Редакционная коллегия



Бидер 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 \mathbb{N}_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 перинатологии $\Phi\Pi O$ 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 Лидия Денисовна

д.м.н., профессор,

заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Кузнецов Валерий Николаевич

д.м.н., профессор,

заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика

Лившиц Людмила Аврамовна

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

Маньковский Борис Никитич

д.м.н., профессор, заместитель директора

Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии

Медведева Ирина Ивановна

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

Медведь Владимир Исаакович

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

Поворознюк Владислав Владимирович

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

Смоланка Иван Иванович

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

Татарчук Татьяна Феофановна

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

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

Учреаитель

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

Алла Яворская

Дизайн/верстка

Елена Ткач

Начальник отдела маркетинга и инноваций

Максим Плошенко ploch@yandex.ru

Начальник отдела рекламы

Анастасия Чаплыженко anastasia@health-ua.com

Начальник производственного отпела

отдела Ивалин Крайчев

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

Регистрационное свидетельство KB № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 23.04.08 Заказ № 23/04 Печать — ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим». 03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.

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

Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции: 03035, г. Киев, ул. Урицкого, 45, офис 013 тел./факс: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006.



Климактерический синдром: современный взгляд на проблему

В.Я. Голота, д.м.н., профессор; В.А. Бенюк, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Г.И. Макаренко, к.м.н., доцент; кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

Ниверсальной гормональной характеристикой постменопаузы является повышение уровня гонадотропинов и дефицит эстрогенов. Эти изменения возникают в пременопаузе. В репродуктивном периоде жизни женщины эстрогены постоянно влияют на разные органы и ткани путем взаимодействия со специфическими эстрогенными рецепторами. Эти рецепторы локализуются, кроме матки и молочных желез, в уретре, мочевом пузыре, клетках влагалища и мышцах тазового дна, в клетках мозга, сердце и артериях, костях, коже, в слизистых оболочках рта, гортани, коньюнктиве. На фоне дефицита эстрогенов в менопаузе могут возникать патологические изменения в вышеупомянутых органах и тканях. По характеру проявления и времени возникновения эти патологические состояния можно разделить на три группы, представленные в табл. 1.

Таблица 1. Климактерические расстройства

		the state of the s
Группы	Нарушения	Симптомы
I	Вазомоторные	Приливы жара, повышенная потливость, головная боль, гипо- или гипертония, озноб, сердцебиение
	Эмоционально- психические	Раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, невнимательность, снижение либидо
II Урогенитальные		Сухость влагалища, боль при половом акте, зуд и жжение, урогенитальные расстройства
	Изменения кожи и ее придатков	Сухость и ломкость ногтей, сухость и выпадение волос
III	Поздние обменные нарушения	Остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания

Климактерический синдром (КС) — своеобразный симптомокомплекс, который отягощает естественное течение климактерия. Он характеризуется нейропсихическими, вазомоторными нарушениями, возникающими на фоне возрастных изменений в организме (І группа). Частота КС составляет от 26 до 48%. Изучение патофизиологии, клиники и терапии КС имеет важное медицинское и социальное значение. Это диктуется прогрессирующим увеличением средней продолжительности жизни женщины, а также ее социальной активностью.

Этиопатогенез

В соответствии с теорией патогенеза КС — это своеобразный нейроэндокринно-вегетативный криз, возникающий в результате дефицита эстрогенов. Причина КС обусловлена больше колебанием уровня эстрогенов, чем абсолютным их дефицитом.

Согласно другой теории, возрастание частоты артериальной гипертензии (А Γ), ожирения, климактерического невроза — результат последовательного развития возрастных изменений с нарушениями в центрах гипоталамуса.

Проведенные исследования при КС показали повышение уровня гонадотропных гормонов и снижение секреции половых гормонов яичников. Вместе с тем установлено, что изменения в репродуктивной системе не играют решающей роли в возникновении КС: снижение секреции половых гормонов и повышение уровня гонадотропинов наблюдаются при неосложненном течении климактерия и при хирургическом удалении яичников, без развития патологических синдромов.

В этиопатогенезе имеют значение высокая частота КС у родственниц I-II степени родства (35%), одновременное наступление менопаузы и КС у близнецов, а также преморбидный фон, неблагоприятные факторы окружающей среды и наличие экстрагенитальных заболеваний. В развитии КС играют роль как наследственные факторы, так и наличие соматических состояний перед наступлением периода климактерия.

Влияние неблагоприятных факторов в переходном периоде — это только момент, который способствует проявлению на фоне возрастной перестройки вегетативногуморально-гормональной системы уже имеющейся патологии гипоталамической области.

Характер электрической активности мозга у больных КС отличается от такового при физиологическом климактерии. Ведущей отличительной особенностью является дизритмический характер электроэнцефалограммы (ЭЭГ) с частым отсутствием постоянного основного ритма. Наличие билатеральных разрядов медленной и быстрой активности, а также гиперсинхронные моноритмические ЭЭГ позволили заключить, что основная роль в этих процессах у больных КС принадлежит не возрастным изменениям в деятельности центральной нервной системы (ЦНС), а патологическим процессам различного характера на разных ее уровнях.

На фоне разных функциональных проб у пациенток с КС отмечены одинаковая направленность сосудистых, дыхательных и температурных сдвигов в сторону их гипо- и ареактивности, их асимметрия и нередко искаженный характер реакций, что свидетельствует о дисфункции взаимозависимых термо-, вазорегуляторных аппаратов и механизмов респираторного контроля. У всех больных КС выявлены нарушения активности разных структур лимбико-ретикулярного комплекса, в том числе гипоталамических структур, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных и температурных сдвигов с эмоционально-поведенческими реакциями разного типа, которые сказываются на нарушении симпатико-парасимпатического баланса. Структурно-функциональная связь гипоталамуса с другими образованиями ЦНС обусловливает многообразие кардиореспираторных и психоэмоциональных нарушений.



Установлено, что у лиц с КС отсутствует адекватность и приуроченность эмоционально-поведенческих и вегетативных реакций на раздражитель. Выявлены три типа реакций:

- I тип выраженные симпатико-адреналовые реакшии:
- II тип сниженные симпатико-адреналовые или вагоинсулярные реакции;
- III тип инертность или ареактивность обоих отделов вегетативной нервной системы.

Реакция нейроэндокринной системы при КС отличается от таковой при физиологическом климактерии. У больных с наличием среднетяжелой и тяжелой форм КС отмечено увеличение уровня адренокортикотропных гормонов (АКТГ) в крови.

Реакция периферических звеньев эндокринной системы при КС также изменяется. Отмечается повышение уровня трийодтиронина (T_3) при неизмененном уровне общего тироксина (T_4), а также повышение концентрации кортизола, альдостерона и тестостерона, синтезируемых надпочечниками.

Наиболее ранним и специфическим симптомом КС являются приливы. Объективная регистрация и мониторинг приливов с помощью полифизиографа позволили дать им патофизиологическую и гормональную характеристику. Изменение вегетативных показателей (артериального давления [АД], частоты сердечных сокращений, кожно-гальванических рефлексов) начинается, как правило, за 15-20 с до появления субъективных ощущений приливов. У 1/3 больных значимых сдвигов АД на фоне приливов не выявлено. Это происходит в результате компенсаторных изменений регионарного кровообращения в разных циркуляторных кругах для обеспечения оптимального режима деятельности организма, несмотря на значительную активацию симпатико-адреналового отдела. У части женщин отмечается незначительное повышение АД, а также температуры на 1-3 °C. Кожная температура остается повышенной в течение длительного времени после исчезновения субъективных ощущений приливов и восстановления других вегетативных показателей.

По выраженности и продолжительности изменений вегетативных показателей выделяют три типа приливов: первый характеризуется преимуществом активации симпатико-адреналового отдела; второй — преимуществом активации вагоинсулярного отдела; третий — дисфункцией обоих отделов.

Приливы возникают под действием факторов внешней и внутренней среды, изменяя активность центральных регуляторных систем. Это результат разбалансирования деятельности эрго- и трофотропного отделов. Функция нейроэндокринной системы во время прилива характеризуется повышением уровней АКТГ, лютеинизирующего и тиреотропного гормонов.

Прилив — это проявление нарушений в центральных механизмах, контролирующих синтез и пульсирующее высвобождение люлиберина, тиролиберина, кортиколиберина и других нейропептидов и нейромедиаторов ЦНС, которые принимают участие как в регуляции секреции тропных гормонов, так и в регуляции важнейших функций — кардиоваскулярной, дыхательной, терморегуляторной и психоэмоциональной.

Клиническая картина

Всю гамму симптомов КС можно разделить на три группы:

- 1. Нейровегетативные.
- 2. Обменно-эндокринные.
- 3. Психоэмоциональные.

Выделяют также ранние и поздние симптомы КС, типичные субъективные и объективные его проявления.

Субъективные симптомы — это расстройства, которые отмечаются в деятельности ЦНС, в основном в ее вегетативном звене. Они в значительной мере зависят от типа нервной системы женщины, социальной, семейной и служебной ситуаций. Наиболее типичными субъективными симптомами являются приливы жара к голове и верхней части туловища, гипергидроз, раздражительность, плаксивость и др.

Среди объективных типичных симптомов, развивающихся в результате дефицита эстрогенов, выделяют ранние (сенильный кольпит, уретроцистит, крауроз, атрофию вульвы) и поздние, обусловленные метаболическими изменениями из-за недостатка эстрогенов (остеопороз, «сухие» конъюнктивиты, тригониты, цисталгии).

Классификация степени тяжести КС довольно сложная, так как клинические проявления могут быть разнообразнейшими. Наиболее приемлемой является классификация, основанная на определении степени тяжести КС по количеству приливов.

- При легкой форме КС количество приливов не превышает 10 раз в сутки при ненарушенном общем состоянии и трудоспособности.
- Средняя степень тяжести КС выражается наличием 10-20 приливов в сутки, а также другими симптомами (головной болью, головокружением, болью в области сердца, ухудшением общего состояния и снижением трудоспособности).
- Тяжелая форма характеризуется резко выраженными проявлениями КС: очень частыми приливами (более 20 в сутки) и другими симптомами, которые приводят к значительной или почти полной потере трудоспособности.

Безусловно, эта классификация наиболее приемлема для типичных форм КС, однако полиморфизм его клинических проявлений трудно вписывается в эту схему, а тяжесть — далеко не всегда определяется числом приливов. Затруднено также выделение клинических вариантов заболевания (преимущественно вегетососудистых, обменно-эндокринных и нервно-психических компонентов) и оценка эффективности терапии. О степени тяжести КС можно судить по так называемому менопаузальному индексу Куппермана.

КС может возникать в пременопаузальном периоде, с наступлением менопаузы, а также на протяжении 1-5 лет после менопаузы. Типичные его симптомы проявляются в пременопаузе, если у пациентки в этом периоде отмечается гипоэстрогения. При гиперэстрогении КС нередко протекает по типу климактерической кардиопатии. Он может возникать и на фоне сохраненного ритма менструации в виде предменструального синдрома (ПМС), который у женщин переходного возраста нередко по ошибке расценивается как климактерический.

Длительность заболевания в некоторых случаях может достигать 10-15 лет. Чем позже начато лечение, тем продолжительнее заболевание. Характерно, что у части пациенток КС возникает на фоне заболеваний

Лекция

желудочно-кишечно-печеночного комплекса (гепатохолецистит, желчнокаменная болезнь, хронический колит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). Установлено, что гастроинтестинальные пептиды (холецистокинин, вазоактивный интестинальный полипептид) синтезируются как в ЦНС, так и в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Этим обусловлено довольно частое объединение заболеваний ЖКТ и гипоталамических расстройств.

У части больных КС развивается на фоне АГ, которая предшествовала заболеванию на протяжении 5-6 лет, причем в клинической картине КС у пациенток с АГ и атеросклерозом чаще преобладает церебральный компонент (головная боль, снижение памяти, умопомрачение). Некоторые такие больные отмечают обострение АГ при КС – частые гипертонические кризы, лабильность АД. АГ развивается у лиц с выраженными признаками дисфункции гипоталамических структур и ретикулярной формации мозга и проходит через стадию повышения активности симпатико-адреналовой системы на ранних стадиях заболевания. При лабильной гипертензии без кризов повышается активность в основном адреналового звена, а при латентной гипертензии с кризами – как адреналового, так и медиаторного звена. Происходит нарушение биосинтеза катехоламинов вследствие изменения активности ферментов, катализирующих образование и метаболизм аминов, а также нарушение их секреции и депонирования. Ключевой момент в цепи этих изменений – снижение активности дофамингидроксилазы (преобразование дофамина в норадреналин). Дофамин играет роль буфера, сдерживающего развитие гипертензии. В большинстве случаев это наблюдается на ранних стадиях заболевания, когда сохраняется благоприятное действие дофамина на почечную гемодинамику.

В нарушении нейрогуморальной регуляции сердечнососудистой системы важная роль принадлежит серотонину и гистамину. Действие этих веществ многостороннее и обусловлено их влиянием на центры и непосредственно на гладкую мускулатуру сосудов. Серотонин обладает суммарным прессорным действием, а гистамин относится к депрессорным факторам, вызывающим выраженную дилатацию мелких артериол и венул.

У большинства пациенток началу заболевания предшествуют стрессовые ситуации разного характера. При осложненных формах КС тяжесть его увеличивается за счет экстрагенитальной патологии: учащаются кризы при $A\Gamma$, декомпенсированном сахарном диабете, приступах желчно- и мочекаменной болезни.

Для большинства больных КС характерны вегетативные расстройства перманентного и пароксизмального характера:

- стойкий красный дермографизм;
- появление красных пятен на шее и груди («сосудистое ожерелье»);
- частые приступы выраженной головной боли;
- тенденция к гипотензии;
- пароксизмальное повышение АД в переходном возрасте (46-52 года);
- кризисное течение АГ;
- симпатико-адреналовые кризы;
- пароксизмальная тахикардия;
- вагоинсулярные кризы по типу вестибулярно-вегетативных приступов с ярко выраженными психоэмоциональными нарушениями.

Установлено четкое нарушение содержания холестерина и триглицеридов после менопаузы, в особенности на фоне избыточной массы тела. Значительное место в клинической картине заболевания занимают разные психо-эмоциональные расстройства. В большинстве случаев у женщин с КС вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства возникают одновременно. Как правило, психоэмоциональные расстройства появляются перед менопаузой или на протяжении года после нее, тогда как вазомоторные расстройства часто становятся доминирующими на протяжении года после менопаузы и продолжаются в дальнейшем в среднем до 5 лет.

У незначительной части больных отмечается астеноневротический синдром, который проявляется плаксивостью, приступом раздражительности, ощущением страха, тревоги, непереносимостью звуковых и обонятельных раздражителей. Астенизация нервной системы — одно из наиболее частых проявлений гипоталамических нарушений, в основе которых лежит нарушение адаптационных и компенсаторных механизмов.

У некоторых пациенток наблюдается депрессия – один из наиболее тяжелых симптомов, который, однако, хорошо поддается лечению. Гипотеза о влиянии биогенных аминов на возникновение депрессии сегодня является общепризнанной. Увеличение с возрастом частоты депрессий связано с недостаточностью катехоламинов, увеличением уровня моноаминоксидазы в плазме и тромбоцитах, причем эти изменения наиболее выражены у женщин с КС. У пациенток с депрессией в постменопаузе отмечается снижение концентрации в плазме предшественника серотонина (свободного триптофана), а также основного метаболита серотонина (5-оксииндолуксусной кислоты) в спинномозговой жидкости, которое свидетельствует о понижении обмена серотонина в ткани мозга. Причиной депрессии являются нарушения обмена нейротрансмиттеров в лимбическом участке (моноаминов, у-аминобутировой кислоты), которые находятся под влиянием модулирующих, опиатных рецепторов.

Течение КС может быть атипичным, по типу симпатикоадреналовых кризов. Пароксизмальный подъем АД возникает в разных условиях — как в покое, так и в активном состоянии, при психическом нарушении.

Клиника КС может характеризоваться появлением крапивницы, отеков на лице, вазомоторного ринита под влиянием разнообразных факторов, непереносимостью ряда лекарственных препаратов, пищевых продуктов, т.е. симптомами, присущими аллергическим процессам, которые свидетельствуют об изменении иммунологической реактивности с наступлением менопаузы. Могут наблюдаться приступы бронхиальной астмы, которые не поддаются традиционной терапии.

Выделена особая форма КС, которая характеризуется симпатико-адреналовыми кризами, возникающими только в определенные дни месяца, циклическим мигренеподобным состоянием. Анализ продолжительности менструальных циклов в репродуктивном возрасте и особенностей течения предменструальных периодов в последние 3-5 лет до менопаузы позволяет установить, что у этих женщин до менопаузы отмечался ПМС.

«Кризовая» форма ПМС имеет тенденцию к циклическому повторению в первые 1-4 года после менопаузы. Эта форма КС рассматривается как трансформированный



ПМС. У этой группы больных менопауза наступает после 50 лет и позднее, а в прошлом отмечались наличие гиперпластических процессов в матке, мастопатия, задержка жидкости и увеличение массы тела в предменструальные дни.

К атипичным формам КС относится климактерическая миокардиодистрофия, при которой отсутствует зависимость между выраженностью кардиалгии и данными электрокардиограммы (ЭКГ); т.е. при выраженном болевом синдроме изменения на ЭКГ незначительные или отсутствуют. Не наблюдается также зависимость между изменениями ЭКГ, нарушением трудоспособности и продолжительностью заболевания.

Вегетативная нервная система (ВНС) у больных КС имеет свои особенности клинической картины в зависимости от типа вегетативных реакций. При активации симпатико-адреналового отдела ВНС характерны АГ, которая развилась в переходном периоде, учащение пульса и дыхания в покое, боль в области сердца. При функциональном преобладании парасимпатического отдела ВНС отмечаются гипотензия, вагоинсулярные кризы по типу бессознательных состояний в душных помещениях, разнообразные аллергические проявления, брадикардия. Клиническая картина прилива характеризуется ощущением замирания сердца, нехватки воздуха, появлением холодного пота, тошноты, головокружением, резкой слабостью.

При продолжительном течении КС, особенно в сочетании с АГ, которая развилась в молодом возрасте, наблюдаются вегетососудистые расстройства (симпатико-адреналовые кризы, приступы пароксизмальной тахикардии), психовегетативные нарушения. Симптомы прилива характеризуются разнообразными проявлениями, чувством резкого дискомфорта и наличием психоэмоциональных жалоб (пациентка как бы не может «выйти» из прилива).

В группе больных с преобладанием психоэмоциональных нарушений (астенодепрессивный и астеноневротический синдромы) отмечается повышение активности функции коры надпочечников при неизмененной секреции АКТГ. Уровни кортизола, альдостерона и тестостерона значительно повышены. Положительная проба с дексаметазоном и данные ультразвукового сканирования позволяют исключить анатомические изменения в коре надпочечников.

Разнообразие клинической картины КС свидетельствует о вовлечении в процесс разных структур диэнцефальной области и лимбико-ретикулярного комплекса, который является результатом неадекватной адаптации стареющего организма к возрастному снижению функции яичников.

Изменение функционального состояния гипоталамуса способствует возникновению целого ряда эндокринно-обменных и трофических нарушений. В связи с тем, что роль гипоталамуса реализуется в тесном контакте со структурами лимбической системы и ретикулярной формации, являющейся субстратом эмоционального и мотивационного обращения, изменение их функционального состояния служит основой эмоционально-психических нарушений: снижения памяти, внимания, ухудшения трудоспособности, раздражительности, эмоциональной неустойчивости. Функциональная неполноценность высших регуляторных центров ВНС может быть результатом влияния ряда конституционно-генетических

факторов, неблагоприятного преморбидного фона (трудные условия жизни, длительное голодание, тяжелые экстрагенитальные заболевания, черепно-мозговые травмы, продолжительные психотравмирующие ситуации).

Вторая группа — нарушения, возникающие на второмпятом году постменопаузы. К ним относятся урогенитальные нарушения и изменения на коже. Урогенитальные нарушения наблюдаются у 30-40% женщин в постменопаузе. Они характеризуются чувством жжения, зудом вульвы, сухостью влагалища, диспареунией. На фоне гипоэстрогении снижается уровень гликогена в клетках и соответственно уменьшается число лактобацилл, рН влагалища повышается до 5,5-6,8. Нередко присоединяется инфекция, в особенности активизируется рост кишечных бактерий, стрепто- и стафилококков. Развивается стойкий атрофичный кольпит, который тяжело поддается антибактериальной терапии. Атрофичные изменения в уретре способствуют возникновению частых рецидивов бактериальной инфекции, которая может привести к развитию уретрального синдрома, характеризующегося частым болезненным и непроизвольным мочеиспусканием.

Парауретральная колонизация грамотрицательных бактерий усложняет течение циститов и уретритов.

Дефицит эстрогенов ведет к снижению образования коллагена в соединительной ткани, поэтому кожа становится тонкой, морщинистой. Лечение эстрогенами и тестостероном способствует устранению этих изменений. Влияние гипоэстрогении на соединительную ткань может сказываться учащением болей в суставах, сухостью и ломкостью волос и ногтей, сухостью глаз и нарушением глотания. Нередко возникают проблемы с использованием контактных линз.

Усиление роста волос на лице и снижение тембра голоса у некоторых женщин обусловлены снижением антиандрогенного влияния эстрогенов, а также относительным усилением синтеза андрогенов яичниками в постменопаузе и повышением чувствительности к ним органов, клеток-мишеней. Эти изменения могут проходить под влиянием гормонотерапии.

Третья группа — поздние обменные нарушения, обусловленные признаками остеопороза.

Диагноз КС обычно не представляет трудности в случае типичного его течения. Важная роль принадлежит общему и гинекологическому анамнезу, данным наследственности. Сопоставление особенностей течения заболевания, времени его возникновения, оценка цитологических симптомов, социального и психического статуса, наличие экстрагенитальных заболеваний помогают определить форму и степень тяжести КС, а также судить о прогнозе.

При трудном, продолжительном течении КС необходимо проведение краниографии для исключения аденомы гипофиза. При наличии АГ следует уточнить время ее возникновения и особенности течения климактерического периода. При ожирении и симпатико-адреналовых кризах необходимо исключить диабет, гипоталамический синдром, феохромоцитому, гипотиреоз. Отличить климактерическую кардиопатию от ишемической болезни сердца помогает изучение характера болей, ЭКГ, пробы с нитроглицерином и обзиданом. Повышение либидо, гирсутизма, гипертрихоз и снижение тембра голоса в постменопаузальном периоде могут указывать на возникновение гормонально-активной дефеминизирующей опухоли яичников.

Лекция

В диагностике атипичных форм КС помогают данные анамнеза, указывающие на связь возникновения патологических симптомов с наступлением климактерия, и положительный эффект от терапии препаратами половых стероидов.

Лечение

Лечение КС проводится комплексно и состоит из немедикаментозной, медикаментозной и гормональной терапии.

Немедикаментозное лечение включает проведение утренней гимнастики (15-20 мин), общий массаж, прогулки перед сном. В рационе питания должны преобладать фрукты и овощи, жиры растительного происхождения при ограниченном потреблении углеводов. Показаны гидротерапия в домашних условиях (обливания, душ, хвойные ванны), а также бальнеотерапия — использование минеральных и радоновых вод, природных или имитирующих соответствующие естественные факторы в искусственно созданных аналогах. Санаторно-курортное лечение лучше проводить в обычной климатической зоне или на Южном берегу Крыма (в нежаркое время года).

При типичной форме КС довольно эффективными являются кислородные, пенистые и азотные ванны, а для больных с миомой матки, эндометриозом, мастопатией, тиреотоксикозом — радоновые или йодобромные ванны.

Используются искусственные (преформированные) факторы. Довольно эффективна анодная гальванизация головного мозга (от 10 до 20 сеансов), гальванизация шейно-лицевой области или электрофорез новокаина на участок верхних шейных симпатических ганглиев. Каждую из этих процедур сочетают с классическим ручным массажем. Эффективным методом терапии является центральная электроанальгезия с использованием фронтомастоидального расположения электродов. Продолжительность процедуры — 40-50 мин. При легкой форме КС рекомендуется 7-8 процедур, при тяжелой и средней тяжести — 10-12.

При цисталгии наиболее рациональным физическим методом является воздействие на нервно-мышечные структуры мочевого пузыря синусоидальных модулированных токов с помощью специального влагалищного электрода. Целесообразным является использование при КС иглорефлексотерапии как самостоятельного метода, так и в сочетании с другими методами лечения: локальным надсегментарным введением димедрола и анальгина в участки акупунктуры.

С целью нормализации функционального состояния ЦНС и ВНС проводится медикаментозная негормональная терапия. При функциональном преимуществе симпатических реакций показаны препараты симпатиколитического действия (резерпин и обзидан). Циннаризин (в дозе 25 мг 3 раза в сутки) снижает симпатикотонию и обладает антигистаминной активностью. При преимущественно парасимпатических реакциях показаны препараты холинолитического действия (настойка белладонны по 5-10 капель в сутки), а также антигистаминные препараты (тавегил по 1 мг или супрастин по 0,25 мг 1-2 раза в сутки). Аденозинтрифосфорная кислота $(AT\Phi - 30$ инъекций на курс) улучшает передачу нервного возбуждения с блуждающего нерва к сердцу и тем самым снижает влияние симпатико-адреналового отдела ВНС на миокард.

При психоэмоциональных расстройствах показаны нейротропные средства, например тазепам (по 0,01 г 1-3 раза в сутки), который относится к числу малых транквилизаторов. При выраженных нарушениях (депрессия, ипохондрический синдром) используют транквилизаторы и нейролептики. Преимущество следует отдавать френолону (2,5 мг 1-2 раза в сутки), так как он не вызывает вялости, сонливости, адинамии и может применяться в дневное время. Показаны также психотропные стимуляторы (ноотропил, церебролизин, аминалон).

Целесообразным и высокоэффективным является разработанный комплекс немедикаментозных лечебных мероприятий: теплый душ утром, днем — аэрофитотерапия эфирными маслами лаванды, мяты и шалфея с помощью аппарата «Фитон» на протяжении 30 мин в комплексе с релаксирующей музыкотерапией в условиях специально оборудованного кабинета психоэмоциональной разгрузки. Ежедневно на ночь рекомендуется прием хвойных ванн на протяжении 15-20 дней по 10-12 мин при температуре воды 37,6 °C.

Применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ). В постменопаузе для ЗГТ используются натуральные эстрогены с обязательным добавлением прогестагенов. К группе натуральных эстрогенов относятся: эстрадиол и его дериваты; конъюгированные эстрогены — эстронсульфат, эквилин, эквилинин, эстрон-пиперазин, эстриола сукцинат.

Эстрадиол быстро всасывается в ЖКТ и, проникая в печень, метаболизируется, превращаясь в эстрон, конъюгаты эстрона и эстрадиола. Связывание и метаболические преобразования эстрогенов не снижают терапевтического влияния, но для получения максимального биологического эффекта необходимо вводить довольно высокие дозы гормона. Эстрогены благоприятно влияют на сердечно-сосудистую систему путем повышения уровня липопротеинов высокой плотности и снижения концентрации атерогенных фракций липидов. При парентеральном назначении эстрогенов используются разные способы введения: внутримышечный, чрескожный (пластырь), подкожные имплантанты, накожный (мазь). Парентерально введенный эстрадиол быстрее достигает органов-мишеней и проявляет терапевтический эффект в дозе 0,05 мг/сут, так как выключается первичный метаболизм в печени. Местный эффект достигается также при вагинальном введении эстрогенов в виде мазей, свеч, колец, пессариев для лечения урогенитальных нарушений.

В настоящее время является общепринятым положение об обязательном циклическом добавлении к эстрогенам прогестагенов в течение 10-12-14 сут во избежание развития гиперпластических процессов в эндометрии.

Благодаря гестагенам происходит циклическая секреторная трансформация пролиферирующего эндометрия, и таким способом обеспечивается его полное отторжение. Прогестерон и его производные угнетают связывание эстрогенов в матке, уменьшая цитоплазматическую концентрацию рецепторов эстрогенов.

В практике используют прогестерон (прогестерон натуральный микроионизированный) и два класса синтетических прогестагенов — производные прогестерона и 19-нортестостерона (табл. 2). Различают основные типы производных прогестерона для полноценной секреторной трансформации эндометрия.



Таблица 2. Типы и дозы оральных прогестагенов

Лекция

Прогестагены	Суточная доза, мг	Длительность приема, сут	
Прогестерон	200	12	
Производные прогестерона			
Дидрогестерон	10-20	10-12	
Медроксипрогестерона ацетат (МДПА)	5-10	12	
Ципротерона ацетат	1-2	10	
Производные 19-нортестостерона			
Норэтистерона ацетат	0,7-1		
Левоноргестрел	0,125	10-12	
Норгестрел	0.15		
Дезогестрел	0,15	12	

Прогестерон и его производные имеют чрезвычайно низкую андрогенную активность и практически не снижают благоприятного влияния гестагенов на сердечнососудистую систему. Новое поколение прогестагенов (дезогестрел, гестоден, норгестимат) также не влияют и на обмен липопротеидов.

Прогестагены могут быть назначены орально или парентерально (внутримышечно, чрескожно, вагинально — свечи, капсулы). Для снижения частоты гиперплазии эндометрия более важна продолжительность приема прогестагенов, чем ежедневная доза. Низкие дозы прогестагенов и циклический прием позволяют свести к минимуму их отрицательный эффект на липопротеины плазмы.

Гормонотерапия противопоказана при опухолях матки, яичников и молочных желез, маточных кровотечениях неясного генеза, остром тромбофлебите, острой тромбоэмболической болезни, тромбоэмболических нарушениях, обусловленных приемом эстрогенов, почечной и печеночной недостаточности, тяжелых формах сахарного диабета.

Требуется осторожность во время проведения гормонотерапии при наличии заболеваний с возможной задержкой жидкости (астме, мигрени, эпилепсии, гипертонии), а также при эндометриозе, бессимптомной миоме малых размеров, указаниях в анамнезе на депрессию, почечную недостаточность.

Эстрогенотерапия должна быть прекращена с появлением желтухи, увеличением размеров матки. При маточном кровотечении следует произвести диагностическое выскабливание. Необходимые исследования перед назначением гормонотерапии: изучение анамнеза с учетом многочисленных противопоказаний, ультразвуковое исследование гениталий, молочных желез, цитологическое исследование мазков, измерение АД, факторов коагуляции, уровня холестерина крови.

Женщинам, которые принимают гормональные препараты, необходим контроль каждые три месяца (АД, онкоцитология) и проведение один раз в год ультразвуковой диагностики гениталий и молочных желез.

Применение ЗГТ в лечении климактерия с использованием комбинированных препаратов, которые содержат эстрогены и прогестагены, в последовательном двухфазном режиме представлено в табл. 3.

Препараты назначают преимущественно пациенткам с интактной маткой в пременопаузе, но могут применяться

Таблица 3. Типы и состав двухфазных препаратов для ЗГТ

Препарат	Эстрогены	Доза, мг	Прогестагены	Доза, мг
Дивина		2	МДПА	10
Климен	Эстрадиола		Ципротерона ацетат	1
Климонорм	валерат		Левоноргестрел	0,15
Циклопрогинова			Норгестрел	0,5
Фемостон	17-β-эстра- диол		Дидрогестерон	10

и в постменопаузе при осознанном согласии женщины. У большинства женщин на фоне двухфазной терапии отмечается менструальноподобная реакция.

Препараты, содержащие антиандроген (ципротерона ацетат), особенно показаны пациенткам с климактерическими нарушениями и симптомами гиперандрогении: жирная пористая кожа, гирсутизм и гипертрихоз, сниженный тембр голоса.

В постменопаузе (после 2 лет менопаузы) показаны комбинированные препараты, содержащие эстрадиол + норэтистерона ацетат или МДПА. Для лечения всего комплекса климактерических нарушений и профилактики остеопороза применяется препарат тиболон, который обладает тканеспецифическими свойствами. Тиболон имеет эстрогенное влияние в тех органах и системах, которые испытывают дефицит эстрогенов, при отсутствии характерного для эстрогенов стимулирующего влияния на матку и молочные железы.

Монотерапия эстрогенами рекомендуется женщинам с удаленной маткой. Эстрогены назначают прерывистыми курсами сроком 21-28 дней с недельными перерывами или в непрерывном режиме.

Чем раньше начато лечение, тем больше шансов на успех. Лечение следует продолжать до полного выздоровления.

Альтернатива ЗГТ может быть применена при:

- наличии противопоказаний для ЗГТ;
- отрицательном отношении пациентки к ЗГТ;
- раке молочной железы или гениталий;
- ранних типичных симптомах КС.

Для альтернативной терапии могут быть использованы следующие лекарственные средства. Климактоплан — комплексный препарат естественного происхождения, который обладает эстрогеноподобным, антиклимактерическим действием, — назначают по 1-2 таблетки 3 раза в сутки в течение длительного времени; климадинон — фитопрепарат — принимают по 1 таблетке или по 30 капель в неразбавленном виде или на кусочке сахара 2 раза в сутки ллительно.

Прогноз КС нередко представляет большие трудности, в особенности при атипичных и сочетанных формах. Такие больные подлежат диспансерному наблюдению. Профилактику КС следует начинать задолго до переходного возраста, так как развитие и тяжесть синдрома зависят от резервных возможностей гипоталамической системы и соматического состояния, а также от профилактики и своевременного лечения заболеваний разных органов и систем организма, правильной организации работы, отдыха и питания.



Отличается ли дебют острых коронарных синдромов у женщин и у мужчин?

Исторически сложилось так, что описание начальных симптомов инфаркта миокарда (ИМ) основывалось на клинических проявлениях этого заболевания у мужчин. Среди врачей существует устойчивое мнение, что симптомы острого коронарного синдрома (ОКС) у женщин часто бывают атипичными в отличие от классических мужских, и нередко включают многообразие жалоб при отсутствии боли или дискомфорта в груди. В связи с этим американские ученые провели обзор публикаций, сообщавших о частоте первоначальных клинических симптомов у женщин и мужчин с диагностированным ОКС.

Методы и ход исследования

В анализ было включено 69 публикаций, содержавших результаты больших когортных исследований, в которых сообщалось о частоте различных симптомов у женщин и мужчин с ИМ и нестабильной стенокардией (НС), а также о частоте безболевых («немых») или нераспознанных ИМ. Исследования, не отражавшие первоначальные симптомы заболевания или в которые входили пациенты со стабильной стенокардией, исключались. Из каждой публикации отбирали информацию о наличии или отсутствии боли или дискомфорта в груди и о других ассоциированных симптомах.

Результаты

В основном данные литературы свидетельствуют о том, что женщин чаще, чем мужчин, госпитализировали по поводу НС и, напротив, реже – в связи с ИМ. Тем не менее у женщин с ИМ чаще встречался ИМ с зубцом Q, чем без него, но подъем сегмента ST был менее выражен, чем у мужчин. Кроме того, у женщин чаще отмечался болевой синдром, не связанный с окклюзией коронарных артерий, а вызванный вазоспазмом, метаболическим синдромом или пролапсом митрального клапана. В среднем женщины с впервые возникшим ОКС были почти на 10 лет старше мужчин и чаще имели такую сопутствующую патологию, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность. Как правило, у женщин реже проводились коронароангиография, тромболизис, чрескожные коронарные вмешательства и коронарное шунтирование. В то же время во время ангиографии у них чаще встречались нормальные коронарные артерии. В целом госпитальная и отдаленная смертность у женщин была выше, чем у мужчин, возможно, из-за более старшего возраста и частой сопутствующей патологии, хотя сообщалось и о худших кратко- и долгосрочном прогнозах у молодых женщин с ИМ в сравнении с молодыми мужчинами.

Данные литературы показали, что примерно у трети пациентов в крупных когортных исследованиях и около четверти — в небольших испытаниях не отмечались боль и дискомфорт в груди. При этом у женщин такая ситуация встречалась чаще: 37 против 27% у мужчин в когортных исследованиях, 30 против 17% в докладах из отдельных центров и небольших испытаниях.

Частота других ассоциированных с ОКС симптомов у женщин и мужчин также различалась. Женщины чаще сообщали о локализации боли между лопаток и верхней части спины, в области шеи, нижней челюсти; чаще жаловались на одышку, пароксизмальное ночное диспноэ, тошноту и рвоту, диспепсию, потерю аппетита,

слабость, утомляемость, кашель, головокружение и сердцебиение. Половые различия в частоте выраженной потливости варьировали. В целом женщины высказывали одновременно большее количество жалоб при госпитализации, чем мужчины.

Более четверти пациентов в когортных исследованиях имели безболевой или своевременно нераспознанный ИМ, частота которого в среднем между женщинами и мужчинами не различалась (26 и 27% соответственно). Тем не менее, как правило, такие ИМ диагностировались на основании ЭКГ-признаков при наличии или отсутствии клинических симптомов, но не подтверждались результатами исследования биохимических маркеров или визуализационными методами. Среди женщин с нераспознанным ИМ во Фрамингемском и Рейкьявикском исследованиях около половины не имели клинических симптомов, однако у другой половины такие симптомы (но без боли в груди) не были своевременно идентифицированы пациенткой или врачом.

Авторы полагают, что более пожилой возраст является более значимым, чем пол, предиктором госпитализации с ОКС без боли или дискомфорта в груди. Например, в крупнейшем Национальном регистре ИМ (n=434 877) каждые 10 лет возраста сопровождались значительно большей вероятностью безболевой манифестации ИМ, чем женский пол (отношение шансов 1,28 и 1,06 соответственно). Однако только в некоторых исследованиях делали поправку на возраст в оценке возможных половых различий между начальными симптомами ОКС, хотя на момент госпитализации женщины и были значительно старше мужчин.

Выводы

Хотя женщины реже, чем мужчины, сообщают о наличии боли или дискомфорта в груди по поводу ОКС, эти различия, по мнению авторов, не настолько велики, чтобы сделать какие-либо специфичные для женщин клинические рекомендации. Основная трудность в разработке определенных выводов и состоит в недостаточной стандартизации сбора и анализа клинических характеристик ОКС и «женских» симптомов в проведенных исследованиях.

Авторы пришли к заключению, что на сегодняшний день рекомендации Национального института сердца, легких и крови (NHLBI) для населения о распознавании тревожных симптомов ОКС должны оставаться одинаковыми для мужчин и для женщин и включают следующие признаки:

- дискомфорт в груди (давление, сжатие, тяжесть или боль). Большинство сердечных приступов сопровождается болью за грудиной, которая продолжается несколько минут, может прекращаться и возобновляться;
- дискомфорт в других частях верхней половины тела, проявляющийся в виде боли в одной или в обеих верхних конечностях, спине, шее, нижней челюсти или желудке;
- одышка, которая часто присоединяется к дискомфорту в груди, но может и предшествовать его появлению;
- другие симптомы внезапный холодный пот, тошнота или головокружение.

Canto J.G., Goldberg R.J., Hand M.M. et al. Symptom Presentation of Women With Acute Coronary Syndromes Myth vs Reality. Arch. Intern. Med. December 10/24, 2007; 167(22): 2405-2413



Метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания

В Киеве 8 апреля с.г. состоялась научно-практическая конференция «Метаболический синдром, диабет и сердечно-сосудистые заболевания», объединившая ведущих кардиологов, эндокринологов и кардиохирургов страны для выработки совместной тактики ведения пациентов с данной патологией. Такая конференция проводится уже во второй раз, и ее целью является ознакомление практикующих врачей с новым консенсусом, разработанным в 2007 г. европейскими кардиологами совместно с эндокринологами, по подходам к диагностике и алгоритмам лечения пациентов с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД).

Конференцию открыла д.м.н., профессор, руководитель отдела дислипидемий Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины Е.И. Митченко докладом на тему «Многофакторная профилактика у больных с метаболическим синдромом как контингента высокого кардиоваскулярного риска».



Учитывая, что СД – это заболевание всего организма, и погибают такие пациенты чаще всего от сердечнососудистых осложнений, у кардиологов и эндокринологов имеется много общих проблем в их лечении. Так, к кардиологу чаще всего попадают лица с СД и МС, которые не были лечены эндокринологом.

Актуальным является вопрос многофакторной профилактики у больных МС как контингента высокого кардиоваскулярного риска. В этом году мы хотим сфокусировать внимание на ишемической болезни сердца (ИБС). Как ни печально, но более чем у половины пациентов врача-кардиолога отмечается синдром инсулинорезистентности (ИР).

В настоящее время эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) в Украине страдает 10% лиц, имеющих повышенный уровень артериального давления (АД), все остальные гипертензии – симптоматические и объединены с другими факторами риска. По данным P.G. Curran et al. (2004), у 59% пациентов с впервые возникшим инфарктом миокарда (ИМ) наблюдается нарушение толерантности к глюкозе или недиагностированный СД. При этом СД обусловливает увеличение смертности и количества неблагоприятных исходов при проведении операций на сердце. Без СД прогнозы аорто-коронарного шунтирования (АКШ) и транслюминальной ангиопластики значительно лучше. Опубликованные в 2007 г. рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейской ассоциации по изучению СД (ЕАСД) по лечению пациентов с СД представлены в таблице.

Таблица. Цели терапии больных СД

Параметры	Целевые уровни	
Модификация образа жизни	Обучение пациентов	
Прекращение курения	Обязательно	
АД	130/80 мм рт. ст.; при манифестации протеинурии – <125/75 мм рт. ст.	
Гликозилированный гемоглобин (HbA1c)	≤6,5%	
	ммоль/л	мг/дл
Глюкоза венозной плазмы	6,0	108
Общий холестерин (OXC)	<4,5	175
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)	<1,8	70
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)	Для мужчин >1,0; Для женщин >1,2	Для мужчин – 40; Для женщин – 56
Триглицериды	<1,7	150

Все факторы сердечно-сосудистого риска сказываются на формировании атеросклеротического процесса и затем реализуются в сердечно-сосудистых событиях. В свою очередь, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) разделяют на модифицируемые и немодифицируемые.

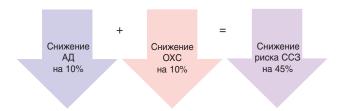
К модифицируемым факторам риска относятся те, которые в той или иной степени поддаются коррекции либо изменением образа жизни, либо медикаментозным вмешательством:

- курение;
- дислипидемия (повышение ЛПНП, триглицеридов, снижение ЛПВП);
- повышение уровня АД;
- СД;
- ожирение;
- диетические факторы;
- низкий уровень физической активности;
- злоупотребление алкоголем.

Немодифицируемыми факторами риска ССЗ соответственно являются:

- индивидуальный анамнез ИБС;
- семейный анамнез ИБС;
- возраст;
- пол.

С учетом данных Фремингемского исследования, проводимого в США на протяжении многих лет, согласно которому с повышением уровней систолического и диастолического АД, ОХС повышается риск ИБС, возможность воздействовать на эти факторы риска даст следующие результаты:



Следовательно, потенциальная польза от суммарного снижения уровней АД и ОХС будет значительно больше, чем простая их арифметическая сумма (J. Emberson et al., 2004; R. Jackson et al., 2005). Прогноз для больного улучшается более чем в два раза. Таким образом, если адекватно снижать уровень глюкозы, липидов крови и АД, модифицировать стиль жизни, то можно оптимально повлиять на сердечно-сосудистый риск.

Вместе с тем мнение о том, что устранение только одного из факторов риска существенно повлияет на прогноз больного, является ошибочным.

Несмотря на принятые в 2007 г. Европейские рекомендации по профилактике ССЗ, согласно которым уровень ОХС не должен превышать 5 ммоль/л, а для пациентов высокого риска (ИБС, СД и др.) не более 4,5 ммоль/л, в Украине эпидемиологическая обстановка, на наш взгляд, оценивается не совсем адекватно, поскольку гиперхолестеринемия учитывается при уровне ОХС >6,2 ммоль/л. В соответствии с этими показателями уровень гиперхолестеринемии составляет всего 35%, в то время как по всей Европе в среднем — 58%. В связи с этим интересными представляются данные по уровню использования липидоснижающей терапии в зависимости от потребности. Так, в Полыше статины назначают в 35% случаев от потребности, а средний показатель по Европе — 55%.

В НИИ кардиологии им. Н.Д. Стражеско совместно с 19 областными кардиодиспансерами было проведено исследование, включившее более 6000 пациентов. Определенный уровень ОХС у обследованных оказался выше нормативных значений и составил в среднем 5,5 ммоль/л, причем у женщин показатели были хуже (5,58 ммоль/л) по сравнению с мужчинами (5,43 ммоль/л). При этом гиперхолестеринемия определялась у 63,66% участников.

Частота назначения липидоснижающей терапии у лиц высокого кардиоваскулярного риска (перерасчет произведен для пациентов с ИБС) в США составляет 95%, в России -12%, в Украине -1%.

При лечении МС наши усилия в первую очередь должны быть направлены на снижение массы тела пациента, увеличение двигательной активности и лечение АГ, воздействие на агрегационные свойства крови и, безусловно, проведение гиполипидемической терапии статинами. Препаратами первой линии антигипертензивной терапии у больных с МС служат ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты ангиотензина II. Метаболические эффекты ИАПФ достаточно хорошо изучены и представляют собой:

- повышение уровня ЛПВП;
- улучшение метаболизма глюкозы;
- снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у больных с гиперурикемией;
- антитромботическое и антиоксидантное действие.

С этих позиций на сегодняшний день оптимальным для пациентов с избыточной массой тела и МС является

лизиноприл, который имеет два возможных пути элиминации — печеночный и почечный. Препарат обладает высокой липофильностью, а возможность элиминации двумя путями делает его незаменимым у лиц с полиорганной патологией. Так, у больных с нарушениями функций печени препарат выводится преимущественно почками, а в случае патологии мочевыделительной системы, наоборот, выведение лизиноприла происходит в основном через гепатобилиарную систему, в результате чего мы предотвращаем токсический эффект препарата вследствие задержки его выведения. Кроме того, под влиянием лизиноприла при приеме его в течение 3-12 мес уменьшается выраженность микроальбуминурии.

Еще одной из возможных групп выбора для лечения АГ, особенно у лиц после перенесенного ИМ, являются β-адреноблокаторы. ЕОК рекомендует с этой целью использовать три возможных препарата: бисопролол, карвиделол и метопролол (пролонгированный). Согласно результатам наших исследований, при приеме бисопролола адекватно нормализовывались показатели как диастолического, так и систолического АД, при этом не было отмечено негативного влияния ни на липидный, ни на углеводный обмен как у пациентов с диагностированным СД, так и с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Также обязательным у лиц с МС является применение дезагреганта ацетилсалициловой кислоты, назначение которой у больных ИБС должно быть рутинным. Доза препарата в 100 мг/сут является оптимальной по соотношению польза/риск. При приеме кишечно-растворимых форм ацетилсалициловой кислоты предупреждается неблагоприятное местно-раздражающее действие препарата на слизистую желудка.

С целью липидоснижающей терапии мы рекомендуем применение аторвастатина, который зарекомендовал себя как эффективный препарат, достоверно снижающий фатальные и нефатальные осложнения ИБС.

Тему ведения пациентов, относящихся к категории высокого кардиоваскулярного риска, продолжил Б.Н. Маньковский, д.м.н., профессор Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины докладом «Значение сахарного диабета как предиктора сердечнососудистой заболеваемости и смертности».



Сегодня СД представляет собой постоянно растущую эпидемию, охватившую более 200 млн человек во всем мире. И, естественно, это сопровождается ростом числа макро- и микрососудистых осложнений СД. К классическим микрососудистым осложнениям относятся ретино- и нефропатии, а к макрососудистым — по сути, атеросклеротические поражения, которые лежат в основе 65-70% случаев смерти больных с СД (ИМ, инсульт). Таким образом, именно кардиоваскулярные заболевания — причина смерти людей, страдающих СД 2-го типа.

В настоящее время установлено, что СД представляет собой так называемый эквивалент ИБС в качестве риска развития ИМ (A. Juutilainen et al., 2005). При проспективном



наблюдении за больными СД или перенесшими ИМ, а также за лицами, не страдающими СД, у части из которых в анамнезе имелся ИМ, выявлено следующее. В течение 7-летнего наблюдения наиболее высокий риск развития новых случаев ИМ отмечался у пациентов, исходно имевших СД и ИМ в анамнезе, наименьший – у лиц без СД и ИМ. Важно отметить, что у больных, которые исходно имели СД и у лиц с ИМ в анамнезе, риск развития новых случаев ИМ был одинаковым. Следовательно, у пациента, который не предъявляет никаких жалоб на сердечно-сосудистую систему, но страдает СД, есть такая же большая вероятность возникновения ИМ как и у того, кто уже перенес ИМ в прошлом, т.е. не существует больных СД с низким риском развития кардиоваскулярных осложнений при этом. Кроме того, СД усиливает значимость других факторов риска ИБС: курения, дислипидемии, АГ, ожирения.

Немаловажным является то, что наличие СД значительно осложняет течение уже развивающегося ИМ, инсульта, что сопровождается более частым возникновением осложнений и более высокой смертностью по сравнению с лицами, не страдающими СД. Это вызвано в первую очередь тем, что у пациентов с СД чаще развиваются безболевые формы, множественные окклюзии, наблюдается более частая склонность к разрыву атеросклеротических бляшек, тромбообразованию. Атеросклероз у таких больных развивается значительно чаще и раньше, протекает тяжелее и не имеет при этом половых различий. Таким образом, при наличии СД существующая у женщин эстрогеновая защита теряет свою значимость. Именно поэтому у пациенток с СД риск развития кардиоваскулярных осложнений столь же велик, как и у мужчин, а по данным некоторых исследований, даже выше.

ИМ у пациентов с СД развивается на фоне имеющихся метаболических и микрососудистых изменений, вегетативной диабетической нейропатии. Следовательно, все усилия врачей должны быть направлены на коррекцию факторов риска и на достижение целевых значений гликемии, АД, уровня липидов в крови. Мы должны пытаться достичь уровня HbA1c <7%. Для этого необходимо снизить уровень гликемии натощак в пределах 5,0-7,2 ммоль/л, а после еды — не более 10 ммоль/л. Уровень АД и показатели липидного обмена должны соответствовать критериям, указанным в таблице.

Подходы к коррекции факторов риска следующие:

- снижение гипергликемии, дислипидемии, АД;
- назначение препаратов, обладающих органопротекторными свойствами.

В метаанализе, опубликованном в 2004 г., было подсчитано, что повышение уровня HbA1c на 1% у пациентов с еще не сформировавшимся СД сопряжено с повышением ССЗ на 18%, ИБС – на 13%, инсульта – на 17%. К сожалению, у большинства наших больных СД отмечаются показатели HbA1c на 2-3% и более выше целевых. Повреждающее действие гипергликемии опосредуется целым рядом механизмов: активацией ацидофильного стресса, эндотелиальной дисфункцией, гиперкоагуляцией и другими факторами. Следовательно, коррекция гипергликемии — обязательная процедура. Кроме того, неотъемлемой частью лечения больных СД является проведение антигипертензивной терапии.

У лиц с СД даже при «высоком нормальном» систолическом АД, равном 130-139 мм рт. ст., а диастолическом АД - 85-89 мм рт. ст., отмечается высокий риск развития

кардиоваскулярных осложнений, сопоставимый с таковым у пациентов без СД с АД >180/110 мм рт. ст., имеющих три фактора риска и более. Адекватный контроль АД у больных СД приводит к снижению риска развития ССЗ и смертности на 32% (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998). Кроме того, было установлено, что контроль АД у таких пациентов даже более важен, чем контроль гликемии. Следует также отметить, что более чем у трети больных СД необходима комбинация двух-трех и более антигипертензивных препаратов для достижения целевых значений АД.

Для лечения больных с СД 2-го типа применяются следующие группы сахароснижающих препаратов:

- производные сульфонилмочевины;
- производные метиглинида препараты, воздействующие на постпрандиальную гликемию (репаглинид, натеглинид);
- •бигуаниды;
- средства, улучшающие чувствительность тканей к инсулину (пиоглитазон, розиглитазон);
- •ингибиторы α-глюкозидазы;
- •инсулин.

Гиполипидемическая терапия с включением аторвастатина в дозе 10 мг/сут у пациентов с СД способствовала снижению риска развития ССЗ на 37%, общих коронарных событий — на 36%, инсультов — на 48% (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study [CARDS], 2004).

При этом было выявлено:

- •положительный эффект не зависел от исходного уровня липидов, пола или возраста;
- профиль безопасности аторвастатина в дозе 10 мг был сопоставим с эффектом плацебо;
- исследование CARDS стало вторым исследованием аторвастатина, которое преждевременно прекратили вследствие выявленного положительного эффекта печения

В исследовании Steno Diabetes Center (Дания, 2003), в котором изучали эффективность многофакторной коррекции у больных СД 2-го типа, было установлено, что при проведении активной комплексной сахароснижающей, антигипертензивной терапии, назначении статинов (по результатам 13-летних наблюдений) снижались риск развития кардиоваскулярных осложнений на 53%, нефропатий — на 61%, ретинопатий — на 58%, прогрессирование вегетативной нейропатии — на 63%. Таким образом, такой многофакторный, агрессивный подход к лечению пациентов с СД позволяет снизить риск развития осложнений.

Ведение больных с СД и МС с позиций кардиохирургии стало основой доклада А.В. Руденко, д.м.н., профессора Института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова на тему «Аорто-коронарное шунтирование у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом».



Возвращаясь к вышесказанному о том, что смертность больных от ССЗ с сопутствующим диагнозом СД существенно выше, чем у тех, кто не страдал СД, наиболее интересны, на наш взгляд, результаты медикаментозного лечения пациентов с нестабильной стенокардией по

Круглый стол



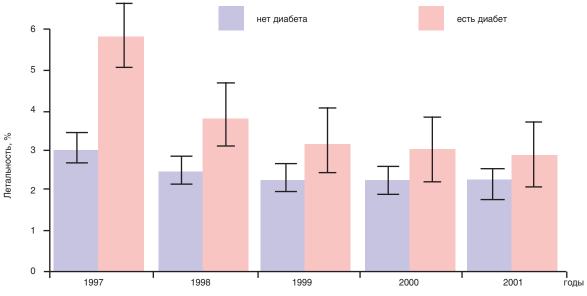


Рисунок. Зависимость летальности при изолированном АКШ от наличия СД (n=69 050) (The Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland National Adult Cardiac Surgical Database Report, 2000-2001 p. 137)

выживаемость составила 97%, с СД – 91%; через год умерло 10% пациентов без СД и 20% - с СД (причины этого подробно освещены в докладе Б.Н. Маньковского). Доказано, что у страдающих СД более четко и выражено проявляется сужение коронарных сосудов. Медикаментозное лечение таких пациентов показано при сужении коронарных артерий до 50%, а при уровне сужения 50-70% –

результатам трехмесячного наблюдения. У лиц без СД

вопрос терапии дискутабельный и в каждом отдельном случае решается индивидуально. При степени сужения больше 70% медикаментозное лечение не эффективно, и в таких случаях необходимо проводить реваскуляризацию.

На сегодня существуют два способа реваскуляризации: стентирование и шунтирование. Особенности поражения коронарных артерий при СД таковы, что в большинстве случаев этим пациентам показано шунтирование из-за того, что не всегда возможна постановка стентов. Поскольку количество больных СД растет с каждым годом, соответственно повышается показатель проведенных таким пациентам кардиохирургических вмешательств. Так, в США в 90-е годы прошлого столетия пациентов, прооперированных по поводу ИБС и имеющих сопутствующий диагноз СД, было 20%, в 2005 г. -45%.

У больных СД явления коронаросклероза более выражены, поражения носят диффузный, распространенный характер, резко увеличивается количество пораженных участков и толщина стенки коронарных артерий, что обусловливает более тяжелое, сложное течение операционного и послеоперационного периодов. Также это связано не только с анатомическими особенностями изменений коронарных артерий, но и с патофизиологическими проблемами, характерными для пациентов с СД, с которыми сталкиваются хирурги и анестезиологи. Указанными факторами объясняются более высокие показатели летальности при проведении АКШ у пациентов с СД по сравнению с лицами без СД (рисунок). В исследованиях было доказано, что повышение уровня глюкозы на 1 ммоль/л свыше 6,0 ммоль/л повышало риск нежелательных послеоперационных исходов - инсульта, ИМ,

септических осложнений и смерти — на 17%. Однако ранее существовало мнение о том, что в большей степени риск осложнений зависит от наличия и выраженности микро-, макроангиопатии и нейропатии, чем от уровня гликемии.

Основываясь на современных научных данных (R. Menaka, Т.К. Sabeer, 2007), был внедрен протокол ведения пациентов с СД при АКШ, который предусматривал строгий контроль гликемии в периоперационном периоде в пределах 80-110 мг/дл. Поддержание требуемых уровней глюкозы обеспечивалось внутривенным введением инсулина во время операции, подкожным - в раннем послеоперационном периоде с переходом через 2 сут на прием пероральной сахароснижающей терапии. Внедрение данного протокола в 2007 г. в практику привело к следующему. Если до введения этой методики смертность у пациентов с СД составляла 4%, то после ее введения снизилась до 1,3%. Таким образом, если исходить из того, что пациенты с СД представляют собой совершенно особую категорию, и при этом строго контролировать уровень глюкозы, можно достичь значительного снижения летальности таких больных.

Кроме непосредственных результатов проведенной операции, очень важным фактором эффективности АКШ являются также отдаленные результаты. Исходя из этого, больные СД также находятся в более худшем положении, чем пациенты без СД. По данным многочисленных исследований 10-летняя выживаемость после АКШ у лиц с СД составляет 50%, тогда как у больных без этой патологии свыше 70%. Особенно разница проявляется в зависимости от типа СД: при СД 1-го типа выживаемость пациентов после АКШ на 15% меньше по сравнению с пациентами, страдающими СД 2-го типа. В то же время при строгом контроле гликемии, проведении профилактики и адекватном лечении сопутствующих осложнений разницу в показателях выживаемости больных можно существенно снизить. По данным исследования CARDS, у пациентов с СД после хирургического лечения смертность на 44% ниже по сравнению с лицами, лечившимися медикаментозно при сроке наблюдения до 14 лет.

Маргарита Чайкина

Метформин в лечении синдрома поликистозных яичников*

J.E. Nestler, доктор медицины, профессор, заведующий отделом эндокринологии и метаболизма, университет штата Вирджиния (Division of Endocrinology and Metabolism, Virginia Commonwealth University), США



иагноз синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) ставят при наличии не менее двух из следующих признаков: хронической олиго- или ановуляции, избыточного уровня андрогенов и поликистоза яичников [1]. СПКЯ страдают 5-10% женщин детородного возраста [2, 3]. Эта патология является наиболее частой причиной ановуляторного бесплодия женщин в развивающихся странах. Общие клинические проявления СПКЯ включают нерегулярные менструации и признаки избытка андрогенов – гирсутизм, акне и аллопецию.

СПКЯ ассоциируется с выраженными метаболическими нарушениями. Частота сахарного диабета (СД) 2-го типа среди пациенток молодого возраста с СПКЯ в США в 10 раз выше по сравнению со здоровыми женщинами [4, 5]. Сниженная толерантность к глюкозе или непосредственно СД 2-го типа развивается в возрасте около 30 лет у 30-50% лиц с ожирением и СПКЯ [4-6]. Частота метаболического синдрома (МС) в 2-3 раза выше у пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами такого же возраста и с аналогичным индексом массы тела; при этом 20% пациенток с СПКЯ младше 20 лет страдают МС [7]. Кроме того, риск летального исхода инфаркта миокарда в два раза выше среди лиц, склонных к олигоменорее, у большинства из которых предположительно имеется СПКЯ [8].

Патофизиология синдрома поликистозных яичников

Патофизиологические механизмы развития СПКЯ изучены не полностью, однако известно, что они включают комплекс взаимодействий между гонадотропинами, яичниками, андрогенами и инсулином (рисунок). Инсулинорезистентность (ИР) приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая стимулирует выработку андрогена яичниками у женщин, генетически предрасположенных к СПКЯ. К замедлению развития фолликулов (на рисунке отмечено красным крестиком) и к ановуляции приводят нарушение секреции фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов (вероятно, обусловленных гиперинсулинемией), избыточная интраовариальная выработка андрогенов, непосредственное влияние инсулина или сочетание этих факторов. ИР в сочетании с генетическими факторами может также инициировать гипергликемию и обусловливать неблагоприятный фон для факторов кардиоваскулярного риска.

Установлено, что ИР – важный компонент СПКЯ. Большинство пациенток с СПКЯ независимо от их веса

имеют свойственный синдрому вид ИР, еще недостаточно изученный [9, 10]. У женщин с избыточным весом СПКЯ отягощается ИР, обусловленной ожирением [11].

ИР как элемент СПКЯ вызывает изменения, характерные для СД 2-го типа [12]. ИР также лежит в основе связи СПКЯ с основными факторами риска развития кардиоваскулярной патологии, такой как дислипидемия и гипертензия [13], а также с органическими [14-17] и функциональными [16-19] сердечно-сосудистыми расстройствами.

Кроме того, ИР и компенсаторная гиперинсулинемия играют важную роль в развитии других проявлений СПКЯ избытка уровня андрогенов и ановуляции. Инсулин стимулирует выработку андрогенов яичниками путем активации соответствующих рецепторов [20, 21]. При этом яичники у пациенток с СПКЯ чувствительны [22] или гиперчувствительны к инсулину [23-25], несмотря на то что основные ткани-мишени (мышечная и жировая) проявляют резистентность к его действию. Также гиперинсулинемия ингибирует синтез полового гормонсвязывающего глобулина в печени [26], что приводит к увеличению уровня свободного тестостерона. И наконец, инсулин угнетает овуляцию путем непосредственного влияния на развитие фолликулов и опосредованно повышает уровень интраовариального андрогена и изменяет секрецию гонадотропина [27].

Применение метформина при синдроме поликистозных яичников

Препарат класса бигуанидов – метформин – является наиболее широко используемым лекарственным средством в лечении СД 2-го типа. Его основное действие заключается в ингибировании синтеза глюкозы в печени и в повышении чувствительности периферических тканей к инсулину [36]. Повышение чувствительности к инсулину, обусловленное метформином, также наблюдается и у женщин с СПКЯ, не страдающих СД [37]. Установлено, что у пациенток с СПКЯ длительное лечение метформином может стимулировать овуляцию, улучшать менструальный цикл (МЦ), снижать уровень андрогенов в крови [30, 31], а также уменьшать проявления гирсутизма [38]. Если имеющиеся опубликованные данные проведенных небольших ретроспективных исследований по изучению влияния метформина на предотвращение развития СД экстраполировать на пациенток с СПКЯ, то можно сделать вывод, что данный препарат способен замедлять у них прогрессирование интолерантности к глюкозе [39].

^{*} New England Journal of Medicine, Volume 358: 47-54, January 3, 2008; Number 1



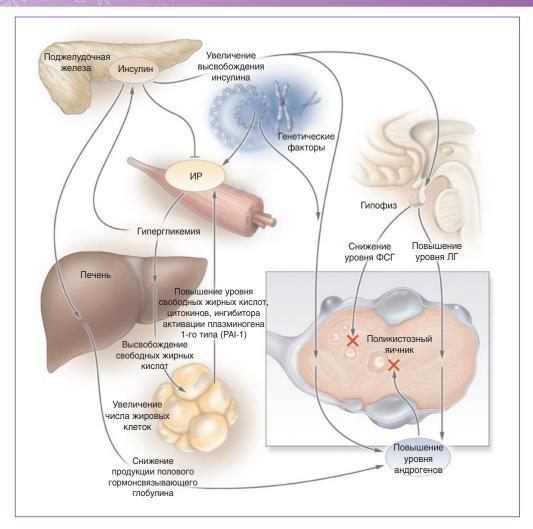


Рисунок. Патофизиологические механизмы развития СПКЯ

В 1996 г. было установлено, что назначение метформина пациенткам с СПКЯ снижает уровень инсулина, уменьшает активность овариальной 17,20-лиазы и секрецию андрогенов яичниками [40]. Большинство последующих исследований подтвердили свойство метформина снижать базальную секрецию инсулина [30] и уровень андрогенов в плазме крови [31] у женщин с СПКЯ. Однако особенности влияния препарата на клинические проявления избытка андрогенов, такие как гирсутизм, акне, андрогенная аллопеция, еще недостаточно изучены [38].

Метформин и овуляция

Результаты рандомизированного клинического исследования (J.E. Nestler, D.J. Jakubowicz, W.S. Evans et al., 1998), в котором изучали влияние метформина на овуляцию в сравнении с плацебо, показали, что этот препарат увеличивает частоту овуляции в комбинации с последующей терапией кломифеном [41]. В дальнейших испытаниях метформин сравнивали с плацебо, комбинацию метформин + кломифен — с кломифеном и плацебо. Наиболее точным из них был метаанализ, выполненный Lord et al. (2003), включавший данные 13 исследований с участием 543 женщин с СПКЯ. Данный анализ свидетельствует, что метформин является эффективным препаратом для увеличения частоты овуляции (относительный риск 3,88; 95% доверительный интервал: 2,25-6,69).

Вскоре также были опубликованы результаты трех дополнительных клинических исследований (S. Palomba et al., 2005; E. Moll et al., 2006; R.S. Legro et al., 2007)

[42-44], в которых сравнивали метформин и комбинацию метформин + кломифен с кломифеном по степени кратковременного индуцирования ими овуляции у пациенток с СПКЯ, планировавших беременность. Результаты этих исследований были противоречивы. В наиболее крупном из них (Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome trial) [42], охватившем 826 бесплодных женщин с СПКЯ, установлено, что добавление метформина к терапии кломифеном повышает частоту овуляции по сравнению с применением только одного кломифена (60,4 против 49,0%; p=0,003), однако показатель живорождения между этими двумя группами не коррелировал (26,8 и 22,5%: p=0,31). Согласно результатам данного исследования, кломифен по сравнению с метформином более эффективно индуцировал на непродолжительный период времени овуляцию и обусловливал живорождение.

Метформин и СД

В двух основных рандомизированных клинических испытаниях: Indian Diabetes Prevention Programme (A. Ramachandran, C. Snehalatha, S. Mary et al., 2006) [45] и U.S. Diabetes Prevention Program (2002) [46] выявили, что применение метформина пациентками со сниженной толерантностью к базальной глюкозе на 26-31% снижало риск прогрессирования СД 2-го типа.

Однако ни в одном из проведенных рандомизированных клинических испытаний целенаправленно не изучали влияние метформина на развитие СД 2-го типа у лиц с СПКЯ. Неконтролируемым ретроспективным исследованием

Зарубежный опыт

50 пациенток с СПКЯ, принимавших метформин в среднем в течение 43 мес, не установлено случаев прогрессирования СД 2-го типа, даже несмотря на то что 11 из них (22%) имели сниженную толерантность к базальной секреции глюкозы (S.T. Sharma, E.P. Wickham, J.E. Nestler, 2007) [39]. Изменение исходно нормальной толерантности к глюкозе в виде ее снижения в течение года было выявлено только у 1,4% пациенток, тогда как согласно литературным данным для женщин с СПКЯ, не принимающих метформин, этот показатель составляет 16-19% [4, 6].

Принципы терапии метформином

Подход к лечению СПКЯ зависит от индивидуальных особенностей пациенток и терапевтических целей. Для части женщин основной задачей такой терапии является избавление от бесплодия, поэтому с целью стимуляции овуляции они проходят преимущественно короткий курс лечения кломифеном. Если фертильность женщины не нарушена, в качестве базовой длительной терапии можно использовать эстроген-прогестиновые контрацептивы с антиандрогенами (например спиронолактон) или без них. Такой подход результативен для достижения обычного терапевтического эффекта в лечении СПКЯ, включающего уменьшение клинических проявлений избытка андрогенов (гирсутизм, аллопеция, акне) и восстановление регулярных менструаций. Последнее, в свою очередь, предупреждает развитие гиперплазии эндометрия.

Однако в связи с тем, что при СПКЯ развиваются метаболические нарушения, оптимальной схемой лечения является длительная терапия, которая влияла бы не только на последствия андрогенного избытка, но и снижала ИР, риск развития СД 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии. Влияние же эстроген-прогестиновых контрацептивов на толерантность к глюкозе на сегодня является предметом дискуссий. Согласно результатам ряда проведенных контролируемых кратковременных исследований, применение оральных контрацептивов (ОК) усугубляет ИР и снижает толерантность к глюкозе у женщин с СПКЯ (E. Diamanti-Kandarakis et al., 2003) [48]. Установлено, что применение эстроген-прогестиновых контрацептивов в два раза увеличивает риск развития кардиоваскулярных случаев среди женской популяции в целом (-J.P. Baillargeon et al., 2005) [49]; риск у пациенток с СПКЯ неизвестен.

Таким образом, метформин улучшает чувствительность к инсулину и, как отмечалось раньше, предупреждает прогрессирование СД 2-го типа у лиц со сниженной толерантностью к глюкозе. Несмотря на то что в исследованиях не обнаружено специфическое влияние этого препарата на снижение риска развития сердечно-сосудистых эпизодов у пациенток с СПКЯ, имеются клинические доказательства в пользу применения метформина как протективного средства от неблагоприятных кардиоваскулярных эффектов, обусловленных ИР и гиперинсулинемией. Кроме того, метформин снижает концентрацию андрогенов, улучшает овуляцию и цикличность МЦ и в связи с этим может применяться для достижения традиционных целей долгосрочной терапии. Следовательно, несмотря на то что метформин не утвержден Food and Drug Administration (США) как препарат для лечения СПКЯ, он широко используется в клинической практике.

С целью сведения к минимуму возникновения побочных эффектов в ходе терапии метформин изначально следует назначать в малых дозах во время еды, постепенно увеличивая дозу. Согласно нашей практике, в течение

первой недели пациентки принимают 500 мг метформина однократно в сутки с большим количеством пищи (обычно в обед); во вторую неделю дозу увеличивают до 500 мг 2 раза в сутки — утром и в обед; в третью неделю — до 500 мг за завтраком и 1000 мг за обедом; и наконец, на протяжении четвертой недели, доза препарата возрастает до 1000 мг 2 раза в сутки — за завтраком и за обедом.

К сожалению, дозозависимое исследование по применению метформина у женщин с СПКЯ не проводилось, а было выполнено испытание с участием пациенток, страдающих СД, и включало определение уровня гликированного гемоглобина как основного показателя такой терапии. Согласно данному исследованию, оптимальная доза метформина составляет 2000 мг/сут.

Следует отметить, что метформин нельзя принимать женщинам с патологией почек (если уровень креатинина крови >1,4 мг/дц или 124 µмоль/л), с нарушением функций печени, тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью; лицам, злоупотреблявшим алкоголем в анамнезе.

При назначении метформина также должны быть даны рекомендации по диете, направленной на снижение веса, и по программе физических упражнений, поскольку эти мероприятия предупреждают развитие СД [45, 46]. Кроме того, снижение веса дополнительно увеличивает вероятность восстановления овуляции, что происходит в основном за счет повышения чувствительности к инсулину [29, 51].

В ходе лечения пациенткам рекомендуют вести дневник МЦ. Их следует предостеречь, что фертильность в результате терапии может быстро восстановиться, поэтому необходимо использовать барьерные методы контрацепции. ОК и антиандрогены в начале лечения не назначают, поскольку они могут вызвать менструацию и/или снизить уровень андрогенов и тем самым помешают определить эффективность терапии метформином. Для лечения проявлений гирсутизма на лице может быть местно применен эфлорнитин.

Контрольные визиты к врачу осуществляются планово через 3-6 мес. При каждом визите определяют регулярность МЦ и уровень общего тестостерона в крови. Если улучшений МЦ не наблюдается, необходимо вести учет каждой овуляторной менструации путем измерения уровня прогестерона в крови за 7 дней до начала следующей менструации. При этом уровень прогестерона >4 нг/мл (12,7 нмоль/л) свидетельствует о наличии лютеиновой фазы овуляции.

Через 6-9 мес лечения определяют эффективность терапии метформином. Если цикличность менструаций и овуляций существенно улучшилась, последующее лечение индивидуализируют. Некоторым пациенткам для достижения результативности лечения в дальнейшем будет вполне достаточно принимать только метформин. Женщинам, желающим применять контрацептивы, в дополнение к метформину должны быть назначены ОК. В случаях, когда признаки гирсутизма полностью не исчезают, дополнительно к метформину следует назначить ОК, антиандрогены либо одновременно препараты этих двух групп.

Побочные эффекты терапии метформином

При приеме метформина может наблюдаться лактатный ацидоз, однако у здоровых женщин это осложнение развивается весьма редко (0,3 случая на 10 000 пациенто-лет) и встречается в основном у лиц, имеющих почечную и печеночную патологию, которым данный препарат противопоказан.

Зарубежный опыт

Основным нежелательным эффектом, возникающим у 10-25% пациенток (и в этой связи ограничивающим применение метформина), являются желудочно-кишечные расстройства — тошнота и диарея. Если тошнота или диарея наблюдается при назначении стандартной дозы, то она может быть уменьшена до 500 мг/сут на период 2-4 нед, пока эти симптомы не исчезнут. Такие желудочно-кишечные расстройства обычно быстро проходят, однако в некоторых случаях пациентки могут нуждаться в отмене метформина.

У больных, получающих длительную терапию метформином, препарат может способствовать ухудшению абсорбции витамина B_{12} . Факторами риска развития данного эффекта являются суточная доза и продолжительность терапии метформином [52]. Хотя вероятность клинических признаков дефицита витамина B_{12} невелика, пациентки в ходе лечения должны обследоваться на наличие симптомов гиповитаминоза цианкобаламина.

Известно, что в Южной Африке метформин назначали беременным, страдающим СД 2-го типа и гестационным диабетом на всем протяжении беременности (К.І. Cheang et al., 2006). При этом тератогенных эффектов и отрицательного влияния на плод не выявлено [31].

Несмотря на то что метформин широко применяется в лечении больных СПКЯ, такая терапия основана на результатах рандомизированных контролируемых исследований лиц с СД (но без СПКЯ), согласно которым препарат эффективно предупреждает возникновение СД. В связи с этим необходимо проведение специальных рандомизированных контролируемых исследований по применению метформина среди пациенток с СПКЯ. Хотя длительная терапия метформином эффективна для многих больных СПКЯ, на сегодня еще не установлено, в каких случаях метформин должен использоваться в качестве монотерапии, а когда — в комбинации с антиандрогенами или с гормональной терапией. Также отсутствуют исследования, посвященные оценке эффективности метформина в лечении гирсутизма.

Как известно, метформин в клинической практике используется в течение многих лет для лечения больных СД 2-го типа. Однако в настоящее время пока нет данных о возможных отсроченных эффектах препарата при длительной терапии у пациенток с СПКЯ, лечение которых может продолжаться многие годы. Также не известно, можно ли применять метформин в течение беременности у тех пациенток с СПКЯ, которые планируют материнство, и если можно, то насколько длительно.

Рекомендации

Сегодня специалисты Androgen Excess Society [53] рекомендуют всем пациенткам с СПКЯ, независимо от их веса, проводить скрининг на выявление нарушений толерантности к глюкозе с помощью глюкозотолерантного теста после начала заболевания и каждые последующие два года. Они отмечают, что назначение метформина для лечения или предупреждения прогрессирования сниженной толерантности к глюкозе должно быть обоснованно и не применяться до проведения рандомизированных контролируемых исследований по выявлению эффективности препарата. American Association of Clinical Endocrinologists рекомендует применять метформин в качестве начальной терапии лицам с СПКЯ, в особенности страдающим ожирением или имеющим избыточный вес [54].

Таким образом, наличие у женщин ожирения, СД в семейном анамнезе и СПКЯ обусловливает у них высокий риск развития СД 2-го типа. В дополнение к избыточному весу у них имеется ряд признаков ИР — низкий уровень липопротеинов высокой плотности в крови и высокий уровень триглицеридов — и соответствие этих показателей критериям МС, согласно Adult Treatment Panel III, входящей в National Cholesterol Education Program (США) [55, 56]. Несмотря на то что толерантность к глюкозе у таких пациенток может быть нормальной, рациональным является назначение им метформина, а также диеты, направленной на снижение веса, и физических упражнений.

Метформин не оказывает быстрого влияния на улучшение фертильности, однако гарантированно увеличивает частоту овуляций путем улучшения цикличности МЦ. После улучшения цикличности МЦ рекомендуется каждую происходящую овуляцию регистрировать путем измерения уровня прогестерона в крови в период предполагаемой лютеиновой фазы. Если пациентка не переносит ОК, ей можно рекомендовать барьерный метод контрацепции. В случае, когда женщина планирует беременность и роды, можно улучшить фертильность путем повышения частоты овуляций с помощью терапии метформином. Если беременность на данном этапе невозможна, необходимо проанализировать причины бесплодия, не связанные с ановуляцией, и добавить в схему лечения кломифен.

Прием таких пациенток рекомендуется проводить каждые 3 мес в течение первого года заболевания. При этом следует оценивать не только эффективность лечения метформином, но также давать рекомендации по изменению образа жизни с целью снижения веса и увеличения физической активности. В дальнейшем женщина должна обследоваться через каждые 6-12 мес в зависимости от результативности лечения. Информируя пациентку, что она находится в группе высокого риска развития СД 2-го типа, следует повторно осуществлять пероральный тест на толерантность к глюкозе каждые два-три года, даже если проводится терапия метформином.

Список литературы находится в редакции

Метформин

представлен на рынке Украины препаратом Сиофор производства Берлин-Хеми АГ Доступные дозировки – 500, 850 и 1000 мг

Отпускается по рецепту врача

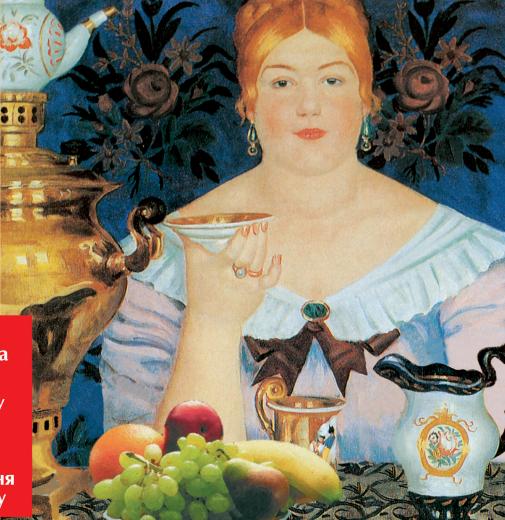




Сіофор[®] 500 Сіофор[®] 850

In 12.00/02590 or 9.11.2005; Ne II.12.00/02579 or 9.11.2005; Ne UA/3734/0101 or 9.11.2005

- Покрашує засвоєння глюкози тканинами за рахунок підвишення чутливості до інсуліну
- Знижує продукцію глюкози печінкою
- Знижує всмоктування глюкози в кишківнику



КЛЮЧ ДО ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ





Синдром гиперстимуляции яичников

В.А. Бенюк, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; И.А. Усевич, к.м.н., доцент; Е.А. Дындар, к.м.н., доцент

Кафедра акушерства и гинекологии № 3

Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

остаточно частым осложнением, возникающим на фоне применения стимуляторов овуляции, является развитие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Это комплекс патологических симптомов, который характеризуется значительным увеличением яичников, иногда их разрывом и кровотечением; наличием жидкости в брюшной и плевральной полостях; возникновением тромбоэмболии магистральных сосудов; многоплодной беременностью и др.

В последние годы в связи с широким распространением лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения, который включает как первый этап стимуляцию суперовуляции, СГЯ уделяют все большее внимание.

Этиология

Установлено, что при стимуляции яичников кломифеном СГЯ встречается реже и протекает в более легкой форме, а применение гонадотропных препаратов в 4 раза чаще приводит к развитию данного синдрома. Прослеживается также прямая связь между дозой гонадотропных препаратов и продолжительностью их приема. Чаще тяжелые формы СГЯ наблюдаются при применении агонистов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона.

Патогенез

Ведущая роль в развитии асцита, гидроторакса, анасарки, нарушения внутрисосудистой коагуляции при СГЯ принадлежит высокоактивным веществам фолликулярной жидкости, количество которой после стимуляции овуляции резко возрастает. Наряду с этим резко увеличиваются уровни эстрадиола, прогестерона, гистамина, простагландинов и продуктов метаболизма. В последние годы обнаружено повышение содержимого карциноэмбрионального антигена CA-125 — опухолевого маркера. Его роль в развитии патологии не выяснена.

Быстрая фильтрация жидкой части крови приводит к гиповолемии и гемоконцентрации. Гиповолемия, в свою очередь, вызывает снижение почечной перфузии, которая способствует вторичному возникновению олигурии, нарушению электролитного баланса, гиперкалиемии и азотемии. Гиповолемия клинически проявляется гипотензией, тахикардией, увеличением гематокрита, гиперкоагуляцией; олигурия и азотемия в тяжелых случаях могут быть симптомами уремии.

Причина изменения проницаемости сосудистой стенки при СГЯ неизвестна. Патолого-анатомические нарушения при СГЯ характеризуются значительным увеличе-

нием яичников, большим количеством фолликулярных и текалютеиновых кист, отеком стромы. Кисты заполнены прозрачным или геморрагическим содержимым. На поверхности яичников нередко оказываются следы разрывов кист и участки некроза. Матка и маточные трубы, как правило, без изменений. При микроскопическом исследовании ткани яичников обнаруживаются множественные лютеиновые кисты с геморрагической инфильтрацией, лютеинизация фолликулярных кист, некроз коркового вещества, отек стромы с множественными кровоизлияниями.

Классификация

Традиционно СГЯ делят на легкую, средней степени тяжести и тяжелую формы.

Легкая форма:

1-я степень — клиническая симптоматика отсутствует, концентрация эстрадиола в плазме — более 150 мкг, прегнадиола в моче — более 10 мг;

2-я степень — кроме указанных выше биохимических изменений, наблюдается увеличение яичников до 5 см в диаметре.

Форма средней степени тяжести:

3-я степень — наличие боли, чувства тяжести внизу живота, а также изменений, характерных для 2-й степени:

4-я степень — кроме вышеописанных симптомов, имеют место тошнота, рвота, диарея, увеличение яичников более 5 см в диаметре.

Тяжелая форма:

5-я степень — к проявлениям средней степени тяжести добавляются асцит, гидроторакс; яичники более 12 см в диаметре;

6-я степень — состояние очень тяжелое, кроме асцита и гидроторакса, развивается гиперкоагуляция, уменьшается перфузия почек, которая отягощается олигурией и почечной недостаточностью; яичники резко увеличены, может наблюдаться разрыв или перекрут.

В тяжелых случаях течения СГЯ отмечают асцит (до 3 л), экссудативный плеврит, перикардит. В случаях разрыва кисты в брюшной полости обнаруживается около 1-2,5 л крови.

Клиника

Клинические симптомы СГЯ проявляются через 3-8 сут после введения препаратов хорионического гонадотропина ($X\Gamma$) — тригтера индуцированной овуляции. Установлено, что при наступлении беременности СГЯ протекает более тяжело. Это позволило предположить, что



в развитии СГЯ ХГ играет особую роль. Клинические проявления легкой формы отсутствуют. При СГЯ средней степени тяжести госпитализация возможна в связи с болью в животе, слабостью, диспепсическими признаками; при тяжелой форме — госпитализация обязательна, поскольку больные требуют интенсивной терапии в связи с наличием одышки, тахикардии, олигурии, понижением АД, часто с развитием тромбоэмболии и флеботромбоза. Для СГЯ характерно увеличение размеров яичников. При легкой форме их размеры достигают 5 см в диаметре, при средней степени тяжести увеличиваются до 12 см, при тяжелой — имеют более 12 см.

Диагноз СГЯ трудности не представляет и ставится на основании анамнеза, клинической картины; подтверждается характерной эхоскопической картиной яичников, особенно четкой при использовании влагалищного датчика.

Лечение

При легкой форме СГЯ необходимо динамическое ультразвуковое наблюдение за размерами яичников, при этом желательно определять эстрадиол плазмы. При СГЯ средней степени тяжести, кроме ультразвукового наблюдения, назначают глюкокортикоидные, антигистаминные, антипростагландиновые препараты. Как правило, симптомы СГЯ проходят через 3-6 нед от начала их появления, при наступлении беременности могут наблюдаться более длительно.

При тяжелой форме СГЯ требуется интенсивная терапия. В связи с тем, что в основе патогенеза этого заболевания лежит острый переход жидкой части крови в брюшную, плевральную полости и перикард, тактика ведения больных должна быть направлена на восстановление и поддержку объема циркулирующей крови. Эффективным в лечении является внутривенное капельное введение растворов, способствующих сохранению жидкости в кровяном русле (плазма, протеин, альбумин). Одновременно для стимуляции диуреза в случае олиго- или анурии целесообразно использование низкомолекулярных декстранов, которые способствуют изменению реологических свойств крови. Из них наиболее эффективны реополиглюкин и поливинилпирролидон. Для снижения проницаемости капилляров показано применение кортикостероидных, антипростагландиновых и антигистаминных препаратов. В случае тромбоэмболии или резкого повышения гемокоагуляции целесообразна терапия антикоагулянтами.

При прогрессирующем асците рекомендуется аспирация жидкости через задний свод влагалища. Процедура проводится под ультразвуковым контролем, во избежание повреждения увеличенного в размерах яичника.

Консервативную терапию следует проводить под контролем определения электролитов, белка, остаточного азота и мочевины, альдостерона, гематокрита и коагулограммы крови, гемодинамических показателей, количества введенной и выделенной жидкости и массы тела.

Показанием к хирургическому лечению являются симптомы внутреннего кровотечения вследствие разрыва яичника. Объем оперативного вмешательства должен быть щадящим — с максимальным сохранением яичниковой ткани.

Прогноз

Прогноз при СГЯ легкой и средней степени тяжести благоприятный. Симптомы заболевания, как правило, исчезают через 3-6 нед от начала их появления. Тяжелая форма СГЯ угрожает жизни и здоровью женщины.

Профилактика

Для профилактики СГЯ следует проводить тщательный отбор пациенток, которые подлежат стимуляции овуляции, с учетом исходного уровня эстрогенов в моче или в крови, а также величины яичников. Дозы гонадотропинов и кломифена следует подбирать индивидуально. Лечение необходимо начинать с небольших доз, в меру необходимости, постепенно повышая их. Особенно важным является тщательное наблюдение за общим состоянием больных, размерами яичников в период лечения и в течение 2-3 нед после его отмены. При терапии гонадотропинами желателен ежедневный контроль за уровнем эстрогенов в плазме крови, УЗИ, которое позволяет следить за величиной яичников и фолликула.

Основными мероприятиями по профилактике СГЯ являются:

- прекращение стимуляции при выраженной тенденции к развитию СГЯ;
- снижение дозы гонадотропных препаратов;
- отмена введения овуляторной дозы ХГ или поддерживаемых доз:
- аспирация максимально возможного числа фолликулов и кист, которые возникают в процессе стимулящии:
- отмена процедуры транспорта эмбриона, криоконсервация его и перенос в полость матки при очередном МЦ.

У пациенток с синдромом поликистозных яичников и у категории лиц, получавших в предыдущих циклах препараты ХГ, а также при наступлении беременности риск развития СГЯ значительно выше. СГЯ чаще возникает у женщин с высоким уровнем эстрадиола в крови перед началом стимуляции суперовуляции, а также у тех пациенток, у которых после стимуляции при эхоскопическом контроле в яичниках выявляют большое количество кистозных образований.



Клиническое значение резистентности к ацетилсалициловой кислоте

Несмотря на доказанную профилактическую эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК), атеротромботические события развиваются у значительного числа пациентов, получающих препарат. Возможными причинами, по которым АСК неэффективна, являются недостаточно высокая доза препарата, плохой комплайенс, нарушение абсорбции, генетические особенности. Хотя критерии чувствительности к этому препарату окончательно не определены, резистентными к АСК (АР) обычно называют лиц, у которых функциональная активность тромбоцитов не изменяется в той мере, как у пациентов, чувствительных к АСК (АЧ), у которых профилактика тромбозов АСК является эффективной. Кроме того, информации о клиническом значении АР на сегодня недостаточно. В связи с этим канадские ученые провели метаанализ исследований, посвященных влиянию АР на последующие сердечно-сосудистые (СС) исхолы.

Методы и ход исследования

Поиск публикаций был проведен в базах данных Medline, Embase, CHINAHL и Кокрановском регистре контролируемых испытаний. Отбирались исследования, соответствующие всем следующим критериям:

- участники получали АСК в качестве антитромботического препарата;
- АР и АЧ пациенты прослеживались проспективно до наступления клинического события или были сгруппированы в зависимости от клинических исходов и распределены по чувствительности к АСК;
- «ослепленность» оценки относительно статуса чувствительности к АСК;
- проспективная оценка исходов в обеих группах пациентов;
- возможность включения больных, получавших другие антитромбоцитарные препараты.

Основными первичными исходами метаанализа являлись: любое СС или цереброваскулярное событие (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда [ИМ], инсульт и др.), смертность, острые коронарные синдромы, недостаточность сосудистых интервенций (рестенозы, реокклюзии, повторные реваскуляризации).

Результаты

Было обнаружено 20 исследований, включивших 2930 пациентов с СС патологией. Исходной СС патологией были перенесенные инсульт (n=414), острый коронарный синдром (n=401), ИМ (n=132), коронарное шунтирование (n=542), чрескожное коронарное вмешательство (n=715), стабильная коронарная болезнь сердца (n=760), заболевания периферических артерий (n=96).

В 14 исследованиях в качестве антитромбоцитарного препарата использовали только АСК (в дозах 75-325 мг/сут, а в одной работе — по 500 мг 3 раза в сутки), в 6 исследованиях — дополнительно применяли нагрузочную дозу клопидогреля и/или тирофибана.

810 пациентов (28%) были классифицированы как АР. При этом АР более часто отмечалась у женщин (р<0,001) и у пациентов с почечной недостаточностью (p<0,03). Все больные с АР, независимо от исходного заболевания, при последующем наблюдении имели значительно более высокий риск смерти, острых коронарных синдромов, недостаточности сосудистых интервенций и цереброваскулярных событий. В частности, 39% исследуемых с АР против 16% с АЧ перенесли какое-либо СС событие (отношение шансов [ОШ] 3,85; 95% доверительный интервал [ДИ]: 3,08-3,78; p<0,001). Риск развития острого коронарного синдрома, недостаточности коронарных шунтов и нового цереброваскулярного события при АР был в четыре раза выше, чем при АЧ. Более того, риск смерти в группе пациентов с АР статистически достоверно увеличивался почти в шесть раз.

Данные по любым СС исходам были гетерогенными за счет исследований, в которых оценивали функцию тромбоцитов в цельной крови; при этом был отмечен высокий показатель (33%) АР. Напротив, гетерогенность отсутствовала в 7 исследованиях при использовании методики световой трансмиссионной агрегатометрии с обогащенной тромбоцитами плазмой крови, в которых АР выявлена у 16% пациентов. Недостаточное количество данных не позволило рассчитать гетерогенность для исследований с применением агрегатометрии цельной крови и оценки времени.

В запланированном дополнительном анализе чувствительности не отмечено доказательств влияния дозы АСК на риск неблагоприятных событий при АР. Сопутствующая АСК терапия клопидогрелем и/или тирофибаном также оказалась неэффективной у лиц с АР (ОШ 3,06; 95% ДИ: 1,99-4,70 при терапии АСК и клопидогрелем против ОШ 2,52; 95% ДИ: 1,79-3,56 при монотерапии АСК).

Выводы

Согласно данным метаанализа современных исследований, у пациентов с установленной лабораторной АР наблюдается приблизительно 4-кратное увеличение риска неблагоприятных фатальных и нефатальных СС, цереброваскулярных и сосудистых событий в сравнении с АЧ больными. Этот риск прослеживается среди лиц с различной исходной СС патологией, не зависит от методики оценки АР и не модифицируется применением других антитромбоцитарных препаратов. Тем не менее авторы подчеркивают, что практикующим врачам необходимо продолжать профилактическое назначение АСК, при этом следует информировать больных не только о возможных побочных реакциях и о ее примерно 25-процентной эффективности в общей популяции, но и о весьма вероятном 4-кратном риске у 16-30% лиц с АР.

Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S. et al. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ. January 26, 2008; 336; 195-198



Какой должна быть стартовая доза ацетилсалициловой кислоты для пациентов с инфарктом миокарда?

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является важной составляющей неотложной терапии острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМ-ST). В текущих рекомендациях (2004) Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов (АНА/АСС), основанием для которых послужили результаты испытания ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival, 1988), первоначальная доза АСК в 162 мг обозначена как ІА класс доказательности. Однако в реальной практике в США стартовая доза АСК часто составляет 325 мг, и ведущими кардиологическими организациями отнесена к классу доказательности ІС. С целью сравнения эффективности и безопасности указанных стартовых доз препарата у пациентов ИМ-ST, получивших тромболитическую терапию (ТЛТ), международный коллектив ученых выполнил ретроспективный анализ двух крупных международных рандомизированных испытаний: GUSTO I (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) и GUSTO III.

Методы и ход исследования

В исследованиях GUSTO I и GUSTO III оценивали эффективность ТЛТ, в которые были включены в 1990-1993 и 1995-1997 гг. соответственно 41 021 и 15 059 пациентов с ИМ-ST. В первом испытании 88,9% участников получали 160 мг АСК, 11,1%-325 мг; во втором 38,9% больных получали 126-162 мг, 61,1%-163-325 мг. В настоящем анализе дозы препарата в 126-162 мг принимались за дозу 162 мг, 163-325 мг — за 325 мг. 7658 больных (13,7%) были исключены из анализа из-за отсутствия сведений о первой дозе АСК. Таким образом, когорта ретроспективного анализа составила 48 422 пациента.

Исходами эффективности были общая смертность, повторный ИМ (ре-ИМ), инсульт и различные комбинации этих событий в течение 24 ч, 7 и 30 сут после рандомизации. Исходами безопасности служили частота умеренных и тяжелых кровотечений по критериям GUSTO и потребность в гемотрансфузиях за время госпитализации.

Результаты

Первую дозу АСК (162 мг) получили 75,6% пациентов, остальные — 325 мг. Между группами имелись небольшие исходные клинико-демографические различия. В группу меньшей дозы чаще входили участники из Северной Америки, было больше курильщиков, больных сахарным диабетом, но меньше — с семейным анамнезом

ИМ, перенесенным ранее ИМ и настоящим нижним ИМ. Они также чаще получали ТЛТ стрептокиназой и инвазивные коронарные процедуры.

В течение первых 24 ч летальность в группах, получавших 325 и 162 мг АСК, не различалась как в объединенной популяции — 2,9% против 2,8% (корректированное отношение шансов [ОШ] 1,01; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,82-1,25; p=0,894), так и в испытаниях GUSTO I и GUSTO III по отдельности.

Также не было отмечено различий в частоте ре-ИМ, инсульта (ОШ 1,22; 95% ДИ: 0,89-1,67 и ОШ 1,16; 95% ДИ: 0,87-1,53 соответственно) и комбинации смертности, ре-ИМ и инсульта (ОШ 1,05; 95% ДИ: 0,91-1,21).

В течение 7 сут картина была сходной. Общая смертность в группах, принимавших 325 и 162 мг АСК, составила 5,2 и 4,9% соответственно (ОШ 1,00; 95% ДИ: 0,87-1,17; p=0,118). Частота ИМ, инсультов и комбинации смертности, ИМ и инсульта также были сопоставимы: ОШ 1; 1,14 и 1 соответственно.

Через 30 сут общая смертность оказалась несколько выше в группе, получавшей 325 мг АСК (7,1 против 6,5%; p=0,017), но после коррекции на исходные различия ОШ было недостоверным (ОШ 0,99; 95% ДИ: 0,87-1,12).

При анализе безопасности доза АСК в 325 мг была связана с большим (на 14%) риском умеренных и тяжелых кровотечений в сравнении с дозой в 162 мг: ОШ 1,14 (95% ДИ: 1,05-1,24). Такой же повышенный риск наблюдался и в испытаниях GUSTO I, GUSTO III. Кроме того, был отмечен тренд к более частым кровотечениям в подгруппах пациентов, подвергавшихся и не подвергавшихся катетеризации сердца (ОШ 1,11; 95% ДИ: 0,99-1,24 и ОШ 1,12; 95% ДИ: 0,95-1,33 соответственно).

Выводы

Результаты данного ретроспективного анализа испытаний GUSTO I и GUSTO III, проведенных более 10 лет назад до широкого использования клопидогреля и ингибиторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, продемонстрировали сходную эффективность, но большую безопасность стартовой дозы ACK 162 мг в сравнении с дозой 325 мг у больных с ИМ-ST, получивших ТЛТ.

Berger J.S., Stebbins A., Granger C.B. et al. Initial Aspirin Dose and Outcome Among ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Treated With Fibrinolytic Therapy. Circulation. January 15, 2008; 117: 192-199

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

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

Практикум



Тактика ведения девочек-подростков и молодых женщин с эктопией шейки матки

М.Ю. Сергиенко, к.м.н., Э.Б. Яковлева, Л.В. Желтоноженко

Донецкий региональный центр охраны материнства и детства Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького

роблема доброкачественных заболеваний шейки матки (ДЗШМ) широко освещается в печати, что связано с высокой частотой патологии и возможным риском малигнизации. Особенностью последних лет является то, что вопросы лечения и профилактики ДЗШМ возникают применительно к более юным пациенткам, на которых механически переносится тактика ведения женщин зрелого репродуктивного возраста.

О чем идет речь?

Пару десятилетий назад женщина впервые приходила на прием к гинекологу для постановки на диспансерный учет по поводу беременности, и именно тогда врач мог оценить состояние шейки матки (ШМ), выявить патологию и проводить необходимую коррекцию после родов.

В настоящее время значительно снизился возраст начала половой жизни. Исследования, проведенные в Великобритании, США, Канаде, Австрии, России показали, что 25-35% девушек имели сексуальные контакты в возрасте до 16 лет, а в 16-19 лет — от 40 до 70% [7]. При этом подросткам свойственны случайный характер половых связей, безграмотность в вопросах контрацепции и профилактики заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП). Во всех европейских странах за последние 20 лет резко возрос удельный вес незарегистрированных партнерских отношений, особенно в младших возрастных группах.

По нашим данным, 3,1% подростков 15-17 лет считают, что половую жизнь следует начинать с 12-13 лет, 11,9% — с 14-15 лет, 49,7% — с 15-17 лет, 35% — старше 18 лет; наличие опыта половой жизни признали 41,6% опрошенных. Следовательно, у гинеколога появляется возможность обследовать ШМ у девушек более юного возраста (во время профилактических осмотров, при обращении по поводу нарушений менструального цикла [МЦ], выделений). Такая ранняя диагностика является одной из причин роста количества эктопий, выявляемых у девочек-подростков и молодых женщин. Эктопии обнаруживают у 8-38% женщин, впервые обратившихся к гинекологу. Чаще это заболевание наблюдается в молодом возрасте до 30 лет (67%), у пациенток старше 40 лет оно обнаруживается только у 10%. Врожденные эктопии выявляются сразу после начала половой жизни (35%) [1, 9]. По данным Н.Б. Башкировой, псевдоэрозия ШМ занимает второе место в структуре гинекологических заболеваний девочек-подростков (49,5%) после нарушений МЦ [2]. В этой ситуации гинекологу всегда нужно помнить, что речь идет о ШМ, развитие которой еще не завершено, что может отразиться на кольпоскопической картине. Кроме того, незрелая ШМ у подростков более подвержена изменениям вследствие урогенитальных инфекций (УГИ).

По данным Е.В. Уваровой, частота ЗППП среди девочекподростков России составляет 12,1%, США — 13% [10]. Согласно результатам социологического исследования, проведенного представительством «Рихтер Гедеон Rt» совместно с компанией GPR (2004), только 39,49% студентов киевских вузов используют презервативы (не факт, что всегда), 4,89% — комбинированные оральные контрацептивы (КОК), 2,44% — спермициды. Таким образом, лишь 46,82% молодежи осознанно подходит к вопросу планирования семьи и предупреждению ЗППП.

Кроме того, начало половой жизни чаще всего не означает вступление в брак и планируемую беременность. Следовательно, все лечебные манипуляции гинекологи будут проводить на ШМ у девочки, которой в будущем еще предстоят беременность и роды. Именно поэтому при выявлении у подростков эктопии цилиндрического эпителия (псевдоэрозии ШМ) особо важным является использование щадящих, нехирургических методов лечения [1].

Данная статья является попыткой систематизировать ошибки, которые допускаются гинекологами при ведении девочек подросткового возраста и молодых женщин с патологией ШМ, и поделиться собственным опытом ведения таких пациенток. Такая возможность связана с особенностью работы Донецкого регионального центра охраны материнства и детства (ДРЦОМД), где наука и практика существуют как единое целое, дополняя друг друга.

Основой для статьи послужил анализ 225 амбулаторных карт пациенток 15-24-летнего возраста, обратившихся в консультативный кабинет отделения детской и подростковой гинекологии и Молодежной клиники ДРЦОМД.

В настоящее время не установлена единая причина заболеваний ШМ, однако их развитию, несомненно, способствуют два условия: соприкосновение органа с внешней средой и наличие в нем постоянных циклических изменений. Иначе говоря, с одной стороны ШМ выполняет функцию защиты и постоянно находится под воздействием внешней среды, с другой — является гормонально-зависимым органом и подвергается физиологическим циклическим изменениям [9].

Практикум

Хронический воспалительный процесс способствует развитию в многослойном плоском эпителии дистрофических изменений, инфильтрации стромы лейкоцитами и лимфоцитами, уменьшению количества гликогена и нарушению дифференциации клеток в процессе метаплазии. Все эти изменения являются фоном для развития патологии ШМ.

В последнее время все большее внимание уделяется папилломавирусной инфекции (ПВИ), которая является важнейшим фактором канцерогенеза ШМ. Наибольшую частоту ПВИ регистрируют у женщин с нарушенным микроценозом влагалища, которая достигает у них 96% [3]. Снижение содержания лактобактерий, обеспечивающих постоянно низкий уровень рН во влагалище и селекцию кислототолерантных видов бактерий, обуславливает рост условно-патогенной микрофлоры. Гипоэстрогенные состояния и недостаточное использование барьерной контрацепции объясняют тенденцию к росту заболеваемости у молодых женщин (до 29 лет) [6].

ДЗШМ и дисплазии в 5-6 раз чаще встречаются у женщин с нарушением МЦ (37-72%), с ановуляторными циклами, метроррагиями. У больных с фоновыми процессами раннее менархе (до 12 лет) встречается в 7,4 раза чаще, а при раке ШМ в 4,5 раза чаще, чем у здоровых женщин [9].

В качестве агента, способствующего возникновению фоновых и предраковых заболеваний шейки, выступает также вирус простого герпеса.

Особенностью вирусной инфекции является длительное латентное течение. Ее реактивация возможна при дополнительных неблагоприятных воздействиях: переохлаждении, травмах ШМ, снижении иммунитета, дисгорманальных заболеваниях, стрессовых ситуациях, развитии микст-инфекции [9].

Воспаление может явиться источником патологических импульсов и причиной трофических изменений многослойного плоского эпителия, некроза тканей, нарушений функции и созревания клеточных элементов, что создает возможность развития диспластических процессов. Наличие вируса папилломы человека в тканях ШМ само по себе не приводит к развитию рака данной локализации, однако вызванные им изменения пролиферативной активности являются важнейшим фактором канцерогенеза.

Таким образом, развитию ДЗШМ способствуют:

- хронический воспалительный процесс;
- дисгормональные нарушения;
- снижение местного и общего иммунитета;
- травмы (роды, аборты).

У девочек-подростков и молодых женщин существуют дополнительные факторы риска: наличие физиологической (врожденной) эктопии ШМ, гипоэстрогения, низкий уровень местного иммунитета, раннее начало половой жизни, частая смена партнеров, пренебрежение барьерной контрацепцией.

При неустоявшемся гормональном балансе у девушек граница многослойного плоского и цилиндрического эпителия может быть смещена на влагалищную часть ШМ (врожденная эктопия). Неосложненные эктопии ШМ относятся не к болезням и проблемам здоровья (согласно МКБ-10), а к гистофизиологическим особенностям ШМ и не нуждаются в терапевтических местных мероприятиях [8]. Такие пациентки подлежат диспансерному наблюдению с проведением цитологического исследования и кольпоскопии (Приказ № 676 МЗ Украины

от 31.12.2004 г. «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи»).

С нормализацией эстроген-гестагенных взаимоотношений в организме у пациенток к 20-22 годам врожденные эктопии самостоятельно метаплазируют с формированием зрелого метапластического эпителия.

Вместе с тем место стыка двух типов эпителия — многослойного плоского эпителия и цилиндрического — является наиболее проблемным в плане формирования дисплазий в связи с тем, что в этом месте происходят процессы активного клеточного деления, повышающие риск развития патологического процесса. Следовательно, осложненная эктопия (цервицит, дисплазия) подлежит комплексному обследованию и лечению.

Учитывая вышеизложенные теоретические моменты, приведем стандартные ошибки гинекологов при ведении девочек подросткового возраста и молодых женщин:

- деструкция физиологической эктопии ШМ на фоне гипоэстрогении солковагином (часто без обследования, «на глаз», без проведения кольпоскопии);
- деструкция физиологической эктопии, осложненной кольпитом, без должного обследования и санации влагалища.

Ошибочно расценивать деструкцию (травму) ШМ как лечебное мероприятие, потому что она является дополнительным фактором риска развития доброкачественных заболеваний ШМ, наряду с дефицитом эстрогенов и воспалением. Правильная тактика заключается в проведении бактериоскопического и цитологического исследований, обследования на УГИ и в последующем лечении воспалительного процесса, коррекции гипоэстрогении или дисгормональных нарушений, после чего выполняют повторную цитологию и кольпоскопию. При наличии патологически измененного участка ШМ проводят биопсию, при отсутствии атипии — пациентку обследуют один раз в 6 мес (анализ выделений, цитология).

Следует остановиться на ложноположительных результатах цитологии и необходимости проведения биопсии при отсутствии патологических изменений по данным цитологического и кольпоскопического обследований. Когда брать соскоб для цитологического исследования — до санации влагалища или до и после нее — решает гинеколог в каждом конкретном случае. Однако не подлежит сомнению, что воспалительный процесс может служить причиной ложноположительных результатов цитологического исследования и необоснованно агрессивной тактики ведения.

Ряд авторов считает, что при некоторых визуальных формах фоновых заболеваний, доброкачественных кольпоскопических картинах, подтвержденных цитологическим исследованием, проведения биопсии не требуется. Однако такая тактика возможна только при наличии высококвалифицированных специалистов. При отсутствии кольпоскопии, опытных цитологов биопсия для уточнения диагноза является обязательной. Те же исследователи утверждают, что практика взятия биопсии без проведения кольпоскопии (мы бы добавили – без санации влагалища, коррекции гормонального гемостаза, общего и местного иммунитета) приводит к неоправданным повторным биопсиям. Известно, что с каждой последующей биопсией уменьшается возможность уточнения диагноза (добавим: повторяющаяся травма ШМ является также фактором риска развития диспластических изменений) [9].

«Агрессивная» тактика ведения юных пациенток, отсутствие этиопатогенетической терапии приводят к развитию лейкоплакий, эндометриоза, диспластических изменений.

В нашей практике мы используем следующий алгоритм ведения пациенток с физиологической (осложненной или неосложненной) эктопией ШМ.

- 1. В соответствии с Приказом МЗ Украины № 503 от 28.12.2002 г. «Об улучшении амбулаторной акушерскогинекологической помощи» проводятся осмотр ШМ в зеркалах, проба Шиллера, взятие материала для бактериоскопии (по показаниям для бактериологического исследования).
- 2. Наличие эктопии ШМ является показанием для обследования на УГИ. В случаях отсутствия возможности обследования при кольпите проводится противовирусная, иммуномодулирующая, антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия; по показаниям назначают системные антимикотические средства. В дальнейшем проводят восстановление микрофлоры влагалища.
- 3. Изучается соматический и гинекологический анамнез: наличие хронических очагов инфекции, возраст менархе, характер МЦ; по показаниям выполняется УЗИ внутренних гениталий и исследование гормонального профиля пациентки. По мнению В.Н. Прилепской (2002), у молодых нерожавших женщин гормональную коррекцию следует рассматривать как фон для проведения всех этапов лечения (наблюдения) ШМ [4]. Когда при нормальном МЦ наблюдаются гиперпластические процессы в органах-мишенях, предпочтение отдают таким монофазным микро- и низкодозированным КОК, как Новинет, Регулон, Линдинет 20, Линдинет 30. При гипоэстрогенных состояниях, после операций на придатках матки, при необходимости надежной контрацепции целесообразно назначение трехфазного низкодозированного КОК Тристин. По данным Н.М. Назаровой (1995), прием трехфазных КОК позитивно сказывается на состоянии эктопии: при приеме таблеток по контрацептивной схеме у 47,2% женщин отмечается эпидермизация ШМ различной степени выраженности [4]. Ступенчатый режим, характерный для трехфазных препаратов, обеспечивает наименьшее вмешательство в естественное течение циклических процессов в репродуктивной системе, минимальное количество побочных реакций и хорошую переносимость препаратов с сохранением стабильности МЦ. Использование трехфазного КОК Тристин позволит сохранить положительные аспекты циклического назначения половых гормонов, описанные для трехфазных контрацептивов, сочетать их с преимуществами прогестагена третьего поколения гестолена.

Существенным моментом консультирования пациенток является обсуждение длительности приема КОК. Для девочек подросткового возраста и молодых женщин свойствена нестабильность половых отношений, когда периоды активной сексуальной жизни сменяются эпизодами воздержания. Важно объяснить пациентке, что КОК в первую очередь назначается как препарат для лечения псевдоэрозии и что процесс терапии — продолжительный, поэтому максимальный лечебный эффект будет наблюдаться при длительном его приеме (не менее 6-12 мес). Временное отсутствие необходимости в эффективной контрацепции не является основанием для отмены КОК.

4. После санации влагалища, при отсутствии УГИ, на фоне коррекции гормонального гомеостаза проводится цитологическое исследование, кольпоскопия, по показаниям — биопсия.

Такая тактика ведения девочек-подростков и юных женщин позволяет избежать ложноположительных результатов цитологии и биопсии, травматизации, повышает информативность цитологического и гистологического исследований, способствует дальнейшему физиологическому формированию ШМ.

Таким образом, развитию ДЗШМ способствуют хронический воспалительный процесс, дисгормональные нарушения, снижение местного и общего иммунитета, травмы (роды, аборты). Профилактика развития ДЗШМ и рака ШМ состоит в коррекции этих нарушений.

У девочек подросткового возраста и молодых женщин существуют дополнительные факторы риска: наличие физиологической (врожденной) эктопии ШМ, гипоэстрогения, низкий уровень местного иммунитета, раннее начало половой жизни, частая смена партнеров, пренебрежение барьерной контрацепцией.

При выявлении у подростков псевдоэрозии ШМ особо важным является использование щадящих, нехирургических методов терапии (лечение УГИ, коррекция дисгормональных нарушений).

В случаях нормального МЦ при наличии гиперпластических процессов в органах-мишенях предпочтение отдают монофазным микро- и низкодозированным КОК (Новинет, Регулон, Линдинет 20, Линдинет 30).

При гипоэстрогенных состояниях, после операций на придатках матки, при необходимости надежной контрацепции целесообразно назначение трехфазного низкодозированного КОК Тристин. Максимальный лечебный эффект КОК будет наблюдаться при длительном приеме (не менее 6-12 мес).

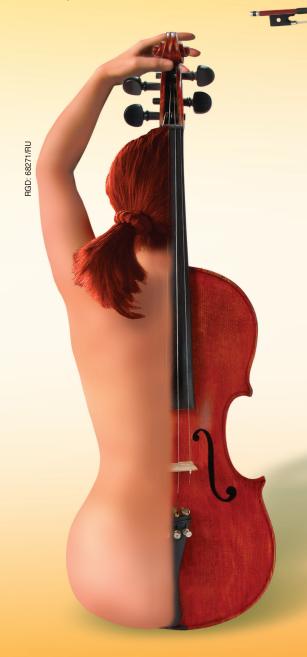
Литература

- 1. Андрюшина О.А., Брюхина Е.В. Роль комбинированных оральных контрацептивов в лечении заболеваний шейки матки у подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2006. № 1. С. 20-24.
- 2. Башкирова Н.Б., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Проблемы эктопии шейки матки у девушек-подростков // Тезисы научнопрактической конференции «Контрацепция и репродуктивное здоровье подростков». СПб., 2002. С. 128-130.
- 3. Будаков П.В., Стрижакова М.А. Единые (универсальные) принципы санации влагалища // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -2006. Т. 5. № 4. С. 84-88.
- 4. Заболевания шейки матки и вульвы / Практическая гинекология (Клинические лекции) // Под ред. акад. РАМН Кулакова В.И. и проф. Прилепской В.Н. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 9-75.
- 5. Мойсеєнко Р.О., Вовк І.Б., Жилка Н.Я. Сучасний стан надання спеціалізованої гінекологічної допомоги дітям та підліткам в Україні / Буковинський медичний вісник. 2004. № 2.— С. 4-9.
- 6. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2007.-56 с.
- 7. Радзинский В.Е. Контрацепция у подростков // Гинекология. 2002. Т. 4. № 6. С. 255-259.
- 8. Рудакова Е.Б. Псевдоэрозия шейки матки / Практическая гинекология // Под. ред. акад. РАМН Кулакова В.И. и проф. Прилепской В.Н. М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 40-49.
- 9. Сидорова И.С., Леваков С.А. Фоновые и предраковые процессы шейки матки. М.: МИА, 2006.-96 с.
- 10. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш., Латыпова Н.Х. Влагалище как микроэкосистема в норме и при воспалительных процессах различной этиологии // Репродуктивное здоровье детей и подростков. -2005. № 2. -C. 26-38.

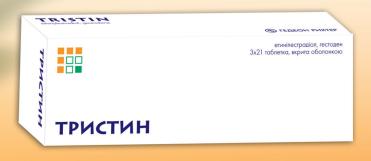


TPUCTUH

Тристин - твоя мелодия



Новый мрехфазный низкодозированный гестоденсодержащий оральный контрацептив от Рихтер Гедеон





Ocnobano b 1901 rogy



Выбор кардиотоника при септическом шоке

Согласно современным клиническим руководствам, главной целью интенсивной терапии септического шока является восстановление тканевого кровообращения. Однако чем предпочтительнее поднимать давление: комбинацией норадреналина и (при необходимости) добутамина или просто адреналином? Ответ на этот вопрос попытались найти ученые из Франции, проведя двойное слепое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование (CATS).

Методы и ход исследования

Исследование CATS было организовано на базе 19 клиник Франции. Критериями включения являлись признаки инфекции на протяжении не более 7 дней; минимум 2 из 4 критериев синдрома системного воспалительного ответа; минимум 2 признака тканевой гипоперфузии (PaO₂/FiO₂<280, если больной находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ); диурез <0,5 мл/кг/ч или <30 мл/ч; лактат >2мМ/л; тромбоциты <100х109/л); систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст. на протяжении менее 24 ч до рандомизации; болюс жидкости минимум 1 л, давление заклинивания на уровне 12-18 мм рт. ст.; потребность в дофамине >15мкг/кг/мин или в адреналине/норадреналине в любой дозе. Критериями исключения были беременность, лактация, ишемия миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, лейкопения. Набор участников испытания производили с 12.10.1999 по 31.12.2004 г.

Пациентов рандомизировали в отношении 1:1 на инфузию адреналина или норадреналина и (по мере необходимости) добутамина. Протокол лечения предполагал достижение среднего САД 70 мм рт. ст.; проводился инвазивный мониторинг показателей гемодинамики.

Основной конечной точкой служила 28-дневная летальность. Кроме того, учитывали летальность до выписки из реанимации и из больницы, а также на 7, 14 и 90-й день; время до достижения среднего САД 70 мм рт. ст. и до отмены вазопрессоров. Основной анализ проводили по назначенному лечению (intention to treat).

Результаты

Всего были рандомизированы 330 пациентов (161 на адреналин, 169 на норадреналин/добутамин). Группы были хорошо сбалансированы, кроме небольшого различия в возрасте: средний возраст 65 лет против 60 соответственно. У 185 человек (56%) отмечалась внебольничная инфекция, 57 (17%) были послеоперационными больными, у 88 (27%) имел место внутрибольничный сепсис. По локализации большую часть составили инфекции легких (47%), брюшной полости (25%), мочевых путей (12%), а также костно-суставной системы и мягких тканей (10%). У 20% пациентов был диагностирован первичный сепсис.

У 267 участников (80%) был идентифицирован возбудитель заболевания, положительные посевы культур имелись у 118 (36%). Антибактериальный препарат, соответствующий предполагаемой инфекции, применяли 250 (76%) пациентам; 80% получали кортикостероиды и 21% — рекомбинантный протеин С. На ИВЛ находились 95% больных, 9% — нуждались в поддержке функции почек.

По основной конечной точке различий между группами зафиксировано не было: 28-дневная летальность составила 40% (64 летальных исхода) в группе адреналина и 34% (58 смертей) в группе норадреналина/добутамина: относительный риск (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,65-1,14; p=0,31. Не было различий по летальности на 7-й день (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,54-1,21; р=0,30) и на 14-й день (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,54-1,04; р=0,08). До выписки из реанимации умерли 75 человек (47%) в группе адреналина и 75 (44%) в группе норадреналина/добутамина (OP 0,95; 95% ДИ: 0,75-1,21; p=0,69). К выписке из больницы имели место соответственно 84 летальных исхода (52%) против 82 (49%) (ОР 0,93; 95% ДИ: 0,75-1,15; p=0,51); к 90-му дню - 84 смерти (52%) против 85 (50%) (ОР 0,96; 95% ДИ: 0,78-1,19; p=0,73).

Уровень среднего САД между пациентами обеих групп не различался, однако в группе адреналина АД было достоверно ниже на 1-й день (p<0,0001); 2-й день (p=0,0008), 3-й день (p=0,0019) и 4-й день (p=0,0007). В первые сутки уровень лактата был выше в группе адреналина (p=0,0003). Улучшение подсчета по шкале полиорганной недостаточности, связанной с сепсисом (Sepsis-related Organ Failure Score, SOFA) было сходным, равно как и время до достижения целевого АД и до отмены вазопрессоров. Статистически достоверных различий по частоте хирургических и инвазивных процедур не было — 69(43%) в группе адреналина и 71(42%) — норадреналина/добутамина.

Затраты на лечение одного пациента составили 5439 ± 5715 британских фунтов стерлингов в группе адреналина и 5672 ± 5258 — в группе добутамина/норадреналина (p=0,73).

Не было также достоверных различий по основным осложнениям. Так, наджелудочковая тахикардия в группе адреналина наблюдалась в 19 случаях (12%), норадреналина/добутамина — в 22 (13%); желудочковая аритмия соответственно у 12 (7%) и 8 (5%); острые коронарные эпизоды — у 5 (3%) и 3 (2%); ишемия конечностей — у 2 (1%) и 6 (4%); ишемический инсульт — у 2 (1%) и 2 (1%); геморрагический инсульт — у 3 (2%) и 0 (0%).

Выводы

Авторы исследования пришли к заключению, что и адреналин, и комбинация норадреналина (при необходимости) с добутамином показали одинаковые результаты при лечении септического шока как по летальности (долго- и краткосрочной), так и по быстроте восстановления гемодинамики; разрешению органной недостаточности; частоте развития побочных эффектов.

Djillali Annane et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. The Lancet 2007; 370: 676-684. Mervyn Singer. Catecholamine treatment for shock-equally good or bad? The Lancet. 2007; 370: 636-637

Больовий синдром у гінекології: від етіології до лікування

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент АМН України, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця



роблема болю у сучасній медицині досі залишається актуальною. Не буде перебільшенням сказати, що весь розвиток лікування від найдавніших часів і дотепер найперше обумовлений покращанням суб'єктивного стану пацієнта, при чому провідне місце посідає полегшення больового відчуття. З огляду на це поступ у розумінні механізмів виникнення болю та пошук адекватних знеболюючих засобів відображає історію медицини та лікознавства у цілому.

Міжнародна асоціація з вивчення болю (The International Association for the Study of Pain, IASP) 15 жовтня 2007 р. започаткувала кампанію під назвою «Справжні жінки, справжній біль» (Real Women, Real Pain), спрямовану на те, аби загострити увагу світової громадськості на проблемі болю у жіночого населення.

Щодня безліч жінок в усьому світі страждають на гострий та хронічний біль, проте чимало із них залишаються нелікованими. Між тим існує декілька пояснень такої ситуації. У першу чергу актуальним залишається психологічний чинник, пов'язаний із гендерними проблемами в окремих регіонах. До того ж існує брак розуміння психофізіологічних відмінностей між особами чоловічої та жіночої статі, зокрема щодо сприйняття ними болю. Так, від хронічного болю у світі страждає більший відсоток жінок, аніж чоловіків. Останніми дослідженнями доведено, що жінки у середньому підпадають під вплив рекурентного, тяжкого і тривалого болю більше, ніж чоловіки. Отже, подібні психологічні та біологічні чинники, поєднані з економічними та політичними перешкодами, все ще спостерігаються у багатьох країнах, у т.ч. в Україні, і полишають мільйони жінок без належної допомоги.

Визначення болю та його класифікація

Відповідно до визначення IASP, болем ми називаємо неприємний чуттєвий та емоційний досвід, пов'язаний із наявним або потенційним ушкодженням тканин чи описуваний у поняттях, застосовуваних для такого ушкодження. Принагідно зауважимо важливий момент: нездатність хворого до вербальної комунікації не заперечує можливості того, що він може відчувати біль і тому потребує відповідної аналгезії. Вищенаведене визначення свідчить про те, що поняття болю завжди суб'єктивне. Поняття «біль» дещо відрізняється від поняття «дизестезія», що використовується для позначення неприємних і незвичайних відчуттів, які, однак, у даної конкретної особи можуть не викликати асоціацій, зазвичай описуваних нею як біль.

Багато людей скаржаться на біль при відсутності ушкоджень тканин або якогось фізичного чинника, що міг би його спричиняти. Почасти це трапляється з певних психологічних причин. Як правило, у такому разі ми не можемо достовірно відрізнити їхній негативний досвід від такого, що був результатом фізичного ушкодження. Якщо пацієнт оцінює свої відчуття як біль і описує його саме у тих визначеннях, як і біль внаслідок дії фізичного чинника, дане відчуття має бути зареєстроване як біль. Запропоноване визначення болю оминає пов'язування цього відчуття з певним фізичним стимулом. Таким чином, власне імпульси, започатковані в ноцицепторах специфічними або неспецифічними подразниками, не підпадають під означення болю, яке завжди передає саме психологічний стан людини, навіть якщо лікар розуміє, що дані відчуття хворого мають цілком означене фізичне походження.

Відповідно до розвитку уявлень щодо причин та механізмів розвитку болю змінювалися й означення, пов'язані з ним. Це привело до того, що у даний час різні групи лікарів у залежності від спеціальності використовують свої робочі класифікації, які найкращим чином відповідають їхнім повсякденним практичним потребам. Однак це не виключає намагань спеціалістів з болю певним чином уніфікувати одержані наукові результати і запропонувати медикам та дослідникам природи сталу міжнародну термінологію.

При IASP у 1975 р. з метою розробки уніфікованих термінів і класифікації больових синдромів було створено Підкомітет з таксономії болю. Запропонована у результаті цього Міжнародна класифікація болю з урахуванням перегляду 1994 р. складається власне з 5-рівневої класифікації болю (за ділянками організму, системами органів, часовими характеристиками, інтенсивністю та за етіологією), класифікації хронічних больових синдромів і панелі термінів стосовно визначення окремих видів

Міжнародна класифікація болю за IASP (1975-1994) Рівень та його опис:

- І. Ділянка:
- голови, обличчя і рота;
- шиї і шийного відділу хребта;
- поясу верхніх кінцівок і вільних верхніх кінцівок;
- грудна і грудного відділу хребта;
- черевна;
- нижньої частини спини, поперекового відділу хребта, крижів і куприка;

Клиническая лекция

- нижніх кінцівок;
- тазова:
- анальна, промежинна і генітальна.

II. Системи:

- нервова система (центральна, периферична, вегетативна) та органи чуття, фізичні порушення або розлали:
- нервова система (психологічні та соціальні чинники):
- дихальна і серцево-судинна системи;
- опорно-руховий апарат і сполучна тканина;
- шкірні, підшкірні та асоційовані залози (молочні, апокринові тощо);
- травна система;
- сечостатева система;
- інші органи або внутрішні середовища (наприклад щитоподібна залоза, лімфатична і гемопоетична системи);
- більш ніж одна система.

III. Часові характеристики болю

Виникнення болю:

- не відмічений, невловимий або невідомий;
- один епізод, обмежена тривалість (розрив аневризми, звих);
- тривалий або наближений до тривалого, непереміжний (у деяких випадках біль у нижній частині спини);
- тривалий або наближений до тривалого, переміжний (розрив міжхребцевого диска);
- рекурентний нерегулярний (головний біль, змішаний біль);
- рекурентний регулярний (передменструальний біль);
- пароксизмальний (болісне посіпування);
- підтримуваний накладеними пароксизмами;
- інші поєднання;
- інший біль, не названий вище.

IV. Оцінка інтенсивності пацієнтом

Час від початку болю:

• не відмічений, невловимий або невідомий.

Легкий біль:

- ≤1 mic;
- 1-6 mic;
- >6 міс.

Помірний біль:

- ≤1 mic;
- 1-6 mic;
- >6 міс.

Тяжкий біль:

- ≤1 mic;
- 1-6 mic;
- >6 міс.

V. Етіологія:

- генетичні або вроджені захворювання (наприклад вроджені дислокації);
- травма, хірургічні втручання;
- інфекції, інвазії;
- запалення (невідомий інфекційний агент), імунні реакції;
- неоплазія;
- отруєння;
- метаболічні розлади (наприклад алкогольна невропатія, гіпоксія, судинні, харчові та ендокринні порушення):
- дегенеративні, механічні порушення;

- дисфункціональні розлади (включно із психофізіологічними);
- психологічного походження (наприклад конверсійна істерія, галюцинації у період депресії). При цьому не повинні реєструватися жодні фізичні або патофізіологічні механізми;
- невідомі або інші.

Проблеми болю и практичній гінекології

За даними ВООЗ, частота звернень хворих гінекологічного профілю за медичною допомогою коливається у межах 11-40% (Л. Ананьєва, 2005). Больовий синдром є чи не найпоширенішим у повсякденній практиці лікаря акушера-гінеколога. Це твердження стосується як патології, що потребує лише консервативних методів лікування, так і хірургічних захворювань. Так, відомо, що понад 35% пацієнтів, які перенесли планові та ургентні оперативні втручання, страждають на післяопераційний біль, причому у 87% випадків інтенсивність болю є середньою та високою (І. Svensson, 2003).

Чи не найчастішим і водночас найтяжчим з точки зору пацієнта та лікаря є так званий хронічний тазовий біль (ХТБ), під яким розуміють синдром періодично повторюваного або постійного болю внизу живота (у ділянці крижів, прямої кишки або вагіни) протягом тривалого часу (кількох місяців чи років).

Поширеність ХТБ досить висока. Так, зі скаргами на біль у ділянці тазу до лікаря звертаються понад 15% усіх жінок (М.В. Майоров, 2003). До того ж такий біль, як правило, ε мультифакторним, що обумовлює складність його діагностики та ефективність лікування.

ХТБ може бути проявом різних хронічних захворювань, серед яких далеко не всі належать до гінекологічних. Саме тому у деяких випадках існує потреба у консультації інших спеціалістів — уролога, невролога, гастроентеролога, проктолога, ендокринолога, психотерапевта.

Класифікація С.В. Smith (1997) подає різні типи ХБТ наступним чином:

- епізодичний, рецидивуючий ХТБ: диспареунія (болючість при статевому акті), болючість при інтромісії, рубцеві зміни вагіни, вестибуліт, біль після сексуального насилля, вагініт, дисменорея, овуляційний біль, хронічний спайковий процес, ендометріоз, аденоміоз, синдром подразненої кишки, хвороба Крона;
- постійний або персистуючий ХТБ: спайки, суттєві анатомічні зміни статевих органів, гідросальпінкс, ретроверсія матки, випадіння статевих органів, синдром застою у малому тазі, синдром Аллена-Мастерса, синдром кукси яєчників, постстерилізаційний синдром, пухлини (матки, яєчників, сечового міхура, кишечника), синдром подразненої кишки, метастази злоякісних пухлин у малий таз, лімфома, ендометріоз, аденоміоз, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт;
- ХТБ психофізіологічного походження: постійне фізичне або сексуальне насилля, конверсійна істерія, депресія, іпохондрія, шизофренія, неврологічна патологія (рідко), пухлини спинного мозку, фантомний біль при тетраплегії.

Препарати аналгетичної дії у гінекології

Незважаючи на інтенсивний розвиток фармакології болю, у гінекологічній практиці ставлення до нових знеболюючих препаратів особливо обережне. Це обумовлено їхнім потужним генералізованим впливом і необхідністю

Клиническая лекция

враховувати гормональний стан і репродуктивний потенціал кожної пацієнтки. Саме тому препарати деяких груп із вираженою центральною аналгетичною дією, що наразі активно застосовуються у неврологічній клініці (антиконвульсанти, антидепресанти нового покоління, метаболічні засоби), лише знаходяться на стадії подальшого дослідження щодо їх ефективності та безпечності в акушерськогінекологічній практиці. Отже, знеболюючими лікарськими засобами, що найчастіше застосовуються гінекологами, залишаються препарати трьох груп (Кобеляцький, 2004):

- 1. Опіоїдні аналгетики.
- 2. Неопіоїдні аналгетики або нестероїдні протизапальні препарати.
 - 3. Поєднання опіоїдних і неопіоїдних аналгетиків.
- З огляду на сильний знеболюючий ефект препаратів першої групи, їм надають перевагу за певних умов: при існуючому ризику запуску ноцицептивного патологічного каскаду та враховуючи негативний психологічний вплив тривалого інтенсивного болю на людину (останнє здебільшого стосується питань медичної етики у ставленні до важкохворого). Часто препарати вказаної групи застосовуються в онкохворих, зокрема при наявності неоплазій генітальної локалізації. Саме тому нижче ми наводимо комбіновану класифікацію наркотичних аналгетиків за способом їх взаємодії із внутрішніми опіатними рецепторами та хімічною будовою.
 - 1. Агоністи опіатних рецепторів:
 - похідні фенантрену: морфін, кодеїн, етилморфін (напівсинтетичний препарат), морфілонг, омнопон (пантопон);
 - похідні піперидину: менеридин, промедол, фентаніл, дипідолор, просидол, піритрамід.
- 2. Агоністи-антагоністи опіатних рецепторів різного хімічного складу:
 - пентазоцин (лексир, форнерал);
 - пальбуфін (кубаїн);
 - буторфанол (бефорал, морадол);
 - бупрекорфін (корфін);
 - трамадол (трамал), тилідин (валоран).
 - 3. Антагоністи опіатних рецепторів:
 - налоксон, налтрексон.

Однак у більшості випадків знеболення вимагає застосування препаратів з менш вираженою аналгетичною дією та з паралельним впливом на периферичні механізми виникнення болю та запалення. Упродовж багатьох років це завдання виконували препарати, що належать до групи нестероїдних протизапальних засобів або аналгетиків-антипіретиків. Останнім часом значна увага приділяється використанню їх у травматології, оториноларингології, хірургії. Чільне місце ці лікарські засоби посідають і в гінекологічній практиці.

Варто зазначити, що у багатьох випадках, де потребуеться більш виражений знеболюючий, ніж антипіретичний чи антиагрегантний ефект, серед знеболюючих препаратів досить широко застосовуються високоселективні блокатори циклооксигенази-2. Блокада саме цього підтипу ферменту означає, що препарат ефективний у пригніченні запалення і болю, але при цьому його дія не супроводжується порушеннями з боку травної системи, нирок і системи крові. За ступенем зниження селективності препаратів цієї групи спершу стоїть рофекоксиб, далі вальдекоксиб, парекоксиб і целекоксиб.

Дослідженнями останніх років з'ясовано, що використання саме селективних інгібіторів циклооксигенази- $2 \in$ доволі ефективним і безпечним для зняття болю. Саме тому нашу

увагу привернув препарат рофекоксиб для парентерального введення. Адже його фармакокінетичні і фармакодинамічні властивості дозволяють очікувати високу єфективність при лікуванні пацієнток із больовим синдромом.

У дослідженні лікувального ефекту рофекоксибу в ін'єкційній формі взяли участь чотири групи хворих.

До першої групи увійшли 15 пацієнток із запальними захворюваннями у періоді загострення, яким рофекоксиб призначали за схемою: у перші два дні — по 1 мл (25 мг) внутрішньом'язово однократно на добу; з 3-го дня пацієнтки переходили на пероральний прийом препарату у дозі 25 мг/доб протягом наступних 3-4 діб. Ефективність лікуваня при цьому становила 80%.

Друга група складалася із 23 жінок, які зазнали різних оперативних утручань. 11 із них перенесли операцію на придатках тривалістю менше 1 год. Вони отримували рофекоксиб по 1 мл (25 мг) внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 діб, що було достатнім для досягнення стабільного знеболюючого ефекту. 12 особам була виконана екстирпація матки. Для отримання знеболюючого ефекту цим жінкам вводили рофекоксиб в об'ємі 2 мл (50 мг) внутрішньом'язово протягом 5 діб.

Третю групу становили 30 хворих на дисменорею, обумовлену генітальними захворюваннями, яким рофекоксиб вводили по 1 мл (25 мг) внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 3 діб; протягом наступного тижня вони переходили на пероральний прийом препарату у дозі 25 мг на добу. Ефективність такої терапії становила 86,7%.

У четвертій групі, до якої ввійшли 11 пацієнток, що консервативно лікували ендометріоз, рофекоксиб застосовували за схемою: у перші 2 дні — по 1 мл (25 мг) внутрішньом'язово 1 раз на добу; з 3-го дня хворі переходили на пероральний прийом препарату у дозі 25 мг/доб протягом наступних 3-4 діб. Ефективність лікування становила 81,9%.

Результати проведеної терапії свідчать про наступне:

- застосування високоселективного нестероїдного протизапального засобу рофекоксиб сприяє зменшенню клінічних проявів дисменореї, завдяки чому даний препарат може бути рекомендований для лікування больового синдрому при цій патології;
- доведено високу ефективність застосування рофекоксибу з метою зменшення ступеня вираженості болю при овуляторному синдромі;
- застосування ін'єкційного рофекоксибу після порожнинних і лапароскопічних оперативних утручань на придатках матки показало його високу знеболюючу властивість, що дало можливість майже повністю відмовитися від призначення опіоїдних аналгетиків у післяопераційному періоді та натомість рекомендувати рофекоксиб для широкого впровадження у медичну практику при веденні таких хворих.

Висновок

Незважаючи на все ще значне поширення захворювань, головним проявом яких є больовий синдром, подальший прогрес медицини взагалі та методології лікування зокрема, без сумніву, дасть можливість цілеспрямовано впливати на стан хворих гінекологічного профілю. Це необхідно не лише для лікування окремо взятих захворювань, але й для підвищення якості життя жінок та їх активної участі в ньому. Сподіваємося, що спеціалісти з проблем болю, лікарі різного профілю будуть належним чином користуватися досягненнями світової науки в окресленій нами галузі знань.



Аналгетическая терапия хронической тазовой боли в гинекологической практике

ациентки с жалобами на различного рода боль в области таза составляют одну из самых многочисленных групп, обращающихся к акушерамгинекологам [10].

Причинами болевого синдрома в этой области может быть боль (Г.Б. Безнощенко и соавт., 1997):

- связанная с патологией половых органов патологическая:
- не связанная с патологией гениталий урологического или кишечного происхождения;
- физиологическая;
- мышечного и психогенного происхождения.

Основными гинекологическими причинами хронической тазовой боли (ХТБ) у женщин являются первичная и вторичная дисменорея, эндометриоз, фибромиома матки, врожденные аномалии половых органов, воспалительные и спаечный процессы, синдром остаточного яичника, попадание крови в брюшную полость [10, 12].

Причины XTБ в соответствии с МКБ-10 представлены в табл. 1.

Таблица 1. Состояния, связанные с ХТБ

N94	Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом (МЦ)
N94.0	Боль в средине МЦ
N94.1	Диспареуния. Исключена психогенная диспареуния (F52.6)
N94.2	Вагинизм. Исключен психогенный вагинизм (F52.6)
N94.3	Синдром предменструального напряжения
N94.4	Первичная дисменорея
N94.5	Вторичная дисменорея
N94.6	Дисменорея неуточненная
N94.8	Другие уточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и МЦ
N94.9	Неуточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и MЦ

Принято считать, что появление боли всегда связано с наличием в организме патологического процесса, сопровождающегося выраженными структурно-морфологическими изменениями тканей [1, 6, 11]. Это, безусловно, имеет прямое отношение к болевому синдрому на фоне миомы матки, эндометриоза и хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. Однако приходится сталкиваться с ситуацией не «боль-симптом», а «боль-болезнь» [3, 14]. В последнем случае речь идет о синдроме ХТБ, когда источником патологической афферентации становится «алгогенный» очаг в органах

репродуктивной сферы, изменения которого невозможно выявить доступными клинико-инструментальными методами. Подобное характерно для альгодисменореи, овуляторной боли, синдрома Алена-Мастерса (разрыв задних листков широкой связки матки) и ряда других заболеваний. Адаптация организма к хронической боли сопряжена с изменениями личностной сферы, социальной дезориентацией, проблемами в карьере и закономерным ухудшением качества жизни женщин, что для большинства из них является более значимым, чем исключительно физическое страдание. Следовательно, синдром XTБ можно воспринимать как диагноз исключения, с которым трудно определиться врачу-гинекологу [4]. ХТБ всегда вторична, и, как любая висцеральная боль, редко бывает четко локализована (Г.Б. Безнощенко и соавт., 1997). Наиболее характерные жалобы при ХТБ: наличие тупой, нечетко локализованной боли в нижних отделах живота, обильные менструации, межменструальные кровотечения, диспареуния, повышенная утомляемость, раздражительность, нарушение сна и чувство усталости. Возрастной контингент при этой патологии представлен в основном женщинами 30-летнего и более старшего возраста.

При жалобах пациентки на симптомы XTБ необходимо ее всестороннее обследование с вовлечением в процесс врачей других специальностей (хирургов, урологов, проктологов и др.).

С учетом вышеизложенного, обязательной является дифференциальная диагностика синдрома ХТБ «больболезнь» и тазовой боли органического происхождения «боль-симптом» (табл. 2).

Разумное и сдержанное отношение к выбору тактики лечения невозможно без четких представлений о патогенезе тазовой боли вследствие гинекологических причин [4]. Патогенетические механизмы возникновения тазовой боли обусловлены изменениями функционального состояния центральной нервной системы, вегетативносегментарными расстройствами, ухудшением микроциркуляции в матке и ее придатках на фоне венозного застоя, нарушением трофических процессов в органах малого таза, расстройствами гормонального баланса [1, 11]. Болевые кризы сопряжены, как правило, с нервно-психическими, физическими перегрузками и переохлаждением. При этом тазовая боль возникает как результат конвергенции трех патологических процессов: снижения порога болевой чувствительности; возникновения стойких генераторов патологической полимодальной афферентной импульсации; стойких нарушений эфферентной импульсации. Эти изменения способствуют возникновению в ноци- и антиноцицептивной системах своеобразной патодинамической суперсистемы типа порочного



Таблица 2. Дифференциальная диагностики синдрома ХТБ и тазовой боли органического происхождения (Г.А. Савицкий и соавт., 2000)

Синдром ХТБ	Тазовая боль органического происхождения
Постоянная боль внизу живота и в пояснице, чаще всего тупая, тянущего характера, без абсолютно четкой локализации, иногда со «жгучим» компонентом	Острая боль внизу живота и в пояснице с четкой локализацией различной продолжительности и силы
Боль иррадиирует в прямую кишку, верхнюю половину влагалища, внутреннюю поверхность бедер, брюшную полость, в грудную клетку и шею	Боль иррадиирует в паховую область, бедро, реже — в область прямой кишки, почти никогда — в верхние отделы живота, грудную клетку и шек
Регулярное развитие провоцируемых болевых кризов – разлитой абдоминальной боли	Картина усиления боли, как правило, связана с обострением основного гинекологического заболевания
Практически у всех больных наблюдается диспареуния	Сравнительно частое развитие диспареунии при резко выраженных органических поражениях гениталий
При пальпации верхнего подчревного сплетения пациентка разгибается, расслабляет мышцы передней брюшной стенки, покачивает головой в стороны и стремится «уйти» от пальпирующей руки в сторону (положительный симптом Савицкого)	При пальпации верхнего подчревного сплетения пациентка сгибается, напрягает мышцы передней брюшной стенки, часто рукой пытается оттолкнуть руку врача (отрицательный симптом Савицкого)
При обострении экстрагенитальных алгических синдромов тазовая боль усиливается	При обострении экстрагенитальных алгических синдромов тазовая боль ослабевает
Выраженные нервно-психические нарушения, проявляющиеся тревожно- депрессивными, ипохондрическими и прочими синдромами, выраженной астенизацией	Тревожно-депрессивные синдромы и тяжелая астенизация наблюдаются только при запущенных, нерационально леченых гинекологических заболеваниях
Практически у всех больных выявляются различные варианты тяжело текущих вегетативных расстройств	Различные варианты вегетативных расстройств выявляются у значительного количества больных с тяжелой гинекологической патологией
Зоны гипералгезии и гипертермии на передней брюшной стенке, пояснице и крестце намного шире, чем обычная локализация отраженной боли от гениталий (зоны Геда)	Зоны гипералгезии на передней брюшной стенке и пояснице соответствуют зонам Геда, связанным с внутренними органами половой системы
Большинство физиотерапевтических процедур вызывают обострение боли	Рациональное использование физиотерапии оказывает значительный лечебный эффект
Данные рутинного гинекологического обследования (осмотр, пальпация и др.) не позволяют врачу уверенно связывать ХТБ с выявленной патологией; очень часто при обычном исследовании «явная» гинекологическая патология не обнаруживается, и он вынужден связывать алгическую реакцию на осмотр с воспалительным процессом гениталий	При рутинном гинекологическом исследовании врач уверенно выявляет патологический процесс, который можно нозологически связать с XTБ

круга, функционирование которой и обусловливает развитие симптомокомплекса, объединяемого в понятие «хроническая тазовая боль». Важным аспектом является нарушение микроциркуляции на фоне венозного застоя в матке и ее придатках, чему способствует варикозное расширение вен таза [6, 13]. Разбалансировка влияния медиаторов на клеточном уровне сопровождается повышением содержания простагландинов, что неизбежно подавляет активность прогестерона. Именно поэтому тазовой боли всегда сопутствуют эндокринные нарушения в виде расстройств гормонального гомеостаза, приводящих к гиперпластическим процессам эндометрия [1, 5, 13].

В настоящее время терапии болевых симптомов в гинекологии уделяют большое внимание. В 2002 г. европейские эксперты пришли к консенсусу относительно лечения ХТБ и эндометриоза. Такая необходимость продиктована сложностью дифференциальной диагностики данных заболеваний. Согласно опубликованным европейским рекомендациям, лечение ХТБ следует начинать с нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [15].

Назначение оральных контрацептивов в основном направлено на выключение овуляции, поскольку, как отмечалось выше, именно овуляторный МЦ обеспечивает циклическую стимуляцию эндометрия, что способствует накоплению простагландинов, ответственных за развитие симптомов дисменореи (А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин, 2001). Коррекция недостаточности лютеиновой фазы достигается назначением гестагенов во ІІ фазу МЦ (прогестерон, дидрогестерон, норэтистерона ацетат, линестренол, норгестрел, этинодиола диацетат).

НПВП как ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) обладают антипростагландиновым эффектом; их назначают во ІІ фазу МЦ. Применение НПВП способствует реализации биологического эффекта прогестинов. При подтвержденном лапароскопией наличии малых форм эндометриоза, миомы матки применяют антигонадотропины (даназол) или аналоги гонадотропин-рилизинг фактора (госерелин, бусерелин, трипторелин, нафарелин и др.) в непрерывном режиме в течение полугода.

Важным этапом в процессе лечения тазовой боли является купирование болевого синдрома. С этой целью назначают НПВП по трехступенчатой схеме, состоящей из последовательного применения анальгетиков с возрастающей силой действия в сочетании с адъювантной терапией (коанальгетики) по мере увеличения интенсивности боли [9].

Достижение оптимального обезболивания определяется тремя основными правилами (Р.А. Нурмухамедов, 1999):

- 1. Выбирать препарат, устраняющий или заметно уменьшающий боль за 2-3 дня.
- 2. Назначать НПВП строго по часовой схеме, т.е. очередную дозу препарата больная должна получать до прекращения действия предыдущей дозы.
- 3. Прием обезболивающих препаратов должен происходить по восходящей от максимальной слабодействующей дозы до минимальной сильнодействующей.

При подборе анальгетика и начальной его дозы следует учитывать возраст пациентки, интенсивность боли, ранее применявшиеся обезболивающие средства и их эффективность, состояние функции печени, почек, степень усвоения препарата, особенно при пероральном пути введения [8].

Противопоказаниями к назначению НПВП являются аллергические реакции, заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь), бронхиальная астма, ректиты (в случае назначения свечей), нарушения свертывающей системы крови.

Препаратом выбора из группы НПВП, применяемых при тазовой боли в гинекологии, является диклофенак натрия. Одним из наиболее популярных препаратов диклофенака, зарегистрированных в Украине, является Диклак, который производится компанией «Гексал АГ», Германия, в составе «Сандоз д.д.» (Швейцария). Противовоспалительные эффекты Диклака были продемонстрированы во многих клинических испытаниях, определявших противовоспалительную активность НПВП [9].

Диклак обладает хорошим аналгезирующим эффектом, выраженным противовоспалительным действием и оптимальным соотношением клинической эффективности, частоты побочных реакций и стоимости [7]. Диклофенак натрия характеризуют такие оптимальные фармакологические параметры: хорошая абсорбция при любом пути введения препарата, высокая способность связываться с белками плазмы крови (до 99,7%), высокая биодоступность и быстрая экскреция (через 2-3 ч). При этом максимальная пиковая концентрация в плазме наблюдается через 1-2 ч после приема внутрь и через 10-30 мин после внутримышечного введения, а эффект пациенты отмечают уже через 10-20 мин. Диклофенак хорошо проникает в ткани, где его концентрация повышается медленнее (через 4 ч отмечаются более высокие значения, чем в плазме) [7].

Особенностью диклофенака натрия является то, что он оказывает равнозначное влияние на оба профермента ЦОГ. Также возможно воздействие этого препарата на липоксигеназный путь, с чем связана его высокая аналгетическая активность. Отсутствие кумуляции и энтеропеченочной рециркуляции, быстрые начало действия и выведение являются преимуществами фармакокинетики Диклака и отвечают современным требованиям к применению как неселективных, так и селективных ингибиторов ЦОГ [2].

Не менее важной характеристикой Диклака является наличие различных его фармакологических форм. Например, при назначении этого препарата в виде двухслойных таблеток с модифицированным высвобождением, состоящих из комбинации диклофенака натрия быстрого (1/6 от общего количества) и постепенного (5/6 от общего количества) высвобождения в энтеросолюбельной оболочке — Диклака ID, обеспечивается не только быстрое начало действия, но и длительная циркуляция активного вещества в системном кровотоке при сохранении его терапевтического эффекта в течение суток. Постепенное высвобождение диклофенака натрия из данной лекарственной формы позволяет повысить эффективность проводимой терапии, предупредить возможные гастротоксические эффекты.

С целью купирования хронической тазовой боли Диклак рекомендуется назначать в первоначальной дозе 150 мг/сут (максимальная эффективная суточная доза препарата), с дальнейшим понижением до 75 мг/сут. Таблетки Диклак ID позволяют обеспечить необходимую дозировку (150 или 75 мг) в одной таблетке и терапевтический эффект в течение суток, что, безусловно, удобно для пациента и обеспечивает высокий комплайенс лечения. Следует отметить, что дозу препарата нужно подбирать в зависимости от выраженности симптомов заболевания (А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин, 2001). Поскольку при ХТБ надо купировать боль на длительный период времени, то оптимальной формой препарата является Диклак ID.

Необходимо подчеркнуть, что применение Диклака как представителя НПВП для лечения болевого синдрома при первичной дисменорее имеет целый ряд преимуществ перед использованием КОК. В отличие от гормональных препаратов, которые следует принимать несколько месяцев, Диклак назначают лишь на 2-3 дня в месяц, что, с одной стороны, удобнее, а с другой - экономически выгоднее. Кроме того, Диклак не только эффективно нивелирует отрицательное воздействие простагландинов на матку, но и устраняет другие симптомы дисменореи, такие как тошнота, рвота и диарея (А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин, 2001). Именно высокая эффективность НПВП при лечении не только основных, но и сопутствующих симптомов первичной дисменореи подтверждает гипотезу о роли простагландинов в патогенезе этого заболевания. В связи с этим очевиден тот факт, что НПВП являются препаратами первой линии в лечении первичной дисменореи (А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин, 2001).

Учитывая наличие многочисленных патогенетических звеньев ХТБ, наряду с Диклаком и прогестагенами, целесообразным является применение лекарственных препаратов седативного, ноотропного, вазоактивного, антидепрессивного действия, адаптогенов, витаминов, иммуномодуляторов и т.д.

Лечение ХТБ проводят несколькими курсами, что закрепляет терапевтический эффект. На этапе реабилитации показаны бальнеотерапия, грязелечение [5, 6, 13].

Таким образом, своевременная диагностика и эффективное лечение ХТБ, сопутствующей различным гинекологическим заболеваниям, позволит улучшить качество жизни обширного контингента гинекологических больных.

Литература

- 1. Безнощенко Г.Б. Неоперативная гинекология. М.: Медицинская книга, 2001.
- 2. Колосова Т.В. Применение нестероидных противовоспалительных средств в неврологической практике // Новости медицины и фармации. -2007.-N215.
- 3. Куршев В.А. Клинические аспекты диагностики хронической боли // Неврология и психиатрия. -1993. -№ 3.
- 4. Лахно И.В. Хроническая тазовая боль в практике гинеколога // Медицина неотложных состояний. -2006. -№ 1 (2).
- 5. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. и др. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: МИА, 2001.
- Малевич К.И., Русакевич П.С. Лечение и реабилитация при гинекологических заболеваниях. – Минск: Вышейшая школа. 1994.
- 7. Никонов В.В., Нудьга А.Н., Никонова В.В. Диклофенак в клинической практике // Новости медицины и фармации. 2006. № 6 (7).
- Нурмухамедов Р.А. Лечение болевого синдрома // Русский медицинский журнал. 1999. № 19 (101). С. 926-927.
- 9. Прилепская В.Н., Куземин А.А.. Малые хирургические операции в амбулаторных условиях и вопросы обезболивания // Consilium medicum. -2001. T. 3. № 6.
- 10. Рымашевский Н.В. Принципы лечения синдрома тазовых алгий у женщин // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001. Т. 1. Вып. 1.
- 11. Савицкий П.А. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике. СПб.: Элби, 2000.
- 12. Саидова Р.А. Болевой синдром в гинекологии // Русский медицинский журнал. 1999. Т. 7. № 18.
- 13. Серова Т.А. Здоровье женщины: менструальный цикл и гормоны в классической и нетрадиционной медицине. Ростов: Феникс, 2000
- 14. Хирш Х.А., Кезер О., Икле Ф.А. Оперативная гинекология: Пер. с англ. / Под ред. В.И. Кулакова, И.В. Федорова. М.: ГЭОТАР Медиа, 1999.
- 15. Gambone J.C., Mittmann B.S., Munro M.G. et al. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceeding of an expert-panel consensus process // Fertil. Steril. 2002. N ?8 (5).

Ирина Зарецкая

**

Біль? Запалення? Ми маємо для Вас:

Диклак[®] ампули 75 мг 3 мл №5 Диклак[®] 50 Диклак[®] ID 75 Диклак[®] ID 150 Диклак[®] 5% Гель



Ключ до мелодії Вашого руху



Практикум



Профилактика и лечение осложнений у беременных с ассоциированной вирусно-бактериальной инфекцией

В.К.Чайка, член-корреспондент АМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Т.Н. Демина, д.м.н., профессор, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО Донецкого медицинского университета им. Максима Горького

а сегодня удельный вес инфекционно-воспалительных заболеваний в популяции беременных составляет 70%. В этиологии этих нозологий 36-81% приходится на вирусно-бактериальные ассоциированные инфекции (АИ). Наличие АИ у беременных является причиной хорионамнионитов, несвоевременного излития околоплодных вод, развития плацентарной недостаточности; они повышают риск самопроизвольных абортов и преждевременных родов. При этом в 70-75% случаев наблюдается внутриутробное инфицирование плода, проявления которого следующие:

- омфалит, конъюнктивит, везикулит 55-60%;
- внутриутробная пневмония 15-17%;
- энтероколит 11%;
- ранний неонатальный сепсис 1-2%;
- менингоэнцефалит 2-4%;
- неврологические расстройства 46-54%;
- синдром дыхательных расстройств (СДР) в раннем неонатальном периоде 18-22%.

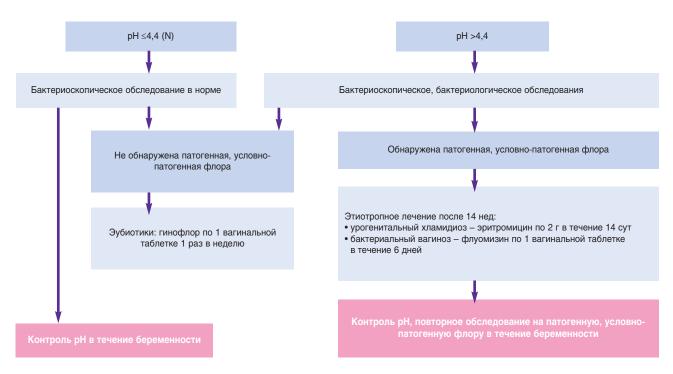
В то же время течение АИ при беременности имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при ведении таких пациенток. В первую очередь для АИ при

беременности характерно малосимптомное течение инфекционного процесса. При этом отсутствует параллелизм между тяжестью инфекционного процесса у матери и инфицированием плода. Для беременных с АИ свойственно частое сочетание нескольких очагов хронической инфекции, однако определение доминирующего патогена и этиологически значимого микроорганизма затруднено. Усугубляет ситуацию и тот факт, что плацента, являющаяся барьером для проникновения инфекции, становится ее источником. Вместе с тем проведение адекватной терапии инфекции невозможно из-за наличия плода, особенно на стадии эмбриогенеза.

Диагностика АИ у пациенток групп риска проводится на основании наличия следующих факторов:

- условно-патогенной флоры и бактериального вагиноза, определенных с помощью pH-метрии, микроскопии ключевых клеток и микробиоценоза влагалища, микробиологических исследований влагалища;
- возбудителей инфекций, передающихся половым путем (ИППП): хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, трихомонады (определенные методом ПЦР и ИФА на сроках до 12; 18-20; 36-37 нед);

Схема. Алгоритм ведения пациенток с подозрением на инфекционный генез невынашивания беременности



Практикум

- вирусных инфекций: вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр, папилломавирусная инфекция (установленных методом ПЦР в биологических средах слюна, моча, клетки цервикального канала; ИФА на сроках 12; 18-20; 36-37 нед);
- признаков внутриутробного инфицирования при УЗИ – гиперэхогенная взвесь в околоплодных водах, многоводие, маловодие, симптом амниотических тяжей, изменение структуры плаценты (гипер- и гипоплазия плаценты, преждевременное созревание, гипоплазия ворсин, расширение межворсинчатого и субхориального пространств).

Этапы обследования и лечения беременных с подозрением на инфекционный генез невынашивания беременности представлены на схеме.

Диагностика гестационных осложнений при выявлении АИ должна включать:

- определение концентрации йода в моче;
- гормональное обследование (I-II триместр хорионический гонадотропин человека, прогестерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, кортизол, тестостерон, тиреотропный гормон, тироксин свободный);
- определение титра антифосфолипидных (АФЛА) и антикардиолипидных (АКЛА) антител (I-II триместр);
- проведение фетометрии, допплерометрии маточноплацентарно-плодового кровотока, кардиотокографии плода с 30 нед гестации.

С учетом особенностей этиологии и патогенеза АИ у беременных рекомендованы следующие принципы лечения.

- Антибактериальная терапия.
- Коррекция иммунного статуса.
- Профилактика и лечение гестационных осложнений (угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия, гипотрофия плода) путем озонотерапии, баротерапии, назначением метаболических препаратов, реокорректоров и антиагрегантов.
- Применение низкомолекулярных гепаринов при выявлении признаков патологической гиперкоагуляции (фраксипарина в дозе 0,3 мл, клексана 40 мг/сут однократно в течение 14 сут с последующим переходом на аспекард в дозе 100 мг/сут одноразово в течение 2-3 нед под контролем гемостазиологических показателей).
- Лечение антифосфолипидного синдрома и других аутоиммунных заболеваний.
- Гормональная коррекция функции яичников (гестагены), щитовидной железы (левотироксин) и надпочечников (кортикостероиды).
- Профилактика и лечение йодной недостаточности.

Для оптимальной эффективности рекомендуется такая последовательность проведения антибактериальной терапии АИ при беременности.

Лечение бактериального вагиноза и кандидоза на сроках:

• до 12 нед беременности — местные антисептики (флуомизин, инстилляции цитеала в разведении 1:10 и др.);

• после 12 нед — местные антисептики, эубиотики (линекс, бифиформ, йогурт), пробиотики (гинофлор по 1 вагинальной табл/сут в течение 6 дней).

Лечение ИППП и токсоплазмоза на сроках:

- до 12 нед беременности местные антисептики, эубиотики;
- 13-15 нед антибактериальные препараты группы макролидов (эритромицин, ровамицин, джозамицин);
- 18-22 нед повторный курс антибактериальной терапии.

Профилактика кандидоза после системных антибиотиков проводится эубиотиками и комбинированными препаратами (гинофлор № 12).

Лечение вирусной инфекции в ассоциате на сроках:

- до 12 нед беременности инстилляции цитеала в разведении 1:2, № 10;
- после 12 нед при легкой форме (носительстве) иммунотерапия (фитоиммунокорректоры, Ід антиЦМВ, антиВПГ І-ІІ типа); при среднетяжелой форме плазмаферез + Ід человека нормальный 25-50 мл внутривенно, 3-5 инъекций на курс;
- с 28-34 нед свечи виферон по 150 000 МЕ 2 раза в день № 5-7, всего 7 курсов; перерыв между курсами 7 дней:
- с 35-40 нед свечи виферон по 500 000 ME 2 раза в день № 5-7.

Контроль эффективности проведенной терапии включает оценку клинических данных и микробиоценоза влагалища сразу после лечения, затем каждые 2 мес следует обязательно проводить контрольное исследование выделенных ранее возбудителей методом ПЦР через 3-4 нед после окончания лечения. Необходимым также является определение титров специфических иммуноглобулинов и аутоиммунных антител (АКЛА, АФЛА) через 14 дней (Ig M), через 3 мес (Ig G) после лечения и за 2-3 нед до предполагаемого срока родов. У женщин с обострением аутоиммунных заболеваний проводят мониторинг двухэтапной коагулограммы и активности антитромбина III и Д-димера. Обязательным условием проверки эффективности проведенного лечения должны быть также ультразвуковой и допплерометрический контроль, кардиотокография.

Показанием к родоразрешению в плановом порядке через естественные родовые пути является положительный эффект от комплексного лечения, критерии которого следующие:

- соответствие показателей фетометрии срокам гестации;
- отсутствие нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока;
- удовлетворительные адаптационно-компенсаторные возможности фетоплацентарного комплекса;
- отсутствие обострения вирусной инфекции и возбудителя (ЦМВ, ВПГ) в цервикальном канале за 2 нед до предстоящих родов, подтвержденное клиниколабораторными исследованиями.

Показания к родоразрешению в плановом порядке путем проведения кесарева сечения:

- обострение вирусной (ВПГ, ЦМВ) инфекции или обнаружение возбудителя, его антигенов в цервикальном канале после 37 нед беременности;
- задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП), нарушение показателей маточно-плацентарно-плодового кровотока I степени, эхографические признаки гипоксии плода, отсутствие эффекта от проводимой терапии;
- хроническая инфекция и акушерская патология (рубец на матке, тазовое предлежание плода, крупный плод, тяжелая преэклампсия и др.).

Показаниями к экстренному родоразрешению являются: критические значения показателей маточно-плацентарно-плодового кровотока при допплерометрии, ЗВРП III степени, а также отсутствие положительного эффекта от комплексного лечения в течение 5 сут при ЗВРП II степени.

Уровень эффективности профилактики и лечения АИ у пациенток группы риска представлен в таблице.

Таблица. Снижение частоты осложнений у беременных с АИ при проведении лечебно-профилактических мероприятий

Показатели	Снижение (кол-во раз)
Гестационные осложнения	1,8
Тяжесть течения инфекционного процесса (частота и длительность рецидива)	2,2
Удельный вес преждевременных родов	1,4
Асфиксия новорожденных	1,6
Гипотрофия новорожденных	2,1
Тяжелые формы неонатальной инфекции	2,3

На основании вышеизложенного с учетом данных многочисленных исследований по вопросам перинатальных последствий внутриутробного инфицирования и высоких показателей (25-40%) младенческой смертности от внутриутробной инфекции в Украине целесообразны следующие предложения.

- 1. Проводить обследования женщин группы риска, с их информированного согласия, на акушерско-значимые инфекции (токсоплазмоз, хламидиоз, мико- и уреаплазмоз, ЦМВ, ВПГ) не менее двух раз на протяжении беременности.
- 2. В женских консультациях вести учет всех женщин с перинатальными потерями различной этиологии в анамнезе, а также имеющих детей с перинатальными

Из вышесказанного можно сделать выводы:

- 1. Ассоциированная инфекция при беременности встречается в 36-81% случаев и приводит к выраженным осложнениям гестационного (самопроизвольные аборты и преждевременные роды, хорионамнионит, несвоевременное излитие околоплодных вод, плацентарная недостаточность) и перинатального периодов (омфалит, конъюнктивит, везикулит, внутриутробная пневмония, энтероколит, ранний неонатальный сепсис, менингоэнцефалит, неврологические расстройства, СДР в раннем неонатальном периоде).
- 2. Диагностика ассоциированной инфекции состоит из двух этапов:
 - выявление специфического возбудителя (возбудителей);
 - диагностика и оценка акушерских и перинатальных осложнений, вызванных инфекционным процессом.

В качестве скринингового теста для ранней диагностики вагинальной инфекции обосновано применение рН-метрии.

- 3. Лечение ассоциированной инфекции во время беременности затруднено из-за наличия плода и должно проводиться в определенной последовательности. Терапию начинают с лечения кандидозной инфекции, бактериального вагиноза и условно-патогенной флоры; следующий этап терапия ИППП и зоонозных инфекций; последний этап лечение вирусных инфекций.
- 4. Своевременная диагностика и адекватная патогенетическая терапия ассоциированной инфекции, а также вызванных ею гестационных нарушений, позволяют значительно снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений.

последствиями внутриутробных инфекций для преконцепционной подготовки с учетом выявленных этиологических факторов.

- 3. При областных управлениях здравоохранения создать координационные советы с участием ведущих акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров; привлекать специалистов по генетике, инфектологии, иммунологии для совместного решения проблем по оздоровлению женщин репродуктивного возраста и детей.
- 4. Организовывать проведение совместных акушерскопедиатрических научно-практических конференций, пленумов, симпозиумов и т.п. по вопросам перинатальной охраны будущего поколения.

Кандидозный вульвовагинит*

И.В. Хамаганова, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета

последние годы отмечается значительный рост и распространение кандидозного вульвовагинита (КВ). Распространение эндокринной патологии, растущая частота антибиотикотерапии, назначения цитостатиков в повседневной врачебной практике, широкое применение гормональных методов контрацепции, использование вагинальных тампонов, гигиенических прокладок - все это предрасполагает к заболеваниям нижних отделов половой системы, обусловленных дрожжеподобными грибами рода Candida. 75-80% женщин переносят в течение жизни хотя бы один эпизод КВ, а у 40-45% — развивается, по крайней мере, один рецидив. 5% женщин во всем мире страдают рецидивирующим КВ, для которого характерно три или более эпизодов обострения инфекции в течение года. В связи с широкой рекламой в средствах массовой информации разнообразных антимикотических средств, их доступностью в аптечной сети в настоящее время весьма распространено самолечение, которое приводит к длительно текущим рецидивирующим формам КВ из-за применения однократных коротких курсов терапии [1-8].

Этиологическим фактором КВ являются дрожжеподобные грибы рода Candida, принадлежащие к семейству Cryptococcaceae. Клетки гриба имеют округлую или овальную форму, размеры варьируют от 1,5 до 10 мкм. У дрожжеподобных грибов нет истинного мицелия, они образуют псевдомицелий, который формируется за счет удлинения клеток гриба и расположения их в цепи. Псевдомицелий лишен общей оболочки и перегородок. Дрожжеподобные грибы в местах сочленения псевдомицелия могут отпочковывать бластоспоры (группы почкующихся клеток), а внутри псевдомицелия могут формироваться колбовидные вздутия, из которых образуются хламидоспоры. В процессе инвазии бластоспоры дрожжеподобных грибов трансформируются в псевдомицелий. Дрожжеподобные грибы являются аэробами. Наиболее благоприятная температура для их роста 21-37 °C, рН 6,0-6,5. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* погибают при кипячении в течение 10-30 мин, выдерживают воздействие сухого пара температурой 90-110 °C в течение 30 мин, могут длительно находиться в очень кислых средах (рН 2,5-3,0), хотя развитие их замедляется. Для уничтожения Candida в качестве антисептиков используют формалин, хлорамин, карболовую и борную кислоты, медный купорос.

В 54-76% случаев возбудителем КВ является *Candida* albicans, в других случаях обнаруживают С. glabrata, C. tropicalis, C. guillermondii, C. parapsilosis, C. kefir [1-8].

Выделим три основных фактора защиты макроорганизма, препятствующих развитию КВ.

- Нормальный состав микрофлоры влагалища. Среднее количество аэробных и анаэробных микроорганизмов во влагалищном отделяемом в норме составляет 105-108 КОЕ/мл, а их соотношение -10:1. В микробиоценозе влагалища женщин репродуктивного возраста преобладают пероксидпродуцирующие лактобациллы (95-98%). Колонизируя слизистую влагалища, лактобактерии участвуют в формировании экологического барьера и обусловливают тем самым резистентность вагинального биотопа. Основным механизмом, обеспечивающим колонизационную резистентность вагинального биотопа, является их способность к кислотообразованию. В норме рН среды влагалища составляет 3,8-4,5. Кроме того, защитные свойства лактобацилл реализуются по-разному: за счет антагонистической активности, адгезивных свойств, способности продуцировать лизоцим, перекись водорода.
- Местные противогрибковые и противомикробные факторы, синтезируемые слизистой влагалища: трансферрин, лактоферрин, лизоцим, церулоплазмин, белки острой фазы и др. Недостаток некоторых из них, в частности трансферрина, предрасполагает к развитию кандидоза.
- Иммунная система наиболее действенный механизм защиты от любых патогенных агентов, который обеспечивается:
- фагоцитозом, осуществляемым макрофагами и нейтрофилами;
- Т-лимфоцитами разных популяций;
- антителами иммуноглобулинами всех классов.

Основная роль антител в защите от инфекции заключается в блокировании Candida-рецепторов и литических ферментов возбудителя.

Мощной защитной системе макроорганизма грибы рода Candida противопоставляют свои механизмы, в которые входят:

- смена фаз роста;
- возможность существования при различной температуре и рН среды;
- динамическая структура клеточной стенки, которая позволяет избежать воздействия противогрибковых факторов и противостоять конкуренции со стороны бактериальной микрофлоры;
- протеиназы грибов, способные расщеплять иммуноглобулины и факторы комплемента, противостоять фунгицидным факторам макрофагов;

^{*} Лечащий врач. – 2007. – № 3

• каталаза грибов, которая предотвращает действие системы перекиси водорода, являющейся одним из наиболее активных фунгицидных факторов.

К развитию КВ может привести изменение гормонального фона за счет повышения содержания гликогена в эпителиоцитах; сдвигов рН, прямого стимулирующего действия эстрогенов на рост грибов, повышения авидности вагинального эпителия к грибам, что способствует их лучшей адгезии; угнетения механизмов иммунной защиты.

Так, во время беременности КВ развивается в 30-40% случаев, что обусловлено изменениями гормонального баланса, накоплением гликогена в эпителиальных клетках в связи с увеличением количества эстрогенов, иммуносупрессивным действием высокого уровня прогестерона в сыворотке крови.

Другим примером может служить использование контрацептивов с большим количеством эстрогенов, которые повышают эффективность связывания дрожжеподобных грибов с эпителиальными клетками влагалища.

Одним из основных факторов риска является антибиотикотерапия, причем не только пероральное и парентеральное применение препаратов, но и местное их использование.

Различные состояния, приводящие к угнетению иммунной системы макроорганизма, например гиповитаминозы, хронические заболевания, травмы, операции, прием антибиотиков, цитостатиков, лучевая терапия, также могут способствовать развитию КВ.

Некоторые виды трудовой деятельности предрасполагают к экзогенному заражению грибами: на заводах по переработке овощей, фруктов, производству антибиотиков, белково-витаминных препаратов и других биологически активных веществ [5].

В развитии кандидозной инфекции выделяют следующие этапы:

- прикрепление (адгезия) грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией;
- прорастание в эпителий;
- преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки;
- попадание в соединительную ткань собственной пластинки;
- преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов;
- проникновение в сосуды;
- гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

При КВ псевдомицелий проникает вглубь эпителия. На этом уровне инфекция может персистировать длительное время, так как устанавливается динамическое равновесие между грибами, которые не могут проникнуть в более глубокие слои слизистой оболочки, и макроорганизмом, который сдерживает такую возможность, но не способен полностью элиминировать возбудитель. Нарушение этого равновесия приводит либо к обострению заболевания, либо к выздоровлению, либо к ремиссии.

Выделяют три формы КВ.

Кандиданосительство. Жалобы и выраженная клиническая картина заболевания отсутствуют. При микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища обнаруживают в небольшом количестве почкующиеся формы дрожжеподобных грибов при отсутствии в большинстве случаев псевдомицелия. Кандиданосительство может переходить в клинически выраженную форму.

Острая форма КВ. Длительность заболевания не превышает 2 мес. В клинической картине преобладают выраженные признаки местного воспаления вульвы: гиперемия, отек, выделения, зуд и жжение.

Хроническая форма КВ. Длительность заболевания составляет более 2 мес, при этом на слизистых оболочках вульвы и влагалища выражены инфильтрация, лихенизация, атрофия.

В зависимости от состояния вагинального микроценоза классифицируют три формы *Candida*-инфекции влагалища.

- Бессимптомное кандиданосительство: клинические проявления заболевания отсутствуют, дрожжеподобные грибы выявляются в низком титре ($\leq 10^2$ KOE/мл), а в составе микробных ассоциантов вагинального микроценоза доминируют лактобациллы в умеренно большом количестве 10^6 - 10^8 KOE/ мл.
- Истинный кандидоз: грибы выступают в роли моновозбудителя, вызывая клинически выраженную картину КВ. Дрожжеподобные грибы присутствуют в титре >10² КОЕ/мл, лактобациллы в высоком титре (>10⁸ КОЕ/мл). Какие-либо другие микроорганизмы отсутствуют, условно-патогенные присутствуют в диагностически незначимых количествах.
- Сочетание КВ и бактериального вагиноза: дрожжеподобные грибы участвуют в полимикробных ассоциациях как возбудители заболевания. Грибы рода *Candida* обнаруживают в высоком титре (>10⁴ КОЕ/мл) на фоне массивного количества (>10⁹ КОЕ/мл) облигатно анаэробных бактерий и гарднерелл при резком снижении концентрации или отсутствии лактобацилл [2-8].

В клинике патогномоничным симптомом КВ являются творожистые налеты серо-белого цвета, с кислым запахом, точечные или 5-7 мм в диаметре, иногда сливающиеся между собой. Очаги резко ограничены, округлых или овальных очертаний, как бы вкраплены в слизистую оболочку вульвы и влагалища, налеты содержат массы размножающихся грибов *Candida*.

В острой стадии заболевания творожистые пленки «сидят» плотно, снимаются с трудом, обнажая эрозированную поверхность, в дальнейшем — легко. За счет их отторжения появляются густые беловатые творожистые выделения. Слизистая оболочка в области поражения имеет выраженную склонность к кровоточивости, а по периферии очага интенсивно гиперемирована. Зуд чаще беспокоит больных во время менструации, после физических нагрузок. В некоторых



случаях могут отмечаться чувство жжения, некоторая болезненность при мочеиспускании. Резкая боль, жжение, как правило, беспокоят пациенток при половых контактах, что может привести к формированию невротического синдрома.

Микроскопическое исследование позволяет определить наличие гриба, его спор, мицелия, количество лейкоцитов [1-8]. Для видовой идентификации гриба обязательным является культуральное исследование. В настоящее время продолжаются разработки методов ПЦР, которые также позволят устанавливать видовую принадлежность возбудителя КВ.

Лечение показано только при наличии клинической картины заболевания, подтвержденной микроскопически и культурально.

Существующие лекарственные формы современных антимикотиков предполагают два пути проникновения препаратов в кровь: пероральный, со всасыванием в кишечнике, и внутривенный. При КВ преимущественно используется первый путь.

На всасывание препарата и на распределение его в организме во многом оказывает влияние растворимость. Так, флуконазол (Дифлазон) является водорастворимым препаратом и поэтому быстро и почти полностью всасывается, а в крови существует преимущественно в свободной форме. Последнее обусловливает хорошее распределение в жидких средах организма: содержание препарата в ликворе приближается к плазменной концентрации. Флуконазол слабо метаболизируется печенью и выводится почками, в основном в неизмененном виде, поэтому при снижении клубочковой фильтрации его выведение замедляется, и доза препарата при этом должна быть снижена.

Другие системные антимикотики, используемые в терапии КВ, являются липофильными, они нерастворимы в воде. Лучше всех в кишечнике абсорбируется тербинафин. Итраконазол и кетоконазол хорошо всасываются в кислой среде, поэтому у больных с ахлоргидрией абсорбция может оказаться сниженной. Липофильные препараты в крови находятся преимущественно в несвободной, связанной с белками плазмы форме, поэтому их содержание в разных жидких средах незначительно. Липофильные препараты хорошо накапливаются в тканях, особенно богатых липидами, в частности в печени, селезенке, жировой ткани, в кожном сале. Жировая ткань служит депо для липофильных ферментов: в ней они концентрируются и из нее медленно высвобождаются в кровь. Интенсивной биотрансформации подвергаются все липофильные препараты. Быстрый метаболизм кетоконазола, итраконазола и тербинафина с эффектом первого прохождения через печень может существенно снижать их концентрации. Как правило, образующиеся метаболиты неактивны. Биотрансформация, происходящая при участии микросомальных ферментов печени, ускоряется препаратами индукторами этих ферментов (например рифампицином, дифенином). Выведение липофильных препаратов происходит с калом (азолы) и с мочой (тербинафин) в виде метаболитов и реже в неизмененной форме.

При разработке и внедрении новых методов лечения необходимо учитывать, что грибы, как и человек, являются организмами-эукариотами. Ядро и органеллы грибковых клеток устроены так же, как у представителей млекопитающих, ферментные системы во многом схожи с человеческими.

В последние годы наиболее часто предлагаются схемы лечения с использованием флуконазола (Дифлазона). Это препарат азольного ряда, с широким спектром противогрибкового действия, являющийся синтетическим производным бистриазола. Как и другие препараты группы азолов, флуконазол угнетает образование эргостерола, основного компонента мембраны грибов, действуя на фермент 14-а-деметилазу, входящий в систему цитохрома P₄₅₀. Нарушение биосинтеза мембраны обусловливает фунгистатический эффект препарата, а в ходе перекисного окисления и других процессов приводит к гибели клетки гриба. В отличие от других азольных препаратов флуконазол обладает высокой специфичностью по отношению к зависимым от цитохрома Р₄₅₀ ферментам грибов. Поэтому при использовании флуконазола (Дифлазона) не наблюдается побочное действие на синтез стероидов и другие метаболические процессы, связанные с P_{450} . Среди грибов рода *Candida* наиболее чувствительными к флуконазолу являются C. albicans, а также C. tropicalis, C. parapsilosis, чувствительными считают штаммы С. krusei, в меньшей степе-Hи — C. glabrata.

При лечении кандидоза следует учитывать вид возбудителя. Как правило, определять чувствительность к препарату до начала лечения кандидоза не требуется, если заболевание вызвано *C. albicans*. Устойчивость штаммов *C. albicans* может развиваться при хронических формах заболевания, у ВИЧ-инфицированных. При кандидозе, вызванном другими видами *Candida*, следует определить чувствительность до лечения.

Флуконазол быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. В кровь попадает более 90% от принятой внутрь дозы. Одновременный прием пищи, а также желудочная кислотность не влияют на абсорбцию препарата. Концентрации в плазме напрямую зависят от дозы. Пиковые концентрации достигаются в течение 1-2 ч.

При КВ показано применение флуконазола (Дифлазона) по 150 мг перорально однократно. При рецидивирующей форме заболевания этот препарат назначают перорально 150 мг с повторным приемом через 3 дня, затем по 150 мг в неделю перорально в течение 6 мес.

У беременных оправданно применение натамицина. Натамицин — противогрибковый антибиотик из ряда полиенов-макролидов, продуцируемый актиномицетом *Streptomyces natalensis*. Механизм действия препарата сходен с таковыми у других полиеновых антибиотиков — натамицин связывается с эргостеролом, нарушая проницаемость мембраны. Вагинальные свечи с натамицином назначают на ночь в течение 3-6 сут. Исследования подтвердили высокую эффективность и надежность этого препарата при лечении беременных.

<u>Мнение</u> специалиста

При остром КВ могут быть использованы местные формы азоловых препаратов: клотримазол в виде вагинальных таблеток по 100 мг на ночь (интравагинально глубоко) в течение 6 дней; эконазол в виде вагинальных суппозиториев в течение 14 дней [4]; итраконазол — вагинальные таблетки 200 мг — интравагинально глубоко в течение 10 дней [3].

Ко многим из существующих местных препаратов для лечения КВ в настоящее время нередко развивается резистентность [6-8]. Основные механизмы устойчивости грибов связаны с тем, что:

- мутировавшие грибковые клетки вырабатывают ферменты, блокирующие транспортные системы;
- появляются клетки с большим количеством помп, которые выбрасывают лекарство из клетки;
- мутировавшие штаммы с большой скоростью производят субстрат, на который не действует антимикотик;
- меняется структура целевого фермента, на который действует антимикотик, и он не соединяется с лекарством;
- грибковые клетки имеют (или вырабатывают) альтернативный ферментный путь, компенсирующий функцию утраченного фермента.

В исследованиях in vitro было показано, что существует синергизм между некоторыми антимикотическими препаратами, позволяющий преодолеть проблему перекрестной резистентности. В результате исследования этих взаимодействий стало возможным создание принципиально нового антимикотического препарата – сертаконазола. Препарат содержит два синергичных класса в одной молекуле: азоловую и бензотиафеновую группы. При этом имидазоловая часть молекулы обеспечивает нарушение биосинтеза эргостерола, вмешательство на уровне цитохром P_{450} -зависимого фермента 14- α -деметилазы, ингибирует рост грибов, обеспечивает фунгистатический механизм. Бензотиофеновая структура замещает триптофан в мембране гриба, что приводит к разрушению и гибели гриба, т.е. осуществляется фунгицидное действие. Схема лечения предусматривает однократное назначение препарата.

При необходимости (выраженности субъективных ощущений, снижения дозы препарата из-за беременности или сопутствующего заболевания и т.п.) антимикотическая терапия КВ может быть дополнена неспецифическими средствами. К ним относятся: 10-20% раствор буры в глицерине, растворы марганцово-кислого калия 1:5000, нитрата серебра 1:2000.

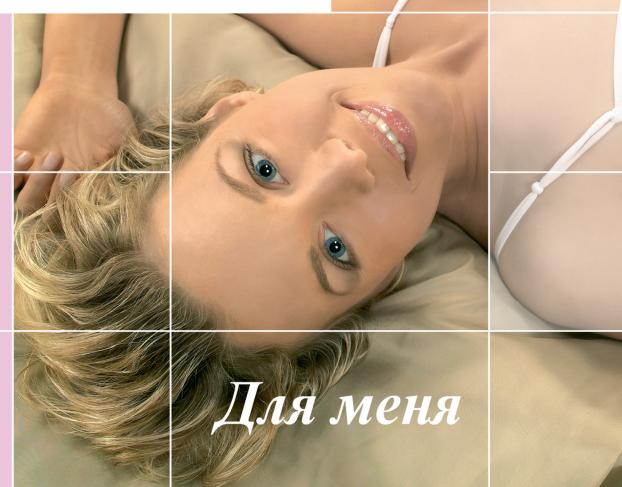
Эти препараты не обладают ни фунгицидным, ни фунгистатическим свойством, а лишь способствуют максимальному удалению мицелиальных форм гриба из крипт влагалища, а также нарушению прикрепления гриба к стенке влагалища и торможению его размножения. Поскольку нередко наблюдается сочетанная инфекция, обусловленная дрожжеподобными грибами и различными бактериями, в последние годы применяют комплексные лекарственные средства, например препарат Макмирор комплекс, содержащий нифурател (10 г) и нистатин (200 000 Ед). При КВ препарат назначают по 1 свече перед сном в течение 10 дней. При применении данного лекарственного средства возможны местные аллергические реакции. Противопоказания к применению - беременность и лактания.

Обоснованной является комбинация миконазола с метронидазолом (нео-пенотран, клион Д). Метронидазол обладает антибактериальным, противопротозойным, трихомонацидным эффектами, воздействует на простейшие грамотрицательные анаэробные бактерии, грамположительные анаэробные палочки и кокки, подавляя в них синтез ДНК и РНК, вызывая их деградацию.

Литература

- 1. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 320 с.
- 2. Курдина М.И. Опыт лечения вульвовагинального кандидоза // Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 5. С. 48-53.
- 3. Просовецкая А.Л. Новые аспекты в лечении кандидозного вульвовагинита // Вестник дерматологии и венерологии. -2006. № 6. С. 31-33.
- 4. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. М., 2001. С. 247-264.
- 5. Серова О.Ф., Краснопольский В.И., Туманова В.А., Зароченцева Н.В. Современный подход к профилактике вагинального кандидоза на фоне антибактериальной терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 4. С. 47-49.
- 6. Gil-Lamaignere C., Muller F.M. Differential effects of the combination of caspofungin and terbinafine against Candida albicans, Candida dubliniensis and Candida kefyr // Int. J. Antimicrob. Agents. 2004; Vol. 23; \mathbb{N}_2 5: 520-523.
- 7. Grillot R. Epidemiological survey of Candidemia in Europe / Mycology newsletter. 2003; № 1: 6.
- 8. Sobel J.D. Vaginitis // New Engl. J. Med. 1997; Vol. 337: 1896-





Препарат первого выбора для больных с вагинальным кандидозом

P.c. Ne UA/2527/02/01 or 16.11.2006 до 16.11.2011

Терапия выбора для лечения всех кандидозных инфекций



Психосексуальные аспекты урогенитальных инфекций у женщин

Г.И. Мавров, д.м.н., профессор, заведующий отделом венерологии Института дерматологии и венерологии АМН Украины, г. Харьков



Борьба с урогенитальными инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), на современном этапе является актуальной проблемой здравоохранения Украины. Наиболее распространенные заболевания этой группы — трихомоноз, хламидиоз, микоплазмоз, гонорея и неспецифические воспалительные заболевания мочеполовых органов [1, 4, 6, 10]. Инфицирование половых органов, возникшее в результате полового контакта, как моноинфекция встречается сравнительно редко и представляет собой смешанный протозойнобактериальный процесс [3].

По данным Института демографии и социологических исследований НАН Украины, в нашей стране за 1996-2006 гг. родилось вдвое меньше людей, чем умерло [5]. Отчасти это объясняется социально-экономическими факторами, однако широкое распространение урогенитальной инфекции играет немалую роль в возникновении сексуальных расстройств и бесплодия у женщин [8]. Возникает необходимость комплексного подхода различных медицинских специалистов к проблеме урогенитальных инфекций в контексте женского здоровья. Это немаловажно, потому что эта проблема связана со здоровьем нации и воспроизводством будущих поколений. К новым аспектам проблемы ИППП относится изучение их влияния на физическое и психическое здоровье женщин в современном обществе, на выполнение присущей женщинам биологической и социальной роли.

Сексуальные нарушения у женщин при урогенитальных инфекциях

Существует множество трактовок понятия сексуальности. Во всех определениях фигурирует мысль о неотъемлемости секса от полноценного человеческого бытия. Сексуальность не сводится только к половому акту. Это больше, чем анатомические, физиологические и биохимические аспекты половой функции. Сексуальность имеет культурные, социальные и психологические аспекты. Это энергия, жизненная сила, важный момент человеческого поведения, это социальная роль и социальная идентичность, это мысли, чувства, эмоции, отношения между людьми. Сексуальность тесно переплетается с этическими, духовными, моральными аспектами жизни, подвергается влиянию социокультурных ценностей и норм, религии, семьи, экономического статуса.

Для оценки сексуальной функции у 223 женщин с урогенитальными ИППП был применен системноструктурный анализ, выявляющий этиологические и

патогенетические факторы нарушений [2]. Данные, полученные нами, показали, что длительно протекающие мочеполовой хламидиоз и трихомоноз в сочетании с условно-патогенными бактериями вызывают сексуальные расстройства у 68,2±3,1% больных. Наиболее характерными были боль при половом акте, снижение либидо, гипооргазмия и невротические симптомы. Либидо у женщин при смешанной инфекции снижалось в 53,8±3,3% случаев. Среди обследованных пациенток гипо- и аноргазмия встречались у 35,9±3,2% (рис. 1). Нарушения носили вторичный характер и возникали после начала заболевания [7].

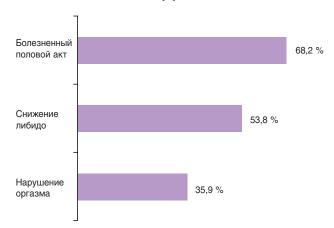


Рис. 1. Частота сексуальных расстройств у женщин со смешанной урогенитальной инфекцией

Известно, что либидо у многих женщин носит эротическую, а не сексуальную направленность. У 20% здоровых женщин, регулярно живущих половой жизнью, сексуальное либидо отсутствует [2]. При оценке нарушений либидо в исследуемой группе главным критерием считали динамику полового влечения, его снижение в результате заболевания. При урогенитальных ИППП снижение либидо, возможно, связано с тормозным процессом в коре головного мозга, возникающим в ответ на изменение гормонального фона при воспалении яичников и на патологическую нервную импульсацию из воспалительных очагов. Боль и неприятные ощущения в области гениталий приводили к частичной дезактуализации полового чувства. Однако почти половина женщин (46,2%) не отметили стойкого снижения либидо, хотя многие из них жаловались на ухудшение физического и психического самочувствия после половых сношений.

Оргазм у женщины является важным критерием ее половой жизни. Это конечный этап взаимодействия всех составляющих копулятивного цикла, и нарушение любой из них может привести к его расстройству. В группе больных хламидиозом и уреаплазмозом чаще встречались случаи вторичной (симптоматической) аноргазмии, характеризующейся достижением оргастичности ниже 50% и уменьшением остроты ощущений при половом акте. Среди обследованных гипо- и аноргазмия наблюдались в 35,9% случаев. В результате длительного, упорного воспалительного процесса, вызванного урогенитальными ИППП, происходило поражение генитосегментарной составляющей копулятивного цикла. Это приводило к нарушению взаимодействия между нервными центрами и органами-мишенями, обеспечивающими оргазм. В другом гипотетическом механизме развития расстройства может преобладать поражение нейрогуморальной составляющей копулятивного цикла из-за хронического воспаления. В нарушениях оргазма у женщин при заболеваниях, передающихся половым путем, важную роль может играть и психическая составляющая. Если муж является источником инфицирования жены, то одна только мысль о его прошлых изменах и страх нового заражения могут помешать наступлению оргазма даже у женщины с сильной половой конституцией. На ухудшение межличностных отношений с супругом и распад сложившегося стереотипа половой жизни указали 26% пациенток. Они ограничивали или совсем прекращали половые сношения, что вызывало недовольство со стороны мужа. Стремясь сохранить брак, некоторые из них скрывали от мужей неприятные ощущения при половом акте.

Соматопсихические нарушения у женщин при урогенитальных инфекциях

Известный французский венеролог A. Siboulet еще в 60-х годах прошлого столетия отмечал, что не менее половины больных, перенесших гонорею или негонококковый уретрит, страдают неврозами депрессивного типа или обнаруживают особую склонность к ним. Он писал: «Глубоко несчастны женщины, всю свою жизнь посвятившие хроническому аднекситу или циститу. Они лечатся чаще всего от несуществующих болезней или синдромов, ошибочно истолкованных не только пациентами, но и врачами». В литературе имеются данные, посвященные изучению психопатологических нарушений у лиц с хроническими урогенитальными воспалительными процессами, вызванными ИППП [9, 12]. Следует отметить, что психосоматические расстройства и нарушения психологического статуса при урогенитальных инфекциях систематически не изучались. В настоящее время истинный удельный вес аффективных расстройств при ИППП недооценивается. Между тем диапазон психических нарушений при хроническом аднексите очень широк: от жалоб, не выступающих за рамки астеноневротического синдрома (тревожный сон, снижение работоспособности, повышенная утомляемость и раздражительность) с вегетативно-сосудистыми сдвигами (лабильный пульс, колебания артериального давления, стойкий красный дермографизм) до глубокой депрессии с суицидальными мыслями; от навязчивых и сверхценных мыслей о своем состоянии до бредовых илей.

Согласно современным данным, более чем у 30% больных соматическими заболеваниями диагностируются клинически очерченные депрессивные состояния, что значительно превышает показатель их распространенности в популяции [11]. Так, по сводной статистике, у 20-70% пациенток с хроническими мочеполовыми инфекциями выявлены ипохондрический, тревожнодепрессивный, фобический синдромы. При этом отмечено, что основными психотравмирующими факторами для их развития были сексуальные нарушения, в т.ч. бесплодие, семейные конфликты, которые возникали на фоне основного заболевания. Именно поэтому актуальным является изучение психосоматических нарушений у больных смешанными венерическими инфекциями, а также разработка методов их лечения и профилактики.

Под нашим наблюдением находились 120 пациенток со смешанной осложненной хронической венерической инфекцией, средний возраст которых составил 24,9 года. У них имели место такие синдромы, как кольпит, вульвовагинит, цервицит, аднексит и уретральный синдром. Клинико-психопатологическое обследование включало изучение жалоб и анамнестических особенностей развития заболевания, детальный анализ психического статуса пациенток [9].

При клинико-психопатологическом обследовании, которое проводилось всем больным, психопатологические изменения были зафиксированы у 78 (65,0±4,4%) из них. Детальное изучение психопатологии позволило выделить ряд синдромов, диагностированных у пациенток со смешанной осложненной хронической венерической инфекцией (рис. 2):

- астенический y 31 (25,8±4%);
- агрипничный у 2 $(1,7\pm1,2\%)$;
- астено-депрессивный у 18 (15,0±3,3%);
- тревожно-депрессивный у 15 (12,5±3%);
- тревожно-фобический у 6 (5,0±2%);
- ипохондрический у 6 (5,0 \pm 2%).



Рис. 2. Частота психопатологических синдромов у женщин с урогенитальной ИППП

У большинства обследованных имел место астенический синдром (25,8%). Женщин беспокоили общая слабость, рассеянность внимания. Они отмечали чувство внутреннего напряжения, повышенную возбудимость, раздражительность. При этом характерным признаком являлась неадекватность эмоциональных реакций на раздражители. Так, при незначительном психоэмоциональном напряжении возникали раздражительность, несдержанность или, наоборот, резко снижалось настроение, появлялась апатия. Наблюдалась фиксация внимания на симптомах основного заболевания. У больных отмечался пессимизм в отношении исхода заболевания, с характерной ипохондрической трактовкой имеющихся

ощущений, которые связаны с особенностями основного заболевания - полиморфностью клинических проявлений, рецидивирующим течением, устойчивостью к лечению. Одна из главных жалоб в структуре астенического синдрома состояла в нарушении сна. Так, пациентки отмечали непродолжительный по времени, прерывистый, поверхностный ночной сон с затрудненным засыпанием, который после пробуждения не приносил полноценного чувства отдыха. Нарушение памяти в основном выражалось в недостаточности функций оперативной памяти, легком сужении объемов запоминания и в снижении прочности произвольного запоминания. При этом функции зрительной памяти в целом были затронуты больше, чем вербальной; нарушения внимания были представлены в форме легкого сужения объемов произвольного запоминания и недостаточности его функций.

У 27,5±4,1% лиц выявлены депрессивные нарушения. Основным компонентом депрессивного синдрома явилось снижение настроения, которое, однако, не доходило до степени тоски. Пессимистическое настроение пациенток не было глобальным, не распространялось на все сферы жизни и ограничивалось в большей степени вопросами заболевания. Не прослеживались идеи самообвинения, суицидальные переживания. Снижение настроения сопровождалось разнообразными проявлениями эмоциональной лабильности. При этом чаще встречалось сочетание депрессии с астеническим компонентом (астенодепрессивный синдром – 15% наблюдений). Женщин с данным типом нарушений, наряду со снижением настроения, беспокоили общая слабость, вялость, снижение интереса к окружающей обстановке, апатия. У 12,5% больных наблюдались проявления тревожно-депрессивных нарушений, характеризующихся появлением тревоги, беспокойства и др. Тревожные переживания касались как вопросов самого заболевания, так и прослеживалась тревожная настроенность в отношении других жизненных событий, что сопровождалось нарушением сна.

У 5% пациенток отмечены тревожно-фобические расстройства. Страхи, которые у них имели место, были четко связаны с основным заболеванием, соотносились с конкретными клиническими проявлениями; у женщин возникала убежденность в неизлечимости заболевания. Продолжительное, рецидивирующее течение заболевания «подтверждало» имеющиеся переживания. Прослеживалась ипохондрическая интерпретация клинических симптомов. При этом отрицательные результаты контрольных лабораторных исследований на урогенитальные инфекции не снимали фобические переживания, поскольку женщины некоторое время продолжали ощущать неприятные ощущения, зуд в области гениталий. Они настаивали на проведении дополнительных многократных обследований. Отмечалась постоянная фиксация внимания больных на связь с воспалением придатков матки и вытекающие из этого моральные переживания. Наблюдались определенные поведенческие реакции. Так, учитывая наличие урогенитальной инфекции, женщины отказывались от интимных отношений, причем во многих случаях при хроническом течении заболевания на достаточно продолжительный период. Указанные факторы сами по себе оказывали психотравмирующее влияние, способствовали формированию невротической симптоматики. Кроме того, необходимость ограничения половых контактов в ряде случаев приводила к полному отказу от общения с лицами противоположного пола.

Прослеживались определенные тенденции в возможностях микросоциального функционирования в зависимости от того, в каком возрасте началось заболевание и какова его продолжительность. Так, если заболевание возникало в возрасте до 30 лет, особенно если у женщины еще не сложились семейные отношения, продолжительный, рецидивирующий характер течения урогенитальных инфекций содействовал более выраженной невротизации. Инфекция становилась одной из значительных причин социальной дезадаптации в плане формирования семейных взаимоотношений, которые, в свою очередь, являются мощным фактором для развития психопатологических нарушений. В случаях, если заболевание возникало в возрасте после 40 лет, при хорошей адаптации в социальной системе число лиц с развитием неврозоподобных синдромов было значительно меньше. В системе отношения к болезни у этой группы больных отмечено более адекватное восприятие как самого факта заболевания, так и необходимости терапии. Пациентки относились к болезни, как к временным неприятностям, которые необходимо преодолеть. Болезнь не уменьшала других жизненных интересов, она не вызывала значительного изменения обычного уклада жизни.

Хламидийная, трихомонадная и микоплазменная мочеполовые инфекции становились значительным психотравмирующим фактором у лиц детородного возраста, не имеющих детей, что вызвано информированностью больных о влиянии возбудителя на репродуктивную функцию. Вторичное бесплодие, причиной которого стали хронические инфекции урогенитальной сферы, выявлено у 14 пациенток (11,7±2,9%). Следует отметить, что невротизация указанных лиц была выражена в большей степени.

В большинстве случаев психические расстройства при воспалительных заболеваниях органов половой системы формируются по механизму психогении. Причиной развития психогений при венерической инфекции служит особая значимость для личности болезней половой системы. У большинства пациенток глубокий личностный конфликт обусловлен интимным характером переживаний по поводу негативных последствий болезни, для многих психотравмирующим моментом выступает мысль о венерической природе их недуга. Переживания усугубляются психосоциальными факторами — неблагополучными межличностными отношениями с мужем или с другим сексуальным партнером. Практически у всех таких пациенток имеется страх венерического заболевания после случайной половой связи.

ИППП, когда-либо перенесенная женщинами, означает наличие в анамнезе сопряженной с ней реактивной депрессии со страхом и тревогой по поводу своего состояния и возможных последствий заболевания. Сам факт заражения для них оказывается страшным потрясением. Многие пациентки сохраняют на протяжении всей последующей жизни определенную готовность к ипохондрическим представлениям о сверхценных образованиях в урогенитальной сфере, к фиксации малейших ощущений в уретре и половых органах. Особенно большую ипохондрическую готовность обнаруживают при этом больные, которые не обращались в свое время (из-за страха огласки) к врачам, а лечились самостоятельно. Любое, даже ситуационно обусловленное, снижение настроения, соматогенная астения или простое переутомление способствуют возникновению или усилению неприятных ощущений в области мочеполовых органов (от периодического покалывания или щекотания по ходу уретры до сильной рези при мочеиспускании).

У женщин с хроническим воспалительным процессом в области гениталий часто наблюдается психогенная цисталгия — заболевание мочевого пузыря, проявляющееся учащенным и болезненным мочеиспусканием при отсутствии пиурии, что, собственно, и отличает ее от бактериального цистита. Это заболевание известно давно и нередко наблюдается во врачебной практике. Психогенная цисталгия встречается у 11-21% женщин, обращающихся к венерологу. Клиническая картина — учащенное мочеиспускание, тупая боль в пояснично-крестцовой и надлобковой области, постоянное недомогание и повышенная утомляемость — не отличается от картины острого уретрального синдрома и хронического уретроцистита у женщин.

Известно, что цисталгия может быть следствием хронического воспалительного процесса в мочевом пузыре и других заболеваний урогенитальной сферы. У многих пациенток имелись венерические заболевания в анамнезе (леченая в прошлом гонорея, но невыявленный и нелеченный хламидиоз). Выраженная цисталгия может сохраняться после излечения венерической инфекции при полном отсутствии воспалительных процессов в области малого таза, патологических изменений половых органов или органического поражения центральной нервной системы. Полное отсутствие пиурии и бактериурии и неизмененная слизистая оболочка при цистоскопии у таких женщин исключают возможность вялотекущего цистита, а данные манометрического исследования указывают на повышенную «раздражительность» мочевого пузыря. В связи с этим уместно вспомнить о концепции «психосоматического» цистита, согласно которой не менее 10% пациенток с жалобами на расстройства мочеиспускания являются, без сомнения, жертвами собственного напряженного эмоционального состояния.

За стереотипной при формальном обследовании картиной цисталгии без морфологических изменений могут скрываться чисто психогенные механизмы, депрессивноипохондрические расстройства и ипохондрическое развитие личности в связи с реальными, а подчас и воображаемыми гонореей, хламидиозом, трихомонозом. Эти состояния нередко встречаются среди урогинекологических пациенток, которые часто подвергаются ятрогенным воздействиям в процессе бесчисленных обследований и курсов лечения и не получают адекватной их состоянию психотропной терапии. Этот диагноз становится основанием для назначения подобным больным массивной антибактериальной терапии (включая повторные курсы новейших антибиотиков) и спазмолитических средств, эстрогенов и кортикостероидов; им выскабливают слизистую оболочку мочевого пузыря, производят влагалищные новокаиновые блокады; бужируют, прижигают и даже резецируют уретру.

Кажущаяся моносимптомность клинической картины при цисталгии определяется объектом ипохондрической фиксации больных, сосредоточившихся на акте мочеиспускания. Жалобы на расстройства мочеиспускания, активно предъявляемые врачу, как правило, не исчерпывают всего комплекса симптомов (сухость во рту, боль за грудиной и в эпигастральной области, подергивание в области копчика, спазмы в кишечнике, тошнота). Объективно выявляются резкая потливость, приступы гипервентиляции, длительный неинфекционный субфебрилитет. Цисталгия и поллакиурия с императивными

позывами к мочеиспусканию при аффективных нарушениях проявляются в комплексе висцеро-вегетативных расстройств. Возникшие первоначально или зафиксированные в результате аффекта боль и неприятные ощущения становятся автономными и принимают характер самостоятельного нервного расстройства в виде «навязчивых пузырных кризов».

Прямая зависимость цисталгии от тяжелых душевных переживаний в связи с перенесенным хламидиозом и/или трихомонозом, особенности психического статуса больных, успех психотерапии при явной неэффективности повторных курсов антибиотиков и анальгетиков свидетельствуют о психогенном характере подобных жалоб в структуре аффективных расстройств. Именно поэтому заметный терапевтический эффект при назначении транквилизаторов отмечается у 30-40% больных цисталгией. Большей части из них требуется комбинированная терапия антидепрессантами и седативными средствами в сочетании с небольшими дозами нейролептиков, а также применение седативной и аналгетической физиотерапии.

Психогении при хронических воспалительных процессах венерической этиологии часто усугубляются развитием дезадаптации брачных отношений. Первые попытки половой близости после лечения носят волнующий характер, но нередко приобретают оттенок некоего испытания. Даже у здоровой в сексуальном плане женщины с сильным половым влечением при отношении к половому акту, как к экзамену, могут отсутствовать оргазм или вообще какие-либо приятные ощущения. Пациентка воспринимает такую неудачу как доказательство безуспешности лечения, наступления «грозных» осложнений и теряет веру в выздоровление. Данный патологический порочный круг включает в себя воспаление гениталий, психические нарушения, семейную (в том числе сексуальную) дисгармонию. Характерно, что при наличии воспалительных и психических отклонений у одного из супругов подобные нарушения неизбежно рано или поздно развиваются и у другого.

Диагностика

Распознавание психосоматических нарушений при венерических инфекциях требует консультации психотерапевта или психоневролога. Но даже при полной, казалось бы, уверенности в психогенном происхождении того или иного синдрома необходимо тщательное и всестороннее лабораторное обследование больной для исключения половых инфекций с применением самых чувствительных и специфичных тестов. Клиническое и инструментальное обследования должны объективно выявить степень морфофункциональных поражений в тазовых органах. Явно неправильное, неадекватное поведение больной на амбулаторном приеме или в отделении еще не дает права рассматривать ее как истерическую личность. Попытка лечащего врача сразу же передать такую пациентку на попечение психиатру означает полную утрату контакта с ней, потерю доверия с ее стороны, заведомую безуспешность психотерапии и отказ больной от приема психотропных препаратов. Консультация психотерапевта для выявления и коррекции имеющихся психопатологических (в первую очередь аффективных) нарушений целесообразна лишь при наличии достоверных лабораторных, эндоскопических и рентгенологических данных. Только явно психотическое состояние пациентки служит основанием для перевода ее в специализированный психиатрический стационар.

Психогенное происхождение симптомов не может устанавливаться лишь методом исключения, на основании только негативных данных лабораторных и инструментальных исследований. Для подобного заключения требуется также выявление психопатологических расстройств и четких психосоматических корреляций в соответствии с известными закономерностями течения и клинических особенностей функциональных нарушений. Особое значение приобретает анамнез больной (наличие в прошлом истинного цистита, прямая связь страдания с психической травмой или с тяжелыми переживаниями депрессивного характера). Лечащего врача должна настораживать также периодичность соматических нарушений, возникающих и исчезающих в полном соответствии с имеющимися у больной сезонными и суточными колебаниями состояния (например выраженная боль и дизурия по утрам или в первой половине дня и отсутствие ее вечером). Показательно также появление или усиление болезненных ощущений и других функциональных нарушений на высоте аффективного напряжения, при волнении и расстройстве. О преимущественно психогенной природе синдрома свидетельствуют независимость самочувствия пациентки от результатов лабораторных тестов, ее обращение к врачам с теми же жалобами при полном микробиологическом излечении ИППП. Упорное многолетнее течение расстройства, не сопровождающееся развитием органических изменений, и бесспорная резистентность его ко всем видам терапии указывают на психогенный характер синдрома.

Выявление симптомов депрессии требует профессиональной способности терпеливо выслушать больную и провести обследование с величайшей деликатностью, что и нелегко, и не всегда возможно. При первой же беседе отмечается особое, сверхценное отношение пациентки к своим патологическим ощущениям. Определенные ипохондрические установки показывают опытному врачу всю глубину ее аффективной увлеченности своим состоянием. Предположение о функциональном происхождении урогенитальной симптоматики базируется на явном несоответствии жалоб женщины обнаруженным у нее органическим изменениям. Определенные диагностические подозрения вызывают и активные жалобы на нестерпимую боль или крайне тягостные ощущения при заболеваниях, которые в норме, как правило, особо болезненных ощущений не вызывают. Грубое несоответствие вполне благополучной клинической картины и субъективной оценки пациенткой своих патологических ощущений ложится в основу нарастающего ее недоверия к результатам объективных методов исследования. Тревога и страх больных за свое состояние, «нераспознанные и непонятые» врачами, порождают неизбежные при этом конфликтные ситуации в поликлиниках и стационарах.

В пользу психогенного характера страдания свидетельствует эффект психотерапии. Однако положительное ее действие возможно и при органических заболеваниях мочеполовых органов и само по себе еще не указывает на преимущественно психогенное происхождение синдрома. В то же время безуспешность психотерапии также не подтверждает исключительно органическую природу заболевания. Значительная часть этих больных нуждаются в активной терапии психотропными средствами в связи с тяжелыми депрессивными, а иногда и депрессивно-параноидными состояниями. Доступными для психотерапии они становятся лишь при купировании ипохондрического бреда.

При анализе психопатологических нарушений у лиц с хроническими инфекциями мочеполовой системы не было обнаружено каких-нибудь специфических изменений. Прослеживалась связь форм реагирования с преморбидными особенностями личности пациенток. В отношении к болезни среди обследованных выявлено несколько тенденций. Так, с одной стороны, возникали реакции со склонностью к переоценке тяжести заболевания, выраженной тревоге, ипохондрическим, фобическим переживаниям, «отходом в болезнь». С другой стороны, отмечены депрессивные реакции с безразличием, апатией. Кроме того, в ряде случаев (11,7%) реагирование на заболевание характеризовалось сознательным его игнорированием.

Терапия

Полиморфность клинических проявлений, продолжительное течение заболевания, сложность диагностики и терапии значительно влияют на психоэмоциональное состояние пациенток. Формирование психоэмоциональных нарушений приводит к ослаблению защитных силорганизма, что, возможно, отражается на клинической картине и осложняет течение болезни. Следовательно, в процессе ведения больных урогенитальными инфекциями необходимо уделять внимание состоянию их психологического статуса, в комплекс терапевтических мероприятий включать методы, которые влияют на психопатологические нарушения.

Фармакотерапия данных нарушений включает применение медикаментозных препаратов седативной, антидепрессивной направленности с учетом особенностей психопатологических нарушений. Так, при пылкости, раздражительности, тревожных переживаниях, которые входят в структуру астенического синдрома, применяют мягкие седативные препараты; преимущество отдают средствам растительного происхождения (препараты пустырника, валерьяны, пиона). В качестве общеукрепляющего лечения назначают витаминотерапию. Рекомендуются физиотерапия (гальванизация области позвоночного столба, электросон), бальнеотерапия (жемчужные ванны). При депрессивных нарушениях эффективны антидепрессивные средства преимущественно из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин), а также седативные препараты (гидазепам, мебикар). При тревожно-фобическом синдроме седативные препараты сочетают с трициклическими антидепрессантами (амитриптилином), преимущественно в низких дозах (30-50 мг/сут). При декомпенсации личных акцентуаций целесообразно назначение нейролептиков (тиоридазина) в дозах 30-75 мг/сут. При нарушениях сна рекомендуются общий электрофорез соли брома с гальванизацией по глазнично-затылочной методике, электросон.

Необходимо подчеркнуть, что фармакологические препараты создают благоприятный фон для применения психотерапии. Одной из основных целей использования психотерапии в комплексном лечении психических нарушений является устранение невротического компонента, обусловленного реакцией личности на болезнь. При этом наблюдается пропорциональная связь между объективным весом соматического заболевания и степенью психопатологических нарушений, уровнем социальной дезадаптации больных. Всем пациенткам рекомендуется рациональная психотерапия, целью которой является достижение у них понимания причинно-следственной связи между заболеванием, отношением к заболеванию и



невротическим компонентом, обусловленным патологической реакцией личности на болезнь, а также предупреждение формирования психопатологических синдромов и повторной невротизации. Необходимо объяснять женщине механизмы развития заболевания, возможности терапии, побочные действия лекарственных препаратов, убедить в компенсаторных возможностях именно ее организма, активизировать личность на преодоление болезни и приспособление к условиям жизни. Следует помнить, что невротические расстройства при урогенитальных инфекциях обусловливаются в основном не патологической реакцией на поражение нервной системы, а переживанием самого факта подобного рода болезни. Если преобладают тревожные переживания в структуре психопатологических нарушений, психотерапия должна носить седативный характер. При этом седация основывается, с одной стороны, на реальном анализе ситуации с ее положительной оценкой, с другой, - на использовании элементов суггестии.

При депрессивных нарушениях психотерапия направлена на преодоление пассивного настроя в отношении прогноза заболевания. Необходимо поддержать больную, постараться переключить ее с болезненных переживаний на посторонние темы, обучать методам самовнушения в сочетании с релаксацией. Сеансы самовнушения должны быть регулярными (1-2 раза в день, после пробуждения и перед сном). Очень важно поддерживать в женщине бодрость духа, надежду на выздоровление. При формировании тревожно-фобического синдрома нужно использовать методы седативной, а также функциональной психотерапии с целью торможения условного патологического рефлекса, который служит основой фобий. При формировании ипохондрических нарушений следует аргументированно объяснить все имеющиеся у больной симптомы с целью недопущения переоценки их важности.

Большое значение имеет применение семейной психотерапии с учетом того, что лечение должны проходить оба супруга. Факт заражения ИППП может стать причиной серьезного семейного конфликта. Семейная психотерапия улучшает межличностные отношения и устраняет эмоциональные нарушения в семье.

Выводы

Урогенитальная инфекция у пациенок приводит к нарушениям в половой сфере. Так, сексуальные расстройства выявлены у 68% обследованных, либидо у женщин при смешанной инфекции снижалось в 53,3% случаев, гипо- и аноргазмия — в 36,2%. Частота и выраженность половых расстройств при урогенитальной инфекции зависят от тяжести и длительности патологического процесса в половых органах, а не от этиологии заболевания.

Урогенитальные ИППП являются мощным психотравмирующим фактором, вызывают астенизацию организма у 65% пациенток, которая становится фоном для формирования психопатологических синдромов. ИППП часто усугубляются развитием дезадаптации брачных отношений. Неблагополучный психоэмоциональный фон осложняет течение основного заболевания, снижает эффективность проводимой терапии и требует психофармакологической и психотерапевтической коррекции.

Урогенитальные инфекции следует рассматривать как заболевание всего организма и соответствующим образом подходить к этиотропной и патогенетической терапии,

даже если клинические проявления ограничиваются локальными симптомами со стороны слизистых оболочек. Именно поэтому лечение хламидийной и трихомонадной инфекции в сочетании с условно-патогенными бактериями, в особенности хронической, осложненной, продолжает оставаться трудной задачей. Следует не просто элиминировать возбудители из организма, но и ликвидировать последствия инфекции, помочь конкретной больной в реабилитации на семейном и общественном уровнях. С этой целью нужно изучить различные аспекты этих инфекций, чтобы правильно назначить этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Выбор средств во многом зависит от патогенеза и развития осложнений заболевания, локализации воспалительного процесса, характера патологических изменений, возникших в течение болезни, общего состояния организма.

В процессе ведения пациенток с урогенитальными инфекциями необходимо уделять внимание состоянию их психологического и сексуального статуса, в комплексе терапевтических мероприятий использовать методы, которые влияют на психопатологические и сексуальные нарушения. Фармакотерапия данных нарушений включает применение медикаментозных препаратов седативной, антидепрессивной направленности с учетом особенностей личности больных, индивидуальной и семейной психотерапии. Для борьбы с урогенитальными инфекциями требуется четкая организация лечебных мероприятий и эффективная профилактическая система, охватывающая все профильные службы здравоохранения — венерологическую, акушерско-гинекологическую, психоневрологическую, терапевтическую.

Литература

- 1. Дюдюн А.Д. Значение инфекций, передающихся половым путем, в возникновении воспалительных заболеваний гениталий у женщин // Журнал дерматологии и венерологии. 2000. № 2. С. 92-94.
- 2. Кришталь В.В., Андрух Г.П. Сексуальная дисгармония супружеской пары. Харьков: НПС «Велес», 1996. 112 с.
- 3. Кунцевич Л.Д., Дубкова И.А., Борщевская Р.П. и др. Роль облигатной анаэробной флоры у женщин с инфекционными урогенитальными заболеваниями // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001. 1.
- 4. Лебедюк М.М., Коляденко В.Г., Степаненко В.І. Клініка, діагностика і лікування урогенітального хламідіозу у жінок на сучасному етапі // Журнал дерматології та венерології. 2003. № 1(19). С. 28-32.
- 5. Лібанова Е.М. Низька тривалість життя населення основний прояв демографічної кризи в Україні // Журнал АМН України. Т. 13. № 3. С. 411-447.
- 6. Мавров Г.И. Медицинские и социальные аспекты венерических болезней // Журнал дерматологии и венерологии. -2000. -№ 2 (10). C. 62-68.
- 7. Мавров Г.И. Нарушение половой функции женщин при хламидийной и уреаплазменной инфекции // Журнал дерматологии и венерологии. $2002. N \odot 3$ (17). С. 46-48.
- 8. Мавров Г.И. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика. Монография. К.: Геркон, 2005. 524 с.
- 9. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Психосоматические нарушения у больных смешанными венерическими инфекциями и их коррекция // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. 2005. № 3-4(8). С. 120-128.
- 10. Мавров И.И. Половые болезни. Харьков: Факт, 2002. 789 с.
- 11. Мосолов С.Н. Клиническая диагностика и фармакотерапия депрессий в соматической практике // Терапевтический архив. -1999. -№ 10. C. 70-76.
- 12. Напреенко А.К., Бойко Н.И. Психосоматические проявления при заболеваниях органов мочеполовой системы // Doctor. 2002. № 6. C. 22-24.

Современные фторхинолоны в клинической практике

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



нтибактериальные препараты занимают важное место среди лекарственных средств, применяемых в медицине. В настоящее время фторхинолоны (ФХ), благодаря существенной роли в терапии инфекционных процессов, по праву находятся в первых рядах «борцов с микробами».

Во многих публикациях представители данной фармакологической группы именуются антибиотиками, что неверно. «Антибактериальные средства и антибиотики не одно и то же, — по словам Е.О Комаровского (1999). — Антибиотики — это вещества, которые одни микроорганизмы вырабатывают для уничтожения других микроорганизмов».

В 60-е годы прошлого столетия с учетом не только высокой антибактериальной эффективности производных 8-оксихинолина, но также и присущего им побочного действия, был исследован ряд близких ему по составу химических соединений (М.Д. Машковский, 1997). Обнаружилось, что некоторые родственные оксихинолинам производные нафтиридина обладают химиотерапевтической активностью. Весьма перспективной оказалась налидиксовая кислота (препараты невиграмон, неграм). Затем было получено новое производное хинолина — оксолиновая кислота (грамурин, диоксацин), близкая по спектру действия к налидиксовой кислоте, но в 2-4 раза активнее *in vitro*.

В продолжение этих работ осуществлен синтез целого ряда производных 4-хинолона. Препараты данной группы оказались весьма активными антибактериальными средствами, особенно соединения, содержащие в положении 7-го хинолинового ядра незамещенный или замещенный пиперазиновый цикл, а в положении 6-го — атом фтора. Упомянутые хинолоны II поколения, не являющиеся антибиотиками, и были названы фторхинолонами.

Хинолоны, в частности Φ X, не имеют аналогов в природной среде, что обеспечивает им высокую активность в отношении к полирезистентным штаммам микроорганизмов. После длительного применения этих препаратов случаев формирования к ним резистентности микроорганизмов описано не было [5].

Механизм действия ФХ заключается в ингибировании ДНК-гиразы, приводящем к блокированию репликации ДНК и синтеза собственных белков микроорганизмами,

что обеспечивает быстрый бактерицидный эффект. Резистентность к ФХ возникает очень редко, только вследствие хромосомных мутаций бактерий. Также не наблюдается энзиматической инактивации этих препаратов бактериями и резистентности, обусловленной плазмидами. Для ФХ не характерны перекрестные реакции с другими классами антибактериальных средств. ФХ III и IV поколений, в отличие от ФХ II поколения, блокируют еще одну «мишень» в оболочке бактерий – топоизомеразу IV типа. Доказано, что этот фермент блокируется преимущественно у грамположительных бактерий, тогда как ДНК-гираза блокируется в основном у грамотрицательных микроорганизмов. ДНК-гираза и топоизомераза IV относятся ко II типу топоизомераз, причем ДНК-гираза состоит из двух субъединиц Gyr A и Gyr B, которые кодируются соответственно дуг А и дуг В генами. Субъединица Gyr A обусловливает соединение и разъединение цепей ДНК, а Gyr B поддерживает активность АТФ-азы бактериальной клетки.

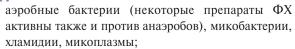
Основные стадии бактерицидного действия ΦX можно представить на примере офлоксацина в следующей последовательности [2]:

- проникновение в клетку через внешнюю мембрану;
- ингибирование фермента ДНК-гиразы (топоизомеразы II типа), формирование комплекса препарата с соединением ДНК+ДНК-гираза (субъединица А). Возможно ингибирование фермента топоизомеразы IV типа (фермент менее чувствителен к ФХ, чем ДНК-гираза);
- нарушение биосинтеза ДНК;
- индукция белка SOS-ответа, нарушение процесса деления клетки;
- глубокие структурные изменения в клеточной стенке, цитоплазме и нуклеоиде;
- гибель клетки (бактерицидный эффект).

Множество нижеследующих полезных свойств ФХ позволяет им занять ведущие позиции в арсенале современных антибактериальных средств [6]:

- уникальный для антимикробных средств механизм действия — ингибирование фермента бактериальной клетки ДНК-гиразы;
- высокая степень антибактериальной активности;
- широкий спектр антимикробного действия, включающий грамотрицательные и грамположительные

Практикум



- незначительная частота резистентности к ним микроорганизмов;
- высокая биодоступность при приеме внутрь;
- хорошее проникновение в ткани и клетки макроорганизма, где создаются концентрации, близкие к сывороточным или даже их превышающие;
- длительный период полувыведения (T_{1/2}) и наличие постантибиотического эффекта, что определяет удобное дозирование — 1-2 раза в сутки;
- возможность сочетанного применения с другими группами антибактериальных средств (β-лактамами, аминогликозидами, макролидами, гликопептидами, линкозамидами, нитроимидазолами);
- доказанная в контролируемых клинических исследованиях высокая эффективность при лечении внебольничных и госпитальных инфекций практически любой локализации (верхние и нижние дыхательные пути, мочевыделительная система, кожа и мягкие ткани, кости и суставы, печень и желчевыводящие пути, желудочно-кишечный тракт [ЖКТ], женские половые органы, зрительная система, центральная нервная систем [ЦНС] и интраабдоминальная локализация), а также инфекций, передаваемых половым путем (ИППП);
- возможность применения для эмпирической терапии, в т.ч. в стационаре, с целью монотерапии тяжелых инфекций;
- удовлетворительная переносимость препаратов, низкая частота побочных эффектов.

Классификация хинолонов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Основные группы и препараты хинолонов

Поколение хинолонов	Препараты
I поколение – нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота (неграм, невиграмон) Оксолиновая кислота (грамурин, диоксацин) Пипемидиновая кислота (палин, пимидель)
II поколение — монофторхинолоны	Норфлоксацин (нолицин, норбактин, норилет) Ципрофлоксацин (цифран, ципринол, ципро- бай, ципробид, ципронат, ифиципро, ципролет) Эноксацин Офлоксацин (таривид, заноцин, офлоксин, офлокс, джеофлокс, зофлокс) Пефлоксацин (абактал, пелокс 400) Флероксацин Ломефлоксацин (максавин, ломадей, окацин)
III поколение — дифторхинолоны	Левофлоксацин (локсоф, таваник) Спарфлоксацин Грепафлоксацин
IV поколение — трифторхинолоны	Моксифлоксацин (авелокс) Гатифлоксацин (тебрис, зиквин, гафлокс, озерлик) Гемифлоксацин Тровафлоксацин Клинафлоксацин Ситафлоксацин

Активные исследования в области фармакохимии позволили синтезировать молекулы IV поколения путем устранения фтора в положении 6. Их первый представитель — гареноксацин. Однако из-за того, что появились отдельные сообщения о довольно высокой частоте аллергических реакций (до 20%) на этот препарат, его применение в широкой терапевтической практике пока еще незначительно.

Спектр действия ΦX весьма широк. Наибольшую эффективность (сравнимую с эффективностью цефалоспоринов III-IV поколения) ΦX проявляют к грамотрицательным бактериям, прежде всего группы Enterobacteriaceae. Высокочувствительны к ΦX гоно-, менингококки и другие грамотрицательные возбудители (C. jejuni, M. catarrhalis, Legionella, H. influenzae), а также штаммы, продуцирующие β -лактамазы.

Наибольшую активность относительно грамотрицательных возбудителей проявляют ципрофлоксацин и офлоксацин. Синегнойная палочка умеренно чувствительна к группе ΦX , из них наиболее — к ципрофлоксацину. Активность препаратов II поколения сравнительно с III и IV по отношению к грамположительной флоре, прежде всего пневмококкам, проявляется в меньшей степени.

ФХ III и IV поколений имеют высокую антипневмококковую активность, в связи с чем иногда именуются «респираторными» ФХ. Некоторые препараты IV поколения (тровафлоксацин, моксифлоксацин, клинафлоксацин) активны относительно анаэробов, в частности Clostridium spp., Bacteroides spp. и метициллинрезистентных штаммов стафилококков. Это дает возможность применять их в качестве монотерапии при смешанных инфекциях.

Другие ФХ, не имеющие антианаэробной активности, при лечении больных со смешанной аэробно-анаэробной инфекцией необходимо сочетать с соответствующими препаратами — линкозаминами или нитроимидазолами. В последнее время появилось немало комбинированных антибактериальных препаратов, сочетающих в одной таблетке ФХ (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин) и представителей группы 5-нитроимидазолов (тинидазол, орнидазол). ФХ проявляют активность в отношении хламидий и микоплазм, а также при воспалительных процессах, вызванных *U. urealyticum*.

Немаловажен и тот факт, что некоторые ФХ (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, эноксацин, моксифлоксацин), наряду с приемом внутрь, могут применяться парентерально (внутривенно), что необходимо при лечении осложненных, в частности внутрибрюшных инфекций. Эффективной и удобной является так называемая «ступенчатая терапия» тяжелых инфекций: в начале лечения препараты назначают парентерально, а при улучшения состояния больного переходят на пероральный прием данного лекарственного средства или его аналога.

Исходя из вышеизложенного, клинические показания к применению ФХ (особенно последних поколений) в настоящее время значительно расширились, и эти препараты используются в терапии инфекционных заболеваний почти всех органов и систем (табл. 2) [6].

Широкое применение ФХ находят в гинекологии. Как известно, воспалительные заболевания органов таза вызывают различные микроорганизмы, попадающие восходящим путем из нижних половых путей в верхние. Основными инфекционными агентами в данном случае являются *C. trachomatis, Mycoplasma spp., U. urealyticum, N. gonorrhoeae, Streptococcus spp., E. coli, H. influenzae* и др., а также анаэробы *Prevotella spp.* и *Peptostreptococcus*.

Таблица 2. Клинические показания к применению ФХ

№ п/п	Показания
1	Инфекции дыхательных путей (обострение хронического бронхита, пневмония)
2	Инфекции кожи и мягких тканей
3	Остеомиелит
4	Абдоминальные инфекции
5	Кишечные инфекции
6	Инфекции мочевыводящих путей
7	иппп
8	Менингит
9	Инфекции в отделениях интенсивной терапии

Точная этиотропная диагностика достаточно сложна и занимает немало времени, поэтому во многих случаях терапия проводится эмпирически. В связи с этим назначенное лечение должно воздействовать на большинство вероятных патогенных микроорганизмов.

Истинное ars medica (искусство врачевания – лат.) заключается в индивидуальном для каждого пациента подборе лекарственного препарата. Следует учитывать целый комплекс этиопатогенетических, анамнестических факторов, чтобы назначенная медикаментозная терапия была действительно индивидуализированной и оказала максимально положительный эффект. Необходимо помнить о различной степени выведения ФХ из организма. Например, $T_{1/2}$ для ципрофлоксацина составляет 3-5 ч, офлоксацина и ломефлоксацина -5-7 ч, пефлоксацина - 6-10 ч, ΦX III-IV поколения -10-12 ч [7]. Длительный $T_{1/2}$ и наличие достаточно выраженного постантибиотического эффекта позволяют назначать ФХ один-два раза в сутки, что способствует положительному комплайенсу. Следует помнить, что путями экскреции офлоксацина, ломефлоксацина и левофлоксацина являются почки (последний препарат выводится почками более чем на 70%); пефлоксацина - печень; норфлоксацина, ципрофлоксацина, эноксацина, моксифлоксацина, флероксацина почки и печень (В. Буш и соавт., 1993). Степень выведения препаратов с мочой для ципрофлоксацина и моксифлоксацина составляет соответственно 40 и 20%. Именно поэтому при почечной недостаточности следует корригировать дозу офлоксацина, ломефлоксацина и левофлоксацина, при нарушении функции печени пефлоксацина [3].

Принимать ΦX рекомендуется натощак, запивая стаканом воды (ципрофлоксацин и ломефлоксацин можно запивать молоком). Вполне допустим прием препаратов и после еды.

ФХ хорошо переносятся больными, частота нежелательных эффектов во время их применения колеблется в пределах от 3 до 20%. По данным И.Г. Березнякова, выраженные побочные реакции, требовавшие отмены препарата, регистрируются лишь у 2,5% больных [1]. При применении ФХ у пациентов наблюдаются следующие побочные эффекты: жалобы со стороны ЖКТ (изжога, боль в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея); ЦНС (ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, расстройства сна, изменения настроения [возбуждение,

тревога, депрессия], нарушение зрения, парестезии, тремор, судороги); кожные проявления (сыпь, зуд, экзема, ангионевротический отек и другие аллергические реакции); фотосенсибилизация; артропатии; артралгии; миалгии; тендиниты; тендовагиниты; разрывы сухожилий; кристаллурия; транзиторный нефрит; холестатическая желтуха; гепатит.

Практически все руководства и инструкции по антибиотикотерапии не рекомендуют применять ФХ у детей, а также при беременности, во время родов и в период лактации из-за угрозы осложнений у плода/новорожденного. П.Т. Лещинский и соавт. (2001) вполне аргументированно утверждают, что ФХ с учетом их побочного действия на мать, плод и новорожденного относятся к I группе препаратов, противопоказанных во время беременности. В эту группу также входят тетрациклины и хлорамфеникол (левомицетин). Однако Т.В. Сандуляк и соавт. [4, 8], соглашаясь с мнением, что в случае применения ФХ существует такая опасность, все же полагают, что даже она несоизмерима с тяжестью возможных септических процессов,

Таблица 3. Взаимодействие ФХ с другими лекарственными препаратами

Фторхинолон (А)							
ци- про- фло кса- цин		ло- ме- фло кса- цин		оф- лок- са- цин	Другой препарат (В)	Эффект	Значимость
			+		Противо- аритмические средства (новокаин- амид, амио- дарон)	↑ Q-Т интервала, аритмогенной активности	++
+				+	Инсулин, оральные гипогликеми- ческие средства	↑ или ↓ сахара крови	+
+					Кофеин	↑ уровня В	+
+		+		+	Циметидин	↑ уровня А	+
+	+	+	+	+	Диданозин	↓ абсорбции А	++
+	+	+	+	+	Катионы: Al ³⁺ , Ca ²⁺ , Fe ²⁺ , Mg ²⁺ , Zn ²⁺	↓ абсорбции А	++
+					Фоскарнет	↑ риска судорог	++
+	+	+		+	Нестероид- ные противо- воспалитель- ные средства	↑ риска стимуляции ЦНС/судорог	++
+					Дифенин	↑ или ↓ уровня В	+
+		+		+	Пробеницид	↓ почечного клиренса А	+
+	+	+		+	Сукралфат	↓ абсорбции А	++
+					Теофиллин	↑ уровня В	++
+	+	+		+	Непрямые анти- коагулянты	↑ протромби- нового времени	+

^{*} Отсутствует взаимодействие с Ca²⁺.



Таблица 4. Взаимодействие ФХ с алкоголем, пищей, наркотическими веществами (Х.В. Гриффит, 1996)

Торговое название лекарственного препарата	Взаимодействующий агент	Последствия взаимодействия
Ципро Ципрофлоксацин Эноксацин Флоксин Ломефлоксацин Максавин Норфлоксацин	Пищевые продукты и напитки	Не отмечаются
Нороксин Офлоксацин Пенетрекс	Курение Алкоголь Кокаин Марихуана	Увеличивается возможность развития побочных явлений со стороны ЦНС

угрозой перитонита у матери и регулярным развитием тяжелых менингоэнцефалитов у детей с последующей инвалидностью. По их мнению, при наличии соответствующих показаний назначение беременной с 22-24 нед гестации короткого курса макролидов и ципрофлоксацина (офлоксацина — родильнице) способствует эффективной санации и предупреждению терминальных осложнений у плода (новорожденного) и матери, сокращению наполовину срока пребывания пациентов в стационаре.

Актуальными для практической врачебной деятельности являются данные о взаимодействии ΦX с другими лекарственными средствами (табл. 3), пищевыми продуктами, алкоголем, наркотическими веществами (табл. 4) [3].

Нижеприведенные сведения о некоторых ΦX позволяют выбрать оптимальный препарат и назначить адекватную схему лечения в каждом конкретном случае.

Ципрофлоксацин является стандартом среди ΦX . Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность — 70%. $T_{1/2}-4$ -6 ч.

Показания к применению. Инфекции ЛОР-органов, нижних дыхательных путей (НДП) (обострение хронического бронхита, нозокомиальная пневмония), инфекции мочевыводящих путей (МВП), простатит, интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами), кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез), тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов, сепсис, гонорея, туберкулез (препарат II ряда), сибирская язва (лечение и профилактика), постоперационные инфекции.

Способ применения и дозы. Взрослым: внутрь по 250-500 мг два раза в сутки с интервалом в 12 ч независимо от еды. При необходимости дозу можно повысить до 750 мг. При неосложненных инфекциях МВП — 250 мг каждые 12 ч; при осложненных — 250-500 мг; в более тяжелых случаях — до 750 мг каждые 12 ч. При инфекциях костей и суставов — 500-700 мг, гастроинтестинальных инфекциях — 250-500 мг, гинекологических — 500 мг каждые 12 ч. При острой неосложненной гонорее — 250 мг однократно. Внутривенно применяют путем капельного введения в зависимости от тяжести инфекции, разовая доза 100-400 мг

(нельзя вводить струйно!). Для лечения сибирской язвы -400 мг каждые 12 ч внутривенно; для профилактики -500 мг каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

Детям (по жизненным показаниям) внутрь 10–15 мг/кг/сут в два приема (не более 1500 мг/сут) независимо от еды; внутривенно капельно 7,5–10 мг/кг/сут в два введения (не более 800 мг/сут). Для профилактики сибирской язвы — 10–15 мг/кг/сут в два приема в течение 1-2 мес.

Форма выпуска: таблетки по 250, 500 и 750 мг; флаконы (ампулы) с раствором для инфузий по 200 мг и 400 мг; капли глазные/ушные 0.3%.

Норфлоксацин — в отличие от других ΦK создает высокие концентрации только в $\mathcal{K}KT$ и мочеполовых путях. Биодоступность — 70%. $T_{1/2}$ — 3-4 ч.

Показания к применению. Инфекции ЛОР-органов, дыхательных путей, органов брюшной полости, острые и хронические инфекции мочеполового тракта (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, цервицит, эндометрит), кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез, дизентерия, брюшной тиф, холера), неосложненная гонорея, инфекции кожи и мягких тканей, костей и соединительной ткани.

Способ применения и дозы. Взрослым при инфекции МВП внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после еды по 400 мг каждые 12 ч. Для профилактики рецидивов инфекций МВП — 200 мг/сут на протяжении 4-6 нед; при острой гонорее — 800 мг однократно.

Детям (по жизненным показаниям) внутрь 10 мг/кг/сут в два приема.

Форма выпуска: капсулы по 200 мг, таблетки по 400 мг и 800 мг; глазные капли 0.3%.

Офлоксацин — самый активный среди хинолонов II поколения, особенно в отношении пневмококков и хламидий. На *P. aeruginosa* воздействует хуже ципрофлоксацина. Практически полностью всасывается в ЖКТ, биодоступность — 96%. $T_{1/2} - 5-8$ ч.

Показания к применению. Инфекции уха, горла, НДП (обострение хронического бронхита, нозокомиальная пневмония), инфекции МВП, простатит, интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами), кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез), тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов, гонорея, остеомиелит, туберкулез (препарат ІІ ряда), послеоперационные инфекции.

Способ применения и дозы. Взрослым в зависимости от тяжести инфекции 200-400 мг каждые 12 ч внутрь независимо от еды или внутривенно капельно. При инфекциях МВП — 200 мг каждые 12 ч; при острой гонорее — 400 мг однократно; для лечения сибирской язвы — по 400 мг каждые 12 ч внутривенно; для профилактики — по 400 мг каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

Детям (по жизненным показаниям) внутрь 7,5 мг/кг/сут в 2 приема, независимо от еды, внутривенно капельно -5 мг/кг/сут в два введения.

Форма выпуска: таблетки по 200 мг; раствор для инфузий 0,2%.

Практикум

Пефлоксацин — по активности несколько уступает ципрофлоксацину и офлоксацину. Всасывается в ЖКТ почти на 100%. Лучше других ФХ проникает через гематоэнцефалический барьер. $T_{1/2} - 8$ -12 ч. Чаще остальных ФХ может вызывать тендиниты.

Показания к применению. Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, нозокомиальная пневмония), инфекции МВП (острый и хронический пиелонефрит, уретрит, цистит), простатит, интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами), инфекции желчевыводящих путей, кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез), тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов, вторичный бактериальный менингит в нейрохирургии, гонорея.

Способ применения и дозы. Взрослым и детям старше 15 лет 400 мг два раза в сутки с интервалом в 12 ч внутрь желательно во время еды.

При внутривенном введении 1 ампулу 8-процентного раствора (400 мг препарата) растворяют в 250 мл 5-процентного раствора глюкозы, вводят капельно в течение 1 ч. Первая доза -800 мг, затем 400 мг каждые 12 ч. При инфекциях МВП -400 мг каждые 24 ч; при острой гонорее -800 мг однократно.

Форма выпуска: таблетки по 400 мг; концентрат для инфузий 8%.

Ломефлоксацин обладает меньшей антимикробной активностью, чем другие ΦX , особенно в отношении пневмококков, не действует на *P. aeruginosa*. Имеет высокую биодоступность при приеме внутрь (около 100%). $T_{1/2}-7-8$ ч. Переносится немного хуже других ΦX (чаще вызывает фотосенсибилизацию).

Показания к применению. Инфекции НДП (обострение хронического бронхита непневмококковой этиологии), инфекции МВП.

Способ применения u дозы. Взрослым внутрь 400-800 мг/сут в один прием независимо от еды.

Форма выпуска: таблетки по 400 мг.

Левофлоксацин представляет собой левовращающий изомер офлоксацина, основной представитель хинолонов III поколения, «респираторных» хинолонов, отличительное свойство которых — более высокая, чем у хинолонов II поколения, активность против пневмококков (включая пенициллинорезистентные штаммы), микоплазм и хламидий. Имеет высокую биодоступность при приеме внутрь (около 100%). $T_{1/2} = 6-8$ ч.

Показания к применению. Инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) — острый синусит, инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония), инфекции МВП, кожи и мягких тканей, сибирская язва (лечение и профилактика).

Способ применения и дозы. Взрослым внутрь и внутривенно (медленно) 500 мг/сут независимо от еды. При остром цистите — 250 мг/сут в течение 3 сут; для лечения сибирской язвы — 500 мг каждые 12 ч внутривенно; для профилактики — 500 мг каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

Форма выпуска: таблетки по 250 и 500 мг; флаконы с раствором для инфузий по 500 мг.

Моксифлоксацин — превосходит хинолоны II поколения по антипневмококковой активности (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам) и в отношении атипичных патогенов (хламидий, микоплазм). В отличие от всех других ΦX хорошо действует на неспорообразующие анаэробы, в т.ч. на *B. fragilis*. Немного уступает ципрофлоксацину по активности в отношении грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и синегнойной палочки. Биодоступность при приеме внутрь — 90%. $T_{1/2} - 12$ -13 ч.

Показания к применению. Инфекции ВДП (острый синусит), инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония), инфекции кожи и мягких тканей.

Способ применения и дозы. Взрослым внутрь 400 мг/сут независимо от приема пищи.

Форма выпуска: таблетки по 400 мг.

Исходя из вышеизложенного, применение ФХ в практической гинекологии чрезвычайно актуально. При обязательном учете всех особенностей их химиотерапевтических эффектов и взаимодействия с другими препаратами, вероятности возможных побочных реакций, а также при внимательной оценке соотношения польза/риск лечение ФХ очень эффективно и достаточно безопасно.

Литература

- 1. Березняков И.Г. Фторхинолоны уникальный класс антибактериальных средств // Клиническая антибиотикотерапия. — 2001. — № 4 (12). — С. 14-17.
- 2. Падейская Е.Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов // Русский медицинский журнал. 1999. № 10 (92). С. 470-476.
- 3. Посохова К., Вікторов О., Мальцев В., Шараєва М. Фторхінолони: основи ефективного та безпечного застосування // Ліки України. 2004. № 1 (78). С. 14-23.
- 4. Сандуляк Т.В., Чирва М.Р., Литкевич А.А. Опыт целенаправленной антибиотикотерапии перинатальных инфекций // Клиническая антибиотикотерапия. 2003. № 4 (24). C. 13-18.
- 5. Чоп'як В.В., Федоров Ю.В. Особливості застосування фторхінолонів у клінічній практиці // Новости медицины и фармации. 2005. N 10. 16 c.
- Юрочко Ф. Современные аспекты применения моксифлоксацина. Обзор // Медицина світу. — 2005. — Т. 19. — № 1. — С. 53-66.
- 7. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. 1999. Т. 4. № 7. С. 38-44.
- 8. Berkovitch M., Postuszak A., Gazarian M., Lewis M., Koren G. Безопасность новых хинолонов при беременности // Obstet. Gynecol., 1994; 84 (4): 535-8.



Практическое применение консервативных методов прерывания беременности

А.Н. Семенюта, центральная районная больница, г. Мелитополь, Запорожская область

скусственное прерывание беременности всегда было одной из самых актуальных проблем охраны репродуктивного здоровья. В документах, принятых на международных форумах, отмечено, что аборт не следует пропагандировать в качестве метода контроля рождаемости. В тех случаях, когда аборты разрешены законом, должны быть созданы все условия для их безопасного проведения.

Следовательно, первоочередными задачами специалистов в этой сфере являются:

- санитарно-просветительская работа, профилактика аборта рациональной контрацепцией и регуляцией деторождения;
- поиск методов и организация процедуры безопасного прерывания беременности.

Существуют следующие виды искусственного аборта:

- медикаментозный;
- хирургический:
 - вакуум-аспирация или мини-аборт;
 - выскабливание стенок полости матки.

Процедура операционного аборта достаточно опасна для здоровья женщины, поскольку в результате могут возникнуть следующие осложнения:

- травма и разрывы шейки матки, со временем приводящие к истмико-цервикальной недостаточности и выкидышам;
- занесение инфекции из влагалища в полость матки с последующим развитием воспаления матки и придатков, спаек, бесплодия;
- травма слизистой полости матки, осложняющая процесс имплантации и развития плодного яйца (как следствие — угроза аборта, выкидышей);
- риск осложнений наркоза;
- резкие гормональные нарушения так называемый «постабортный гормональный криз», являющийся причиной нарушения менструального цикла, развития мастопатии и других женских заболеваний в дальнейшем.

Кроме того, женщины переносят сильный психологический стресс, связанный с необходимостью проведения процедуры аборта.

Консервативный метод прерывания беременности представляет собой медикаментозный аборт (фармакологический, или безоперационный), который выполняется при задержке менструации до 14 дней с помощью фармакологических препаратов (мифепристона, мизопростола). Методика проведения такого аборта заключается

в следующем. Под контролем лапароскопа или ультразвука в плодный мешок вводится один из этих препаратов, что приводит к остановке развития беременности и к последующему ее рассасыванию. В случае внематочной беременности (ВБ) применятся одно из таких средств, как метотрексат, простагландины, раствор глюкозы и хлорида калия.

В 70-е годы XX века исследовательским центром Романвилль (Франция) было начато изучение стероидов с антигормональной активностью. В 1980 г. в лаборатории фирмы Roussel Uclaf разработан и лицензирован первый антигестаген — мифепристон (Ru-486). В результате многолетних исследований в клиниках Франции, Великобритании, США, Швеции, Китая, Индии были разработаны оптимальные схемы приема препарата. В 1988 г. мифепристон впервые был применен во Франции в качестве средства для медикаментозного прерывания беременности в І триместре. С начала 90-х годов он используется в Швеции, Великобритании, с 1997 г. — в США.

Механизм действия мифепристона таков. Препарат связывается с рецептором прогестерона, что ведет к его конформационной перестройке, и дальнейшие транскрипционные эффекты становятся невозможными. Таким образом, мифепристон блокирует эффекты прогестерона за счет конкурентного ингибирования его рецептора. Препарат также восстанавливает чувствительность клеток миометрия к окситоцину, способствует релаксации шейки матки. Кроме того, мифепристон обладает антиандрогенным, антиглюкокортикоидным действиями и, предположительно, антиминералокортикоидной активностью. Мифепристон значительно увеличивает чувствительность миометрия к простагландинам, в связи с чем его применяют в комбинации с простагландинами. После назначения 600 мг препарата с последующим введением небольшой дозы простагландина (400 мкг) беременность прерывается в 95% случаев.

Исследования показали, что концентрация мифепристона в крови через 72 ч после приема различных доз препарата (100, 200, 400, 600, 800 мг) не отличается. Данные многоцентровых исследований, проведенных по протоколам ВОЗ, свидетельствуют, что эффективность мифепристона в дозе 125 мг, разделенной на пять приемов по 25 мг, не уступает однократной дозе в 600 мг. В настоящее время доказано, что применение препарата в дозе более 200 мг не обеспечивает дополнительных преимуществ при выполнении аборта. Ряд исследований,

посвященных разработке схем использования мифепристона в дозе меньшей, чем 600 мг, основаны на увеличении дозы используемого простагландина. Так, при приеме 200 мг мифепристона через два дня вводили мизопростол вагинально по 200 мкг 4 раза или однократно 800 мкг.

Мифепристон является действующим веществом препарата мифолиан.

Мифолиан – синтетическое стероидное антипрогестагенное средство, не обладающее гестагенной активностью, блокирующее действие прогестерона на уровне рецепторов. Отмечен антагонизм препарата с глюкокортикостероидами за счет конкуренции на уровне рецепторной связи. Мифолиан усиливает сократительную способность матки за счет стимуляции высвобождения интерлейкина-8 в хориодецидуальных клетках и повышения чувствительности миометрия к простагландину. Для усиления эффекта его применяют в сочетании с синтетическим аналогом простагландина. В результате действия препарата происходят десквамация децидуальной оболочки и выведение плодного яйца. Мифолиан выпускается в таблетированной форме-1 таблетка препарата содержит 200 мг мифепристона.

Проведение медикаментозных абортов регламентируется Приказом № 192 МЗ Украины от 05.05.2003 г. Согласно приказу, процедура искусственного прерывания беременности может проводиться акушером-гинекологом в любом аккредитованном лечебном учреждении, располагающем всеми условиями для оказания неотложной медицинской помощи, на сроке беременности до 49 дней с первого дня последней менструации. После предварительного обследования и при отсутствии противопоказаний беременная принимает 1 таблетку (200 мг) мифепристона, через 36-48 ч - 2 таблетки мизопростола внутрь (400 мкг) или 800 мкг вагинально и находится в стационаре до момента наступления прерывания беременности (3-6 ч); прием препаратов выполняется только в присутствии врача (с обязательным заполнением формы 003-1/о). На 7-10-й день акушергинеколог проводит контрольный осмотр пациентки с обязательным УЗИ. В случае неполного удаления плодного яйца, продолжительного кровомазания проводится диагностическое выскабливание полости матки с последующим гистологическим исследованием материала.

С декабря 2002 г. мы проводили исследования по проведению медикаментозных абортов с помощью сочетанного приема мифепристона в дозе 600 мг и мизопростола в дозе 400 мг. Аборты выполнены 220 беременным, из них в возрасте 18-40 лет -90%; 14-18 лет -4%; 40 лет и старше -6%. Репродуктивный анамнез беременных представлен в таблице.

Таблица. Количественный анализ пациенток с первой и повторной беременностью

Decrease son	Количество беременных, человек		
Возраст, лет	впервые	повторно	
14-18	6	2	
18-40	85	113	
Свыше 40	0	14	

У некоторых беременных имел место отягощенный акушерско-гинекологический анамнез:

- рубец на матке у 4 женщин;
- два рубца на матке у 1;
- неполное удвоение тела матки у 1;
- двурогая матка у 1;
- миома матки у 5;
- гиперретрофлексия матки у 3;
- родившие двойню y 1;
- перенесшие по 5-10 абортов y 5.

Временной промежуток от момента приема мизопростола до начала выкидыша составил: 8 ч - y 61% пациенток; 4 ч - y 31%; 24 ч - y 4%; более 24 ч - y 2%. Аборт не произошел у 4 (2%) женщин.

При проведении медикаментозных абортов случаев массивного кровотечения не наблюдалось. У двух женщин объем кровопотери не превысил 200 мл, и после введения окситоцина кровотечение прекратилось. По оценке самих пациенток, кровопотеря редко превышала менструальное кровотечение. Длительность кровянистых выделений у женщин после аборта представлена на схеме.



Ультразвуковая картина маточной беременности сроком 5 нед до и через 7 дней после медикаментозного аборта изображена на рисунках 1 и 2.

Исходы медикаментозного аборта при приеме мифепристона в дозе 600 мг (3 таблетки): успешное прерывание — у 216 женщин, неудачная попытка — у 4 пациенток. В одном из случаев неудачи имела место беременность двойней, после аборта один плод остался.

Через 3-24 мес после первого опыта 12 беременным по их собственному желанию были проведены повторные аборты мифепристоном. Эти женщины отметили, что больше никогда не будут прибегать к традиционному аборту.

В то же время выполнение медикаментозного аборта мифепристоном в дозе 200 мг по сравнению с дозой в 600 мг менее эффективно. Так, у 9 из 12 женщин прерывание беременности прошло успешно, а у трех — попытка оказалась неудачной.

Проведенные нами исследования свидетельствуют, что медикаметнозный метод прерывания беременности достаточно эффективен, поскольку обладает следующими





Рис. 1. Маточная беременность сроком 5 нед; до аборта

преимуществами: полностью исключается риск возникновения восходящей инфекции, хирургической травмы матки и осложнений анестезии; сводится к минимуму частота послеабортного бесплодия. Данный метод может применяться амбулаторно и предпочтительнее для молодых нерожавших женщин. Отсутствие психогенной травмы (постабортный стресс), сопровождающей традиционный аборт, позитивное влияние метода на состояние репродуктивного здоровья женщины являются дополнительными преимуществами медикаментозного аборта. Таким образом, прерывание беременности с использованием препаратов на основе мифепристона и мизопростола делают эту процедуру относительно безопасной, эффективной и безвредной.

Наряду с вышесказанным, сегодня существуют ряд других возможных аспектов применения мифепристона:

- подготовка шейки матки к хирургическому вмешательству;
- прерывание беременности на поздних сроках;
- снижение интенсивности тазовой боли и распространенности эндометриоза;
- использование в качестве посткоитальной контрацепции.

На стадии изучения находится применение мифепристона при раке молочной железы и при других злокачественных опухолях, содержащих стероидные рецепторы (глиомы, опухоли яичников, рак простаты и эндометрия).

К сожалению, все чаще диагностируется ВБ как следствие все большей распространенности заболеваний, передающихся половым путем, и связанных с этим инфекционных воспалительных заболеваний. Существуют данные о повышении риска ВБ при использовании внутриматочной спирали. Лечение бесплодия методами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ) также повышают риск развития ВБ.

Еще недавно основным методом лечения ВБ была обычная лапаротомическая операция. В настоящее время оптимальной считается хирургическая операция с помощью лапароскопии, во время которой удаляют маточную трубу или только эмбрион, или же в его полость вводят метотрексат, простагландины, растворы глюкозы и хлорида калия, приводящие к остановке развития и к последующему рассасыванию эмбриона.



Рис. 2. Матка спустя 7 дней после аборта

Все большей популярностью пользуются неоперативные методы лечения ВБ, когда под контролем влагалищного УЗИ в плодный мешок вводят одно из средств, приводящих к остановке развития беременности. Следует отметить, что наиболее важным условием успешного применения данного метода является раннее выявление ВБ. Обязательный контроль уровня хорионического гонадотропина в динамике позволяет определить допустимость и эффективность применения неоперативных методов лечения в каждом конкретном случае.

Диагностика ВБ включает проведение следующих исследований:

- трансвагинальное УЗИ с допплеровским сканированием в динамике;
- определение β-субъединицы хорионического гонадотропина методом иммуноферментного анализа в динамике;
- кульдоцентез (иногда выполняется перед УЗИ с целью исключения прервавшейся беременности).

Выполненное нами консервативное лечение 12 женщин с диагнозом ВБ включало назначение метотрексата однократно в дозе из расчета 50 мг на 1 м 2 поверхности тела, что в среднем составило 75-100 мг. Повторное введение препарата понадобилось трем пациенткам, при этом у одной из них лечебный эффект так и не был достигнут.

Репродуктивный анамнез у лиц с ВБ был различным. Две женщины не беременели ранее, у четырех — беременность протекала без осложнений, а у семи пациенток репродуктивный анамнез был осложненным:

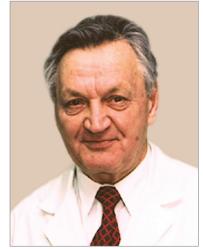
- 8 абортов в анамнезе имели 2 пациентки;
- 4 аборта 2;
- длительное бесплодие -1;
- BB − 1
- ВБ, ЭКО и ПЭ, кесарево сечение -1.

Медикаментозное прерывание беременности было эффективным у 11 из этих женщин, у одной из них метод потерпел неудачу.

Следует отметить, что медикаментозный аборт с применением мифепристона и мизопростола не влияет на фертильность — женщина может забеременеть в первом менструальном цикле после фармакологического аборта.

Подводя итог, можно констатировать, что консервативные методы прерывания беременности, несомненно, являются благом цивилизации в сохранении репродуктивного потенциала женщины.

Повреждения мочеточников в акушерско-гинекологической практике и их коррекция



А.С. Переверзев, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

овреждения мочеточников в акушерско-гинекологической практике - явление нередкое, и богатая урологическая практика пестрит яркими наблюдениями отнюдь не равнозначных ранений и перевязки этого функционально активного органа. Если клиническая практика изобилует многими примерами успешного восстановления целостности поврежденного мочевого пузыря в исполнении опытных гинекологов, то полноценная ликвидация мочеточнико-влагалищных свищей остается вне компетенции этих специалистов. Хирургия поврежденного мочеточника является настолько специфичной и деликатной проблемой, что не всякому опытному урологу удается успешно справиться с полноценным восстановлением проходимости. Эти аргументы дают еще раз повод высказаться в пользу того факта, что лечение мочеточниково-влагалищных свищей и вообще последствий урогинекологической травмы мочевых путей следует сосредоточить в приоритетных урологических клиниках, располагающих опытом и специфическими приемами лечения категории пациенток, у которых обнаруживается рассматриваемая патология.

Эмбриологическая общность закладки и последующего формирования нижних мочевых путей и внутренних половых органов у женщин обусловливают тесную анатомическую локализацию репродуктивных органов и мочеточников, риск повреждения которых в значительной мере возрастает в силу изменившейся анатомии или непосредственного их вовлечения в патологический конгломерат, будь то опухолевый либо воспалительный процесс.

В анатомическом плане мочеточник представляет функциональную структуру, в которой преобладают мышечные элементы, и осуществляет сугубо транспортную функцию по выведению мочи из почечной лоханки в мочевой пузырь. Длина этого органа составляет у взрослых в среднем около 30 см с локализацией в забрюшинном пространстве.

Уникальной анатомической особенностью мочеточника является его обильное кровоснабжение, источники которого исходят из разных сосудистых систем. Это ветви аорты, почечной артерии, семенной, общей подвздошной, внутренней подвздошной, верхней и нижней мочелузырных, маточной и средней прямокишечной. Характерно, что к верхней половине мочеточника артерии подходят медиально, а к тазовой — латерально (рис. 1). До уровня перекреста с тазовым кольцом сосуды близко

предлежат к брюшине, и нередко их разделение сопровождается обрывом отдельных ветвей и, соответственно, нарушением кровоснабжения. Следовательно, необходимо избегать тотального выделения мочеточника при различных оперативных вмешательствах.

Обилие источников кровоснабжения тазовых отделов мочеточников, разветвленность артериальной сети усугубляют опасность их ранений. Интимная связь мочеточника в женском тазу с генитальным трактом подтверждается тем, что краниально он находится в заднем перитонеальном слое широкой связки, параллельно и медиальнее воронко-тазовой связки и яичниковых сосудов. В каудальном направлении располагается по латеральному краю маточно-сакральной связки и перекрещивает маточную артерию вентрально. В направлении к мочевому пузырю мочеточник проходит латеральнее шейки матки (ШМ) и свода влагалища, их близость подтверждается доступностью отчетливой пальпации камней нижней трети мочеточника. Околопузырную часть мочеточника маточная артерия перекрещивает вентральнее и здесь же окутывается пузырным и влагалищным венозными сплетениями (рис. 2). Именно в этом участке мочеточник и маточная артерия на расстоянии около 2 см предлежат весьма близко. Далее мочеточник проходит вентрально, медиальнее до впадения в мочепузырный треугольник, локализуясь между стенкой влагалища

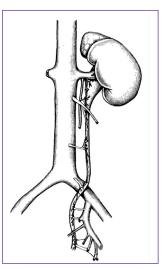


Рис. 1. Источники кровоснабжения мочеточника и направления хода артерий

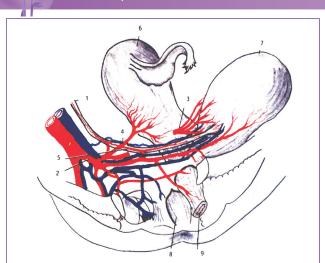


Рис. 2. Схема взаимоотношения сосудов и органов женского малого таза:

1 – мочеточник, 2 – внутренняя подвздошная артерия, 3 – артерия мочевого пузыря, 4 – маточная артерия, 5 – продольная артерия мочеточника, 6 – матка, 7 – мочевой пузырь, 8 – прямая кишка, 9 – влагалище

и мочевым пузырем. Преимущественная травматизация тазового отдела мочеточника во многом объясняет генез подобных осложнений гинекологических операций.

Основными видами тазовых повреждений мочеточника являются:

- перевязка;
- прошивание;
- рассечение;
- пересечение;
- раздавливание;
- деваскуляризация.

Мочеточник — это не прощающий грубого обращения, деликатный, хрупкий орган, который потенциально реагирует на любую травму различной степенью последующих фиброзных сужений, стриктур и выраженных нарушений функции почки.

Уязвимыми анатомическими зонами для ятрогенных повреждений мочеточника являются (рис. 3):

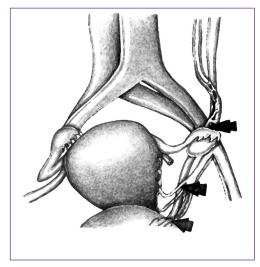


Рис. 3. Анатомические зоны, уязвимые для повреждений мочеточника при абдоминальной гистерэктомии

• овариальная ямка (fossa ovarica), где мочеточник перекрещивается овариальными сосудами из lig. infundibulo-pelvicum;

- на перекрещивании мочеточника с маточной артерией;
- пузырно-влагалищное пространство, где дистальная треть мочеточника прилегает к ШМ и стенке влагалища.

Рубцовые изменения вследствие перенесенного аднексита либо интралигаментарно развивающиеся опухолевые процессы могут значительно изменить нормальные анатомические взаимоотношения. Локализация мочеточниковых свищей изображена на рис. 4.

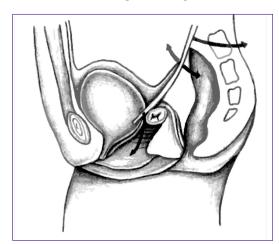


Рис. 4. Локализация мочеточниковых свищей

Различия вида и протяженности травмы неоднозначны для возможностей последующей адекватной терапии. Изначальным проявлением возникшего конфликта с мочеточником после гинекологической операции является боль, возникающая в ответ на нарушение уродинамики и проявляющаяся преимущественно синдромом почечной колики. Возможно обратное развитие возникшей обструкции: при поверхностном повреждении мочеточника она может разрешиться самостоятельно изза исчезновения отека либо прогрессирует до образования некроза и формирования свища, если травмированы мышечные волокна.

Пересечение или рассечение мочеточника сопровождается немедленной экстравазацией мочи с образованием уриномы, расслоением тканей и образованием мочевого затека.

Мочеточниковые свищи могут дренироваться на кожу через абдоминальный разрез, боковой, промежностный или чаще влагалищный. Редко моча попадает в брюшную полость, поскольку оперирующие гинекологи стараются закрыть брюшную полость, изолируя ее от забрюшинного пространства.

Мочевой затек может возникнуть спустя несколько дней после операции, по мере прогрессирования ишемического некроза и формирования фистулы. К счастью, мочевые перитониты после гинекологических вмешательств — осложнение редкое, поскольку скопление мочи в забрюшинной полости или забрюшинном пространстве рано распознается и немедленно дренируется.

До 80% мочеточниковых свищей являются результатом акушерских и преимущественно гинекологических вмешательств, и, что весьма примечательно, они случаются во время операций по поводу удаления доброкачественных опухолей. Так, абдоминальная гистерэктомия является наиболее частой причиной хирургической травмы мочеточника, составляя примерно 50% всех констатируемых наблюдений. На наш взгляд, вероятность

ятрогенной травмы мочеточника повышается по мере увеличения объема радикально удаляемого образования матки, а также сугубо внутритазового роста и множественности узлов. В случаях радикальной гистерэктомии из-за злокачественных новообразований возможно «десерозирование» дистального отдела мочеточника, что в дальнейшем заканчивается образованием свища.

Иногда нельзя избежать и сознательного удаления части мочевого пузыря или тазового отдела мочеточника как своего рода компенсационного феномена для оправдания радикальности вмешательства (рис. 5). В этих случаях травма в действительности является продолжением расширенной резекции, осуществляемой для курабельного эффекта по поводу рака. Повреждаются мочеточники и при удалении опухолей яичников и кист, которые смещают мочеточник кпереди, вследствие чего он может остаться незамеченным при удалении таких образований.

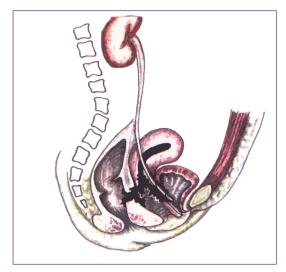


Рис. 5. Вовлечение мочеточника в опухолевый конгломерат, исходящий из ШМ

К числу редких, но не исключаемых повреждений мочеточника относятся и вмешательства, рекомендуемые в последние годы по поводу стрессового недержания мочи. Касается это прежде всего тех видов операций, которые предусматривают проведение нитей или трубчатых лоскутов паравагинально с фиксацией в надлобковой области. Игольчатая фиксация шейки мочевого пузыря, передняя кольпорафия, коррекция цистоцеле или энтероцеле, а также любые виды влагалищных операций могут осложняться повреждением тазовых отделов мочеточников.

В этой связи следует рассмотреть множество факторов, повышающих риск травмы мочеточника во время акушерско-гинекологических пособий. Их можно разделить на пять категорий.

- 1. Особенности заболевания.
- 2. Тип операции.
- 3. Отягчающие факторы.
- 4. Хирургическая техника.
- 5. Факторы пациента.

Несмотря на то что эти факторы риска нужно обязательно учитывать при планировании акушерско-гинекологических операций, особенно ожирение, возраст и предшествующую лучевую терапию, в клинической практике их частота и вероятность не соотносятся с особенностями клинических наблюдений. Так, характерно преобладание числа мочевых свищей при гинекологической

патологии у женщин тучных, низкого роста. В то же время нередко рассматриваемая патология встречается у лиц противоположной конституции. Собственный клинический опыт свидетельствует, что большинство пациенток в прошлом перенесли технически легкую гистерэктомию по поводу минимальной патологии. И в этом плане приходится еще раз констатировать, что большинство травм мочеточника возникает вследствие недоучета анатомических особенностей и технических ошибок. Можно ли их избежать, проведя предварительно тщательное урологическое обследование у пациентки, которой планируется выполнение тазовой операции?

Многолетний опыт совместных операций с гинекологами высокой квалификации доказывает очевидное исключение травм мочевых путей. Попытки самих гинекологов проводить цистоскопию накануне хирургического вмешательства или катетеризировать мочеточники имеют определенный профилактический успех. Конечно, мы далеки от мысли выполнять все тазовые операции у женщин с участием уролога, но у некоторых из них такой союз помогает избежать серьезных, а нередко и смертельно опасных осложнений.

Только стремлением улучшить оказание помощи пациенткам с заболеваниями тазовых органов оправдано создание высококвалифицированных урогинекологических отделений.

Как уже отмечалось, основным фактором риска повреждения мочеточников при гинекологических операциях являются изъяны хирургической техники. Они весьма многообразны и изначально касаются хирургических доступов, которые должны быть таковыми, чтобы обеспечивать свободу манипуляций в тазу и отчетливую видимость. При расширенных операциях речь идет о радикальности лечения, а не о решении проблемы косметического шва.

Обнажение тазовых органов должно сопровождаться отчетливой идентификацией мочеточников, что, по нашему мнению, является наиболее оптимальной тактикой ведения гинекологических операций. Так, у худых пациенток с малым количеством забрюшинного жира мочеточник хорошо виден через брюшину, активно перестальтирует. При выраженном развитии жировой клетчатки и обширных фибромиомах мочеточник можно идентифицировать у тазового кольца, в связи с чем его поиски следует начинать выше, в абдоминальной области. Его ход прослеживается книзу, где он может вовлекаться в патологический процесс. Поскольку кровоснабжение мочеточника обильное, при вскрытии забрюшинного пространства необходимо попытаться избежать вскрытия брюшины, непосредственно покрывающей его медиальную поверхность. Ниже бифуркации общей подвздошной артерии кровоснабжение осуществляется с латеральной стороны, в связи с чем брюшина рассекается медиально.

Мобилизуя мочеточник, его следует подтягивать заведенной вокруг держалкой, избегая рвущих повреждений при пользовании зажимами. Последние нежелательно накладывать и при остановке кровотечения, используя с успехом прием пальцевого прижатия.

Неторопливость и тщательная остановка кровотечения, постоянный визуальный контроль и атравматические манипуляции являются идеальными методами профилактики интраоперационных повреждений мочеточников.



В клиническом аспекте повреждение мочеточника характеризуется определенной стадийностью, которая означает:

- стадию обструкции;
- локальную экстравазацию;
- формирование уриномы;
- расслоение тканей;
- дренаж мочи в рану.

Однако при билатеральной перевязке мочеточников ранним, ведущим и убедительным симптомом является анурия. Обнаружив отсутствие мочи, экстренно вызванный на консультацию и помощь уролог должен оказать незамедлительное вмешательство — ревизию раны, а при перевязанном мочеточнике — делигатуризацию; в случаях рассечения — ушивание раны мочеточника с таким расчетом, чтобы избежать сужения его просвета.

К сожалению, большинство ятрогенных повреждений мочеточника обнаруживается не на операционном столе, а в ближайшем послеоперационном периоде. С.С. Higgins (1962) изрек крылатую фразу: «Травма мочеточника является простительным грехом, но смертельным грехом является его недостаточная реконструкция».

Большинство пластических операций по устранению последствий гинекологической травмы мочеточника осуществляется в урологической клинике, где проводится детальное обследование, направленное на распознавание протяженности и уровня повреждения по отношению к мочевому пузырю и окружающим органам и системам. Время, прошедшее с момента проведенного гинекологического пособия до поступления пациентки в урологический стационар, играет огромную роль в восстановлении функции мочеточника. Пока нет инфекции и воспаления, процессы рубцевания минимальны и ограничены, условия для заживления являются оптимальными.

У пациенток с явным отсутствием осложнений показана срочная операция и такое простое пособие, как снятие лигатуры (делигатуризация), нередко обеспечивающее полное восстановление проходимости травмированного мочеточника. Дать конкретные рекомендации о предельных сроках возможной делигатуризации сложно — в наших наблюдениях они иногда исчислялись 10-12 днями.

Вместе с тем позднее выявление сформированной фистулы, тотальная обструкция и «цветущий» пиелонефрит грозят непредсказуемыми последствиями.

Там, где имеется сформировавшийся свищ мочеточника с оттоком во влагалище и функция почки мало нарушается, проблема вырисовывается в другом аспекте - выборе оптимального метода реконструкции. Объем и вид пособия зависят от уровня повреждения, тяжести травмы и наличия инфекции. Инфильтрат в зоне повреждения исключает любые попытки создания мочеточниково-пузырного анастомоза. Хирургическое вмешательство следует отсрочить до полной ликвидации локальной инфекции. Если функция почки не снижается, восстановительную операцию можно отложить на 3-месячный срок. Последующая пластика мочеточника возможна путем использования в основном двух стандартов - непосредственной реимплантации и vesicopsoas hitch. Когда мочеточник легко реимплантируется в пузырь без натяжения, предпочтительной процедурой является уретероцистоанастомоз. Травмы в области маточной артерии, свода влагалища, а также интрамурального отдела на расстоянии около 6 см до уретеровезикального соустья доступны для устранения с помощью этой техники. Все виды таких операций предусматривают создание антирефлюксной защиты.

Одной из наиболее простых модификаций уретероцистоанастомоза является способ Le Duc, при котором минимально мобилизуемая неизмененная часть мочеточника, передняя стенка которого рассечена на 0,5 см, помещается в желобоватый тоннель мочевого пузыря с предварительно удаленной слизистой в пределах 3 см. При более длинных стриктурах и облитерациях тазового отдела мочеточника выполняется пластика Psoas Hitch, при которой в лоскут мочевого пузыря, фиксированного к сухожилию m. psoas minor, имплантируется неизмененный мочеточник (рис. 6). Если возникает проблема замещения большей части поврежденного мочеточника, из фиксированной верхнебоковой стенки мочевого пузыря выкраивается лоскут в соответствии с классической методикой Boari. Безопаснее, на наш взгляд, смещать мочевой пузырь к мочеточнику, нежели наоборот.

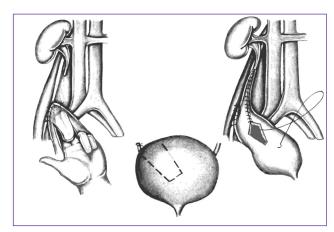


Рис. 6. Операция Боари в сочетании с Psoas hitch для замещения протяженных дефектов нижней трети мочеточника

Одним из наиболее угрожающих осложнений уретероцистоанастомоза по методу Воагі являются рефлюксы — пузырно-мочеточниковый или пузырно-почечный. Избежать их можно простой технической модификацией этого способа, а именно: при формировании трубчатого лоскута гофрирующие швы нужно начинать накладывать не на уровне основания лоскута, а ниже, фактически у крайней границы мочепузырного треугольника. Обязательным условием является сшивание краев слизистой мочевого пузыря над стентом или обычной хлорвиниловой трубкой, помещенными строго посередине лоскута. Тоннель, удлиняющий внутрипузырную часть создаваемого мочеточника, несет замыкательную, антирефлюксную функцию.

Выполнение подобных операций позволило добиться первичной ликвидации мочеточниковых свищей и восстановить функцию соответствующей почки у 90% оперированных.

В заключение необходимо отметить, что четкие познания анатомических взаимоотношений мочеточников и тазовых органов женщины, аккуратность хирургической техники и бережное отношение позволяют избежать ятрогенных травм мочевых путей.

Выбор фармакотерапии при хронической болезни почек у женщин

Д.Д. Иванов, д.м.н., профессор кафедры нефрологии Национальной медицинской академии последипломного образования, вице-президент Украинской ассоциации нефрологов



ендерный подход, т.е. назначение терапии в зависимости от пола пациента, в последние годы получил широкое развитие. До настоящего времени имеются лишь немногочисленные обзоры и отдельные рекомендации, определяющие целесообразность тех или иных терапевтических подходов при разного рода патологии у лиц женского пола. С учетом тематической направленности журнала и актуальности лечения различных заболеваний почек у женщин нами предпринята попытка оценки выбора фармакотерапии при хронической болезни почек (ХБП).

Диагностические признаки ХБП, принятые сегодня в большинстве стран мира, представлены в табл. 1 [4].

Таблица 1. Критерии диагностики XБП (2-й съезд нефрологов Украины, 2005)

- 1. Длительность заболевания почек ≥ 3 мес с или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при наличии
 - изменений в анализах крови и мочи
- изменений по данным тестов визуализации
- 2. СКФ <60 мл/мин/1,73 м² \ge 3 мес без других признаков поражения почек, приведенных выше

Термин ХБП нередко звучит как «хроническое заболевание почек» [2]. При этом в него вкладывается следующий смысл: хронический процесс может стойко компенсироваться, нарушение функции почек может приостанавливаться в своем прогрессирующем темпе или даже иметь обратное развитие.

ХБП включает целую группу известных нозологий: первичный гломерулонефрит и гломерулонефрит как почечное проявление системных заболеваний, врожденные нефропатии, хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит, а также бессимптомные и малосимптомные поражения почек [3].

Целесообразность объединения многих нозологических форм в группу ХБП обусловлена высокой вероятностью прогрессирования почечного процесса с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН). Среди причин ХПН ведущее место принадлежит диабетической (30-40%) и гипертензивной (10-15%) нефропатиям, которые могут протекать бессимптомно с постепенной угратой функции почек или сопровождаться появлением микроальбуминурии (рис. 1). При этом риск развития нефропатии при сахарном диабете (СД) более значимый у женщин, чем у мужчин. В США среди 16 млн больных СД более половины составляют лица женского пола. Наличие СД повышает риск возникновения коронарных болезней у женщин в 3-7 раз, у мужчин — в 2-3 раза, а при метаболическом синдроме риск смерти у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин [5].



Рис. 1. Причины развития ХПН

Для характеристики стадий ХБП, которых на одну больше, чем стадий ХПН, используется показатель СК Φ , а не уровень креатинина крови. Это связано с тем, что практически нормальный уровень креатинина (до 100 мкмоль/л) может наблюдаться при СК Φ от 60 до 140 мл/мин (рис. 2).

В этой связи для корректной оценки функции почек используют расчетную СКФ (рСКФ), зависящую от возраста, пола, массы тела и мышечной массы, а также расы. Как правило, для расчета ожидаемой СКФ менее 50 мл/мин применяется формула MDRD (Modification of Diet in Renal Desease Study Group), а формула Cockroft-Gault — для более высоких ожидаемых значений. Обе формулы доступны в режиме онлайн в виде электронного калькулятора на первом

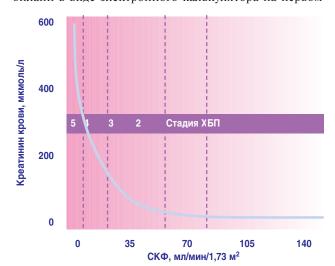


Рис. 2. Креатинин крови маскирует стадию повреждения почек



украинском нефрологическом сайте www.nephrology.kiev.ua. При этом гиперфильтрацию, наблюдаемую при первой стадии диабетической нефропатии или начальной гипертензии, можно выявить лишь в пробе Реберга-Тареева или при проведении реносцинтиграфии.

Обе формулы учитывают пол пациента. Например, формула Cockroft-Gault выглядит следующим образом:

рСКФ, мл/мин/1,73 м² = (**140** — **возраст** в годах) х **масса тела** (кг) х (**1,23** для мужчин или **1,05** для женщин) / **креатинин крови**, мкмоль/л

Исходя из этой формулы, у мужчины в возрасте 40 лет с массой тела 75 кг и уровнем креатинина 100,4 мкмоль/л рСКФ будет составлять 92 мл/мин, у женщины при тех же показателях — 78 мл/мин. Согласно приказу МЗ Украины № 65/462 от 30.09.03 г., наличие таких показателей более 3 мес является нормальным для лиц мужского пола и соответствует первой стадии ХПН и второй стадии ХБП у женщин (табл. 2).

Таблица 2. Стадии ХПН у взрослых (Приказ МЗ Украины № 65/462 от 30.09.03 г.)

Степень ХПН	Уровень клубочковой фильтрации, мл/мин	Уровень креатинина крови, ммоль/л
1	90- 60	0,123-0,176
2	60-30	0,177-0,352
3	30-15	0,353-0,528
4	< 15	> 0,528

Американской национальной нефрологической ассоциацией (май, 2004) определены основные положения по лечению пациентов с ХБП [6]. Эти рекомендации разработаны для лиц с 1-4-й стадией ХБП, то есть для СКФ более 15 мл/мин (креатинин крови — менее 0,528 ммоль/л, согласно вышеупомянутому приказу) [1], и не имеют отличий в зависимости от пола пациента.

- Для всех стадий ХБП целевое артериальное давление (АД) — 130/80 мм рт. ст.
- Всех лиц с ХБП следует рассматривать как претендентов на проведение фармакологической терапии с целью замедления прогрессирования почечного заболевания.
- Для оценки эффективности антигипертензивной терапии в дополнение к мониторингу АД необходимо контролировать содержание белка в моче.
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) являются препаратами, которым отдается предпочтение в лечении диабетической нефропатии и недиабетических поражений почек с сочетанной протеинурией.
- Большинству пациентов следует назначать диуретики.
- Лица с ХБП имеют более высокий риск развития осложнений при проведении фармакотерапии в сравнении с общей популяцией и поэтому должны чаще наблюдаться у врача.
- Всем больным ХБП следует рекомендовать модификацию стиля жизни для снижения АД и риска кардиоваскулярной патологии.

Таким образом, определены, по крайней мере, две группы препаратов (ИАПФ и БРА), которые применяются при ХБП с целью замедления прогрессирования

почечного процесса, снижения/ликвидации протеинурии и коррекции гипертензии. Кроме того, имеется убедительная доказательная база, что ИАПФ являются единственными антигипертензивными препаратами, способными предотвращать диабетическую нефропатию [7]. К сожалению, ИАПФ не демонстрируют способности в отношении снижения уровня смертности от всех причин у пациентов с СД.

ИАПФ – препараты выбора у женщин с коронарными заболеваниями, что представлено в соответствующем руководстве [8]. Почему это руководство следует использовать как основное не только в лечении сердечно-сосудистой патологии, но и при заболеваниях почек? Главным аргументом является то, что сердечно-сосудистые заболевания и сердечная недостаточность являются основной причиной смерти лиц с ХБП. Рекомендации даны для женщин в возрасте 20 лет и старше, с указанием, что в зависимости от культурных, экономических и медицинских особенностей они могут иметь различную практическую значимость. Исходя из возможного 10-летнего развития коронарной болезни, выделены группы пациентов высокого, умеренного и низкого риска. Клинические рекомендации представлены в зависимости от уровня и класса доказательности (класс I> класс IIa> класс IIb, A>B>C).

Рекомендации I класса уровня В предполагают контроль гликемии, холестерина, отказ от курения, нормализацию массы тела, ограничение потребления соли и алкоголя, регулярную физическую активность для всех групп риска. Целесообразно употребление морепродуктов, богатых ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), среди которых следует отдать предпочтение камбале и лососю.

В группе низкого риска фармакологическая коррекция факторов риска показана при их наличии. У женщин группы среднего риска (10-20%) рекомендуются терапия ацетилсалициловой кислотой (класс ІІа), контроль уровня АД и содержания липидов в крови (класс I). У пациенток группы высокого риска (>20%) рекомендации I класса предполагают в дополнение к ацетилсалициловой кислоте (75-162 мг/сут) назначение β-адреноблокатора, ИАПФ (БРА), проведение гликемического контроля при СД. Рекомендации класса Па направлены на выявление и лечение депрессии при ее наличии, класса IIb — назначение ω-3 ПНЖК и фолиевой кислоты. Нестероидные противовоспалительные средства не следует использовать вместо ацетилсалициловой кислоты. При этом 325 мг последней могут быть рекомендованы вместо варфарина (группа среднего или низкого риска) для предотвращения инсульта у женщин с фибрилляцией предсердий. Заместительная гормональная терапия отнесена к рекомендациям III класса и нецелесообразна для профилактики коронарных болезней.

Применяя данные рекомендации в лечении ХБП, следует с осторожностью относиться лишь к необходимости назначения ацетилсалициловой кислоты, все остальные положения не противоречат известной лечебной тактике. На X конгрессе EFNS (European Federation of Neurological Societies, 2006) было отмечено, что у женщин более высокая по сравнению с мужчинами эффективность ацетилсалициловой кислоты в предупреждении инсультов.

Целевой уровень АД, согласно рекомендациям ADA (American Diabets Association) и NKF (National Kidney Foundation), не должен превышать 130/80 мм рт. ст.

Однако в большинстве случаев при прогрессировании ХБП достичь целевого уровня АД менее 130/80 мм рт. ст. (а при протеинурии свыше 1 г/сут — менее 125/75 мм рт. ст.) с помощью двух препаратов не удается. Именно поэтому, помимо ИАПФ и БРА, при наличии пастозности/отеков обязательно применение петлевого диуретика (торасемида, фуросемида). Назначение тиазидных диуретиков у женщин не имеет особых указаний. Следующей группой препаратов являются блокаторы кальциевых каналов (БКК). Необходимо подчеркнуть, что лишь три представителя из группы антагонистов кальция (лерканидипин, фелодипин и реже – дилтиазем) чаще всего назначаются при ХБП ввиду их высокой вазоселективности. При этом лерканидипин имеет хорошую доказательную базу при ХПН без отличий между пациентами разного пола. Следует также отметить, что в Британских рекомендациях по лечению гипертензии (2006) БКК предложены как препараты первой линии для лиц старше 55 лет.

О негативном воздействии других представителей класса БКК на функцию почек свидетельствуют результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) VALUE (валсартан против амлодипина). Исследование включало 15 314 пациентов с оценкой конечных исходов по смертности и заболеваемости. Показано, что при одинаковой степени снижения АД валсартан достоверно снижал вероятность фатальных исходов. Данные других РКИ представлены в табл. 3.

Таблица 3. РКИ: преимущества БРА II перед БКК при диабетической нефропатии

РКИ	Результат	
Валсартан 80 мг (n=161) против амлодипина 5 мг (n=161) – 24 нед	Снижение микроальбуминурии на 44% против 8	
Ирбесартан 300 мг (n=579) против амлодипина 10 мг (n=579)	Снижение двойного уровня креатинина ХПН или смертности на 23%	
Лазартан 50-100 мг (n=751) против плацебо – 3,4 года	Снижение двойного уровня креатинина на 25%	

В лечении ХБП β-адреноблокаторами предпочтение также отдают препаратам с высокой селективностью. Доказательная база для ХБП, в т.ч. гендерные рекомендации, отсутствует. Вероятно, можно обратиться к рекомендациям для кардиологической практики, в которых выделены четыре препарата: бисопролол, карведилол, невиболол и метопролола ацетат [9]. Достаточным основанием для возможного использования этих рекомендаций является высокая частота встречаемости ХБП при хронической сердечной недостаточности (ХСН). По данным метаанализа исследований, включающих 80 098 пациентов с ХСН, хронические заболевания почек были выявлены у 63% из них [10]. В то же время ХБП является одной из наиболее значимых причин смертности среди таких больных. Риск смертности возрастает на 7 % при снижении СКФ на каждые 10 мл/мин [10].

Доказательная база по целевым уровням параметров гликемии и препаратам выбора для женщин не представлена. В нефрологической практике используют данные European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (2003) и ADA (2004), определяющие рекомендованный уровень гликозилированного гемоглобина $\leq 6,1$, глюкозы венозной крови натощак $\leq 6,0$ ммоль/л и глюкозы при самоконтроле пациентом натощак в пределах 4,0-5,0 ммоль/л.

Большое значение при ХБП имеют показатели липидограммы. Из-за отсутствия нефрологических рекомендаций для практического использования принимаются целевые уровни, предложенные ADA и AHA (American Heart Association) для женщин: триглицериды <1,69 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности >1,29 ммоль/л. Доказательной базы гендерной фармакотерапии для коррекции липидограммы в настоящее время не существует. При этом следует помнить, что назначение статинов замедляет снижение СКФ примерно на 1 мл/мин в год.

Критерии анемии (характерного признака ХБП) для лиц женского пола имеют следующие значения. Уровень гемоглобина менее 120 г/л (согласно KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Intitiative, 2006) и менее 110 г/л (согласно EBPG, European Best Practice Guidelines, 2004) определяет анемию у женщин. Вместе с тем целевые значения при проведении терапии (более 110 г/л) и средства достижения этих значений гендерных отличий не имеют.

Подводя итог, можно определить следующие группы препаратов для лечения ХБП: ИАПФ, БРА, четыре представителя β-адреноблокаторов, три представителя БКК и диуретики. За исключением последней группы, для всех групп в той или иной мере свойствен эффект торможения прогрессирования ХБП в диализную ХПН, антипротеинурический и, безусловно, антигипертензивный эффекты. При этом сочетанное применение препаратов нередко проявляет синергический позитивный эффект. Коррекция липидограммы, гликемии и анемии практически не имеет гендерных предпочтений по препаратам, но несколько отличается по целевым значениям.

Какому конкретно препарату среди ИАПФ и БРА следует отдавать предпочтение при назначении лечения? Основные различия в их свойствах определяются липофильностью (т.е. способностью оказывать свое действие непосредственно в тканях) и способом выведения из организма. Очевидно, что пациенткам с метаболическим синдромом, СД 2-го типа и избыточной массой тела предпочтительнее назначить липофильные средства, поскольку они дополнительно воздействуют на адипозоциты - гормонально-активные клетки, участвующие в формировании патологических изменений сосудов. Препараты с преимущественно почечным путем выведения проявляют наибольшее антигипертензивное действие за счет угнетения ангиотензинпревращающего фермента непосредственно в почках. Вместе с тем они наиболее опасны при снижении СКФ (повышении креатинина крови). Поэтому в дебюте ХБП предпочтение отдают препаратам с преимущественно почечным путем выведения (эналаприлу, кандесартану). Напротив, при снижении СКФ назначают медикаменты с двойным (моноприл, квадроприл, ирбесартан) или преимущественно печеночным путем выведения (моэксиприл, телмисартан). Среди ИАПФ только моэксиприл имеет доказательную базу у женщин (исследование МАДАМ, Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause, 1995).

В качестве симптоматического (но не курсового) лечения допустимо применение моксонидина. Следует отметить, что моксонидин снижает выживаемость пациентов с III-IV функциональным классом сердечной недостаточности. Применение тиазидных диуретиков прекращают при 3-й стадии ХБП; фуросемид и особенно торасемид используют в любом периоде течения ХБП.

При назначении ИАПФ необходимо обращать внимание на побочные эффекты, наиболее частым из которых является кашель [11, 12]. Следует отметить, что у пациентов с ХБП для уменьшения/ликвидации кашля нередко



достаточным является применение препаратов железа. По всей вероятности, есть два объяснения этому феномену. Во-первых, при ХБП у большей части больных присутствует функциональный дефицит железа, что в дальнейшем определяет значительную частоту анемий. Во-вторых, многие ИАПФ имеют хелатную химическую структуру, способствующую выведению железа из организма.

Еще одним побочным эффектом, характерным для антигипертензивных препаратов с преимущественно почечным путем выведения, является повышение содержания мочевой кислоты в крови. Это побочное действие особенно негативно для пациентов с метаболическим синдромом и СД 2-го типа, так как у них гиперурикемия нередко является симптомом заболевания. ИАПФ и БРА с преимущественно почечным путем выведения, а также диуретики усугубляют нарушение обмена мочевой кислоты

Примеры назначения препаратов

ХБП 1-я стадия. Гипертензия — 158/95 мм рт. ст., протеинурия — 0,066 г/сут, СД 2-го типа, диабетическая нефропатия. Возможная комбинация: энап 20 мг+20 мг, кандесартан 8 мг, аторвастатин 20 мг.

ХБП 2-я стадия. Гипертензия — 160/102 мм рт. ст., протеинурия — 0,33 г/л. Возможная комбинация: моноприл 20 мг + 20 мг, ирбесартан 300 мг, спиронолактон 25 мг/сут.

ХБП 2-4-я стадия. Гипертензия — 179/108 мм рт. ст.; протеинурия 0,6 г/сут; СД 2-го типа; диабетическая и гипертензивная нефропатия. Возможная комбинация: моэксиприл 15 мг+15 мг, микардис 80 мг, лерканидипин 10 мг+10 мг, торасемид 10 мг 2 раза в неделю, ацетил-салициловая кислота 75 мг.

При выборе фармакотерапии следует помнить, что искусство лечения не может подменяться рекомендациями, последние лишь определяют правильное направление в назначении препаратов.

Литература

- 1. Наказ АМН України і МОЗ України «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю» від 30 вересня 2003 р. № 65/462.
- 2. Пиріг Л.А., Іванов Д.Д., Таран О.І. та ін. Хронічна ниркова недостатність. К.: Аврора-плюс, 2004. 96 с.
- 3. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений // Нефрология. -2002. -№ 4. C. 11-17.
- 4. Anonymous. Part 1. Executive summary. Am. J. Kidney Dis. 2002; (1): S17-S31.
- 5. Elevated Triglycerides Make a Difference in Women's Risk of CHD // Am. Fam. Physician. June, 1, 2006. V. 73, N 11. P. 1907.
- 6. Johnson C.A. et al. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults: Part I // Am. Fam. Physician. Sept. 1, 2004. V. 70, N 5. P. 869-876; Part II // Am. Fam. Physician. Sept. 15, 2004. V. 70, N 6. P. 1091-1097.
- 7. Dressler R.L. Antihypertensive Agents for Prevention of Diabetic Nephropathy // Am. Fam. Physician. July, 1, 2006. V. 74, N 1. P. 77-78.
- 8. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. Circulation 2004; 109: 672-693.
- 9. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure // European Heart Journal: 10. 1093/eurheartj/ehi 205.
- 10. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and metaanalysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47: 1987-1996.
- 11. Snively C., Gutierrez C. Chronic Kidney Disease: Prevention and Treatment of Common Complications // Am. Fam. Physician. Nov. 15, 2004. V. 70, N 10. P. 1921-1928.
- 12. ACE inhibitors and cough. Yesil S., Yesil M., Bayata S., Postaci N. Angiolog. 1994 Sep; 45 (9): 805-8.





Актуальные вопросы неонатологии и перинатологии

Сегодня проблема выхаживания детей с малой массой тела остается одной из наиболее актуальных в отечественной пери- и неонатологии. 11 апреля с.г. в Киеве состоялся І Международный научный симпозиум «Актуальные вопросы неонатологии и перинатологии», который был посвящен вопросам выхаживания детей с малой массой тела, а также проблемам и перспективам развития неонатологической службы в целом. В научном мероприятии приняли участие неонатологи, перинатологи и педиатры разных регионов Украины, а также ведущие специалисты России, Беларуси, Молдовы, которые представили краткую статистическую характеристику развития пери- и неонатологии в этих странах, ознакомили слушателей с особенностями функционирования данных служб.

Докладом «Перспективы развития неонатологии в Украине» открыла симпозиум д.м.н., профессор НМАПО им. П.Л. Шупика Е.Е. Шунько.

Эффективность медицинской помощи новорожденным определяется состоянием репродуктивного здоровья женщин, качеством и своевременностью пренаталь-



ной диагностики, состоянием неонатологической помощи, регионализацией пери- и неонатологической служб, внедрением современных технологий, кадровым обеспечением и обучением медицинского персонала.

Проблемными вопросами отечественной пери- и неонатологии являются:

- качество и дальнейшее развитие перинатальной диагностики, медицинской помощи беременной, плоду и новорожденному;
- повышение удельного веса детей с очень малой и чрезвычайно малой массой тела при рождении (500-1499 г):
- улучшение материально-технического обеспечения и регионализация неонатологической помощи, создание перинатальных центров;
- кадровая подготовка врачей и среднего медперсонала. В настоящее время в Украине имеет место положительная динамика рождаемости детей с массой тела ≥500 г. Так, в 2007 г. родилось на 94 445 младенцев больше по сравнению с 2001 г. При этом заболеваемость новорожденных имеет тенденцию к снижению в минувшем году среди детей весом ≥1000 г этот показатель в среднем по стране составил 183,9 на 1 тыс. живорожденных по сравнению с 279,4 в 2001 г. Среди причин заболеваемости новорожденных на первом месте значится внутриутробная гипоксия и асфиксия

в родах, на втором - недостаточность питания плода, на третьем - родовая травма, затем - врожденные аномалии развития, синдром дыхательных расстройств (СДР), инфекции перинатального периода.

Смертность новорожденных весом ≥1000 г в акушерских стационарах по Украине за прошлый год составила 3,44 на 1 тыс. младенцев, родившихся живыми. Причинами смертности новорожденных были СДР, врожденные аномалии развития, внутрижелудочковые кровоизлияния, инфекции перинатального периода, врожденные пневмонии, внутриутробная гипоксия, асфиксия в родах.

В связи с такими показателями отечественная пери- и неонатология нуждаются в современных технологиях интенсивной терапии и выхаживания детей с очень малой и чрезвычайно малой массой тела при рождении, которые включают следующие мероприятия:

- антенатальную профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) при угрозе преждевременных родов:
- раннюю респираторную поддержку с использованием технологии спонтанного дыхания с положительным давлением (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP);
- раннее энтеральное и парэнтеральное питание;
- профилактику и диагностику внутрижелудочковых кровоизлияний;
- своевременную диагностику и лечение инфекций. Перспективы развития неонатологии в нашей стране таковы:
 - проведение совместных перинатальных консилиумов акушеров-гинекологов, перинатологов и других специалистов для согласования тактики ведения беременности, родов и интенсивной терапии новорожденных в ситуациях высокого перинатального риска;
 - внедрение новых современных технологий интенсивной терапии и выхаживания детей с очень малой массой тела;
 - применение перспективных технологий респираторной поддержки, тепловой защиты, уменьшения уровня шума и света в отделениях интенсивной терапии новорожденных.

С презентацией «Организационные и методологические аспекты выхаживания недоношенных детей» выступил гость симпозиума, д.м.н., профессор кафедры неонатологии Российского государственного медицинского университета Д.Н. Дегтярев.

В России сформирована трехуровневая система перинатальной помощи, основанная на территориальном принципе деления и объединяющая в себя близлежащие федеральные округа. Перинатальный



центр включает такие структурные подразделения: акушерский, педиатрический, гинекологический, лабораторный, консультативно-диагностический блоки, организационно-аналитический отдел, административно-хозяйственное подразделение и вспомогательные службы.

За последние 10 лет в Москве наблюдается положительная динамика роста рождаемости. Так, если в 1998 г. родилось 65 951 детей, то в 2007 г. — 97 026. При этом в последние 10 лет несколько изменились причины ранней неонатальной смертности новорожденных. Скажем, если в 1998 г. на первом месте находилась внутриутробная инфекция, на втором — пороки развития, на третьем — дыхательные расстройства, то в прошедшем году лидирующую позицию заняли пороки развития, затем внутриутробная инфекция, и, наконец, гипоксически-геморрагические поражения центральной нервной системы.

В период с 1993 по 2005 г. изменился показатель выживших недоношенных детей в родильных домах столицы в зависимости от массы тела при рождении. Так, если в 1993 г. выживало лишь 21,8% новорожденных с массой тела 500-999 г и 98,4% с массой 1000-1499 г, то в 2005 г. этот показатель соответственно составил 42,9 и 79,2%.

Принципы выхаживания недоношенных детей с экстремально низкой массой тела:

- поддержание адекватных температуры и влажности окружающей среды, баланса жидкости и электролитов;
- полноценное питание ребенка;
- профилактика и коррекция метаболических нарушений, дыхательных расстройств.

Согласно рекомендациям Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ, 2008), особенности реанимации в родовом зале новорожденных из группы риска по РДС следующие:

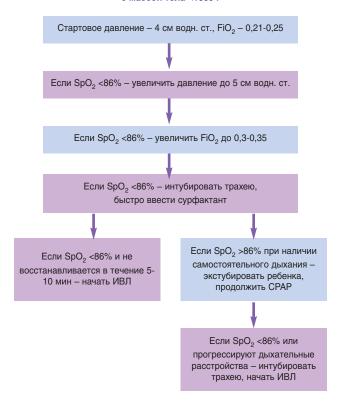
- у детей с гестационным возрастом (ГВ) <32 нед сразу же после рождения и санации дыхательных путей при наличии самостоятельного дыхания устанавливают назальные канюли независимо от выраженности дыхательных расстройств;
- при отсутствии самостоятельного дыхания проводят искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с помощью мешка Амбу и маски; после восстановления самостоятельного дыхания устанавливают назальные канюли.

По окончании комплекса первичных реанимационных мероприятий детей из группы высокого риска перемещают в блок интенсивной терапии (в небольших акушерских стационарах — на пост индивидуального наблюдения). Во время транспортировки очень важно обеспечить адекватный температурный режим и продолжать респираторную терапию, начатую в родильном зале.

Алгоритм проведения СРАР у недоношенных младенцев с массой тела $<1000~\mathrm{r}$ (ГВ $<28~\mathrm{нед}$) представлен на сумме

Экзогенный сурфактант (ЭС) у недоношенных новорожденных используется с профилактической ранней или отсроченной терапевтической целью (последнее, как правило, не дает положительных результатов). Профилактическим считается применение ЭС до развития

Схема. Алгоритм проведения СРАР у недоношенных детей с массой тела <1000 г



клинических симптомов РДС. Согласно рекомендации РАСПМ (2008), в группу пациентов для такого введения должны включаться новорожденные с наиболее высоким риском развития РДС – Γ B <27 нед; недоношенные дети с Γ B 27-31 нед, не получившие или прошедшие неполный курс антенатальной стероидной терапии.

На фоне введения ЭС проводят респираторную терапию. При этом с помощью чрескожного анализатора следует осуществлять непрерывный контроль газового состава крови.

Неотъемлемой частью лечения недоношенных младенцев является инфузионная терапия. Ориентировочная потребность новорожденных в водном растворе глюкозы при проведении такой терапии представлена в табл. 1.

Таблица 1. Потребность недоношенных детей в водном растворе глюкозы при проведении инфузионной терапии

Масса тела,	% глюкозы	Возраст, часы		
КГ			24-48	
<1,0	5-10	100-150	120-150	140-190
1,0-1,5	10	100-120	100-120	120-160
>1,5	10	60-80	80-120	120-160

Перевод на полноценное питание осуществляется следующим образом:

 при быстрой стабилизации центральной гемодинамики и устранении метаболического ацидоза начало парентерального введения кристаллических аминокислот показано через 12 ч после рождения; при отсутствии противопоказаний со стороны кишечника «трофическое» питание нативным женских молоком или адаптированной для недоношенных детей молочной смесью начинают в первые часы — первые сутки жизни.

Профилактику и коррекцию метаболических нарушений проводят путем поддержания уровня глюкозы в пределах 3,3-5,5 ммоль/л (максимально до 8 ммоль/л) и предупреждения гипербилирубинемии (максимально допустимый уровень билирубина — 171-205 мкмоль/л).

Профилактику и лечение гемодинамически значимого открытого артериального протока осуществляют внутривенным введением ибупрофена (на фоне ИВЛ, ограничения объема вводимой жидкости, кардиотонической терапии, назначения мочегонных препаратов); при неэффективности выполняют хирургическую перевязку или клипирование протока.

Следует отметить, что выхаживание любого ребенка, находящегося в критическом состоянии, может вызвать у него дистресс — частые вмешательства и процедуры нарушают сон, цикличность ритма «сон-бодрствование» и снижают прирост массы тела. Тяжелым последствием «отрицательных» прикосновений и неправильного выхаживания является гипоксемия. Именно поэтому следует проводить профилактику дистресса, связанного с медицинскими манипуляциями.

Для ранней диагностики функциональных нарушений ЦНС, оценки эффективности проводимой терапии, обеспечения прогноза психомоторного развития ребенка необходимо проводить электроэнцефалографическую оценку топографического распределения сегментарной мощности δ -активности головного мозга новорожденного.

С докладом «Актуальные проблемы неонатологической службы в республике Беларусь» выступила заведующая лабораторией клинической неонатологии, доцент Т.В. Гнетько, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск.



В настоящее время в республике работает 296 врачей-неонатологов. Обеспеченность врачебными кадрами неонатологической службы во всех регионах страны составляет 92,5-100%, что достигается за счет увеличения коэффициента совместительства, колеблющегося в пределах 1,2-1,8.

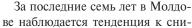
В стране за последнее десятилетие происходит спад младенческой, неонатальной и ранней неонатальной смертности; эти показатели на 2007 г. соответственно составили 5,2; 2,6 и 1,8 ребенка на 1 тыс. живорожденных по сравнению с 12,5; 7,5 и 5,3 в 1996 г. Вместе с тем продолжает расти заболеваемость беременных и новорожденных. Основное место в структуре заболеваемости младенцев занимает асфиксия — 19,3%, затем СДР — 9,2%, врожденные аномалии — 7,3%, специфические инфекции — 4,5%, врожденная пневмония — 4,4%. Продолжает расти заболеваемость, но при этом снижается смертность от врожденных пневмоний, инфекций, аномалий развития. За последние пять лет повысилась заболеваемость новорожденных желтухой. При этом с 2000 г. в целом

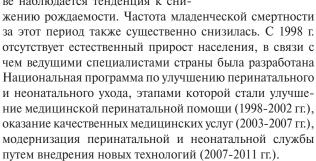
наблюдается тенденция к понижению частоты заболеваемости и смертности новорожденных от внутриматочной гипоксии, асфиксии в родах и от СДР. Увеличивается выживаемость детей с массой тела при рождении ≥500-999 г.

Сегодня в Беларуси проводится сурфактантная терапия тяжелого РДС, разработаны и внедрены в практику научно обоснованные подходы по оптимизации терапии ЭС у новорожденных с мекониальной аспирацией и врожденной пневмонией, оптимальные для выживаемости и минимизации ятрогенных осложнений подходы к инфузионной терапии в практике интенсивной терапии и реанимации новорожденных.

Перспективы развития неонатологической службы сходны с таковыми в Украине.

Лекцию на тему «Состояние неонатологической службы в республике Молдова», представил д.м.н., профессор Республиканского центра охраны здоровья матери и ребенка П.М. Стратулат, Кишинев.





В настоящее время медицинская перинатальная помощь в республике состоит из трех уровней: І уровень — районные родильные дома, ІІ — межрайонные перинатальные центры, ІІІ — научно-исследовательские институты. Новорожденные в зависимости от степени тяжести состояния транспортируются с первого и второго уровней на третий. Финансирование медицинской помощи новорожденным осуществляется из средств обязательного медицинского страхования, централизованных средств МЗ и Национальных программ, а также за счет международных проектов.

Структура неонатальной смертности в Молдове такова: в 49% случаев регистрируются асфиксия, аноксия или травма, в 24% — патология матери и плода во время беременности (в основном задержка внутриутробного развития плода), в 20% — пороки развития, в 7% — инфекции и другие причины.

В 2005-2006 гг. была проведена первая Национальная информационная кампания «Чтобы малыш был здоровым и красивым», направленная на снижение материнской и перинатальной смертности. В результате на 21% увеличилось число женщин, рано взятых на учет, почти на половину — количество беременных, принимающих препараты железа и фолиевую кислоту, на 33% — число женщин, осведомленных об опасных признаках во время беременности. В этом году проводится вторая такая кампания, посвященная здоровью ребенка в возрасте до одного года и снижению уровня детской смертности.



Таблица 2. Эффективность вмешательств в различные временные периоды (BO3)

периоды (воз)					
Вид вмешательства	Уровень доказательности	Снижение смертности или заболеваемости новорожденных			
	Во время родов				
Ввдение антибиотиков при преждевременном разрыве оболочек плода	I	Частота инфекций снижается на 32%			
Кортикостероиды при преждевременных родах	I	40%			
Наблюдение за процессом родов (в т.ч. партография)	L	Снижение ранней неонатальной смертности на 40%			
Практика чистых родов	I	58-78%			
В	постнатальном пер	риоде			
Реанимация новорожденного	II	6-42%			
Кормление грудью	I	55-87%			
Профилактика и ведение гипотермии	II	18-42%			
Тесный контакт матери и ребенка (по типу «кенгуру» для очень маленьких детей в медицинских учреждениях)	II	Число случаев инфекции снижается на 51%			

В ходе ведения новорожденных клиницисты придерживаются тактики, основанной на доказательствах эффективности вмешательств в различные периоды времени согласно данным ВОЗ (табл. 2).

В родильных домах внедрены следующие технологии ухода за новорожденными:

- ранний контакт «кожа к коже» и «теплая цепочка»;
- раннее вскармливание (в течение первого часа жизни):
- обработка глаз к концу первого часа жизни 1-процентным тетрациклином;
- профилактическое применение витамина К;
- совместное пребывание матери и новорожденного в палате:
- уход за пуповинным остатком без использования антисептиков, открытым способом;
- вакцинация детей весом >1500 г (без тяжелой патологии) вакциной БЦЖ и против гепатита В;
- использование антибиотиков только в отделениях реанимации и интенсивной терапии;
- свободное посещение матери и новорожденного членами семьи.

Также внедрены, на первый взгляд, нетрадиционные способы ухода за ребенком в отделениях реанимации новорожденных:

- применение полиэтиленовых пакетов при транспортировке маловесных детей из родильного зала в отделение реанимации (для предупреждения гипотермии);
- использование «гнезд» из овечьих шкур и шелка, а также гамака в кувезе для выхаживания недоношенных младенцев.

Благодаря внедрению вышеуказанных мероприятий, сегодня в республике прослеживается положительная динамика основных показателей перинатального здоровья по сравнению с 1990 г. Так, на 36,1% снизилась материнская смертность, на 64,5% — перинатальная смертность, на 61,1% — мертворождаемость, на 68,4% — ранняя неонатальная смертность, на 16% — асфиксия, на 50% — РДС.

Леся Коломиец

АПИСНАЯ КНИЖКАТ

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе международного конгресса «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», который будет проводиться 21-23 мая 2008 г. в Судаке.

Тематика основных научно-практических направлений конгресса:

- 1. Антенатальная охрана плода.
- 2. Современные подходы к диагностике и лечению осложнений беременности.
- 3. Проблема бесплодия и применение современных вспомогательных репродуктивных технологий.
- 4. Диагностика и коррекция гормонально-зависимых заболеваний репродуктивной системы.
- 5. Вопросы детской гинекологии.
- 6. Современные проблемы неонатологии.

Контактные телефоны:

- 8 (0652) 690-474 (до 14.30)
- 8 (0652) 56-20-36 (после 18.00, Марина Владимировна). E-mail: prochan@bk.ru

,
По вопросам бронирования номеров обращаться по тел.:
8 (050) 695-70-77 — Алена Андреевна

По вопросам трансфера: 8 (067) 713-39-46 – Анатолий Константинович

Вакансия

Медицинскому специализированному изданию в области психиатрии и неврологии «NeuroNEWS» требуется медицинский редактор на полную занятость.

Требования к кандидату:

- Высшее медицинское образование.
- Знание английского языка (чтение и перевод).
- Желателен опыт работы на аналогичной должности
- Пользователь ПК, умение работать с поисковыми системами.

Обязанности:

- Планирование и подготовка номера в печать:
- медицинское редактирование материалов;
- подготовка новостных блоков, обзоров.
- Мониторинг и анализ информации в профилирующих специализированных изданиях.
- Работа с авторами.

Зарплата по результатам собеседования.

Резюме присылайте по адресу:

n.voronina@health-ua.com, lipelis@health-ua.com

Контактные тел.:

8 (044) 587-50-43 - Наталья Воронина

8 (044) 587-50-42 - Галина Липелис

«Европеизация» риска развития рака молочной железы*

P. Porter, доктор медицины, профессор Центра исследования рака им. Фреда Хатчинсона Университета Вашингтона (Fred Hutchinson Cancer Research Center; University of Washington), Сиэтл, США

огласно последним исследованиям, в экономически слабо- и среднеразвитых странах повышается частота случаев рака молочной железы (РМЖ). Несмотря на то что РМЖ наиболее распространен в экономически развитых странах, согласно данным Международного агентства по изучению рака (2002), риск возникновения заболевания и частота связанных с ним летальных исходов значительно повышаются во всем мире (рисунок). Примерно 45% (более 1 млн) новых случаев заболевания и более 55% смертей, вызванных РМЖ, ежегодно регистрируют в странах с низким и средним экономическим развитием [1].

Скрининговые данные свидетельствуют, что с 1973 г. частота РМЖ повысилась фактически во всех регионах. Хотя у женщин Южной Азии все еще наблюдается самый низкий уровень заболеваемости РМЖ по отношению к другим странам — 21 случай на 100 000 человек — (в США и в Западной Европе соответственно 101 и 85 случаев на 100 000 человек), в ряде восточных стран отмечается повышение частоты этой патологии. Так, в Японии, Сингапуре и Корее за последние 40 лет распространенность этого заболевания почти утроилась. При этом среди городских жителей Китая за последний год официально зарегистрировано повышение заболеваемости РМЖ на 20-30%. Сходные тенденции с Китаем по увеличению заболеваемости в городских регионах имеет и Инлия.

На африканском континенте объективно оценить рост заболевания РМЖ сложно из-за отсутствия общего учета и точных популяционных данных. Однако достоверно установлено, что величина РМЖ в странах Африки — 23 случая на 100 000 человек — ниже по сравнению с общими показателями заболеваемости РМЖ в Северной Америке и Восточной Европе, а также ниже, чем среди чернокожих женщин, проживающих в этих странах. Согласно результатам учета онкозаболеваемости, уровень РМЖ у африканок за последние 40 лет повысился в два раза.

Наиболее распространенная причина глобального роста РМЖ — «европеизация» стран мира. Этот термин включает в себя общие изменения (социальные и экономические улучшения, которые увеличивают продолжительность жизни и дают возможность контролировать репродуктивную функцию женщин), а также рост распространенности вредных привычек (нерациональное питание, снижение физической активности), что в итоге может увеличивать риск развития РМЖ. В развитых

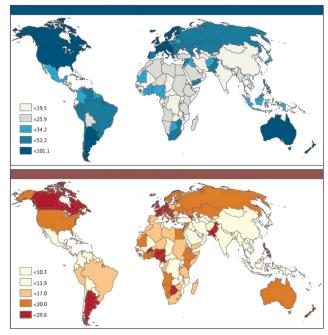


Рисунок. Средние унифицированные по возрасту показатели заболеваемости РМЖ (верхняя панель) и смертности от РМЖ (нижняя панель), количество случаев на 100 000 женщин

европейских странах женщины имеют сравнительно высокий социально-общественный статус, откладывают деторождение на более поздний возраст, рожают небольшое количество детей и до недавних пор широко использовали заместительную гормональную терапию (ЗГТ). Некоторые из перечисленных поведенческих показателей (отсроченное деторождение, меньшее количество детей в семье, снижение распространенности грудного вскармливания) становятся все более распространенными и в слаборазвитых странах. Указанные репродуктивные факторы повышают риск развития постменопаузального РМЖ и обусловливают случаи РМЖ и связанной с ним смертности в слаборазвитых странах, где уровень этого заболевания пока еще значительно ниже, чем в европейских. Однако онкопатология как причина смертности может быть обусловлена и другими факторами, поэтому для выяснения их истинного влияния на структуру смертности в слаборазвитых странах нужны дополнительные исследования.

Такие факторы риска, как неправильный режим питания, ожирение и недостаточная физическая активность, также ответственны за возрастающий уровень РМЖ.

^{*}New England Journal of Medicine, Volume 358: 213-216, January 17, 2008; Number 3 (печатается с сокращениями)



Согласно предварительным исследованиям, потребление большого количества жиров, недостаточного количества овощей и фруктов, а также сои могут быть факторами риска развития РМЖ. В частности, установлено, что в Китае «мясо-сладкая» диета увеличивает риск возникновения РМЖ [2]. Также выявлено, что риск постменопаузального (но не пременопаузального) РМЖ повышен у женщин с избыточным весом, а физические упражнения этот риск уменьшают [3]. Следует отметить, что тенденция к раннему появлению менархе и к росту репродуктивных факторов риска РМЖ (нерациональное питание, низкая физическая активность, повышенный индекс массы тела), распространенных в европейских странах, на сегодня также наблюдается и в экономически слаборазвитых странах.

В некоторых наименее развитых африканских странах РМЖ является весомой причиной смертности женщин, несмотря на сравнительно низкую частоту самого заболевания. Так, в Африке соотношение уровня смертности к частоте случаев РМЖ составляет 0,69 по сравнению с 0,19 в Северной Америке. Такое высокое соотношение частично является результатом неполного учета заболеваемости, но в основном отображает большую долю инкурабельных пациенток с РМЖ последних стадий.

Различия в показателях смертности от РМЖ, как правило, обусловлены преимущественно недостаточным вниманием, уделяемым данной проблеме со стороны здравоохранения, а также низкой осведомленностью женщин о факторах риска РМЖ и культурными различиями. Также дополнительно ведутся исследования, направленные на выявление генетических и биологических различий, которые могут влиять на исход заболевания в малоразвитых странах. Известно, что тактика лечения РМЖ зависит от наличия или отсутствия экспрессии эстрогеновых рецепторов (estrogen-receptor, ER) опухолей молочной железы (МЖ). Преобладание раннего и быстро развивающегося ER-отрицательного РМЖ у жительниц развивающихся стран может быть частичной причиной их высокой смертности от РМЖ. Поскольку диагностика по выявлению ER является недоступной для большинства развивающихся стран, данных для анализа распространенности ER-отрицательных РМЖ среди женской популяции недостаточно. Исследованиями, проведенными в США, установлено, что становление постменопаузы и ЗГТ являются факторами риска для развития ER-положительного РМЖ, а также выявлена связь между ER-отрицательным РМЖ, молодым возрастом и черной расой. Эта связь может быть предиктором более высокой частоты ER-отрицательного РМЖ в малоразвитых странах, где заболевание, как правило, развивается у лиц молодого возраста, редко использующих ЗГТ, и преобладает среди чернокожих женщин. Возможно также, что недостаток активных скрининговых программ в слаборазвитых странах обусловливает высокие показатели ER-отрицательных опухолей, а с помощью проводимой маммографии, как правило, обнаруживают лишь ER-положительные опухоли.

Таким образом, научно-исследовательские мероприятия со стороны здравоохранения всех стран должны быть направлены на снижение тенденции к росту заболеваемости

и смертности женщин от РМЖ. Разработанные в европейских странах успешные стратегии (ранняя диагностика с помощью маммографии, таргетная гормональная и анти-HER2 [рецептор фактора роста эпидермиса] терапия, усовершенствованная химиотерапия) должны применяться и в слаборазвитых странах с различными расовыми, этническими и культурными особенностями.

Для предупреждения высокой смертности также немаловажное значением имеет проведение мероприятий по раннему выявлению РМЖ. Например, самообследование МЖ каждой женщиной должно улучшить выявления РМЖ в странах, где не действуют другие скрининговые программы. Однако, согласно результатам шанхайского исследования, охватившего почти 300 000 женщин, практика самообследования не привела к уменьшению смертности от РМЖ [4]. Именно для того, чтобы определить наиболее эффективный метод ранней диагностики среди сравнительно молодых женщин, у которых с помощью маммографии выявлено уплотнение МЖ, Китай инициировал скрининговую программу «Миллион женщин», которая функционирует и поныне.

Следовательно, причины растущей частоты заболеваемости и смертности от РМЖ в экономически слаборазвитых регионах являются комплексными, и решение данной проблемы зависит от экономических и культурных особенностей каждой отдельно взятой страны. В настоящее время международная организация «Глобальная инициатива здоровья МЖ» (Breast Health Global Initiative) разрабатывает руководство по профилактике и лечению заболеваний МЖ, которое было бы «доказательно обоснованным, экономически приемлемым и культурно соответствующим» для разных стран [5]. Несомненно, ранняя диагностика РМЖ должна быть первичной целью здравоохранения во всем мире, поскольку даже в развитых странах лечение метастатического РМЖ сегодня недостаточно эффективно.

Таким образом, поскольку в большинстве стран у женщин наблюдается «европеизация» — то есть они ведут чрезвычайно малоподвижный образ жизни, откладывают рождение детей на более поздний срок, контролируют собственную репродуктивность, имеют большую продолжительность жизни, нерационально питаются — распространенность РМЖ среди них, несомненно, продолжает расти.

Литература

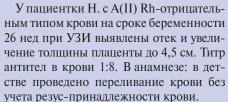
- 1. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R. et al. Cancer incidence in five continents. Vol. IX. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2007. (IARC scientific publications no. 160), (Accessed December 27, 2007).
- 2. Cui X., Dai Q., Tseng M., Shu X.-O., Gao Y.-T., Zheng W. Dietary patterns and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2007; 16: 1443-1448.
- 3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2007.
- 4. Thomas D.B., Gao D.L., Ray R.M. et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. J. Natl. Cancer Inst. 2002: 94: 1445-1447.
- 5. Anderson B.O., Shyyan R., Eniu A. et al. Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines. Breast J. 2006; 12: Suppl. 1: S3-S15.

Уважаемые читатели!

Мы открываем рубрику «Практикум». Надеемся, что она заинтересует вас и поможет осуществлять самоконтроль клинических навыков по таким специальностям как акушерство и гинекология, терапия, кардиология, эндокринология, педиатрия и др. К каждой ситуационной задаче прилагается несколько вариантов ответа, один из которых правильный.

Ответы на задачи вы найдете на стр. 78.

3aga4a Nº 1



Какое дополнительное исследование необходимо провести беременной?

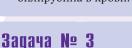
- 1. Определить уровень гемоглобина в крови.
- 2. Выполнить кардиотокографию.
- **3.** Повторить определение титра антител в крови.
- **4.** Провести диагностический амниоцентез.
- **5.** Определить уровень билирубина в крови.

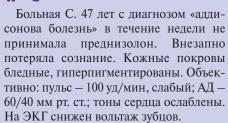
Задача № 2 У паг

У пациентки М. 30 лет на фоне эндометрита развилось септическое состояние. При проведении антибиотикотерапии появились цианоз, одышка, снизилось АД. При экстренном исследовании забор крови из вены затруднен — кровь в шприце сворачивается.

Каков предварительный диагноз?

- **1.** ДВС-синдром, гипокоагуляционная фаза.
- **2.** ДВС-синдром, гиперкоагуляционная фаза.
- 3. Нарушение свертывания крови.
- 4. Гипофиброгенемия.
- **5.** Гиперкоагуляционный синдром.





В крови — анемия, эозинофилия; 17-оксикетостероиды — 120 нмоль/л, натрий — 110 ммоль/л, хлориды — 80 ммоль/л, калий — 7,1 ммоль/л.

Ваш диагноз?

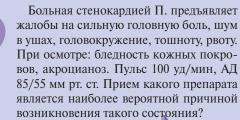
- 1. Коллапс.
- 2. Ситуационный обморок.
- 3. Астенический синдром.
- 4. Микседематозный обморок.
- 5. Острая надпочечная потеря сознания.

Задача № 4

У ребенка 3 лет, который два часа тому назад выпал с окна 3-го этажа, диагностирован перелом бедра и остановлено среднетяжелое внешнее кровотечение. Сознание приглушено, дыхание поверхностное, частое, пульс слабый, отмечается артериальная гипотензия, PaO₂ 80 мм рт. ст. Подозревая травматический шок, вы сразу же:

- **1.** Назначаете анальгетики и внутривенную инфузию кристаллоидов.
- **2.** Госпитализируете в хирургический стационар.
- 3. Проводите оральную гидратацию.
- **4.** Проконсультируетесь с невропатологом.
- 5. Проводите оксигенотерапию.

3aga4a Nº 5



- 1. Верапамил.
- **2.** Валидол.
- 3. Нитроглицерин.
- 4. Атенолол.
- **5.** Эналаприл.

3aqaчa № 6

У больного Ф. 40 лет наблюдается частый обильный стул до 10 раз в сутки; повторная рвота, жажда, сниженный тургор кожи, температура тела — 37 °C, тахикардия, олигурия, кратковременные судороги икроножных мышц.

Определите степень дегидратации у больного.

- Первая степень потеря жидкости до 1-3% от массы тела.
- **2.** Вторая потеря жидкости до 4-6% от массы тела.
- **3.** Третья потеря жидкости до 7-9% от массы тела.
- **4.** Четвертая потеря жидкости 10% от массы тела.
- **5.** Пятая потеря жидкости 20% от массы тела.







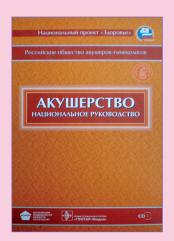
Акушерство: национальное руководство

Под ред. Айламазяна Э.К., Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с. – (Серия «Национальные руководства»). Цена \approx 350 грн.

Книга включает клинические рекомендации Российского обшества акушеров-гинекологов, которые прошли этап независимого рецензирования кафедр акушерства и гинекологии вузов России. В данном руководстве подробно изложены профилактика, диагностика, тактика ведения беременности (фармакотерапия и хирургические методы лечения) при патологии органов дыхания, пищеварения, мочевыделительной и эндокринной систем, доброкачественных новообразованиях, инфекционных заболеваниях и др. Отдельными разделами представлено физиологическое и патологическое акушерство. Для более наглядного восприятия материала имеются черно-белые иллюстрации.

К руководству прилагается диск, на котором вы найдете дополнительные главы по акушерству, фармакологический справочник, видеоматериалы хирургических манипуляций, нормативные документы, информацию по обучению пациенток, медицинские калькуляторы.

Книга ориентирована на акушеров-гинекологов, студентов старших курсов медицинских вузов, интернов, аспирантов, ординаторов.



Руководство по амбулаторно- поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии

Под ред. Кулакова В.И., Прилепской В.Н., Радзинского В.Е. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1056 с. Цена \approx 190 грн.

В руководстве представлены рекомендации по профилактике, диагностике и лечению детских гинекологических заболеваний, инфекционной, онкологической и воспалительной гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста.

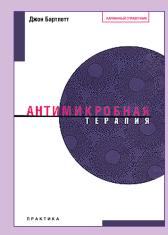


Также содержатся сведения по эндокринной гинекологии, урогенитальным расстройствам, бесплодному браку, неотложным состояниям в гинекологии, рекомендации по контрацепции. В приложениях указаны особенности применения лекарственных препаратов во время беременности и лактации, также имеется краткий справочник лекарственных средств.

Кроме того, в книге представлена информация по организации и проведению амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в России.

Прилагающийся к руководству компакт-диск содержит МКБ-10 и информацию о нормативно-правовом обеспечении работы врачей в женских консультациях.

Книга предназначена для первичного звена акушерско-гинекологической помощи — врачей женских консультаций и поликлиник, работников фельдшерско-акушерских пунктов.



Антимикробная терапия. Карманный справочник

Джон Бартлетт. Перевод с англ. Ивановой Н.Г., Снеговской А.В. Под ред. Ананича В.А. – М.: Практика, 2007. – 440 с. Цена \approx 90 грн.

Небольшой, но емкий по содержащейся информации справочник. Ежегодно переиздается в США с новыми дополнениями. Содержит данные о различных группах антимикробных средств и их практическом применении. В книге кратко изложены все необходимые для клинициста сведения: показания к назначению препарата при различных инфекционных заболеваниях. дозировка, пути введения, антимикробный спектр действия, фармакокинетика, противопоказания, побочные эффекты, взаимодействие с другими лекарственными средствами. Также описаны особенности применения антимикробных препаратов у беременных, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью; изложены принципы и схемы антибиотикопрофилактики; дана информация об аллергии на антибиотики. Материал представлен преимущественно в виде таблиц, что облег-

чает пользование справочником. Справочник может стать настольной книгой для врачей различных специальностей, которые проводят лечение инфекций разного генеза.

Подготовила Леся Коломиец





Глибокошановні колеги!

Маємо честь повідомити, що з 15 по 17 травня 2008 р. в м. Алушта (АР Крим) буде проведено

І-й науково-практичний симпозіум — Українська Міжнародна школа: «Перинатальна медицина та безпечне материнство».

Почесними гостями та доповідачами симпозіуму будуть:

професор Вольфганг Холцгрейв (Wolfgang Holzgreve) — Швейпарія/Німеччина (EBCOG, WAPM, EAPM, ID School); професор Біргіт Арабін (Birgit Arabin) — Нідерланди/Німеччина (WAPM, EAPM, ID School, International Academy of Perinatal Medicine); професор Гжегож Бренборович (Grzegorz Breborowicz) — Польща (EAPM, WAPM, Fetus As A Patient); професор Луїс Кіт (Louis Keith) — США (FIGO, WAPM, ISTS, Fetus As A Patient); професор Таня Мотренко (Tanja Motrenko) — Чорногорія (WAPM, Fetus As A Patient, South East European Association of Perinatology) та інші.

Планується також участь представників національних товариств перинатальної медицини, акушерства та гінекології, медицини плода з деяких сусідніх країн, зокрема Польщі, Молдови, Білорусі, Росії, Грузії.

До участі у роботі симпозіуму запрошуються акушеригінекологи, фахівці з пренатальної діагностики, медичної генетики та УЗД, неонатологи, педіатри, фахівці у галузі репродуктивної медицини та медицини плода, анестезіологи, які працюють в акушерських відділеннях, перинатальних центрах та відділеннях інтенсивної терапії новонароджених — науковці і практичні лікарі, викладачі профільних кафедр, організатори охорони здоров'я, парамедики, чия діяльність пов'язана з охороною здоров'я вагітної та новонародженого.

Матеріали симпозіуму (наукові статті, клінічні спостереження, огляди літератури з висвітлених питань, тези доповідей) будуть опубліковані у збірці наукових праць НМАПО імені П.Л.Шупика (що входить до переліку фахових видань, затверджених ВАК України).

Щиро запрошуємо вас та ваших колег долучитися до роботи Української Міжнародної школи «Перинатальна медицина та безпечне материнство» та взяти участь в обговоренні перспектив розвитку спеціалізованої медичної допомоги вагітним і новонародженим в Україні.

Перинатальна охорона плода — крок до здорового майбутнього нашої країни!

За додатковою інформацією звертайтесь до організаційного комітету: roddom2_simf@mail.ru perinatolog@rambler.ru

> або за тел.: (+380652) 25-05-33 (+380652) 44-04-62

Шановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у III Міжнародному конгресі «Спадкові метаболічні захворювання», який відбудеться

24-26 червня 2008 р. у м. Харків.

Тематика конгресу:

- Фенілкетонурія медична та соціальна проблема.
 Діагностика. Лікування. Попередження.
- Нові напрямки скринінгових програм: мітохондріопатії, органічні ацидурії, ендокринопатії, гетерохроматинові хвороби.
- Катастрофи перинатального періоду. Метаболічні коми у перинатальному періоді.
- Скринінг поліморфних генів на порушення обміну сірковмісних амінокислот як одна із проблем порушення функції геному.
- Генетичні проблеми психології та психіатрії.
- Мітохондріальні хвороби: діагностика і лікування.
- Лізосомальні хвороби.
- Порушення вуглеводного обміну.
- Спадково-обумовлені захворювання шлунковокишкового тракту.
- Сучасні методи діагностики і лікування метаболічних хвороб.
- Епідеміологія метаболічних хвороб.
- Реабілітація пацієнтів з метаболічними порушеннями. Дієтотерапія. Досвід роботи асоціацій сімей із спадковою патологією.
- Етичні та правові аспекти генетичного скринінгу.

Контакти:

Український Інститут клінічної генетики ХНМУ; Харківський спеціалізований медико-генетичний центр

Президент конгресу – професор Рубен Маталон

Голова оргкомітету конгресу— д.м.н., професор, член-кореспондент АМН України Олена Яківна Гречаніна

Тел.: +38 (057) 705-16-74; Тел./факс: +38 (057) 700-32-47

Секретар оргкомітету – Гусар Владислава Анатоліївна Тел.: +38 (057) 700-32-17

e-mail: mgc@uicg.org.ua, mgc@ukr.net, v_gusar@yahoo.com Сайт ХСМГЦ: www.uicg.org.ua



Вперше в Україні! Професійний проект нового формату



Науково-практичний форум фахівців естетичної медицини

12-14 червня 2008 року

Місце проведення:

Україна, Київ, Виставковий центр «КиївЕкспоПлаза», вул. Салютна, 2-Б, павільйон № 1

Спільний проект компаній





В програмі форуму:

- Міжнародний симпозіум пластичних хірургів «Актуальні питання пластичної хірургії» (12-13 червня)
- Конференція «Епіляція. Методики і технології. Програми ведення пацієнта» (12 червня)
- Конференція «Порушення гормонального статусу жінки в практиці дерматокосметолога. Дослідження, профілактика, методи корекції» (13 червня)
- Конференція «Естетична ортопедія. Сучасні методики корекції косметичних дефектів опорно-рухового апарату» (13 червня)
- Конференція «Трихологія в естетичній медицині. Діагностика і лікування захворювань волосся та шкіри голови» (12 червня)
- Конференція «Перманентний макіяж. Досвід та інновації» (12 червня)
- Конференція «Менеджмент медичних центрів» (13-14 червня)
- Семінари у 35 конференц-секторах компаній-учасниць (12-13-14 червня)

Генеральні інформаційні партнери:

За підтримки:



les no velles KSMETIK





За додатковою інформацією щодо участі у проекті звертайтесь:

ЗАТ «Компанія «Естет»

Тел./факс: (+38 044) 594-9696/97 E-mail: estet@estet.com.ua www.estet.com.ua

TOB «Косметик Експо Медіа»

Тел. /факс: (+38 044) 594-2812/15/18 E-mail: expo@intercharm.kiev.ua www.intercharm.ua

www.bpu.com.ua



ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

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

Я працюю терапевтом понад 20 років, завідую терапевтичним відділенням і 6 років тому здобув науковий ступінь кандидата медичних наук за спеціальністю «терапія». Чи маю я право на наукову пенсію?

Т. Москаленко, м. Харків

Призначення наукових пенсій в Україні регулюється передусім нормами Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність». Згідно зі ст. 24 цього закону таке право мають наукові та науково-педагогічні працівники при досягненні пенсійного віку: чоловіки за наявності стажу роботи не менше 25 років, у тому числі стажу наукової роботи не менше 20 років; жінки — не менше 20 років, у тому числі стажу наукової роботи не менше 15 років.

Перелік посад наукових (науково-педагогічних) працівників, що надають право на наукову пенсію, закріплений у Постанові Кабінету Міністрів України від 04.03.2004 р. № 257 «Про затвердження переліку посад наукових (науковопедагогічних) працівників підприємств, установ, організацій, перебування на яких дає право на призначення пенсій та виплату грошової допомоги у разі виходу на пенсію відповідно до ст. 24 Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність». Конкретна відповідь на ваше запитання міститься у п. 2 зазначеної постанови, що передбачає наступне: до наукового стажу, що дає право на призначення пенсій та виплату грошової допомоги у разі виходу на пенсію зараховується період роботи осіб, які мають науковий ступінь, на посадах за спеціальністю відповідно до групи спеціальностей галузі науки, з якої присуджено науковий ступінь, з дня обіймання посади за цією спеціальністю, а також стаж навчання в аспірантурі або ад'юнктурі за денною (очною) формою навчання випускників аспірантури, ад'юнктури.

Основним документом для визначення стажу наукової роботи є трудова книжка та інші документи, які відповідно до чинного законодавства підтверджують стаж такої роботи. Якщо із записів трудової книжки не можна чітко визначити правовий статус установи або у назві посади не вказаний науковий ступінь, додатково надається уточнююча довідка, а також копія документа, що засвідчує присвоєння наукового ступеня.

Чи можна працівника за сумісництвом звільнити з роботи за прогул?

М. Кравчун, м. Прилуки

Згідно із ч. 2 ст. 21 Кодексу законів про працю України (КЗпП) працівник має право реалізувати свої здібності до праці шляхом укладення трудового договору на одному або одночасно на декількох підприємствах, в установах, організа-Нормативним актом, що регулює таке право, є Положення про умови роботи за сумісництвом працівників державних підприємств, установ і організацій, затверджене спільним Наказом Міністерства праці України, Міністерства юстиції України та Міністерства фінансів України від 28.06.1993 р. № 43. У п. 8 цього положення вказується, що звільнення з роботи за сумісництвом провадиться за підставами, передбаченими законодавством, тобто на вказані правовідносини поширюються всі підстави розірвання трудового договору, передбачені КЗпП України.

Так, відповідно до п. 4 ст. 40 КЗпП України трудовий договір може бути розірваний власником або уповноваженим ним органом у випадку прогулу працівника (у тому числі при відсутності на роботі більше трьох годин протягом робочого дня) без поважних причин.

Причиною звільнення працівника за прогул є його відсутність протягом трьох годин підряд чи в різні години робочого дня без поважної причини. Головне, щоб роботодавець мав щодо цього достовірні докази. Способом фіксування такої відсутності може бути, наприклад, складений акт про відсутність працівника на робочому місці, підписаний не менш ніж трьома свідками працівниками підприємства. Теорія трудового права та судова практика свідчать, що поважними причинами, як правило, визнаються такі, що виключають вину працівника. Наприклад, поважною можна визнати причину, якщо працівник доведе, що був відсутній внаслідок власної непрацездатності. У випадку самовільного полишення місця роботи працівник підлягає звільненню з останнього дня присутності на роботі, а наказ про звільнення може бути виданий значно пізніше.

Звільнення працівника за прогул має здійснюватися згідно із правилами, встановленими для застосування дисциплінарних стягнень.

ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

Чи є обов'язковим трирічне відпрацювання за направленням для випускників медичних вузів, що навчалися за рахунок бюджету? Якими документами це офіційно регламентується? Чи можна за власним бажанням у цей період перейти на роботу до іншої медичної установи державної форми власності?

Н. Кравцова, м. Київ

Питання обов'язкового відпрацювання трьох років за направленням випускників, що навчалися за рахунок бюджетних коштів, регулюється одночасно кількома нормативно-правовими актами: Законом України «Про вищу освіту», Порядком працевлаштування випускників вищих навчальних закладів, підготовка яких здійснювалася за державним замовленням, затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України від 22.08.1996 р. № 992 та Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 25.12.1997 р. № 367 «Про затвердження Порядку працевлаштування випускників державних вищих медичних (фармацевтичних) закладів освіти, підготовка яких здійснювалася за державним замовленням».

Згідно із ч. 2 ст. 56 Закону України «Про вищу освіту» випускник, який навчався за державним замовленням і якому присвоєно кваліфікацію фахівця з вищою освітою певного освітньо-кваліфікаційного рівня, працевлаштовується на підставі направлення на роботу відповідно до угоди, укладеної між замовником, керівником вищого навчального закладу та випускником. Така угода укладається з кожним студентом, підготовка якого буде здійснюватися за державним замовленням, після зарахування до вузу. Таку ж норму містить і п. 5 Порядку працевлаштування випускників державних вищих медичних (фармацевтичних) закладів освіти, підготовка яких здійснювалась за державним замовленням. Випускники, які уклали таку угоду, після закінчення навчання зобов'язані відпрацювати за місцем призначення не менше трьох років. У разі, якщо випускник не прибув за направленням або відмовився працювати за призначенням чи його звільнено з ініціативи власника або уповноваженого ним органу за порушення трудової дисципліни чи за власним бажанням протягом навчання в інтернатурі та трьох років після закінчення останньої, він зобов'язаний відповідно до державного або місцевого бюджетів відшкодувати в установленому порядку вартість навчання та компенсувати замовникові всі витрати.

Визначення місця працевлаштування персонально кожного випускника проводиться комісією з працевлаштування не пізніше ніж за чотири місяці до закінчення ним навчання.

Згідно із п. 9 зазначеного Порядку розірвати укладену угоду випускник має право лише з таких причин:

- 1) установлення інвалідності І або ІІ групи, внаслідок чого він не може приступити до роботи за місцем призначення;
- 2) установлення інвалідності І або ІІ групи у дружини (чоловіка) випускника, в одного з батьків (або осіб, які замінюють батьків) випускника;
- 3) якщо випускник вагітна жінка, а також мати чи батько, які мають дитину віком до трьох років або яка згідно з медичним висновком потребує догляду (до досягнення нею шестирічного віку);
- 4) одинока мати або батько, які мають дитину віком до 14 років або дитину-інваліда;

- 5) у разі перебування чоловіка (дружини) на військовій службі (крім строкової), у тому числі за контрактом, та служби в органах внутрішніх справ поза місцем розташування замовника;
- 6) у разі вступу випускників вищих закладів освіти І-ІІ рівня акредитації до вищих закладів освіти ІІІ-ІV рівня акредитації. У таких випадках за рішенням комісії із працевлаштування випускників видається довідка про надання можливості самостійного працевлаштування.

Самостійна зміна місця роботи не допускається, адже вона розцінюватиметься як одностороння зміна умов укладеної угоди. Це питання вирішується між державними замовниками, а контрольні функції покладаються на Міністерство охорони здоров'я України.

Я, як і інші дільничні лікарі-терапевти та медсестри, проживаю і працюю у зоні гарантованого добровільного відселення осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Якою у нас повинна бути загальна тривалість щорічної відпустки?

П. Вознюк, с. Лютинськ Рівненської області

Надання щорічних відпусток даній категорії працівників здійснюється відповідно до Закону України «Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи». Згідно зі статтею 47 цього закону працівникам, які працюють (перебувають у відрядженні) на територіях радіоактивного забруднення, надається щорічна відпустка тривалістю пропорційно відпрацьованому у зоні гарантованого добровільного відселення часу — 37 календарних днів. Загальна тривалість відпустки не повинна перевищувати 49 календарних днів на рік.

До того ж слід врахувати те, що 49 календарних днів є обмеженням при наданні цього виду відпустки, а різниця між таким обмеженням (49 календарних днів) і основною щорічною відпусткою в цій зоні (37 календарних днів) не є додатковим видом відпусток.

Щорічна відпустка тривалістю пропорційно відпрацьованому на цих територіях часу (до 37 календарних днів) надається без урахування додаткових щорічних відпусток, передбачених законодавством України. Таким чином, дільничні лікарі-терапевти мають право на додаткові відпустки, передбачені:

- 1) списком виробництв, робіт, цехів, професій і посад, зайнятість в яких дає право на щорічні додаткові відпустки за роботу зі шкідливими і важкими умовами праці та за особливий характер праці, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.1997 р. № 1290 7 календарних днів;
- 2) пунктом «н» ст. 77 Основ законодавства України про охорону здоров'я за безперервну роботу на зазначених посадах понад три роки 3 календарні дні. Право на останню відпустку на таких же підставах мають і дільничні медичні сестри. Виходячи із цього, тривалість щорічної відпустки за повний рік роботи дільничного лікаря-терапевта у зоні гарантованого добровільного відселення складає 47 календарних днів, а дільничної медичної сестри 40.

Свої листи із запитаннями надсилайте на адресу редакції або на електронну скриньку: mazz@health-ua.com

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. Урицкого, 45, 7-й этаж, оф. 707, г. Киев, 03035 или по e-mail: health-zu@mail.ru; mazz@health-ua.com (с пометкой МАЗЖ).

Анкета читателя				
Место работы (название медицинско Специальность	го учреждения и отделения)			
3. Какие разделы в нашем журнале в	зам наиболее интересны?			
Кардиология Терапия Эндокринология Междисциплинарные проблемы Антибиотикотерапия Стандарты лечения	Неонатология Фармсправочник Дайджест Гинекология Репродуктология Акушерство	Сексология Неотложные состояния Дерматовенерология Маммология Психиатрия Юридическая консультация		
4. Оцените по 5-балльной шкале: Необходимость в вашей повседн Форма подачи Информативность Оригинальный дизайн				
		жности, приведите конкретные примеры		
Присланная в адрес редакции анкета	а гарантирует получение следующе	о какой теме?		
Индекс город (село) дс	район	областьквартирамоб.:		

Ответы на задачи (см стр. 74)

	•••••••	••••••••••
()	Задача № 1 — 4	Задача № 4 — 1
	Задача № 2 — 2	Задача № 5 — 3
	Задача № 3 — 5	Задача № 6 — 2