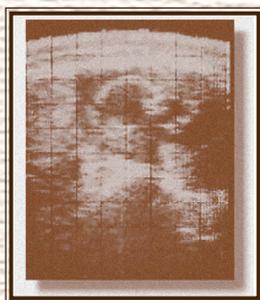


Рис. 18. Исследование с помощью Combison 100



Американский клиницист J. Hobbins в 1979 г. с помощью сканера, работающего в режиме реального времени, измерил длину бедра плода. На основании этого G. O'Brien и J. Queenan (США) в том же году смогли определить наличие такой патологии развития плода, как скелетная дисплазия. Доктор медицины Р. Jeanty (США) в 1984 г. составил таблицу всех размеров костей плода при развитии.

В начале 80-х годов был сконструирован статический сканер, позволяющий быстро делать снимки высококачественного разрешения.

В то время в мире насчитывалось около 45 больших и малых предприятий-производителей УЗД-техники.

Следует отметить, что в конце 70-х – в начале 80-х годов были созданы небольшие портативные УЗД-сканеры (минивизоры и др.), представляющие собой переносные аппараты, которые могли использоваться для диагностики непосредственно у постели больного, в т.ч. на дому (рис. 19).

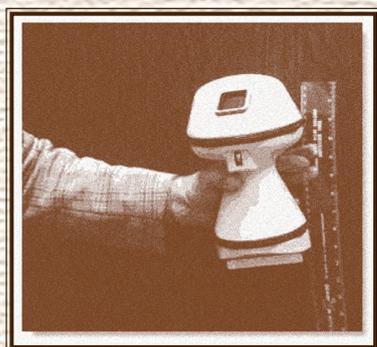


Рис. 19. Минивизор

Допплер-ультразвуковое исследование

Как известно, сущность эффекта Допплера заключается в изменении частоты волн при отражении от движущегося объекта. Это явление впервые описал более 100 лет тому назад австрийский математик и физик С. Doppler (1842). УЗ-доплер как метод диагностического исследования в медицине был представлен в 1955 г. японскими учеными S. Satomura и Y. Nimura, которые исследовали

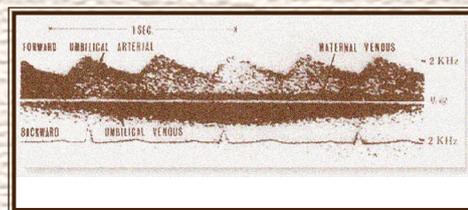


Рис. 20. Волны венозного и артериального пуповинного кровотока (1968)

с его помощью работу клапанов сердца и пульсацию периферических сосудов. Спустя семь лет их соотечественники Z. Kaneko и K. Kato установили, что с помощью метода УЗ-доплера можно определять направление тока крови.

Изучение доплер-эффекта в 60-е годы проводилось также в США, Великобритании и в других странах.

В практическом акушерстве и гинекологии эффект Допплера начал использоваться несколько позже. В 1964 г. в США D.A. Callagan впервые применил этот метод диагностики для определения пульсации артерий плода. Через год американский гинеколог W. Johnson с помощью эффекта Допплера со 100-процентной точностью определила возраст эмбрионального развития у 25 плодов (срок 12 нед). Еще год спустя E. Bishop с помощью доплер-УЗИ на третьем триместре беременности установил место прикрепления плаценты у 65% обследованных им женщин. В том же году D.A. Callagan и соавт. описали сердцебиение плода по кардиальным доплер-сигналам.

В 1968 г. японцы Н. Takemura и Y. Ashitaka описали характер и скорость кровотока в umbilical артерии и вене, а также плацентарный кровоток (рис. 20).

Р. Jouppila и P. Kirkinen (Финляндия) в 1981 г. выявили зависимость между уменьшением скорости кровотока в пупочной вене и замедлением роста плода. В 1983 г. S. Campbell выявил диагностическую ценность параметров маточного и плацентарного кровотока в диагностике преэклампсии.

Последующее развитие доплер-УЗИ было связано с цветным сканированием. M. Brandestini и соавт. (США) в 1975 г. разработали 128-точечную мультиимпульсную доплер-систему, где скорость и направление кровотока демонстрировались в цвете (рис. 21).

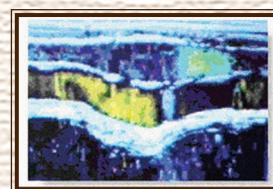


Рис. 21. Двухцветный снимок каротидного синуса и яремной вены (1975)

Французский клиницист L. Pourcelot в 1977 г. также в числе первых описал цветное доплер-УЗИ. Однако активное развитие доплер-УЗИ как диагностического метода в медицине началось в 80-е годы с появлением новых, более совершенных технологий.

Внедрение доплер-УЗИ в гинекологическую практику началось с середины 80-х годов, когда K. Taylor (США) описал кровоток в овариальных и маточных артериях, а A. Kirjak (Югославия) применил трансвагинальный цветной доплер в диагностике тазового кровотока.



Развитие двухмерного и цветного доплер-УЗИ было почти одновременным и происходило в конце 80-х годов. В начале 1990 г. А. Fleischer (США) одним из первых с помощью цветного трансвагинального доплера описал васкуляризацию рака яичника.

Совершенствование качества УЗИ продолжалось в течение 80-90 годов благодаря развитию микропроцессорной технологии (рис. 22). В это время УЗД стали активно применять в различных областях медицины, в т.ч. в акушерстве и гинекологии. Согласно статистике FDA (Food and Drug Administration), в США с 1976 по 1982 г. частота использования УЗД в медицинских учреждениях возросла с 35 до 97%.

Таким образом, в 1975 г., до разработки сканеров реального времени, в США было пять показаний к проведению УЗД в акушерстве: измерение BPD, определение объема амниотической жидкости, диагностика ранних осложнений беременности, сроков гестации и положения плаценты. С 80-х годов перечень таких показаний очень расширился. Так, были разработаны стандарты для определения внутриутробного возраста и развития плода по результатам УЗИ путем определения следующих параметров: длины крестец-темя (CRL), окружности головы (НС), длины бедра (FL), BPD, AC. Определение ряда других параметров проводилось в случаях нарушения развития плода.

В последующие годы были разработаны нормограммы для оценки роста и развития плода по следующим параметрам: бинокулярному диаметру (K. Mayden, P. Jeanty et al., 1982), окружности бедра (Deter et al., 1983), длине ключицы (Yarkoni et al., 1985) и стопы (B. Mercer et al., 1987), по фракционным размерам позвоночника (D. Li et al., 1986) и ушной раковины (J.C. Birchholz et al., 1988).

С изобретением УЗ-сканеров реального времени были диагностированы многие пороки развития плода. Однако разрешающая возможность УЗ-аппаратов того времени позволяла визуализировать эту патологию только на поздних сроках беременности. В 1981 г. Stephenson опубликовал обзор, описывающий около 90 разных пороков развития плода, которые можно определить при УЗИ. К аномалиям развития, непосредственно диагностируемым с помощью УЗИ, в те времена относили анэнцефалию, гидроцефалию, грыжу пупочного канатика, дуоденальную атрезию, поликистоз почек, отек плода, дисплазию конечностей. Трудности для УЗ-сканирования представляли лицевая область плода, конечности и сердце. С появлением сканеров более высокой разрешающей способности и трансвагинальных датчиков диагностика патологии развития плода упростилась, и пороки уже можно было определять не в третьем триместре беременности, а во втором и в первом.

Также стало возможным определение телодвижений плода и его дыхательных движений (fetal breathing movements, FBM). Проводить сканирование FBM впервые предложили исследователи G. Dawes и K. Boddy (Великобритания) в начале 70-х годов. При этом наличие или отсутствие дыхательных движений, их амплитуда и интервалы свидетельствовали о состоянии плода. Однако УЗИ FBM не приобрело популярности в дальнейшем.

В начале 80-х годов гинекологами разных стран был проведен и представлен ряд исследований, посвященных развитию фолликулов и процессу овуляции. Трансвагинальное сканирование,

интенсивное внедрение которого в гинекологическую практику началось в середине 80-х годов, позволило увидеть противоположную поверхность матки, неоднородную при обычном УЗИ, а также дало возможность более точно изучить циклы овуляции. Однако разрешающая способность УЗИ как метода визуализации эндометрия и фолликулов в те годы еще не позволяла полноценно определить момент овуляции с целью предупреждения беременности.

Трансвагинальное УЗИ явилось неотъемлемой частью диагностики непальпируемых образований, асцита, маточных и цервикальных изменений, ранней беременности, наличия и правильности введения внутриматочных контрацептивов. С конца 80-х УЗИ (особенно с появлением цветного трансвагинального сканирования) стало ценным методом диагностики эктопической беременности, рака яичников и эндометрия; вагинальное УЗИ – незаменимым методом диагностики в области репродуктологии; спектральное доплер-УЗИ (измерение скорости кровотока с помощью доплера) – стандартным исследованием.

В 1983 г. S. Campbell описал частотный индексный профиль доплер-сканирования плода. Год спустя P. Reuwer (Нидерланды) впервые выявил такой неблагоприятный признак развития плода, как отсутствие конечного диастолического тока крови в umbilicalной артерии. Дальнейшими исследованиями последователями S. Campbell установлена прогностическая важность такого признака, как отсутствие конечного диастолического тока крови в нисходящей части аорты плода. Позже с помощью доплер-УЗД в акушерстве были сделаны другие важные открытия. В итоге стандартом для выявления кислородного голодания плода (аноксии) стало УЗ-доплер-исследование пупочной артерии; средней мозговой артерии – для определения признаков декомпенсации; венозного протока – для диагностики ацидоза, сердечной недостаточности и угрозы внутриутробной гибели плода. Также с его помощью на ранних сроках определяли риск маточно-плацентарной недостаточности и преэклампсии у беременной.

В 1985 г. клиницист D. Maulik и профессор кардиологии N. Nanda (США) с помощью доплер-УЗИ описали интракардиальный ток крови. В 1987 г. американский исследователь G. Devore создал цветную доплер-карту тока крови для оценки пороков плода на практике. Применение цветного доплера позволило сделать УЗД пороков сердца плода более информативной. В конце 90-х точность таких диагнозов превышала 95%.

В 1989 г. группа последователей S. Campbell опубликовала масштабный труд о проведенном 5-летнем УЗ-скрининге как одном из способов предупреждения овариального рака. Его результаты показали значительную роль УЗИ как метода своевременной диагностики рака и возможность его использования в качестве профилактического скрининга данной патологии.



1985 г.

1990 г.

1995 г.

Рис. 22. Изменение качества УЗ-снимков плода по годам



Как уже отмечалось выше, появление новых, более современных технологий в 90-х годах дало мощный толчок к развитию УЗД в медицине.

М. Cullen (США) первым в 1990 г. представил работу по изучению большой серии врожденных аномалий развития плода в первом триместре, определенных с помощью трансвагинального УЗИ. В те же годы благодаря активному внедрению в акушерскую практику трансвагинального сканирования, начала активно развиваться соноэмбриология.

УЗИ как популярный и востребованный метод диагностики способствовал проведению ряда популяционных скрининговых программ в 1970-1990 гг. Первой из них стала программа скрининга материнского сывороточного α -фетопротеина (Maternal serum alpha-fetoprotein, MSAFP) с целью выявления дефектов закладки нервной трубки. Она стартовала в Великобритании в конце 70-х. Вторым было рутинное исследование плода на сроке 20 нед в рамках программы антенатальной заботы. Также был проведен ряд других различных УЗ-скрининговых исследований в США, Великобритании, ФРГ, Швеции, Норвегии, Финляндии и в других странах Европы.

Уже в конце 90-х годов в странах Европы и США УЗД стала стандартным исследованием, с помощью которого определяли срок беременности, исключали двойню, выявляли пороки развития плода.

Следует отметить, что УЗИ стало также методом диагностики стигм развития и признаков хромосомных аномалий. Скрининг базировался на определении различных УЗ параметров таких аномалий. Так, начала активно развиваться УЗ-диагностика такой хромосомной аномалии, как синдром Дауна. Впервые прозрачность затылочной кости плода на сроке 15-20 нед как признак синдрома Дауна описала В. Benacerraf (США) в 1985 г. Позже она опубликовала перечень УЗ биометрических маркеров этой патологии.

Трехмерное УЗИ

С развитием компьютерных технологий начали совершенствоваться исследования, посвященные трехмерной УЗД. Первым о возможности проведения трехмерного УЗИ сообщил К. Ваба (Япония) в 1984 г., а через два года он получил трехмерные снимки с помощью двухмерного УЗ-аппарата (рис. 23). Вскоре его исследования начали внедряться в практику. В 1992 г. К. Ваба опубликовал первую книгу, посвященную УЗИ в акушерстве и гинекологии, в которую вошел раздел о трехмерном сканировании.



Рис. 23. Ранние трехмерные снимки (плод 19 нед гестации)

Группа исследователей под руководством D. King (США) в 1990 г., в отличие от японских ученых, описала несколько другой алгоритм трехмерного УЗИ. В 1992 г. тайванские клиницисты Куо, Chang и Wu визуализировали путем трехмерного УЗИ лицо, мозжечок и шейный отдел позвоночника плода с помощью сканера Combison

330, который был создан в 1989 г. и являлся первым трехмерным УЗ-аппаратом. Вскоре в середине 90-х в Японии начали производить трехмерные УЗ-аппараты. В 1993 г. австрийский ученый W. Feichtinger выполнил исследование эмбриона на сроке 10 нед с помощью трехмерного трансвагинального УЗИ. В последующие годы трехмерное УЗИ стало одним из важных методов исследования в акушерстве и гинекологии. В 1996 г. группа последователей Nelson и ученые из College Hospital (Великобритания) опубликовали независимое исследование, посвященное четырехмерной (движущейся трехмерной) эхокардиографии плода.

Трехмерная УЗД по сравнению с двухмерной имела ряд диагностических преимуществ, поскольку она дала возможность определять ряд аномалий развития плода: расщепление губы, полидактилию, микрогнатию, пороки развития уха, позвоночника и другую патологию развития, которую можно выявить по внешнему виду плода. Развитие трансвагинального трехмерного УЗИ позволило расширить диагностические возможности ультразвукографии как диагностического метода ранних этапов развития плода.

Австрийский акушер-гинеколог А. Lee вместе с группой последователей Kratochwil в 1994 г. изучил точность оценки массы тела плода с помощью трехмерного УЗИ и исправил ошибки соответствующих измерений двухмерного УЗИ. О пользе трехмерного УЗИ как диагностического метода в гинекологической практике свидетельствовала работа D. Jurkovic (Великобритания). В 1995 г. с помощью этого метода он диагностировал различную маточную патологию – двурогую матку, перегородки в матке и т.п.

Группа ученых из Тайваня во главе с F.-M. Chang в 1997 г. представили способ определения массы тела плода при рождении с помощью трехмерного УЗ-измерения верхней конечности плода. Год спустя Н.-G. Vlaas (Норвегия) опубликовал работу, посвященную трехмерному исследованию процессов эмбриогенеза, чем подтвердил важность данного метода исследования в эмбриологии.

Методом трехмерной гистерографии в 90-х годах начали изучать эндометриальную ткань, проводить диагностику эндометриальных образований, спаек, гидросальпингитов, кист яичников, небольших внутриматочных опухолей и других аномалий женских половых органов. Согласно работам испанского клинициста Bonilla-Musoles, точность диагностики злокачественных новообразований яичника, определенных с помощью трехмерного УЗИ, составляет почти 100% по сравнению с двухмерным.

Цветное доплеровское трехмерное УЗИ позволило визуализировать кровоток опухолей и поэтому стало действенным методом диагностики рака шейки матки и яичников.

Как видим, УЗИ является достаточно новой, но уже неотъемлемой частью диагностики в акушерстве и гинекологии. Всего лишь в течение нескольких десятков лет применение УЗ в медицине претерпело выраженные изменения: от диагностики наличия жизни в полости матки до измерения размеров плода; от определения морфологии плода до оценки его кровотока и динамики развития. На сегодня УЗД продолжает активно развиваться и совершенствоваться.

Список литературы находится в редакции

Дуфастон®

дидрогестерон



Созданный для успешной беременности



- **Изомер эндогенного прогестерона**
- **Безопасен для матери и плода**
- **Эффективен с самых ранних сроков беременности**

Р/с № UA/3074/01/01



**SOLVAY
PHARMA**

Представительство компании "Солвей Фармацевтикалз ГмбХ" в Украине:
01113, г. Киев, ул. Щорса, 31, 3-й этаж Тел./факс: (044) 230 2098, 230 2984; www.solvay-pharma.com.ua



С.А. Кубанський,
завідувач відділу з правових питань
Київської міської профспілки працівників охорони здоров'я

Другий рік працюю у приватній клініці медичною сестрою, але мрію отримати фах практичного психолога. Керівництво відмовляє мені у можливості працювати та навчатись заочно, погрожує відмовою у наданні додаткових відпусток при потребі. Яким чином можна вийти із ситуації, що склалась?

Н. Букач, м. Львів

Право на освіту гарантоване громадянам Основним Законом України. Стаття 53 Конституції України забезпечує доступність вищої і післядипломної освіти різних форм навчання кожному громадянину. Тобто таке право є невід'ємним і не може залежати від керівництва підприємства, установи, організації будь-якої форми власності, оскільки походить від волі суб'єкта – носія такого права. Таким чином, вступати чи не вступати до навчального закладу – вирішувати саме вам. У разі вступу до вищих навчальних закладів (ВНЗ) на навчання без відриву від виробництва (за заочною чи вечірньою формою) для реалізації зазначеного права працівник автоматично отримує право на додаткову відпустку у зв'язку з навчанням.

Надання відпусток працівникам регулюється такими нормативно-правовими актами України: Кодексом законів про працю УРСР від 10.12.71 р. (далі – КЗпП України), Законом України «Про відпустки» від 15.11.96 р. № 504/96-ВР, Порядком обчислення середньої заробітної плати, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 08.02.95 р. № 100 тощо.

У зазначених нормативних актах чітко окреслено коло суб'єктів, які мають право на відпустку у зв'язку з навчанням, а також строки та порядок її надання. Відповідно до ст. 215, 216, 217 КЗпП України і ст. 15 Закону «Про відпустки», право на додаткову оплачувану відпустку працівникам, які навчаються у вищих навчальних закладах, навчальних закладах післядипломної освіти та аспірантурі, надається лише за місцем основної роботи та за умови успішного навчання; тобто тим студентам-працівникам, які не мають академічної заборгованості за минулий курс. Відмова керівництва у наданні відпустки на підставі невідповідності профілю виробництва навчанню є необгрунтованою, оскільки чинним законодавством визначено, що відпустка у зв'язку з навчанням надається незалежно від того, чи відповідає спеціальність, за якою навчається працівник,

вимогам або профілю підприємства. Умотивованість такої відмови існує лише у тому випадку, якщо працівник навчається за рахунок коштів підприємства.

Зазначена відпустка надається працівнику-студенту на основі: 1) довідки-виклику на сесію з навчального закладу, в якому навчається працівник; 2) заяви працівника на ім'я керівника організації про надання йому додаткової відпустки у зв'язку з навчанням.

У довідці-виклику, крім форми навчання, рівня акредитації закладу, курсу, на якому навчається працівник, зазначаються: початок і кінець заліково-екзаменаційної (настановної) сесії, тривалість відпустки, а також інформація про успішність працівника-студента. Необхідно наголосити на тому, що планування навчального процесу належить виключно до компетенції навчального закладу, тому підприємство зобов'язане надати працівникові відпустку саме на той період, який визначено навчальним закладом у довідці-виклику. Керівник підприємства при цьому не має права відмовити працівникові в наданні навчальної відпустки у зв'язку з виробничою необхідністю.

Я працюю головною медичною сестрою лікарні. У січні у нас була створена посада заступника головного лікаря з медсестринства. За браком освіти мене не можуть призначити на дану посаду. Чи вплине це на рівень моєї зарплати і чи має право керівництво звільнити мене або скасувати мою посаду?

О. Баранік, м. Київ

Дійсно, відповідно до наказу МОЗ України від 2.11.07 р. № 688 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 23.02.2000 р. № 33», до штатних розписів закладів охорони здоров'я з 1 січня 2008 р. була введена посада заступника головного лікаря з медсестринства. Необхідно зазначити, що даний наказ не скасовує посаду старшої чи головної медичної сестри, а лише створює нову додаткову посаду за рахунок збільшення штатної чисельності та фонду оплати праці закладів, тому ви не підлягаєте скороченню чи звільненню. Дана новація ніяким чином не повинна впливати на рівень ваших доходів.

Свої запитання із поміткою «Юрконсультація» ви можете надсилати на адресу редакції або на електронну пошту: mazz@health-ua.com



Врач и пациент: границы общения

Ю.И. Чертков, заместитель генерального директора
ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»



На протяжении всей истории медицины основой отношений между врачом и пациентом было и остается доверие. Кого пациенты и их родственники считают хорошим врачом? Того, кто обладает большими знаниями и умениями? Как ни странно, не всегда. Напротив, часто бывает, что высококвалифицированный специалист не пользуется особым авторитетом у больных. Успех в лечении возможен лишь при сочетании доверительных человеческих отношений и научных достижений. А для этого грамотный врач должен не только лечить, но и уметь разговаривать со своим пациентом.

Иногда человек просто не понимает ни слов врача, ни того, что написано в рецепте. А он должен быть осведомлен о характере болезни, существующем риске, перспективах и способах лечения, возможности и степени участия семьи в реализации лечебных программ.

В повседневной практической деятельности врача любой специальности огромное значение имеет комплаенс. Английское слово compliance переводится как «согласие, уступчивость, податливость» и в медицинском понимании также означает готовность, желание, внутренний долг (обязанность) пациента выполнять назначения врача. Этот же термин может означать общий уровень взаимопонимания между врачом и пациентом: положительный (достаточный), недостаточный, а то и вообще отрицательный комплаенс.

В этой публикации рассмотрим частные ситуации общения врача и пациентки в акушерско-гинекологической практике.

Учитывая особую специфику акушерско-гинекологической практики, вопросам оптимального взаимопонимания врача с пациенткой следует уделять особое внимание. Достаточно грамотная (с медицинской точки зрения) речь врача, но абсолютно неэффективная (с точки зрения убеждения пациентки), ничего, кроме вреда, не принесет. Конечно, всегда можно сказать: «Я назначаю препараты,

которым доверяю, независимо от их цены. Главное, чтобы рекомендованное лечение было эффективным». Нелегко наблюдать, когда врач, пренебрегая беседой с пациенткой, становится безвольным исполнителем схем лечения и директив, рекомендованных вышестоящими инстанциями. Искусство беседы с больной, умение вести с ней диалог требует не только желания врача, но и, в определенной степени, таланта.

С необходимостью убеждать пациентов (как, впрочем, и коллег) практикующему врачу приходится сталкиваться ежедневно. Чего стоят наши усилия в работе, если мы никого не можем убедить в своей правоте? Чего стоит любовь родителей к детям, если они не могут направлять и воспитывать их? Чего стоят занятия учителей, если они оставляют учеников равнодушными? Чего стоит врач, назначающий самые эффективные лекарства, но не способный убедить пациента принимать их?

Какие же существуют правила убеждения? Нет ничего более практичного, чем хорошо систематизированная теория.

Первое правило – правило Гомера. Очередность приводимых аргументов влияет на их убедительность. Наиболее убедителен следующий их порядок: сильный аргумент... более слабый... один самый сильный.

Следует учитывать, что силу аргумента надо измерять с точки зрения пациентки. Например, на вопрос женщины: «Зачем лечить эрозию шейки матки, если меня ничего не беспокоит?» – врач приводит аргументы: «Лечение необходимо, потому что вовремя не устраненная патология шейки матки, во-первых, может привести к бесплодию в дальнейшем (сильный аргумент); во-вторых, способствовать воспалительным процессам гениталий (более слабый аргумент); в-третьих, вызвать рак шейки матки (самый сильный аргумент с элементами устрашения).



Второе правило – правило Сократа. Для получения положительного ответа на важный вопрос поставьте его на третье место, предпослав ему два коротких и простых вопроса, на которые женщина без затруднения непременно скажет вам «да». Этот прием известен уже давно, но только недавно открыта его биохимическая природа. В организме человека, который слышит или говорит «да», выделяется гормон эндорфин, снимающий напряжение и сопротивление. Как говорил Леонардо да Винчи: «Легче сопротивляться вначале, нежели в конце». Так, столкнувшись с пациенткой, которая попросту жалеет денег на свое здоровье, но при этом прекрасно одета, ухожена и «декорирована» ювелирными украшениями (таких, к сожалению, немало), можно применить данный прием следующим образом.

Врач (после осмотра): «Считаете ли Вы, что здоровье – это самое дорогое, что есть у человека?».

Пациентка: «Конечно».

Врач: «Знаете ли Вы, что выявленная у Вас эрозия шейки матки весьма опасна и может привести к злокачественным заболеваниям?».

Пациентка: «Да».

Врач: «Так Вы с завтрашнего дня начнете необходимое обследование?».

Обычно ответ бывает утвердительным.

Третье правило. Не ставьте женщину в безвыходное положение, не ругайте ее, например за промедление с визитом к врачу. Не секрет, что многие болезни вызваны неправильным образом жизни: курением, ожирением, гиподинамией, злоупотреблением алкоголем, а в гинекологии – отсутствием контрацепции, многочисленными абортами и т.д. Не стоит сразу акцентировать внимание на «пороках» пациентки и перечислять все те привычки, которые привели к заболеванию – это может разрушить доверительные отношения. Постарайтесь убедить ее, что для сохранения и улучшения здоровья необходим комплексный подход, в т.ч. немедикаментозные мероприятия. Свежий воздух, занятия физическими упражнениями, водные процедуры – вот лишь некоторые из факторов, способные повлиять на самочувствие.

Четвертое правило. Убедительность аргументов в значительной степени зависит от имиджа и статуса убеждающего. Есть категория пациентов, для которых общественная иерархия имеет огромный смысл. Для них информация становится более убедительной, если звучит из уст профессора. Чем

более высокое положение занимает врач, тем больше доверия к нему испытывает человек. Вспоминается одна старинная история: когда загорелся цирк, объявить о пожаре поручили клоуну. В итоге никто не поверил, и почти все сгорели; потому что было нарушено четвертое правило убеждения – из уст клоуна сообщение не вызвало доверия. Природа ятрогенных болезней тоже основана на данном положении. Можно исцелить словом, а можно и убить. Сообщая больному правду, врач должен внушить ему и надежду. При этом подтверждение его слов и аргументов со стороны старших коллег является весьма целесообразным.

Пятое правило. Советы должны быть реальными и конкретными. Попробуйте дать пациентке точные инструкции о том, что делать, к чему стремиться, как себя вести. Старайтесь избегать одних лишь устных советов, запишите рекомендации по режиму, диете, медикаментозной терапии на листе бумаги.

Шестое правило. Не принижайте статус и имидж собеседницы. Часто врачи обращаются к пациентке на «ты», при этом выбирают назидательный тон. Уважение подразумевает признание ценности человека как личности. Более правильно и комфортно для пациентки – когда с ней общаются на равных; никто не хочет быть в положении униженного.

Седьмое правило. К аргументам приятного нам человека мы обычно больше прислушиваемся и быстрее с ним соглашаемся. Изящество в одежде и ораторское искусство являются мощным средством убеждения. Самый легкий способ понравиться – проявлять эмпатию (сопереживание), т.е. искренне сочувствовать проблеме пациентки, внимательно выслушав ее жалобы.

Восьмое правило. Желая переубедить женщину, начинайте не с разделяющих моментов, а с того, с чем вы согласны.

Пациентка: «Моя бабушка лечилась только травами и дожила до ста лет, а Вы мне назначили столько химии!»

Врач: «Да, я Вас понимаю, я сам вырос в семье, где все хвори лечили только травами, но медицина не стоит на месте – появились лекарственные средства, представляющие собой вытяжки из трав, которые действуют быстрее и эффективнее и вызывают при этом меньше побочных реакций».

Спонсор рубрики

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця
www.darnitsa.ua



Когда врач проявляет понимание, пациентка уверена, что ее жалобы услышаны, зафиксированы в сознании врача, и тот их обдумывает. Это чувство укрепляется, когда врач говорит: «Я Вас слышу и понимаю» – или выражает это взглядом или кивком головы. Нужно суметь поставить себя на место больной и взглянуть на мир ее глазами. Важно понимать и учитывать внутреннюю картину заболевания – все то, что испытывает и переживает пациентка, не только ее локальные ощущения, но и общее самочувствие, самонаблюдение, ее представление о своей болезни, о ее причинах.

Девятое правило. Приукрашивайте позитивные изменения в состоянии больной и пытайтесь уменьшить отрицательные. Врачу всегда сложно говорить о неблагоприятном прогнозе заболевания или о большом риске какой-либо манипуляции. Пациентке следует давать положительную информацию, настраивающую на перспективу пусть даже минимального улучшения. Это правило подбадривания: «О, уже совсем другое дело, стало гораздо лучше, мы движемся в правильном направлении и вместе победим болезнь». Не упускайте случая вселить уверенность пациентке.

Десятое правило. Будьте хорошим слушателем. Это правило универсально, поскольку известно, что 80% правильного диагноза – заслуга грамотно собранного анамнеза. Правильно получить анамнестические данные можно только при условии внимательного и заинтересованного слушания. Врач должен уметь не только слушать, но и слышать пациентку.

Бесспорно, взаимоотношения врача и пациента – это большой комплекс психологических и морально-этических ситуаций, с которыми приходится постоянно сталкиваться. Порой возникают вопросы немедицинского характера. Например, ни для кого не секрет, что существует так называемая рецептурная подработка для медиков, и потенциальный работодатель не скупится, указывая возможный заработок. А суть таких предложений проста: врач должен убедить, уговорить своего больного купить препарат, получая от этого некий процент от стоимости лекарства. Однако принцип «больше продал – больше получил» в медицине неприемлем – это тупик, ведущий к отказу пациента от лечения и к понижению авторитета врача. Но есть и другой путь: применение новейшей информации, касающейся квалифицированной синонимической и аналоговой замены препаратов, а также использование современных лекарственных средств и форм, улучшающих самочувствие, здоровье и качество жизни пациентов, что приводит к укреплению авторитета врача.



На сердце неспокойно?

Дарвилол - подари себе спокойствие



Р.С. МОЗ Украины №044/1891/01/01

-  **Уникальный состав**
-  **Быстро снимает тревогу, волнение и сердцебиение**
-  **Точно дозируется**
-  **Удобно носить с собой**

Большие инвестиции в здоровье нации

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА
Дарниця
www.darnitsa.ua

Здоров'я жінки та дитини – запорука здоров'я нації



Питання охорони здоров'я жінки та дитини на сьогодні в Україні є пріоритетними. Щороку народжується майже півмільйона дітей, здоров'я яких, починаючи із перших днів життя, залежить як від стану здоров'я батьків (у першу чергу матері), так і від рівня медичного обслуговування. Підвищення народжуваності, забезпечення умов для безпечного материнства, формування, збереження і відновлення репродуктивного здоров'я населення, зниження рівня захворюваності серед дітей – основні завдання державних програм «Репродуктивне здоров'я нації» та «Здорова дитина». Саме тому тематика спеціалізованої виставки «Здорова нація: здоров'я жінки та дитини» і надалі залишається актуальною.

У рамках виставки пройде Всеукраїнський науковий форум, який об'єднає низку спеціалізованих наукових заходів. У перший день роботи виставки, 4 березня, відбудеться конференція «Гінекологія і репродуктивне здоров'я», а наступного дня – «Акушерство», де розглядатимуться питання здоров'я вагітної жінки та ще ненародженої дитини. Конференція «Педіатрія» збере всіх зацікавлених 6 березня.

На конференціях доповідатимуть провідні спеціалісти Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Українського медичного центру реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи МОЗ України, приватних спеціалізованих клінік та ін. Участь у форумі дасть лікарям можливість підвищити свій професійний рівень та отримати відповідний сертифікат.

У програмі конференції «Маммологія і онкогінекологія», яка пройде 5 березня, свої доповіді представлять відомі фахівці даної медичної галузі: І.І. Смолянка – головний спеціаліст МОЗ України з онкохірургії; Л.І. Воробйова – головний спеціаліст МОЗ України з онкогінекології; А.І. Бабік – керівник маммологічного відділення міжнародної клініки ISIDA; В.О. Цепколенко – генеральний директор Українського Інституту пластичної хірургії і косметології «Віртус».

Беззаперечно, корисною та важливою для керівників медичних закладів стане конференція «Менеджмент в

охороні здоров'я», де серед інших питань велику увагу буде приділено упровадженню інформаційних технологій у медицині. Так, на конференції доповідатимуть О.Ю. Майоров, головний фахівець з інформатизації охорони здоров'я МОЗ України; представники Міжнародного науково-навчального центру інформаційних технологій і систем НАН і МОЗ України. Відбудуться презентації проекту «Електронна лікарня», розробленого компаніями Softline, Microsoft, Cisco та Samsung, перший етап якого вже реалізовано у Київській міській клінічній лікарні № 12, та програми «МС-Мед» компанії «Медексперт». Для тих, хто бажає відкрити приватну клініку, доцільно прослухати доповідь В.Д. Зукіна, директора клініки «Надія», – «Клініка з нуля». Також у рамках конференції виступлять спеціалісти Школи охорони здоров'я Національного університету «Кієво-Могилянська академія».

Конференція за міжнародною участю «Застосування інноваційних технологій у діагностиці та виходжуванні новонароджених», організатори якої – авторизовані дистриб'ютори в Україні всесвітньо відомого виробника медичного обладнання для діагностики та лікування матерів та новонароджених GENERAL ELECTRIC HEALTHCARE (США) – ПП «Парамед» та «Модем 1», неодмінно зацікавить фахівців, що надають перевагу новим методам у лікуванні.

Третя спеціалізована медична виставка-форум сучасного лікувального, діагностичного і лабораторного обладнання, інформаційних технологій у медицині, фармакологічних препаратів для акушерства, гінекології та педіатрії «Здорова нація: здоров'я жінки та дитини 2008» відбудеться 4-6 березня у виставковому центрі «КиївЕкспоПлаза». Організатор виставки – компанія «Євроіндекс». Виставка проходитиме за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Академії медичних наук України, Медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Української асоціації фахівців з ультразвукової діагностики, Української асоціації «Комп'ютерна медицина».

Замовити безкоштовне запрошення, ознайомитися із програмою усіх заходів, що супроводжують виставку, і отримати додаткову інформацію про виставку «Здорова нація: здоров'я жінки та дитини 2008» можна на сайті: www.medic.euroindex.ua або за тел. гарячої лінії: (044) 461-9121.





4.6

березня

Виставковий центр

**КИЇВ
ЕКСПО
ПЛАЗА**

Третя спеціалізована медична виставка-форум



Здорова нація: здоров'я жінки та дитини

Підтримка
виставки-форуму



Міністерство охорони
здоров'я України



АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ



Національна медична
академія післядипломної
освіти імені П.Л. Шуліни



Українська
асоціація
фахівців з УЗД

Українська
асоціація
"Комп'ютерна
медичина"

Тематичні напрями виставки:

- МЕДИЧНЕ ТА ДІАГНОСТИЧНЕ
ОБЛАДНАННЯ, ЩО ЗАСТОСО-
ВУЄТЬСЯ У ГІНЕКОЛОГІЇ,
АКУШЕРСТВІ, МАММОЛОГІЇ,
ПЕДІАТРІЇ ТА НЕОНАТОЛОГІЇ
- ІНФОРМАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ
У МЕДИЦИНІ
- ЛАБОРАТОРНЕ ОБЛАДНАННЯ
- ФАРМАКОЛОГІЯ
- ЗАСОБИ ГІГІЄНИ

Всеукраїнський науковий форум

Конференції для спеціалістів: актуальні питання акушерства, гінекології, маммології, репродуктивного здоров'я жінки, перинатології, неонатології, педіатрії, менеджменту в охороні здоров'я та впровадження інформаційних технологій у медицині.

ЗАПРОШУЄМО ВІДВІДАТИ ВИСТАВКУ!

Організатор
виставки-форуму



Генеральний
інформаційний партнер



Повна інформація, програма та замовлення додаткових запрошень — на сайті www.medic.euroindex.ua або за телефоном (044) 461-9121

Офіційні
інформаційні партнери



Онлайн-партнер



Реклама надає можливість відвідати виставку



4820719

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, 03049 или по e-mail: mazz@medmail.info (с пометкой МАЗЖ).

Анкета читателя

Ф.И.О. возраст

Место работы (название медицинского учреждения и отделения)

Специальность Должность, ученая степень

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ?

2. Назовите три лучших материала номера:

.....

.....

.....

3. Какие разделы в нашем журнале вам наиболее интересны?

Гинекология

Эндокринология

Вирусология

Дерматовенерология

Репродуктология

Психиатрия

Сексология

Междисциплинарные проблемы

Маммология

Стандарты лечения

Кардиология

Антибиотикотерапия

Терапия

Фармсправочник

Неонатология

Дайджест

Неотложные состояния

Юридическая консультация

4. Оцените по 5-балльной шкале:

Необходимость в вашей повседневной клинической практике

Форма подачи

Информативность

Оригинальный дизайн

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

6. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. На какие вопросы вы хотели бы получить ответы на страницах нашего издания?

7. Возможно, вы сами желаете выступить. Если да, то по какой теме?

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

Укажите сведения, необходимые для отправки журнала.

Ф.И.О.

Индекс город (село) район область

улица дом корпус квартира

тел. дом.: раб.: моб.: