

# Редакционная коллегия



## **Бигер Давид**

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

## **Воробьева Людмила Ивановна**

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

## **Гнатко Елена Петровна**

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

## **Гомель Виктор**

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

## **Дубоссарская Зинаида Михайловна**

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

## **Ефименко Анатолий Федорович**

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

## **Жабченко Ирина Анатольевна**

д.м.н., заведующая отделением патологии беременности и родов Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

## **Жилка Надежда Яковлевна**

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

## **Калюжная Людья 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

## **Учредитель**

ООО «Видавничий дім «Здоров'я України»

## **Генеральный директор**

Игорь Иванченко

## **Медицинский директор**

Валерий Кидонь

## **Издатель**

ООО «Здоровье Украины XXI столетие»

## **Директор**

Татьяна Артюнина  
t.artunina@health-ua.com

## **Главный редактор**

Анна Ракоед  
rakoed@health-ua.com

## **Ответственный секретарь**

Алла Яворская

## **Медицинский редактор**

Мария Арефьева  
Леся Коломиец

## **Литературный редактор**

Виктория Лаворик  
Алла Яворская

## **Дизайн/верстка**

Елена Ткач

## **Начальник отдела рекламы**

Анастасия Чаплыженко  
anastasia@health-ua.com

## **Начальник производственного отдела**

Ивалин Крайчев

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

Регистрационное свидетельство  
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 29.09.08  
Заказ № 29/09  
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.



# Імунологічні причини жіночого непліддя

А.М. Гаврилук, доцент кафедри клінічної імунології та алергології  
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

У літературному огляді за даною темою, що пропонується вашій увазі, опрацьовані матеріали про імунозалежні причини первинного та вторинного непліддя жінок.

## Імунозалежні причини первинного непліддя

### Антиспермальний імунітет

Запліднення – процес, у якому сперматозоїд виконує ряд дій: капацитацію, акросомальну реакцію, зв'язування із прозорою зоною (zona pellucida, ZP), пенетрацію через неї та злиття із плазматичною мембраною яйцеклітини. Особливо важливе значення для реалізації послідовності цих процесів має група із п'яти поверхневих мембранних білків сперматозоїда, відповідальних за зв'язування із ZP. Із них найважливішими є антиген фертильності FA-1 (fertilization antigen) і білок YLR-12 (human sperm-specific peptide). Антитіла до FA-1 знаходять у сім'яній плазмі та цервікальному слизі неплідних осіб обох статей, до того ж таких, які вважалися здоровими і не мали жодних хвороб, що пояснювали б причину їхнього непліддя. Антитіла до YLR-12 було знайдено у сироватці крові та сім'яній плазмі чоловіків з імунозалежним непліддям [30].

У природних умовах організм жінки забезпечує толерантність до сперматозоїдів, однак існують фактори ризику, які викликають реакцію жіночої статевої системи на сперматозоїди. До них належать:

- місцеві інфекції статевої системи жінки – можуть призвести до розвитку імунологічної реакції на сперматозоїди, оскільки вони мають молекулярну схожість з інфекційними чинниками (хламідіями, шистосомами, мікоплазмами). Зокрема інфекція *H. pylori* впливає на показники фертильності інфікованих нею людей – специфічні антитіла до антигенів збудника містяться у фолікулярній рідині та вагінальному секреті всіх інфікованих жінок, а також у сім'яній рідині у понад 50% інфікованих чоловіків. Ці антитіла здатні перехресно взаємодіяти із хвостовою та перичентровою зоною сперматозоїдів і нейтралізувати їх [3];
- хворобливі стани шийки матки (ерозія, новоутворення) або хронічна тріщина – сприяють синтезу антиспермальних антитіл.

Антиспермальні антитіла впливають на репродуктивну функцію жінки наступним чином [23]:

- перехресно зв'язують антигенні детермінанти на поверхні сперматозоїда, створюючи великі агрегати клітин (аглотинація) або активують систему комплементу, яка може знищувати сперматозоїди;
- вкриті антитілами сперматозоїди можуть загушувати шийковий слиз, що гальмує їхне

проникнення у матку (кругові рухи переважають над поступальними, тобто виникає так званий shaking phenomenon);

- антиспермальні антитіла, фіксовані до голівки сперматозоїда, унеможливають його зв'язування і/або проникнення в яйцеклітину.

Антиспермальні антитіла у жінок можна визначати в різних біологічних рідинах. Для прогнозування непліддя відносно невелике значення мають антитіла, що циркулюють у периферичній крові. Антитіла, які будуть утруднювати запліднення, мігрують із периферичної крові та з'являються у фалопієвих трубах – у такому випадку запліднення можуть гальмувати навіть екстракорпоральні методи. Антиспермальні антитіла

### Причини жіночого непліддя можна розділити на дві групи – неможливість запліднення та невиношування плода

Термінологічно непліддя називають первинним та вторинним. Основні причини **первинного непліддя**:

- інфекції;
- психічні та нервові порушення;
- відсутність зв'язування сперматозоїда з яйцеклітиною (антиспермальний імунітет);
- антиоваріальний імунітет (синдром полікістозних яєчників, синдром передчасного згасання яєчників, ендометріоз) [1, 17, 30].

До причин **вторинного непліддя** або невиношування відносяться [31]:

- генетичні та молекулярні порушення (балансуючі транслокації, інверсії, рекурентна анеуплоїдія);
- патологія матки (аномалії протоків Мюллера, лейоміоми, асоційовані з диетилстильбестролом аномалії, внутрішньоматкові синехії, цервікальна недостатність);
- внутрішньоматкові інфекції (особливі вірусні інфекції, хронічні інфекції сечостатевого тракту);
- ендокринні дисфункції (дефекти лютеїнової фази, синдром полікістозних яєчників, підвищений рівень у плазмі лютеїнізуючого гормону, гіпо- та гіпертиреозидизм, цукровий діабет 2-го типу);
- імунопатологія (системні та органоспецифічні аутоімунні хвороби, антифосфоліпідний синдром, алоімунні порушення);
- тромболітичні порушення (мутації фактора V Leiden та протромбіну G 20210 A, дефіцит антитромбіну III, білків C та S);
- чинники навколишнього середовища.



найчастіше виявляються у шийковому слизі, вони утворюються внаслідок місцевої імунної відповіді і належать до імуноглобулінів (Ig) класу А. Вкриті антитілами сперматозоїди, введені в яйцеклітину мікроманіпуляційними методами, можуть суттєво вплинути на поділ зиготи [23]. Реалізувати імунний конфлікт між жіночим організмом та сперматозоїдами можуть не лише гуморальні імунні реакції, але й антитілозалежна клітинна цитотоксичність, антитілозалежне посилення фагоцитозу сперматозоїдів моноцитами, реакція сповільненої гіперчутливості у вигляді гальмування імплантації бластоцисти або її руйнування, виділення сперматозоїдів із сенсibilізованої порожнини матки шляхом її посиленних скорочень. Виділяють кілька шляхів сенсibilізації жіночого організму на еякулят: генетично обумовлена схильність; сексуальна активність у другій фазі менструального циклу (слиз у каналі шийки матки відсутній, строма ендометрія розрихлена), що полегшує проникнення сперматозоїдів у субепітеліальний шар і забезпечує їхній контакт з імунокомпетентними клітинами; наявність інфекції (перехресне реагування, зниження вмісту інгібіторів імунної відповіді у с'ям'яній плазмі) [3].

#### Антиоваріальний імунітет

Наразі відомо, що з'єднання сперматозоїда з яйцеклітиною є прикладом найважливішого біологічного контакту. Ініціює запліднення контакт сперматозоїда та прозорі зони яйцеклітини. Остання складається з невеликої кількості глікопротеїнів, які опосередковують взаємозв'язок із сперматозоїдом, запобігають поліспермії та сприяють розвитку ембріона після імплантації. Виділяють три глікопротеїни: ZP1 (ZPB), ZP2 (ZPA) та ZP3 (ZPC). Дослідження у жінок із непліддям показали збільшення більш ніж у два рази варіацій послідовностей генів ZP1 та ZP3 [7].

Антигени блискучої оболонки яйцеклітини являють найбільший інтерес, оскільки зона pellucida – одна із найважливіших структур, що забезпечує нормальний перебіг процесів запліднення та раннього ембріонального розвитку. Антигенна мозаїка зона pellucida яйцеклітини складна, вона містить перехресно реагуючі та, можливо, видоспецифічні антигени. Антитіла проти неї (антизональні антитіла) – це один із етіологічних чинників непліддя імунного генезу у жінок. При цьому встановлено, що у жінок з імунозалежним непліддям не існує одночасно антитіл проти зона pellucida та антиспермальних антитіл. Імовірно, що ці два типи антитіл беруть участь у конфлікті «чоловік-жінка» в різних випадках та за різних умов [3]. Визначення антитіл проти прозорої зони яйцеклітини є досить складним з етичних міркувань, оскільки застосування людських ооцитів як діагностичного матеріалу неможливе. Прозора зона має сильний електростатичний заряд, є пористою і може зв'язувати навіть ті комплекси антиген-антитіло, котрі не містять антитіл проти антигенів прозорої зони. У 2,5-5,6% неплідних жінок виявляються антитіла проти антигенів прозорої зони, присутність яких при заплідненні може гальмувати процес зв'язування сперматозоїда та яйцеклітини [23].

Було доведено, що аутоантитіла, отримані в експерименті на мишах внаслідок імунізації антигеном ZP3, виконують посередницьку роль в індукції запальної реакції в яєчнику, а цитотоксичний ефект проти функціональних яєчникових фолікулів здійснюють інфільтруючі тканину прозапальні Т-лімфоцити [26, 36].

Яєчник може бути мішенню аутоімунної атаки при різних патологічних станах, у тому числі при органоспецифічних та системних аутоімунних хворобах. Клінічно це найчастіше виявляється передчасним згасанням функції яєчників, але внаслідок антиоваріальної аутоімунної відповіді можуть розвинути такі хвороби, як синдром полікістозних яєчників та ендометріоз [8, 12].

У першому повідомленні щодо **синдрому передчасного виснаження яєчників** (premature ovarian failure, POF) йшлося про його зв'язок із аутоімунними хворобами наднирників та стосувалося виявлення у таких пацієнток антитіл до різних типів стероїд-продукуючих клітин наднирника, яєчок, плаценти та яєчника, що отримали загальну назву «антитіла до стероїдних клітин» (SCA) [35]. На сьогоднішній день завдяки упровадженню новітніх лабораторних технологій вдалося довести, що при синдромі передчасного виснаження яєчників аутоантитіла фіксуються в різних гістологічних компартментах яєчника і спрямовані проти різних його тканинних елементів та стероїдогенних ферментів, наприклад 21-гідроксилази та 3- $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази (асоційовані з HLA-DQB1). При аутоімунних хворобах яєчника підтверджуються комплексні дефекти регуляції імунної системи. Так, у пацієнток із синдромом передчасного виснаження яєчників спостерігаються підвищені рівні лімфоцитів CD4+, співвідношень лімфоцитів CD4+/CD8+ та CD19+/CD5+ (відповідальні за аутоімунітет B2-лімфоцити); у 35-50% жінок виявлено активовані Т-лімфоцити, що мали на собі високу експресію молекул головного комплексу гістосумісності (major histocompatibility complex, МНС) класу II, особливо антигенів HLA-DR [13].

При синдромі передчасного згасання функції яєчників і стійкому неплідді поверхневі молекули на гранульозних лютеїнізуючих клітинах є важливим джерелом антигенів та розвитку антиоваріального імунітету [37].

Передчасне згасання функції яєчників – це первинний прояв їхньої недостатності, що зустрічається у жінок до 40 років. Цей синдром вважається незворотнім, хоча мали місце випадки спонтанної ремісії та вігінності у пацієнток [22, 27, 28]. У таких хворих знайдено гетерогенні антитіла, дія яких спрямована проти різних структур тканини яєчника, що призводить до передчасного гальмування функції гонад. На розвиток синдрому передчасного згасання функції яєчників впливають генетичні, ферментативні, інфекційні, ятрогенні чинники, наприклад хіміо- та радіотерапія [19]. Однією із патогенетичних причин синдрому вважають прискорений апоптоз пірамідальних клітин, що впливає на зменшення їхнього числа та вичерпання пулу [7].





Як пухирцева, так і безпухирцева форми синдрому передчасного виснаження яєчників можуть мати аутоімунний генез. Це підтверджується тим, що цей синдром часто співіснує із такими хворобами, як тиреодит, аутоімунний тиреодит, хвороба Грейвса, інсулінозалежний діабет, множинний склероз, ревматоїдний артрит [20]. У пацієток із синдромом передчасного виснаження яєчників виявлено аутоантитіла проти антигенів ендокринних залоз (щитоподібна, підшлункова залози, наднирники), антитіла, що інтерферують із рецептором для гонадотропінів, а найголовніше – антитіла проти тканинних елементів яєчника [27].

**Синдром полікістозних яєчників** (polycystic ovarian syndrome, PCOS) клінічно проявляється припиненням менструацій, а згодом зникненням овуляції та гірсутизмом. У ході обстеження жінок із цим синдромом у 50% із них виявлено антитіла проти зернистих клітин та/або інших елементів яєчника, а також інфільтрацію тканини яєчника лімфоцитами [24, 38]. При цьому встановлено зв'язок між рівнем цих антитіл та появою кіст яєчника. Вважається, що продукція аутоантитіл пов'язана із запальною реакцією, при якій відбувається надмірний синтез цитокінів, та експресією відповідних антигенів МНС класу II [12]. Дослідженнями останніх років доведено, що антиоваріальні антитіла не мають великого значення у патогенезі синдрому полікістозних яєчників, проте підтверджено наявність органонеспецифічних гетерогенних антитіл [33]. Сьогодні цей синдром вважають генетично детермінованим (СYP 17A ген, що кодує P<sub>450c-17α</sub>-фермент, та СYP 11A ген, який кодує метаболізм ферменту P<sub>450</sub>, ген інсуліну та варіанти VNTR-послідовностей) [25]. Окрім того, що цей синдром вважають метаболічною аберацією, його розвиток пов'язують зі зростанням рівня імунологічних факторів, характерних для хронічного запального процесу (інгібітор активатора плазміногену PAI-1, С-реактивний білок, ендотелін-1, молекули клітинної адгезії sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin) [10].

Останніми роками з'явилися праці щодо ролі сенсбілізації до прогестерону при звичному невиношуванні, тобто підтверджена участь антитіл до прогестерону у процесах імплантації, формуванні трофобласту та розвитку вагітності [2].

У хворих на **ендометріоз** клітинні імунні чинники разом із цитокінами також впливають на фертильність і можуть призвести до стерильності. Дослідження співвідношення між кількостями субпопуляцій Т-лімфоцитів та цитокінами у перитонеальній рідині та сироватці крові таких хворих показало, що рівні інтерлейкіну (IL) 6-го типу та лімфоцитів CD8+ і CD11b- у перитонеальній рідині були суттєво підвищеними, що свідчить про важливу роль специфічної імунної відповіді при ендометріозі [14].

### Імунозалежні причини вторинного непліддя

Звичний спонтанний викидень – це щонайменше третій за чергою викидень до 24 тиж вагітності. Серія викиднів після першої доношеної або недоношеної

вагітності вважається так званим вторинним синдромом. Імунологічні причини звичних викиднів ґрунтуються на кількох гіпотезах. Класичними є такі гіпотези:

1. Блокуючі антитіла, які розпізнають плодові антигени батьківського походження, розташовані на поверхні зародка. Ці антитіла мають обмежену здатність зв'язувати комплемент і фіксуються на поверхні трофобласта, не викликаючи його пошкодження, а, навпаки, захищаючи його від атак реактивних лімфоцитів проти антигенів батьківського походження. Так звані блокуючі антитіла, наявні у периферичній крові, також мають здатність блокувати змішану культуру материнсько-батьківських лімфоцитів. Ефективність блокуючого впливу цих антитіл знижується при наявності контакту імунної системи жінки зі сперматозоїдами багатьох чоловіків. Вважається, що відсутність блокуючого фактора може виникати у результаті наявності спільних HLA-антигенів у батьків (імітація родинних шлюбів), через що не відбувається індукції захисної маткової реакції на плід, а здійснюється модуляція власної (потенційно шкідливої) імунної відповіді проти алотрансплантата, яким у певному розумінні є плід. Помічено тенденцію до виявлення спільних алелей HLA 1-го і 2-го класів у парах, у яких жінки мали звичні викидні [1, 3].

2. Небезпека ідентичності (гомозиготизму) антигенів HLA у матері та плода для виживання останнього. Існують також дані про те, що у разі звичних викиднів потрібно шукати зміни не тільки в межах МНС, але й у генах, поєднаних із МНС або локалізованих у близькому сусідстві із цією системою. Проте у синцитіотрофобласті відсутня експресія молекул HLA. Дослідження вказують на роль так званого комплексу TLX, що мав би бути чимось подібним до комплексу гістосумісності для трофобласта. Згідно із цією гіпотезою, якщо мати та батько мають однаковий комплект антигенів TLX, зародок не виявляє достатньої імуногенності, щоб індукувати захисну імунну відповідь з боку матки.

В обох концепціях підставою для запобігання спонтанних викиднів є стимуляція охоронних чинників у сироватці матері, які блокують реактивність маткових лімфоцитів, скерованих проти алотрансплантата [23].

Однією із основних причин звичного невиношування є наявність у пацієток органонеспецифічних або системних аутоімунних хвороб. Вироблення антитіл у людини характеризується статевим диморфізмом, при цьому у жінок схильність до продукції аутоантитіл є підвищеною. Встановлено, що на розвиток В-лімфоцитів впливають статеві гормони стероїдного генезу. Введення естрогенів в експерименті на мишах призводило до посилення синтезу аутоантитіл без змін загальної кількості В-лімфоцитів [3].

Окрім слабкої модуляції маткової імунної відповіді, причиною викиднів можуть слугувати аутоімунні реакції з боку матері, а особливо наявність так званих антифосфоліпідних антитіл. Ці антитіла можуть порушувати реакції, пов'язані із системою згортання крові, що може викликати тромбоутворення у плаценті чи її передчасне відшарування [31].





Саме аутоімунні реакції, обумовлені антифосфоліпідними, антитиреоїдними, антинуклеарними, антиспермальними та антиоваріальними антитілами, є однією з основних причин непліддя імунного генезу [3].

Крім розглянутих типів аутоантитіл, що впливають на процес запліднення і зумовлюють непліддя імунного генезу, існує ще ряд розчинних та клітинно-асоційованих молекул із потенційною антифертильною активністю: HLA-антигени, інтегрини, цитокіни, ендометріальні фактори адгезії, муцини (зокрема MUC-1), лейкоз-інгібуючий фактор (leukemia inhibitory factor, LIF) [3].

За останні роки, завдяки розвитку новітніх лабораторних технологій, ученим вдалося виявити порушення регуляції імунної відповіді жінки, що спричинюють непліддя.

Серед них виділяються такі:

1. Зміна функцій та фенотипів натуральних кілерних клітин. Натуральні кілери (natural killer, NK) – це клітини вродженого імунітету, які експресують на своїй поверхні антигени CD16, CD56 та низькоафінний рецептор до Ig G, що відповідає за антитілозалежну клітинну цитотоксичність. Існує дві популяції NK-клітин: CD56 dim (високоцитотоксичний) та CD56 bright (має малу цитотоксичність через продукцію імунорегуляторних цитокінів). Ранньою поверхневою молекулою активації NK-клітин є CD69. Також NK-клітини експресують різні рецептори, що інгібують (killer cell immunoglobulin-like receptors, KIRs) або активують (killer cell activating receptors, KARs) кілерну активність та розпізнають HLA-антигени сублокусу G на трофобласті [29, 32]. У здорової вагітної у периферичній крові містяться NK-клітини (CD56 dim CD16+), а в матковому кровообігу – так звані маткові u-NK (uterine NK) клітини (CD56 bright CD16-) [21]. Виявлено, що у жінок порушення імплантації були асоційовані зі збільшенням абсолютного числа активованих CD56 dim CD16+ CD69+ [29]. Було також доведено, що у вагітних може спостерігатися особливий генотип HLA-антигенів сублокусу G, відповідальних за KIRs-рецептори, внаслідок чого надто пригнічені NK ремоделюють материнські маткові спіральні артерії, що дає предрисповицію до преєклампсії [16].

2. Розвиток цитокінового дисбалансу, що виникає внаслідок активації клітин природженого імунітету в материнсько-плодовому кровообігу. У зв'язку із цим виділяють дві основні групи цитокінів із протилежним впливом на перебіг гестації: несприятливі – туморнекротизуючий фактор (tumor necrosis factor, TNF),  $\gamma$ -інтерферон (IFN), IL-2 та сприятливі –  $\beta$ -трансформуючий фактор росту (transforming growth factor, TGF- $\beta$ ), LIF, колонієстимулюючий фактор (colony-stimulating factor, CSF) 1-го типу, гранулоцитарно-макрофагальний CSF (GM-CSF), IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IFN- $\kappa$ . Унаслідок несприятливого цитокінового оточення розвиваються запальні реакції, що можуть призвести до спонтанного викидня або передчасних пологів, у залежності від стадії гестації [3].

Внутрішньоутробна інфекція, навіть її субклінічна форма, є найбільш частою причиною раптових викиднів на фоні сприятливого перебігу вагітності. Пусковими механізмами у такому випадку є синтез прозапальних цитокінів (TNF, IFN- $\gamma$ ; IL-2) та простагландинів, що дає сигнал до початку пологової діяльності [1].

3. Дефекти васкуляризації плаценти, які також розвиваються внаслідок дисфункції факторів природженого імунітету. Це проявляється у недостатньому синтезі ростових факторів – GM-CSF та CSF-1 (основні фактори росту тканин плода та плаценти) [15, 23]. Крім дефектів васкуляризації, плацента у такому випадку може бути тоншою або фрагментованою [3].

4. Дефектний метаболізм ферменту, який розкладає триптофан – 2,3-діоксигеназа індоламіну (індоламінооксигеназа, IDO). IDO відіграє дуже важливу роль в індукції толерантності організму матері до плода. Якщо фермент має слабку активність, продукти деградації триптофану токсично впливають на T-лімфоцити, гальмують їхню проліферацію, викликають апоптоз. Синтез IDO відбувається у клітинах трофобласта, макрофагах та дендритних клітинах, клітинах децидууму під впливом IFN- $\gamma$ , котрий синтезується матковими u-NK. Оскільки при класичних аутоімунних хворобах відбувається посилений синтез прозапальних цитокінів, у тому числі IFN- $\gamma$ , це може стати одним із механізмів порушення деградації триптофану і відповідно порушення балансу між субпопуляціями T-лімфоцитів [15]. Також у результаті цього фетоплацентарний комплекс масивно інфільтрується алоспецифічними T-лімфоцитами, що призводить до активного розвитку класичних реакцій відчуження транспланта. За таких умов вагітність переривається у першому триместрі [3].

5. Урогенітальні інфекції. Причинами патології репродукції є не лише самі збудники інфекції та їхні токсичні продукти метаболізму, а частіше запальна антиінфекційна імунна відповідь, яка спричиняє активацію трансплантаційного імунітету та відторгнення плода [3]. Внутрішньоматкові інфекції на ранніх строках вагітності сприяють активації T-хелперів 1-го типу і «запуску» клітинних чинників агресії щодо плода [1].

6. Бактерійний вагіноз. Епітеліальні клітини жіночої статеві системи синтезують чимало субстанцій, які сприяють репродукції. У жіночій репродуктивній системі існує також нормальна мікрофлора, яка в основному представлена *L. crispatus* та *L. jensenii* – потенціальними продуцентами перекису водню, що є основним засобом захисту від вагінальних патогенів (*G. vaginalis*, *C. albicans*, *E. coli*) [6, 18, 39]. Також лактобактерії продукують молочну кислоту – головний захисний механізм проти вагінальних інфекцій та генітальних патогенів [4]. Епітеліальні клітини жіночої статеві системи синтезують різні бактеріоцини та слиз, а також різні пептидні медіатори, що регулюють міграцію (хемокіни) та активацію (цитокіни) імункомпетентних клітин [11]. До того ж маткові епітеліальні клітини можуть сприяти заплідненню. Кишкові епітеліальні клітини можуть мігрувати у фалопієві



труби, ендометрій і ендоцервікс та вивільнювати Ig A в матковий простір. Маткові епітеліальні клітини експресують toll-like-рецептори (TLR), здатні розпізнавати специфічні структурні компоненти бактерій, грибів та патогенів. Часто TLR-агоністи викликають індукцію та секрецію хемокинів та цитокінів через сигнали до нуклеарного фактора транскрипції каппа В, (nuclear factor-каппа В, NF-κB). Секреція прозапальних медіаторів стимулює імунні клітини, тим самим провокуючи подальше запалення. Статеві гормони контролюють цю продукцію. Так, прогестерон пригнічує надмірну продукцію моноцитарного хемоатрактантного білка-1 (monocyte chemoattractant protein, MCP-1) та IL-8, що призводять до хемотаксису та активації моноцитів і нейтрофілів. Все це активує матриксметалопротеїназу, яка ініціює менструацію [9]. Концентрація хемокинів та цитокінів може змінюватися в епітеліальних клітинах жіночої статеві системи як при нормальних, так і при патологічних станах (інфекції, ендометріоз). Експресія цитокінів та атракція хемокинів є гормонально контрольованою і асоційованою з епітелієм ендометрія реакцією. Епітеліальні клітини, що продукують хемокини, можуть сприяти інфільтрації ендометрія НК-клітинами та іншими лейкоцитами, які змінюють ендометріальну архітектуру для імплантації ембріона [5].

7. Резус (Rh) D-імунізація може стати потенційною причиною перинатальної загибелі плода [34]. Зазвичай друга або третя вагітність призводить до «імунологічного» абортів і загибелі плода. Однак внаслідок наявності так званих передіснуючих антитіл навіть перша вагітність у Rh-негативної жінки може самовільно перерватися (найчастіше причиною синтезу таких антитіл є гемотрансфузії) [1].

Спонтанна втрата вагітності була і залишається важливою клінічною проблемою. Близько 30% випадків спонтанного переривання вагітності відбуваються відразу після імплантації зародка. Близько 60-70% спонтанних викиднів у жінок залишаються неоясненими з етіологічної точки зору, але всі вони супроводжуються у тій чи іншій мірі дисфункцією імунної системи. Саме тому надалі слід працювати над поглибленням знань у даній галузі, упроваджувати на основі них нові діагностичні методи та сучасні лікувальні технології.

### Література

1. Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. Імунологічна толерантність та імунологія репродукції / Клінічна імунологія та алергологія. – Тернопіль: Укрмедкнига. – 2005. – С. 175-179.
2. Менжинская И.В., Гладкова К.А., Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Антипрогестероновые антитела в клинике первичной потери беременности // Иммунология. – 2008. – № 1. – С. 34-37.
3. Сквівка Л.М. Імунологія репродукції (курс лекцій). – Київ: НВО Поверхність. – 2004. – 145 с.
4. Angeles Lopez M., Garcia-Cano Ramos E., Aquino Santiago C. Hydrogen peroxide production and resistance to nonoxinol-9 in *Lactobacillus* spp. Isolated from the vagina of reproductive age women // Rev. Latinoam. Microbiol. – 2001. – Vol. 43. – N 4. – P. 171-176.

5. Caballero-Campo P., Dominguez F., Coloma J., Meseguer M., Remohi J., Pellicer A., Simon C. Hormonal and embryonic regulation of chemokines IL-8, MCP-1 and RANTES in the human endometrium during the window of implantation // Molecular Human Reproduction. – 2002. – Vol. 8. – N 7. – P. 375-384.

6. Cherkasov S.V. Effect of normal microflora of female tract in colonization resistance // Zh. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol. – 2006. – Jul.-Aug., N 4. – P. 100-105.

7. Conner S.J., Lefievre L., Hughes D.S., Barratt C.L.R. Cracking the egg: increased complexity in the zona pellucida // Human reproduction. – 2005. – Vol. 20. – N 5. – P. 1148-1152.

8. Coulam C.B., Stern J. Immunology of ovarian failure // Am. Journal of Repr. Immunology. – 1991. – Vol. 25. – P. 169-174.

9. Critchley H.O., Kelly R.W., Brenner R.M., Baird D.T. The endocrinology of menstruation – a role for the immune system // Clinical Endocrinology. – 2001. – Vol. 55. – N 5. – P. 701-710.

10. Diamanti-Kandaraki E., Paterakis Th., Alexandraki K., Piperi Ch., et al. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin // Human Reproduction. – 2006. – Vol. 21. – N 6. – P. 1426-1431.

11. Fahey J.V., Schaefer T.V., Channon J.Y., Wira C.R. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract // Human reproduction. – 2005. – Vol. 20. – N 6. – P. 1439-1446.

12. Fenichel P., Gobert B., Carre Y., Barbarino-Monnier P., Hieromus S. Polycystic ovary syndrome in autoimmune disease // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 2210.

13. Forges T., Monnier-Barbarino P., Faure G.C., Bene M.C. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology // Human Reproduction Update. – 2004. – Vol. 10. – N 2. – P. 163-175.

14. Furuya K., Murakami M., Makimura N., Matsuda H., Ikou K., Saito K. Immunological and endocrinological studies on lymphocyte subpopulation and medical treatment for infertility in patients with endometriosis // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2003. – Vol. 202. – P. 195-199.

15. Golab J., Kaminska-Kozar K. Immunologia rozrodu / Immunologia J. Golab, M. Jakobisiak, W. Lasek. – Wydawnictwo Naukowe PWN. – Warszawa. – 2007. – P. 286-294.

16. Hiby S.E., Walker J.J., O'Shaughnessy K.M., Redman C.W., Carrington M., Trowsdale J., Moffett A. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-G genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success // Journal of Experimental Medicine. – 2004. – Vol. 200. – N 6. – P. 957-965.

17. Jouko I., Isojarvi T. Reproductive dysfunction in women with epilepsy // Neurology. – 2003. – Vol. 61. – N 2. – P. S27-S34.

18. Kaewsrichan J., Peeyanjarasri K., Kongprasertkit J. Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2006. – Vol. 48. – N 1. – P. 75-83.

19. Kalantaridou S.N., Davis S.R., Nelson L.M. Premature ovarian failure // Endocrinol. Met. Clin. Nort. Am. – 1998. – Vol. 27. – N 5. – P. 989-1007.

20. Kauffman R.P., Castracane V.D. Premature ovarian failure associated with autoimmune polyglandular syndrome: pathophysiological mechanisms and future fertility // Womens Health (Larchmt). – 2003. – Vol. 12. – N 5. – P. 513-520.

21. Koopman L.A., Kopcow H.D., Rybalow B., Boyson J.E., Orange J.S., Schatz F., Masch R., Lockwood C.J., Schachter A.D., Park P.J. et al. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential // Journal of Experimental Medicine. – 2003. – Vol. 198. – N 2. – P. 1201-1212.



22. Kovachev E., Kozovski I., Markova V., Andronov M., Cherneva S., Aleksandrov K. Diagnostic and clinical status of premature ovarian failure // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. – 2003. – Vol. 42. – N 4. – P. 34-38.
23. Kurpisz M. *Immunologia rozrodu / Immunologia J. Golab, M. Jakobisiak, W. Lasek.* – Wydawnictwo Naukowe PWN. – Warszawa. – 2002. – P. 314-325.
24. Lanham M.S.M., Lebovic D.I., Domino S.E. Contemporary medical therapy for polycystic ovary syndrome // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2006. – Vol. 95. – P. 236-241.
25. Lonsdale R., Roberts P., Trowell J. Autoimmune oophoritis associated with polycystic ovaries // *Histopathology.* – 1991. – Vol. 19. – N 4. – P. 77-81.
26. Lou Y., Park K., Agersborg S., Alard P., Tung K. Retargeting T-cell-mediated inflammation: a new perspective on autoantibody action // *Journal of Immunology.* – 2000. – Vol. 164. – N 4. – P. 5251-5257.
27. Luborsky J., Llanes B., Davies S., Binor Z., Radwanska E., Pong R. Ovarian Autoimmunity: Greater Frequency of Autoantibodies in Premature Menopause and Unexplained Infertility Than in the General population // *Clin. Immunology.* – 1999. – Vol. 90. – P. 368-374.
28. Mainini G., Festa B., Messalli E.M., Torella M., Ragucci A. Premature ovarian failure. Clinical evaluation of 32 cases // *Minerva Ginecol.* – 2003. – Vol. 55. – N 6. – P. 525-529.
29. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy // *Natural rev. Immunology.* – 2002. – Vol. 2. – N 7. – P. 656-663.
30. Naz R.K. Molecular and immunological characteristics of sperm antigens involved in egg binding // *Journal of Reproductive Immunology.* – 2002. – Vol. 53. – P. 13-23.
31. Porter P.T. Evidence-based care of recurrent miscarriage // *Best Practice and Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2005. – Vol. 19. – N 1. – P. 85-101.
32. Rai R., Sacks G., Trew G. Natural killer cells and reproductive failure – theory, practice and prejudice // *Human Reproduction.* – 2005. – Vol. 20. – N 5. – P. 1123-1126.
33. Reimand K., Talja I., Metskula K., Kadastic U., Matt K., Uibo R. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure // *Journal of Reproductive Immunology.* – 2001. – Vol. 51. – P. 167-176.
34. Seeho S.K.M., Burton G., Leigh D., Marshall J.T., Persson J.W., Morris J.M. The role of preimplantation genetic diagnosis in the management of severe rhesus alloimmunization: first unaffected pregnancy: Case report // *Human Reproduction.* – 2005. – Vol. 20. – N 3. – P. 697-701.
35. Sotsiou F., Bottazo G.F., Doniach D. Immunofluorescence studies on autoantibodies to steroid-producing cells, and to germ-line cells in endocrine disease and infertility // *Clin. And Experimental Immunology.* – 1980. – Vol. 39. – P. 97-111.
36. Tung K.S.K., Garza K.M., Lou Y., Bagavant H. Autoimmune ovarian disease: mechanism of induction and prevention // *Journal of Soc. Gynecol. Investigations.* – 2001. – Vol. 8. – N 1. – P. 49-51.
37. Vangelov I., Dineva J., Nikolov G., Lolov S., Ivanova M. Antibodies against Granulosa Luteinized Cells and their Targets in Women Attending IVF Program // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2005. – Vol. 53. – P. 106-112.
38. Van Gelderen C., Gomes Dos Santos M. Polycystic ovarian syndrome. Evidence for an autoimmune mechanism in some cases // *Journal of Reproductive Medicine.* – 1993. – Vol. 38. – N 4. – P.381-386.
39. Verhelst R., Verstraelen H., Claeys G., Verschraegen G., Simaey L.V., De Ganck C., De Backer E., Temmerman M. Van-echoutte Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal macroflora: Definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora // *BMC Microbiology.* – 2005. – Vol. 61. – N 5. – 11 p.

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



## Вниманию врачей акушеров-гинекологов!

## Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Международной научно-практической конференции «Здоровое развитие ради будущих поколений. Современный взгляд на вопросы контрацепции и вагинальных инфекций», которая будет проходить 14 октября 2008 г. в Киеве по адресу:

ул. Грушевского, 30/1 (Дом офицеров ВС Украины), ст. метро «Арсенальная».

Начало регистрации участников в 07.30 ч.

Начало работы конференции – в 09.00 ч.

## Организаторы конференции:

- Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика;
- Представительство «Рихтер Гедеон» в Украине.

В конференции примут участие ведущие ученые в области акушерства и гинекологии из Украины, России и Венгрии.

Конференция внесена в Перечень научных мероприятий Украины на 2008 г.

По вопросу участия в мероприятии обращаться по тел.: 8(044) 492 99 15.

Оргкомитет





# Привычное невынашивание беременности: факторы развития и особенности терапии

**П**роблема бесплодия и ранних потерь беременности на сегодняшний день является не только медицинской и социальной, но и экономической. Ее важность и актуальность определяются тем, что в Украине невынашивание фиксируется в 15-23% всех установленных случаев беременности, а в половине случаев отмечается привычное невынашивание беременности (ПНБ), т.е. три и более самопроизвольных аборта подряд [1]. Одной из наиболее часто встречающихся причин ПНБ является недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ).

НЛФ — это состояние, характеризующееся гипофункцией желтого тела яичников, дефицитом прогестерона. Недостаточный синтез прогестерона ведет к неполноценной секреторной трансформации эндометрия и нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Кроме того, что НЛФ может быть причиной бесплодия и невынашивания беременности, результатом длительной НЛФ являются также овulatoryные дисфункциональные маточные кровотечения, нарушения менструального цикла (МЦ) (овulatoryная олигоменорея, опсоменорея), предменструальный синдром и гиперпролиферативные процессы эндометрия (Татарчук Т.Ф., 2006).

Сегодня доказанной является роль хронического стресса в формировании НЛФ, который происходит несколькими путями. С одной стороны, повышение уровня свободных радикалов приводит к последующему нарушению функции митохондрий, в результате чего снижается уровень прогестерона. С другой стороны, под влиянием постоянных стрессовых факторов метаболические процессы сдвигаются в сторону синтеза кортизола из прегненолона, а не прогестерона. Поэтому для успешного лечения женщины с ПНБ, связанным с НЛФ, прежде всего необходимо нормализовать ее психоэмоциональное состояние седативными препаратами или путем психотерапии.

Следующим этапом является нормализация обменных процессов (энзимо-, витаминотерапия) и обязательное лечение воспалительных заболеваний половых органов. При проведении дифференциальной гормональной терапии с целью обеспечения полноценной трансформации эндометрия назначают дидрогестерон (Дуфастон). При нормальном уровне эстрогенов Дуфастон применяют по 10 мг 2 раза в день с 14-го по 25-й день МЦ в течение

2-3 циклов. В случае недостаточности фолликулогенеза или при подозрении на это при хроническом воспалительном процессе, оперативном вмешательстве или травмах в течение 2-3 МЦ назначают комбинацию Фемостона (в непрерывном режиме в течение 28 дней) и Дуфастона с 14-16-го дня МЦ [2].

Особую актуальность представляют вопросы своевременной диагностики и патогенетической терапии у женщин с факторами риска развития НЛФ на этапе планирования беременности, что позволяет в будущем снизить риск развития бесплодия и невынашивания на 80% [2]. Поскольку невынашивание беременности является одной из самых сложных проблем акушерства и гинекологии, особую категорию пациенток представляют женщины, которые длительно лечились по поводу бесплодия, в частности в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Частота самопроизвольных выкидышей у таких пациенток составляет 23-72%, в то время как в популяции — 15-20% (Судома И.А., 2006). В настоящее время известно, что иммунная толерантность в организме матери формируется в течение всего МЦ и возникает сразу же после овуляции. Именно соотношение концентрации эстрогена и прогестерона обуславливает первые изменения в иммунном статусе. Более серьезные изменения иммунитета происходят после взаимодействия эмбриона с организмом матери, которое начинается еще в процессе дробления эмбриона в маточной трубе. Таким образом, антигены плода распознаются иммунной системой матери на 2-3-й день после оплодотворения и запускают целый каскад иммунных реакций. Эндогенный прогестерон, попадая в лимфоциты, способствует образованию белка массой 34 кДа, который блокирует цитотоксическое действие лимфоцита — прогестерон-индуцирующий блокирующий фактор (PIBF). Этот фактор является медиатором нарушения эндокринно-иммунного равновесия. При недостаточном образовании эндогенного прогестерона выработка PIBF снижена, и иммунный ответ матери сдвигается в сторону более активного ответа через Т-хелперы 1-го типа с продукцией провоспалительных цитокинов, что ведет к невынашиванию беременности.

И.А. Судома и соавт. (2006) проводили исследования беременных с бесплодием в анамнезе, которым применялись вспомогательные репродуктивные технологии, стимуляция овуляции, операции на матке и



# Дуфастон®

дидрогестерон



*Созданный для успешной беременности*



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

Р/с № UA/3074/01/01



**SOLVAY  
PHARMA**

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





придатках. Комплекс обследования этих пациенток включал расширенную иммунограмму для определения возможных изменений иммунологической реактивности. Исследования показали, что во всех случаях угрозы прерывания беременности отмечались следующие иммунологические сдвиги: увеличение количества и/или активности натуральных киллеров, сдвиг Т-хелперов в сторону 1-го типа. При этом изменения в иммунограммах у пациенток с бесплодием в анамнезе выявлялись значительно чаще и предшествовали клинической картине выкидыша. Как правило, эти изменения обнаруживались на ранних сроках беременности. Исследованиями установлено, что к группе риска прерывания беременности по причине иммунологической перестройки матери следует отнести женщин, у которых в анамнезе были бесплодие, ЭКО оплодотворение, синдром поликистозных яичников, аномалии и операции на матке и придатках, эндометриоз. Именно у таких пациенток структурные и функциональные изменения в эндометрии, а также иммунологические нарушения наблюдались еще до наступления беременности.

Авторы пришли к выводу, что у женщин группы риска фоновые, в том числе иммунологические, нарушения существуют еще до наступления беременности [2]. При этом любые причины, вызывающие бесплодие или невынашивание, отображаются определенными изменениями в иммунограмме, предшествующими выкидышу. Следовательно, это универсальный механизм прерывания беременности в I триместре.

П.К. Арк и соавт. (2006) изучали иммунологические механизмы стресс-индуцированного ПНБ и роль прогестерона в этом процессе. Исследователи решили компенсировать недостаточность прогестерона схожим по структуре дидрогестероном (Дуфастон). Результаты свидетельствуют, что с использованием Дуфастона на фоне стресса уменьшалась частота выкидышей до уровня контрольной группы. При этом увеличивалась концентрация РИВФ, интерлейкина 4-го типа и снижался уровень фактора некроза опухолей.

### Лютеиновая поддержка в циклах ЭКО

На современном этапе развития репродуктивной медицины при лечении бесплодия и ПНБ методами ЭКО необходимая поддержка лютеиновой фазы МЦ осуществляется по двум основным протоколам: добавление препаратов прогестерона и стимуляция хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ). Оба протокола достаточно эффективны и достоверно увеличивают частоту наступления беременности, однако применение ХГЧ связано с повышенным риском развития синдрома гиперстимуляции яичников (Daya S., Gunby J., 2004). Экзогенный прогестерон для поддержки лютеиновой фазы применяют в виде

17- $\alpha$ -гидроксипрогестерона, микронизированного прогестерона или дидрогестерона. Микронизированный прогестерон применяют внутримышечно, перорально или внутривагинально. В циклах ЭКО микронизированный прогестерон наиболее часто используется в виде вагинальной формы введения [3]. При этом некоторые пациентки отказываются от данного способа введения препарата из-за развития таких побочных эффектов, как раздражение влагалища и влагалищные выделения. В то же время дидрогестерон (Дуфастон), обладающий всеми клиническими свойствами эндогенного прогестерона, наряду с высокой пероральной биодоступностью, обеспечивает высокую точность соблюдения пациентками медицинских указаний и лишен местных побочных действий. Эти свойства Дуфастона подтвердились в исследовании безопасности и переносимости перорального дидрогестерона по сравнению с внутривлагалищным микронизированным прогестероном, применяемым для поддержки лютеиновой фазы в циклах оплодотворения *in vitro* и переноса эмбрионов (IVF-ET), а также внутрициктоплазматической инъекции сперматозоидов (ICSI) (Chakravarty B.N. et al., 2004).

За счет особенностей строения Дуфастон обладает более высокой метаболической стабильностью и эффективностью при пероральном приеме, а его гестагенный эффект не сопровождается андрогенной или антиандрогенной активностью, которая сопряжена с риском влияния на половую дифференциацию эмбриона [4]. Кроме того, дидрогестерон за счет своей молекулярной структуры не влияет на терморегулирующий центр в гипоталамусе, что позволяет осуществлять контроль над проводимым лечением по графику базальной температуры, а высокая селективность препарата обуславливает отсутствие у него снотворного и седативного эффектов.

### Литература

1. Жук С.И., Калинка Я., Сидельникова В.М. и др. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему // Здоров'я України. – 2007. – № 5/1. – С. 3-5.
2. Венцовский Б.М., Каминский В.В., Татарчук Т.Ф. и др. Ранние потери беременности – новое понимание гормональных нарушений // Здоров'я України. – 2006. – № 8.
3. Tavanitou A., Smits J., Bourgojn C., Deveroey P. Comparison between routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments, Hum. Reprod. Update 6. – 2000. – P. 139-148.
4. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 46 (Suppl. 1) – 2003. – S7-S16.

Маргарита Чайкина

\*\*\*





# Металлы как факторы гипофертильности

Е.М. Коренева, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории репродуктивной эндокринологии  
Н.А. Карпенко, к.б.н., заведующая лабораторией репродуктивной эндокринологии  
Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины  
С.С. Рычкова; Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Репродуктивная функция является основой продолжения жизни на планете, важнейшей и биологически значимой стороной здоровья человека, в реализации которой, наряду с анатомо-физиологическими и поведенческими особенностями организма, существенную роль играют факторы среды [1, 2]. Огромное значение среди них имеет воздействие химических элементов. Прежде всего это обусловлено тем, что часть из них принимает участие в формировании, функционировании и регуляции органов и систем человека.

Установлено влияние недостатка и повреждающее действие избытка химических элементов на различные органы и связь показателей гинекологической и андрологической заболеваемости, осложнений беременности и родов, состояние здоровья новорожденных и детей с условиями жизни их родителей [2].

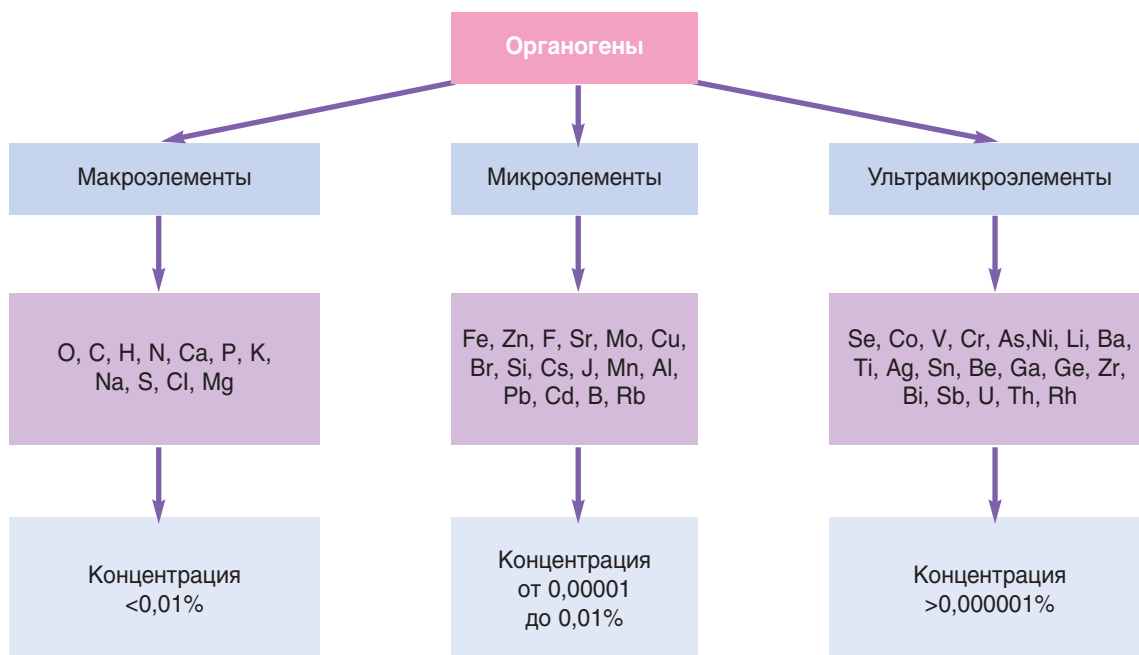
Результаты исследований, проводимых в течение последних десятилетий, указывают на нарушения в структуре питания различных групп населения, недостаточность целого ряда макро- и микроэлементов (кальций, железо, йод, фтор, цинк и др.) [3, 4]. Кроме

того, распространенность металлов в окружающей среде в связи с их возможным влиянием на организм обуславливает актуальность проблемы влияния этих факторов на репродуктивное здоровье, и это прежде всего необходимо учитывать для регионов повышенного техногенного загрязнения [5, 6].

Невзирая на тот факт, что недостаток или избыток металлов приводит к нарушению репродуктивного здоровья, данные по этому вопросу отрывочные и разрозненные, а влияние химикалий на фертильность и репродуктивные процессы остается недостаточно изученным.

Среди всех химических элементов для человека наиболее значимы химические элементы-органогены, составляющие основу живых систем (С, Н, О, N, P, S), на которые приходится около 97% массы. Характерными особенностями органогенов являются образование водорастворимых соединений, а также исключительное разнообразие образуемых ими связей, что в значительной мере определяет большое количество биомолекул в живых организмах (схема) [9].

Схема. Органогены





Организм человека на 3% состоит из металлов [7]. Их содержание колеблется от нескольких микрограммов до нескольких граммов [8]. И хотя 69 металлов присутствуют в клетках в разных количествах, все они играют важную роль в процессах, протекающих в организме [5]. Биометаллы входят в состав ферментов или коферментов, контролирующего широкий круг реакций энергетического и пластического обеспечения, выступая в роли структурного компонента или координатора специфических функций клеток большинства тканей организма [10].

Важнейшей особенностью функционирования химических элементов в организме является их взаимодействие друг с другом. Часто это взаимодействие проявляется в виде синергических или антагонистических эффектов [9].

Синергический или антагонистический эффект может активировать/угнетать ферментные системы и приводить к изменению процессов синтеза веществ, функции эндокринных органов и опосредованно, через гормоны, влиять на обменные процессы [9].

Особенно сильно заметно влияние минералов на развивающийся организм и плод. Так, недостаток основных микроэлементов в пище беременных приводит к значительным нарушениям в развитии плода (таблица) [11].

Влияние вредных веществ на репродуктивную функцию женского организма («репродуктивная токсичность») осуществляется главным образом как через действие на репродуктивную способность, т.е. на женскую фертильность (на либидо; сексуальное поведение; овогенез с индукцией мутаций, которые могут проявляться в последующих поколениях; репродуктивный цикл; гормональную активность и др.), так и через действие на развивающийся организм, т.е. от момента зачатия до рождения и после рождения (спонтанные аборты, структурные аномалии, нарушения роста и функциональная недостаточность) [2].

В различных странах существуют списки химических веществ, оказывающих действие на репродукцию и развитие. Для классификации и маркировки этих

веществ применяют так называемые стандартные фазы риска, обозначаемые специальными символами [2]:

R 46 – могут вызвать наследственное генетическое повреждение;

R 47 – врожденные дефекты (не применяется);

R 60 – могут повлиять на фертильность;

R 61 – способны нанести вред здоровью нерожденного ребенка;

R 62 – возможна опасность нарушения фертильности;

R 63 – возможна опасность нанесения вреда нерожденному ребенку;

R 64 – могут нанести вред грудным детям.

Вещества, токсичные для репродукции, разделяются на три категории [2]:

- первая – вещества, нарушающие фертильность или развитие потомства у человека;
- вторая – подозреваемые вещества, которые могли бы вызвать нарушения репродукции у человека, и вещества, нарушающие репродукцию в эксперименте с изученным механизмом действия;
- третья – вещества, нарушающие репродукцию в эксперименте, но без убедительных оснований для отнесения во вторую категорию.

### Значение макроэлементов металлов в репродуктивных процессах организма

В абсолютных значениях (из расчета на среднюю массу тела человека в 70 кг) величины содержания макроэлементов колеблются в пределах от более 40 кг (кислород) до нескольких граммов (магний). Роль таких важнейших биометаллов, как натрий, калий, кальций, многогранна и неоспорима, о чем свидетельствуют многочисленные литературные источники. Мы сочли необходимым остановиться на одном из макроэлементов металлов – магнии, значение которого особенно важно именно для репродуктивного здоровья человека.

#### Магний

Магний необходим для работы более 300 различных ферментов и всех ферментных систем, в которых принимает участие АТФ (через активность магнийзависимых АТФ-аз), и поэтому является необходимым

Таблица. Последствия дефицита/недостатка потребления макро- и микроэлементов беременными

Микроэлементы	Последствия
Cu, Zn	Спонтанные аборты, послеродовая смертность у женщин, врожденные уродства, гипотрофия плода, задержка внутриутробного развития
Cu	Риск перинатальной смертности
Zn, Fe	Анемия
Zn	Уродства плода
Fe	Рождение недоношенных детей
Макроэлементы	Последствия
Mg	Замедление роста плода, недоношенность, преждевременные роды, выкидыши, эклампсия, патологически повышенный тонус матки



элементом практически всех энергопотребляющих процессов при углеводном, белковом и липидном обмене, при синтезе нуклеиновых кислот. Также велика роль этого микроэлемента в анаболических процессах — он участвует в синтезе регуляции нуклеиновых кислот, белков, жирных кислот и липидов, в частности фосфолипидов. Контролируя синтез циклической АМФ, универсального регулятора клеточного метаболизма и множества физиологических функций, магний задействован в регуляции самых разнообразных процессов [12].

Недостаточное белковое питание сопровождается подавлением всасывания магния и снижением его уровня в крови, тогда как молоко и казеин благоприятно влияют на его всасывание [13]. Усвоение магния может нарушаться при избыточном поступлении в организм марганца, кобальта, свинца, кадмия, кальция [9].

Будучи антагонистом кальция, магний нормализует деятельность нервной системы, является антистрессовым микроэлементом, снижает возбудимость нейронов и передачу нервного импульса. Эти эффекты магния осуществляются путем уменьшения кальцийзависимой передачи импульса в нервных окончаниях, что препятствует высвобождению пресинаптической мембраной нейромедиаторов и активирует обратный захват катехоламинов. Так, в адренергических синапсах магний обеспечивает инактивацию норадреналина путем связывания его в гранулах (этот процесс опосредован через магнийзависимую  $\text{Na-Ca}^{2+}$ -АТФ-азу), а в нервно-мышечных синапсах тормозит кальцийзависимое высвобождение ацетилхолина. Описанные механизмы играют важную роль в вазодилатирующей активности магния, которая опосредуется также через синтез циклической АМФ [12]. Все вышесказанное свидетельствует, что дефицит магния сказывается на жизнедеятельности организма, осуществлении многих, в том числе и репродуктивной, функций.

Суточная потребность в магнии в женском организме — 300 мг. В период интенсивного роста потребность в нем повышается на 150 мг и достигает соответственно 450-500 мг. Увеличивается необходимость в этом микроэлементе при повышенной физической активности, интенсивном потоотделении или при стрессах [12].

Магний вовлечен в большое количество ферментативных реакций, жизненно важных для млекопитающих.

В женском организме магний участвует в блокировании выработки простагландинсинтазы, что, в конечном итоге, приводит к уменьшению сократительной активности матки [14]. Его недостаток вызывает спазмы гладкой мускулатуры, повышение сократимости матки [12]. Гипомагниемия при беременности обусловлена как высокой потребностью в этом элементе, необходимом для обеспечения полноценного роста и развития плода, так и его повышенным выделением почками [15].

В состоянии стресса увеличивается выведение магния из организма, так как гормоны стресса — адреналин и кортизол — усиливают потери магния с мочой

(беременность, роды) [14]. Особенно актуальна данная проблема в III триместре беременности. Наиболее низкая концентрация магния в крови беременных выявляется при поздних гестозах, в частности при эклампсии. Фактором, усугубляющим гипомагниемию и соответственно клиническое течение патологических состояний, является наличие в анамнезе артериальной гипертензии. При этом нарушается кровоснабжение плаценты и фетоплацентарного комплекса, повышается содержание в крови вазоконстрикторных факторов (ренин, ангиотензин II, простагландины, серотонин), что усугубляет риск невынашивания беременности [15].

Препараты магния используют в акушерской практике для предотвращения его физиологического дефицита и при осложненном течении беременности (угроза прерывания, замедление развития плода и др.), что помогает нормализации течения беременности, родов и послеродового периода [12, 16].

Лидером среди препаратов магния на фармацевтическом рынке Украины является Магне-В<sub>6</sub> (Sanofi Winthrop Industrie, Франция). Магне-В<sub>6</sub> содержит в своем составе уникальное сочетание ионов магния в виде органических солей (магния лактат, магния пидолят) и пиридоксина гидрохлорида (витамин В<sub>6</sub>).

Органические соли магния не только значительно лучше усваиваются и переносятся больными — магния лактат и магния пидолят обладают более высокой степенью биоусвояемости среди органических солей магния 2-го поколения, реже дают побочные эффекты со стороны ЖКТ и лучше восполняют дефицит элемента (Громова О.А., 2006). Витамин В<sub>6</sub> способствует всасыванию магния в кишечнике, улучшает его интрацеллюлярный транспорт, фиксирует магний внутри клетки, уменьшает экскрецию магния с мочой и в целом потенцирует действие магния. Таким образом, целесообразность сочетания магния и витамина В<sub>6</sub> основана на фармакологическом дополнении эффектов друг друга.

Наличие удобной таблетированной и питьевой форм Магне-В<sub>6</sub> позволяет широко применять его в акушерско-гинекологической практике для предотвращения дефицита магния.

Таким образом, восстановление гомеостаза магния, определение его роли в регуляции репродуктивной функции человеческого организма является актуальной проблемой.

### **Роль биоэлементов-микроэлементов в репродуктивных процессах организма**

Дефицит или избыток некоторых эссенциальных микроэлементов может привести к нарушениям фертильности. Несмотря на низкое содержание, микроэлементы являются ингредиентами биосубстратов живого организма и компонентами сложной физиологической системы, участвующей в регулировании жизненных функций на всех этапах развития [9].





Все патологические процессы, вызванные дефицитом, избытком или дисбалансом микроэлементов, называют микроэлементами, которые бывают природными (экзогенными и эндогенными), техногенными и ятрогенными [17]. Среди наиболее значимых для репродуктивной системы следует выделить цинк, медь, марганец, железо, кобальт и кадмий. Особо важную роль в связи с репродуктивными процессами организма играет йод, и эта проблема настолько важна, что требует отдельного рассмотрения.

#### Цинк

В организме человека содержится от 1,5 до 2,5 г цинка. Он представлен во всех органах, тканях, жидких средах и секретах организма. Особенно богаты цинком ткани печени и поджелудочной железы. Ряд важных ферментов организма, принимающих участие в регуляции выработки таких гормонов, как гонадотропины, кортикотропин, соматотропин и инсулин, являются цинкзависимыми [18]. Цинк является компонентом многих белков, регулирующих уровень транскрипции других внутриклеточных белков. Цинкосодежащие ферменты относятся ко всем классам ферментов, регулирующих метаболические процессы [19], благодаря чему этот металл участвует в формировании чувствительности к различным гормонам, факторам роста (обеспечивает контроль экспрессии генов в процессе репликации и дифференцировки клеток) и т.д. [20, 21].

Функциональные антагонисты цинка – медь, кадмий, свинец; их влияние особенно выражено на фоне дефицита белка. Повышенное поступление фосфатов, избыток кальция, прием кортикостероидов, оральных контрацептивов, анаболических препаратов, антитаболитов, диуретиков, иммуносупрессоров, алкоголя могут привести к дефициту цинка в организме [9].

Цинк необходим для роста, сексуального созревания и воспроизводства [22]. У женщин цинк также играет важную роль в сексуальном развитии, овуляции и регулярности менструального цикла. Такие процессы, как созревание ооцита, лютеолиз и атрезия фолликула связаны с антиоксидантными явлениями в клетке и регулируются уровнем цинка [23]. Кроме того, этот элемент входит в структуру рецепторов для эстрогенов, регулируя таким образом все эстрогензависимые процессы [20]. Цинк способствует нормальному росту и развитию плода, а после рождения ребенка – образованию молока у его матери [24]. В эксперименте на животных установлено, что недостаточность цинка у самок приводит к гипогалактии [10].

Этот биоэлемент связан практически со всеми морфофункциональными нарушениями репродуктивной сферы у женщин (гестозы, прерывание беременности, угрозы и преждевременные роды, их слабость, темп, дефекты последа) [5]. Недостаток этого элемента может оказаться тератогенным и вызывать развитие дефектов нервной трубки плода, привести к увеличению количества спонтанных

абортов [18, 24]. Эмбрион и плод в отдельные периоды своего развития очень чувствительны к недостатку цинка в организме матери. Возникающие при этом цинкдефицитные состояния сопровождаются рождением незрелого плода с дефицитом массы, а также формированием пороков развития. Экспериментально подтверждено, что у 13-18% беременных с дефицитом цинка отмечается наличие у плода и новорожденного таких пороков, как водянка головного мозга, пороки развития глаз, искривление позвоночника и т.д. [20]. Снижение уровня цинка приводит к задержке роста, полового созревания, к нерегулярным менструациям, снижению умственного развития [24].

С дефицитом цинка связывают гормонзависимые изменения в психическом состоянии, например послеродовую депрессию. Кроме того, пониженный уровень цинка наблюдается в крови женщин, страдающих предменструальным синдромом [24].

Нормальный баланс цинка создается в организме человека сразу после рождения: в грудном молоке содержится и хорошо усваивается детьми цитрат цинка. Поэтому это соединение вводится в искусственные смеси для детского питания [7]. Цинк входит в схемы лечения задержки полового развития и лечения инфертильности.

#### Медь

Медь является одним из эссенциальных элементов. Вместе с железом она входит в состав важнейшего фермента – цитохромоксидазы, которая служит конечным компонентом цепи дыхательных переносчиков, локализованных в митохондриях [25].

К дефициту меди может привести усиленный прием молибдена и цинка. Кадмий, марганец, железо, антициды, танины, аскорбиновая кислота также способны снижать усвоение меди, а цинк, железо, кобальт повышают ее усвоение. В свою очередь, медь может тормозить усвоение организмом железа, кобальта, цинка, молибдена, витамина А. Оральные контрацептивы, гормональные средства, глюкокортикоидные препараты способствуют усиленному выведению меди из организма [9].

У женщин содержание меди в организме тесно связано с морфофункциональными нарушениями репродуктивной сферы, вызывая гестозы, прерывание беременности, угрозы и преждевременные роды, их слабость и темп, дефекты последа [5]. Во время беременности в крови матери значительно повышается уровень меди и наступает перенос ее в организм плода, где происходит ее накопление, преимущественно в печени [26].

В работах других авторов сообщается о том, что у недоношенных детей увеличивается опасность развития дефицита меди вследствие недостаточного накопления ее в печени при преждевременных родах и более длительного периода быстрого роста по сравнению с доношенными детьми [27].



### Марганец

Марганец также является эссенциальным элементом. Всасыванию марганца в желудочно-кишечном тракте способствуют витамины группы В и Е, фосфор и кальций, а препятствует – избыточное поступление фосфора и кальция [9].

Установлено влияние недостатка марганца на половое развитие и размножение животных. Доказано участие марганца в созревании яйцеклеток [7].

У самок угнетается лактация и происходит потеря материнского инстинкта [26]. При дефиците марганца наблюдаются бесплодие, дисфункция яичников, ранний климакс и преждевременное старение [9]. В то же время избыток этого элемента приводит к негативным последствиям. У женщин, работающих на марганцевом производстве, в два раза чаще отмечается мертворождение. В регионах, где нет промышленного загрязнения марганцем, дополнительный прием марганца положительно влияет на здоровье часто болеющих детей, лиц с нарушениями углеводного обмена и ожирением, женщин с бесплодием и дисфункцией яичников [25].

### Железо

Как известно, недостаточное количество железа в организме приводит к развитию железодефицитной анемии. Железосодержащие системы цитохрома P<sub>450</sub>, участвующего в синтезе стероидных гормонов, желтого тела, гонад, существенно влияют на фертильность человека [28]. Потребность в железе зависит от пола. У женщин детородного возраста в связи с регулярными потерями крови во время менструации такая потребность в два раза выше, чем у мужчин [29]. Именно поэтому женщины репродуктивного возраста представляют группу риска по развитию железодефицитных состояний [28].

Неоспоримой является важная роль железа во время подготовки организма к беременности, во время самой беременности и в послеродовой период [11, 14]. Обнаружена тесная корреляционная связь между содержанием железа и активностью холинэстеразы в крови рожениц с нормальной родовой деятельностью, указывающая на взаимодействие между ферментативными реакциями, протекающими в материнском организме, и микроэлементами [30].

### Кобальт

Физиологически активной формой кобальта является витамин В<sub>12</sub>, поэтому дефицит кобальта в организме прежде всего приводит к недостаточности этого витамина. Кроме того, этот металл активирует ряд ферментов, которые участвуют в обмене жирных кислот, способствует регуляции синтеза катехоламинов, находится в синергизме с кальцием и магнием, а также необходим для синтеза тироксина [31]. Описано его влияние на репродуктивные процессы. С одной стороны, однократное введение кобальта хлорида

(2 мл 1,5-процентного раствора внутримышечно) сопровождается повышением основных показателей сократительной деятельности различных отделов матки у женщин со слабой родовой деятельностью, преждевременным отхождением околоплодных вод и токсикозом беременности [32]. С другой стороны, у пациенток с хроническим воспалением придатков и матки отмечались изменения микроэлементов и белков крови. Почти у всех выявлено постоянное низкое содержание кобальта [33]. При раке тела матки обнаружено увеличенное содержание кобальта [34].

### Кадмий

Этот элемент относят к токсичным. Однако чувствительность к кадмию и его токсичность могут сильно изменяться в зависимости от вида млекопитающих и насыщенности организма тестостероном. У некоторых чувствительных к кадмию пород мышей единственная инъекция тестостерона защищает организм этих животных от смертельного токсического воздействия, тогда как для другой линии мышей кадмий не токсичен [35].

В женском организме этот металл оказывает отрицательное действие. При различных опухолях тела матки обнаружено увеличенное количество кадмия [34].

Относительно других микроэлементов данных значительно меньше, однако описан целый ряд токсических влияний избытка некоторых металлов на репродуктивные процессы. Так, при фтористой интоксикации в три-четыре раза чаще нарушается либидо. Недостаток этого металла у девочек приводит к болезненным менструациям [9].

Обычно микро- и макроэлементы действуют в комплексе. Поэтому особый интерес вызывают данные о сочетании дефицита или избытка нескольких металлов и их комплексное воздействие. Систематическое поступление и накопление в организме токсичных металлов свинца и кадмия на фоне дефицита эссенциальных цинка и меди повышает риск патологии репродуктивной функции у женщин, которая установлена на всех ее этапах: беременность – роды – неонатальный период [11]. Значительные их концентрации определены в плаценте, околоплодных водах, молоке, моче беременных. Особенно важен тот факт, что, накапливаясь в плаценте, эти металлы проникают в плод, о чем свидетельствует их высокий уровень в пуповинной крови и особенно в меконии новорожденных [5].

Помимо вышеперечисленных, потенциально опасными относительно репродуктопатий, вероятно, являются вещества, оказывающие токсическое воздействие на клетки Лейдига, гипоталамус, гипофиз. К таким веществам относятся многие тяжелые металлы, которые встречаются на производстве в различных отраслях промышленности и постоянно попадают в окружающую среду (стронций, алюминий, свинец и т.д.) [36].



Подводя итог вышеизложенному, необходимо подчеркнуть, что формирование репродуктивного здоровья человека начинается задолго до его рождения и зависит от множества эндо- и экзогенных факторов, воздействующих в период эмбриогенеза, роста и развития его родителей, их соматического здоровья, а также и от множества других причин. Дисбаланс металлов (их недостаток или избыток) может выступать в роли фактора гипофертильности, приводя к нарушению репродуктивной функции женского организма.

### Литература

1. Скальный А.В. Влияние факторов окружающей среды на репродуктивную систему девочек и девушек Московского мегаполиса // Микроэлементы в медицине. — 2002. — Т. 3. — № 4. — С. 17-25.
2. Нарушение репродуктивной функции у работников. — Режим доступа: [www.allbest.ru](http://www.allbest.ru).
3. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. — М.: Колос, 2002. — 423 с.
4. Белякова Н.А., Дианов О.А., Шахтарин В.В. и др. Диффузный нетоксический зоб у детей // Рос. педиатр. журн. — 2004. — № 5. — С. 5-22.
5. Паранько М., Белицкая Э.Н., Землякова Т.Д. и др. Роль тяжелых металлов в возникновении репродуктивных нарушений // Гигиена и санитария. — 2002. — № 1. — С. 28-30.
6. Трахтенберг И.М., Колесников С.В., Лукопенко В.П. Тяжелые металлы во внешней среде. Современные гигиенические и токсикологические аспекты. — Минск, 1994. — 123 с.
7. Дзивак В. Исцеляющий металл // Металл. — 2003. — № 11-12. — Режим доступа: [www.liga.net](http://www.liga.net).
8. Габович Р.Д., Припутина Л.С. Гигиенические основы охраны продуктов питания от вредных химических веществ. — К.: Здоровья, 1987. — 248 с.
9. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. — М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век» Мир, 2004. — 10 с.
10. Маркова О.В. Физиологическая роль и динамика содержания меди, железа, цинка и магния в сыворотке крови больных тиреопатиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Архангельск, 1998. — 18 с.
11. Фавье М. Микроэлементы и беременность // Микроэлементы в медицине. — 2002. — Т. 3. — № 4. — С. 2-6.
12. Корпачев В.В. Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротата // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 2 (8). — С. 69-73.
13. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. — М.: Медицина, 1985. — 44 с.
14. Фофанова И.Ю. Роль сбалансированного питания в период беременности и лактации // Гинекология. — 2006. — Т. 8. — № 4. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology>.
15. Вислый А.А. Роль магния в регуляции физиологических процессов в организме // Новости медицины и фармации в Украине. — 2008. — № 6 (238). — С. 14-15.
16. Владимиров О.А., Тофан Н.И., Меллина Г.М., Хоминська З.Б. Магневий дефіцит та його корекція препаратом Магне В6 у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 2000. — № 6. — С. 123-126.
17. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
18. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения цинксодержащих комплексов во время беременности // Гинекология. — 2006. — Т. 8. — № 5. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology>.
19. Sandstead Н.Н. Zinc deficiency. A public health problem? // Amer. J. Dis. Child. — 1991. — Vol. 145. — P. 853-9.
20. Фофанова И.Ю. Роль витаминов и микроэлементов в сохранении репродуктивного здоровья // Гинекология. — 2005. — Т. 7. — № 4. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology>.
21. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial / Brooks W.A., Yunus M., Santosham M. et al. // Lancet. — 2004. — Vol. 363 (9422). — P. 1683.
22. Inter-relationship of zinc levels in serum and semen in oligospermic infertile patients and fertile males // Indian J. Pathol. Microbiol. — 1997. — Vol. 40 (4). — P. 451-5.
23. Селюкова Н.Ю. Влияние сульфата цинка на сексуальную активность самцов крыс // Экспериментальна та клінічна ендокринологія: від теорії до практики (Шості Данилевські читання): матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 22-23 лют. 2007 р. — Харків, 2007. — С. 136-137.
24. Доктор. — 2001. — № 5 (9). — С. 76-77.
25. Забелина В.Д. Марганец // Consilium provisorum. — 2006. — Т. 4. — № 1. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology>.
26. Войнар А.И. Микроэлементы в живой природе. — М.: Высшая школа, 1962. — 53 с.
27. Нетребенко О.К. Роль меди и селена в питании недоношенных детей // Педиатрия. — 2005. — № 2. — С. 59-62.
28. Алексеев И.Ф. Железодефицитные состояния. — М., 2000. — 345 с.
29. Спиричев В.Б. Сколько витаминов человеку надо. — М., 2000. — 185 с.
30. Ходак А.А. Изменение содержания некоторых микроэлементов и холинэстеразы в крови женщин при нормальных родах // Сов. медицина. — 1970. — № 12. — С. 19-22.
31. Хомитченко С.А. Микронутриенты — важнейший фактор сбалансированного питания // Гинекология. — 2002. — Т. 4. — № 3. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology>.
32. Кушнир Е.Л., Асмаловский Г.В., Лановой И.Д., Мартышкин М.Я. Клинико-гистерографическая оценка действия кобальта хлорида на сократительную деятельность матки при слабости родовой деятельности // Микроэлементы в медицине. — К.: Здоровье, 1972. — Вып. 3. — С. 45-56.
33. Марчук Е.А. Динамика содержания микроэлементов и белков крови у женщин с хроническими воспалительными процессами придатков матки // Микроэлементы в медицине. — К.: Здоровье, 1972. — Вып. 3. — С. 67-78.
34. Руднева Т.В., Шварев Е.Г., Володин М.А. и др. Клинико-патогенетическое значение некоторых биологических маркеров в диагностике опухолей тела // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. — 2001-2002 гг. — Т. 1. — Вып. 1, раздел II. — Режим доступа: [www.gyna.medi.ru](http://www.gyna.medi.ru).
35. Testosterone pretreatment mitigates cadmium toxicity in male C57 mice but not in C3H mice / H. Shimada, R.M. Bare, J.F. Hochadel, M.P. Waalkes // Toxicology. — 1997. — Vol. 116. — № 1-3. — P. 183-191.
36. Быков В.А. Сперматогенез у мужчин в конце XX века // Пробл. репродукции. — 2000. — Т. 6. — № 1. — С. 6-13.

\*\*\*



# НАМ З ВАМИ ПОТРІБЕН МАГНІЙ



таб №50: Р.П. МОЗ України № UA/5476/02/01 від 28.11.06, ампл. №10 Р.П. МОЗ України № UA/5476/01/01 від 6.08.07  
Лікарський засіб. Перед застосуванням уважно читайте інструкцію. Виробник: Санofi-Авентіс

## НАПОВНИ ЖИТТЯ ЕНЕРГІЄЮ!

# МАГНЕ-В<sub>6</sub>

Найбільш ефективно  
усунення дефіциту магнію  
в організмі

- ◆ Нормалізує вміст магнію в організмі
- ◆ Усуває психоемоційні прояви дефіциту магнію
- ◆ Попереджає розвиток пізнього гестозу
- ◆ Усуває явище невиношування вагітності
- ◆ Нормалізує показники гормонального балансу



UA.MGP.07.09.01

  
Група  
**sanofi aventis**  
Здоров'я - це важливо





# Метформин в сравнении с инсулином при лечении гестационного диабета\*

J.A. Rowan, отдел охраны здоровья женщин, госпиталь Окленда

W. Gao, Национальный институт здравоохранения, Технологический университет Окленда

M.R. Battin, отдел педиатрии университета Окленда, Новая Зеландия

M.P. Moore, Центр диабета госпиталя Крайстчерча, Новая Зеландия

W.M. Hague, госпиталь матери и ребенка, Университет Аделаиды, Австралия

**Г**естационный сахарный диабет (ГСД), распространенность которого продолжает расти, осложняет течение около 5% беременностей. Это заболевание ассоциируется с патологией беременности и является долгосрочным фактором риска развития сахарного диабета (СД) у матери и потомства [1-5]. Вмешательства по изменению образа жизни (если у беременной отмечалась персистирующая гипергликемия), а также назначение инсулина способствовали улучшению перинатальных исходов [6, 7]. Женщины, у которых имеются показания к проведению инсулинотерапии, нуждаются в соответствующем обучении касательно дозировки и введения препарата для обеспечения безопасности приема инсулина. Использование инсулина также ассоциируется с состояниями гипогликемии и с увеличением массы тела. Применение безопасных и эффективных пероральных сахароснижающих препаратов может иметь больше преимуществ по сравнению с инсулином.

Пероральный метформин – разумная альтернатива для женщин, страдающих ГСД. Его применение повышает чувствительность тканей к инсулину, возможно, за счет активации аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы; не ассоциируется с увеличением массы тела и гипогликемией [8, 9]. Данные многочисленных исследований [10-19] продемонстрировали благоприятные исходы беременности при использовании метформина, кроме одного небольшого ретроспективного когортного испытания [20], в котором показано увеличение перинатальных потерь и случаев преэклампсии по сравнению с лечением инсулином. Метформин проникает через плаценту и может оказывать прямое влияние на физиологию плода, вследствие чего его применение при беременности длительное время основывалось на принципе «в последнюю очередь» [21]. Согласно нашим данным, существуют результаты только двух небольших рандомизированных исследований, сравнивающих использование метформина и инсулина [22, 23].

## Материалы и методы исследования

Мы запланировали исследование Metformin in Gestational Diabetes Trial, исключающее увеличение всех возможных перинатальных осложнений до уровня 33% у новорожденных от матерей, которые получали метформин, по сравнению с теми, кому вводили инсулин. Наша гипотеза основывалась на том, что перинатальные исходы будут сходными для обоих типов лечения, а женщины будут считать прием метформина более приемлемым, чем лечение инсулином; к тому же метформин будет улучшать чувствительность тканей к инсулину как у матери, так и у плода.

Рандомизированное открытое испытание, сравнивающее лечение метформином с инсулином, было проведено нами в 10 городских акушерских стационарах Новой Зеландии и Австралии. На его выполнение было получено одобрение этического комитета, и все участницы дали письменное информированное согласие. В исследование вошли женщины в возрасте от 18 до 45 лет с установленным диагнозом «гестационный сахарный диабет», с одноплодной беременностью на сроках 20-33 нед, с показаниями для инсулинотерапии (даже после изменения образа жизни – диеты и физической активности), с зарегистрированным более одного раза показателем тощаковой гликемии капиллярной крови  $>5,4$  ммоль/л или двухчасовым постпрандиальным уровнем глюкозы  $>6,7$  ммоль/л.

Критерии исключения из исследования были следующие:

- диагноз прегестационного СД;
- наличие противопоказаний к приему метформина;
- аномалии плода;
- гестационная гипертензия;
- преэклампсия;
- задержка развития плода;
- преждевременный разрыв плодных оболочек.

Все испытуемые были рандомизированы в четыре группы, согласно месту проведения исследования и срокам гестации (20-27 нед и 6 дней или 28-33 нед и 6 дней). Исследователи всех центров условились считать целевыми уровнями следующие значения гликемии:

\* New England Journal of Medicine. – 2008. – №19. – Vol. 358: 2003-2015.



натощак  $<5,5$  ммоль/л, двухчасовой постпрандиальной  $<7$  ммоль/л, — несмотря на то что некоторые ученые принимают за целевые более низкие уровни глюкозы.

Пациентки получали препарат в своей местной аптеке. Метформин им назначали в стартовой дозе 500 мг один и два раза в сутки во время еды. Дозу препарата увеличивали в течение 1-2 нед, до достижения целевой гликемии, однако не превышая максимально допустимой ежедневной дозы (2500 мг). Если же в ходе терапии метформином целевой уровень глюкозы не был достигнут, дополнительно назначали инсулин. Метформин отменяли при наличии противопоказаний со стороны матери (ухудшение функции почек, печени или сепсис) или при диагностированной задержке развития плода. Инсулин вводили согласно общепринятой практике.

Пробы крови брали натощак для оценки базового уровня гликемии и для уверенности в том, что результаты почечных и печеночных функциональных тестов не искажены употреблением метформина. Уровни глюкозы, гликированного гемоглобина и триглицеридов определяли в местных лабораториях. Концентрацию глюкозы определяли в плазме венозной крови гексокиназным методом; гликированного гемоглобина — методами, общепринятыми для такого рода исследований (Diabetes Control and Complications Trial). Женщины определяли содержание глюкозы в капиллярной крови дома, используя глюкометр MediSense. Уровни тощачковой и двухчасовой постпрандиальной глюкозы анализировали и вносили в базу данных. На сроке 36-37 нед гестации концентрацию глюкозы в плазме венозной крови оценивали снова. Также фиксировали осложнения беременности, способ родоразрешения и осложнения у новорожденных.

**Первичные исходы** включали все возможные неонатальные осложнения. К их числу относились и те, что являлись следствием неблагоприятного влияния на плод гипергликемии матери, которая могла быть скорректирована лечением, а также непосредственное воздействие самого метформина, проникающего через плаценту [24]. Фиксировались следующие осложнения:

- неонатальная гипогликемия (уровень глюкозы  $<2,6$  ммоль/л, зарегистрированный дважды или чаще);
- респираторный дистресс-синдром (потребность, по крайней мере, в четырехчасовой поддержке дыхания с оксигенацией кислородом, постоянным положительным давлением в дыхательных путях или периодической вентиляцией с положительным давлением в течение первых 24 ч после родов);
- необходимость проведения фототерапии;
- родовая травма (повреждения ребенка в родах умеренной степени, если гематомы и ссадины, выявленные при рождении, рассасывались в период до 6 нед после родов; также фиксировались более серьезные травмы);

- оценка по шкале Апгар на пятой минуте  $<7$  баллов или преждевременные роды ( $<37$  нед гестации).

У новорожденных проводили мониторинг гипогликемии путем оценки уровня глюкозы в крови не позднее чем через 2 ч после родов и перед каждым кормлением до тех пор, пока следующие друг за другом уровни глюкозы достигнут  $2,6$  ммоль/л или больше. Концентрация глюкозы  $<2,6$  ммоль/л являлась показанием к лечению гипогликемии.

Материнские гипертензивные осложнения были диагностированы в соответствии с Австралийским руководством [26]. Перцентили массы тела новорожденных рассчитывали с использованием специального калькулятора согласно полу, гестационному возрасту новорожденного, а также росту матери, веса во время предыдущей беременности, этнической группы и количества родов в анамнезе. Антропометрические измерения новорожденных, включающие размер от темени до пяток, крестцово-теменную длину, окружности головы, грудной клетки, живота, верхней трети плеча, толщину кожной складки в области трицепса и под лопаткой, фиксировали в течение 48 ч после рождения [24]. Женщины, участвующие в исследовании, заполняли специальный вопросник в течение первой недели после родов для оценки приемлемости лечения.

Все произошедшие во время исследования неблагоприятные события были зафиксированы в отчетах и представлены Комитету по безопасности и мониторингу данных. Врожденные аномалии и случаи с летальным исходом, опасные для жизни, ассоциированные с серьезными расстройствами или инвалидностью, требующие длительной госпитализации (независимо от случаев плановой госпитализации в связи с беременностью) или требующие серьезного медицинского вмешательства для предупреждения других более значительных и тяжелых исходов, были квалифицированы как серьезные нежелательные явления. Другие неонатальные осложнения, например состояния, требующие лечения в отделении интенсивной терапии (ОИТ) неонатологии 2-3-го уровня, и продолжительность нахождения в этом отделении оценивали при выписке из стационара. В случаях, если рН крови плода был оценен двояко (в крови подкожной вены головы и пупочного канатика), учитывали более низкие показатели.

**Вторичными исходами** считались следующие:

- антропометрические показатели матери и плода;
- контроль гликемии и гипертензивные осложнения у матери;
- оценка толерантности к глюкозе у матери в течение 6-8-й недели после родов;
- приемлемость терапии.

Предварительная гипотеза исследования базировалась на ожидаемой частоте первичных исходов не более 30% (по данным исследования у небольшого количества женщин, получавших терапию инсулином). Предположительно частота встречаемости





каждого из неблагоприятных исходов должна была быть таковой: гипогликемии – 14%, респираторного дистресса – 5%, необходимости в фототерапии – 5%, травмы при рождении – 1,5%, оценки по шкале Апгар <7 баллов – менее 1%, преждевременных родов – 15%. При этом у новорожденных могли отмечаться как один, так и несколько вышеперечисленных исходов. Первоначальной целью исследования было исключение клинически значимого увеличения первичных исходов (от 30 до 40%) в группе пациенток, получавших метформин.

### Результаты

Регистрацию участвующих в исследовании (751 пациентка) проводили в период с октября 2002 по ноябрь 2006 г. После исключения всех ошибок рандомизации, в группу лиц, получавших метформин, вошли 363 женщины, а в группу получавших инсулин – 370.

В дополнительном назначении инсулина нуждались 168 беременных (46,3%) из группы метформина. Прием метформина был отменен перед родами у 27 из них (7,4%) по следующим причинам: в соответствии с протоколом исследования – у 11 пациенток (у 9 отмечались акушерские осложнения, у 1 – сепсис, у 1 – ухудшение показателей функции печени); вследствие

появления побочных эффектов со стороны ЖКТ – у 7 участниц (1,9%); 5 женщин отказались от приема препарата; 4 пациенткам посоветовали прекратить прием метформина специалисты, не принимавшие участия в исследовании. Снижение дозы этого препарата из-за побочных явлений со стороны ЖКТ было необходимо 32 пациенткам (8,8%); все беременные, кроме одной, могли принимать метформин в дозе как минимум 1000 мг/сут.

По основным характеристикам обе группы сравнения не имели существенных различий. Среднесуточная доза метформина составляла около 2500 мг (от 1750 до 2500 мг). У женщин, которым требовалось дополнительное введение инсулина, максимальная его доза составляла 42 ЕД (от 22 до 81). Она была более низкой, чем среднесуточная максимальная доза в группе лиц, получавших только инсулин (от 30 до 90 ЕД, в среднем 50 ЕД) ( $p=0,002$ ). Добавление инсулина в схему лечения было начато в среднем через 20,4 дня (от 12 до 27 дней) после рандомизации пациенток на прием метформина.

**Частота первичных исходов** (весь комплекс неонатальных осложнений) не имела существенной разницы между двумя группами сравнения: в группе получавших метформин – 32%; в группе получавших инсулин – 32,2%;  $p=0,95$  (табл. 1).

Таблица 1. Первичные исходы и дополнительные неонатальные осложнения

Исходы	Группа		Относительный риск	Значение p
	Метформин (363 чел), n (%)	Инсулин (363 чел), n (%)		
<b>Весь комплекс первичных исходов</b>	116 (32)	119 (33,2)	0,99	0,95
Текущий уровень глюкозы в крови <2,6 ммоль/л	55 (15,2)	69 (18,6)	0,81	0,21
Ни разу не зафиксированный уровень глюкозы в крови <1,6 ммоль/л	12 (3,3)	30 (8,1)	0,41	0,008
Дыхательные расстройства:	12 (3,3)	16 (4,3)	0,76	0,47
• транзиторное тахипноэ	7 (1,9)	8 (2,2)		
• респираторный дистресс-синдром	4 (1,1)	5 (1,4)		
• сепсис	1 (0,3)	5 (1,4)		
• легочная гипертензия	0	2 (0,5)		
Необходимость в фототерапии	29 (8)	31 (8,4)	0,95	0,85
Родовая травма:	16 (4,4)	17 (4,6)	0,96	0,90
• незначительная	16 (4,4)	15 (4,1)		
• средней степени тяжести или тяжелая	0	2 (0,5)		
Оценка по шкале Апгар на пятой минуте <7 баллов	3 (0,8)	1 (0,3)	3,06	0,87
Преждевременные роды:	44 (12,1)	28 (7,6)	1,6	0,04
• ятрогенного генеза (по показаниям)	18 (5)	13 (3,5)		
• спонтанные	26 (7,2)	15 (4,1)		
<b>Дополнительные неонатальные осложнения</b>				
Необходимость лечения в ОИТ новорожденных 2-3 уровня	68 (18,7)	78 (21,1)	0,89	0,43
Пребывание в ОИТ новорожденных в течение более 24 ч	46 (12,7)	45 (12,2)	1,04	0,83
pH крови новорожденных, M $\pm$ m	7,27 $\pm$ 0,07	7,26 $\pm$ 0,07		0,32



Комплекс первичных исходов включал гипогликемию тяжелой степени (уровень глюкозы  $<1,6$  ммоль/л), которая была менее характерна для беременных, получавших метформин ( $p=0,008$ ); в то же время показатель преждевременных родов (на сроке гестации  $<37$  нед) в этой группе был выше по сравнению с группой лиц, получавших инсулин ( $p=0,04$ ). В обеих исследуемых группах зафиксировано по одному случаю преждевременных родов на сроке  $<32$  нед гестации. В группе пациенток, которым вводили инсулин, одной из беременных было проведено досрочное родоразрешение вследствие внутриутробной смерти плода на 29-й неделе гестации. Этот случай стал единственной перинатальной потерей в данном испытании. Женщина, которой провели досрочное родоразрешение, была включена в исследование на 20-й неделе беременности с уровнем гликированного гемоглобина 10,2%. В результате патолого-анатомического исследования у плода был диагностирован синдром Бадда-Киари.

При анализе показаний к досрочному родоразрешению выяснилось, что частота ятрогенного проведения родоразрешения была сходной в обеих группах, при этом в группе метформина тенденция к спонтанным преждевременным родам (спонтанные роды или преждевременный разрыв плодных оболочек) была более выраженной. Это являлось статистически значимым, но клинически не имело существенного значения, поскольку разница в сроках гестации при преждевременных родах между группой метформина (38,3 нед) и инсулина (38,5 нед;  $p=0,02$ ) была незначительной.

Средние значения **вторичных исходов** в обеих группах сравнения и дополнительные показатели исследования представлены в табл. 2. В ходе испытания не отмечено существенной разницы между сравниваемыми группами в антропометрических показателях у новорожденных и концентрации сывороточного инсулина в пуповинной крови.

Несмотря на то что средние показатели двухчасовой постпрандиальной гликемии были незначительно ниже в группе метформина, они не имели статистически достоверной разницы между двумя сравниваемыми группами за 2 нед до родов (табл. 2). Это позволяет предположить, что у пациенток в группе метформина целевой уровень глюкозы был достигнут быстрее. Существенных различий между двумя группами по частоте осложнений со стороны матери, связанных с гипертензией, не наблюдалось.

В течение 6-8 нед после родов у 552 (75,3%) участниц был проведен глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (табл. 2). У 63 из 270 женщин (23%) из группы метформина и у 58 из 282 (20,6%), получавших инсулин, тест выявил нарушение толерантности к глюкозе или послужил основанием для постановки диагноза «сахарный диабет». Женщины из группы метформина имели лучшую динамику снижения веса с момента включения в исследование до первого послеродового визита к врачу и меньшую прибавку массы тела в

период между регистрацией в исследовании и сроком гестации 36 нед по сравнению с пациентками, получавшими инсулин.

Результаты опроса, проведенного после родов, относительно приемлемости обоих видов лечения, были следующими. Среди женщин, получавших метформин, 76,6% заявили о своем предпочтении принимать этот препарат в случае необходимости при последующей беременности, в то время как 27,2% пациенток, получавших инсулин, предпочли бы этот же препарат вновь ( $p<0,001$ ). Прием медикаментов был наиболее легкой составляющей терапии у 59% исследуемых из группы метформина против 35,3% – из группы инсулина; ( $p<0,001$ ). Незначительное количество женщин из группы метформина по сравнению с группой, получавшей инсулин, высказались, что прием медикаментов был самой тяжелой частью проводимого лечения (10,5 и 27,2% соответственно;  $p<0,001$ ).

Серьезные неблагоприятные явления, наблюдавшиеся со стороны матери или ребенка, представлены в табл. 3.

Не было отмечено существенных различий в обеих группах сравнения, и ни одно серьезное неблагоприятное событие, связанное с лечением, не рассматривалось Комитетом мониторинга данных и безопасности исследования.

**Лечение метформином и дополнительное назначение инсулина.** При сравнении пациенток, получавших только метформин, и женщин, нуждающихся в дополнительном назначении инсулина, выявлено, что у последних индекс массы тела был выше, и они имели более высокий первоначальный уровень гликемии. Частота первичных неблагоприятных исходов не имела существенных различий между группами, принимавшими только метформин или дополнительно получавшими инсулин (29,7 и 34,5% соответственно;  $p=0,33$ ).

## Обсуждение

По результатам проведенного нами исследования мы не выявили существенного повышения частоты неонатальных осложнений у женщин с ГСД, получавших метформин, по сравнению с пациентками, которым вводили инсулин. Частота неонатальной гипогликемии была сходной в обеих группах сравнения, однако тяжелая степень гипогликемии ( $<1,6$  ммоль/л) у новорожденных от матерей, получавших метформин, диагностировалась значительно реже. Мы не отметили снижения концентрации инсулина в пуповинной крови у детей от матерей, принимавших метформин, но этот результат лучше интерпретировать с осторожностью, поскольку данные были получены менее чем у половины участниц.

Частота преждевременных родов оценивалась как один из компонентов всего комплекса исходов. Логическим обоснованием было то, что метформин не оказывает предполагаемого неблагоприятного влияния на состояние или развитие плода, которое могло бы



Таблица 2. Вторичные исходы и дополнительные показатели исследования, M±m

Исходы	Группа		Значение p
	Метформин (n=363)	Инсулин (n =370)	
<b>Со стороны плода</b>			
Гестационный возраст при рождении, нед	38,3±1,4	38,5±1,3	0,02
Вес при рождении, г	3372±572	3413±569	0,33
Средний перцентильный показатель вес-рост	54,6±30,1	54,3±31	0,91
Показатель вес-рост <10 перцентилей, n (%)	26 (7,2)	36 (9,7)	0,21
Показатель вес-рост >90 перцентилей, n (%)	70 (19,3)	69 (18,5)	0,83
Окружность головы, см	34,8±1,6	34,9±1,6	0,24
Размер темя-пятка, см	50,3±2,8	50,3±2,4	0,87
Размер темя-крестец, см	33,4±2,7	33,6±2,6	0,46
Окружность грудной клетки, см	33,9±2,3	34,1±2,5	0,33
Окружность живота, см	32,8±2,7	32,8±2,8	0,91
Окружность верхней трети плеча, см	11,2±1,3	11,1±1,4	0,51
Толщина кожной складки в области трицепса, см	5,2±1,6	5,1±1,2	0,30
Толщина кожной складки под лопаткой, см	5,2±1,5	5,2±1,3	0,60
Концентрация инсулина в пуповинной крови, пмоль/л	50	40,4	
<b>Со стороны матери</b>			
Контроль гликемии с момента рандомизации до родов: • тощаковая гликемия капиллярной крови, ммоль/л • двухчасовая постпрандиальная гликемия капиллярной крови, ммоль/л	5,2±0,6 6,2±0,6	5,1±0,7 6,4±0,9	0,24 0,003
Контроль гликемии в течение последних двух недель перед родами: • тощаковая гликемия капиллярной крови, ммоль/л • двухчасовая постпрандиальная гликемия капиллярной крови, ммоль/л	5,0±0,6 6,1±0,7	4,9±0,7 6,2±1	0,16 0,19
Уровень гликированного гемоглобина на 36-37-й неделе гестации, %	5,6±0,5	5,7±0,6	0,25
Показатель тощаковой гликемии в плазме крови на 36-37-й неделе, ммоль/л	4,5±0,6	4,4±0,7	0,1
Гипертензивные осложнения, n (%): • гестационная артериальная гипертензия беременных • преэклампсия	14 (3,9) 20 (5,5)	23 (6,2) 26 (7)	0,14 0,4
Результаты глюкозотолерантного теста на 6-8-й неделе после родов, n: • тощаковый уровень гликемии венозной крови, ммоль/л • двухчасовой постпрандиальный уровень гликемии венозной крови, ммоль/л • СД, n (%) • нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	270 5,1±0,8 6,4±2,4 23 (8,5) 30 (11,1)	282 5,1±0,9 6,4±2,3 15 (5,3) 41 (14,5)	0,34 0,87 0,14 0,23
Индекс массы тела	31,6±7,6	31,8±7,5	0,74
Изменения массы тела, кг: • снижение массы тела с момента включения в исследование до первого после родов визита к врачу • увеличение массы тела от начала беременности до включения в исследование • увеличение массы тела с момента рандомизации на препарат до 36-37 нед гестации	8,1±5,1 7±5,4 0,4±2,9	6,9±5,3 6,4±5,5 2,0±3,3	0,006 0,2 <0,001





Таблица 3. Серьезные неблагоприятные явления со стороны матери и плода (новорожденного)

Неблагоприятные явления	Группа	
	Метформин (n=363 чел)	Инсулин (n=370 чел)
<b>Со стороны матери</b>		
Инфекции, требующие госпитализации	3	2
Проведенные хирургические вмешательства*	2	1
Тазовые артропатии с необходимостью проведения опиатной аналгезии	1	1
Другая патология**	4	4
<b>Со стороны плода (новорожденного)</b>		
Гибель плода	0	1
Врожденные аномалии развития:	11	18
• сердечно-сосудистой системы	2	5
• урогенитального тракта	4	2
• костно-мышечной системы	6	7
• другие аномалии	0	6
Неонатальные инфекции, требующие госпитализации	4	2
Другая патология***	4	2

\* В группе приема метформина одной женщине провели холецистэктомию и одной – установку катетера в правом мочеточнике; в группе приема инсулина одной женщине была проведена аппендэктомия.

\*\* В группе приема метформина у одной из пациенток до родов развились тяжелый поверхностный тромбофлебит, гранулематозный мастит, послеродовой отек легких и анафилактическая реакция на анестетик. В группе приема инсулина две пациентки нуждались в длительной госпитализации и лечении в ОИТ по поводу преэклампсии. Еще одна пациентка перенесла послеродовое кровотечение (с необходимостью трансфузии) и страдала недержанием мочи.

\*\*\* В группе приема метформина у одного из новорожденных наблюдался абстинентный синдром вследствие применения опиатов матерью, у одного – стридор (из-за порока развития надгортанного хряща), снижение слуха (как следствие мутации) и паховая грыжа. У одного новорожденного от матери, получавшей инсулин, диагностирована трисомия по 13-й хромосоме, гипоксическая энцефалопатия и паралич Эрба.

послужить причиной более частого ятрогенного досрочного родоразрешения. Частота преждевременных родов была выше у пациенток в группе метформина по сравнению с беременными, получавшими инсулин, однако разница была связана с более частыми спонтанными (более предпочтительными, чем ятрогенные) преждевременными родами по неизвестной (случайной) причине или вследствие неопианного (не выявленного) эффекта метформина на родовой процесс.

Увеличение числа преждевременных родов не было связано с более высоким уровнем других осложнений, возможно потому, что разница между двумя группами на средних сроках гестации при родоразрешении была клинически несущественной. В предыдущем когортном исследовании среди женщин с ГСД, которые получали инсулин или глибурид, показатель преждевременных родов составил 13% в группе инсулина и 12% в группе глибурида, однако причины преждевременных родов не были задокументированы [28].

В нашем исследовании 46,3% женщин, которым применяли метформин, нуждались в дополнительном приеме инсулина. Это соотношение, вероятно, более вариабельно в других популяциях и зависит от характеристики пациенток и целевых уровней гликемии.

В рандомизированном сравнительном исследовании глибурида и инсулина у 404 больных ГСД показатели гликемического контроля и исходы беременности

среди двух групп были сходными (несмотря на то что неонатальным осложнениям в исследовании не придавали должного значения) [28]. Более поздние клинические испытания с глибуридом показали, что приблизительно 20% пациенток предпочитают инсулин [30, 31]. Согласно нашим данным, на сегодняшний день нет опубликованных результатов исследований по сравнению метформина и глибурида в лечении ГСД, а использование для сравнения существующих данных ограничено из-за различий групп исследования и целевых уровней гликемии.

Хотя в нашем исследовании не планировалось сравнение исходов комбинированной терапии с каждым видом лечения отдельно, мы установили, что в частоте неонатальных осложнений не было существенной разницы у новорожденных от женщин, дополнительно получавших инсулин, и у тех, чьи матери принимали только метформин. Кроме того, пациентки, которым проводили комбинированное лечение, нуждались в меньшей дозе инсулина и набирали меньший вес, чем те, которые получали только инсулин.

Преимущество данного исследования заключалось в возможности оценить альтернативный подход к ведению пациенток с ГСД. В то же время его слабая сторона состояла в том, что оно было открытым, поскольку для проведения закрытого клинического испытания требуется рассматривать дополнительные клинические и этические аспекты.



Клиницисты могут с осторожностью подходить к вопросу назначения метформина при ГСД, ожидая данных последующих исследований. Вместе с тем следует учитывать, что результаты наших испытаний обрабатывались и анализировались в течение двух лет, прежде чем стали доступными для широкого круга специалистов.

Данными наблюдений за детьми в течение 18 мес, рожденными от матерей с синдромом поликистозных яичников и которым проводили терапию метформин, подтверждено предположение об отсутствии влияния препарата на рост плода, его физическое и социальное развитие.

В заключение следует отметить, что, согласно нашим данным, метформин в качестве самостоятельного препарата или в комплексе с инсулином является эффективным и безопасным вариантом лечения женщин с ГСД, у которых имеются показания к назначению инсулина. Последующие исследования позволят оценить безопасность данного метода через более продолжительный период времени.

#### Литература

1. Ben-Haroush A., Yogev Y., Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004; 21: 103-113.
2. Dabelea D., Hanson R.L., Lindsay R.S. et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes.* 2000; 49: 2208-2211.
3. Ferrara A., Kahn H.S., Quesenberry C.P., Riley C., Hedderston M.M. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. *Obstet. Gynecol.* 2004; 103: 526-533. [Erratum, *Obstet. Gynecol.* 2004; 103: 799.]
4. Silverman B.L., Metzger B.E., Cho N.H., Loeb C.A. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers: relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care.* 1995; 18: 611-617.
5. Schaefer-Graf U.M., Pawliczak J., Passow D. et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1745-1750.
6. Crowther C.A., Hiller J.E., Moss J.R., McPhee A.J., Jeffries W.S., Robinson J.S. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2477-2486.
7. Langer O., Yogev Y., Most O., Xenakis E.M.J. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192: 989-997.
8. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 25-33.
9. Hawthorne G. Metformin use and diabetic pregnancy – has its time come? *Diabet Med.* 2006; 23: 223-227.
10. Coetzee E.J., Jackson W.P. Pregnancy in established non-insulin-dependent diabetes. *S. Afr. Med. J.* 1980; 58: 795-802.
11. Coetzee E.J., Jackson W.P. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. *S. Afr. Med. J.* 1984; 65: 635-637.
12. Coetzee E.J., Jackson W.P. Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia.* 1979; 16: 241-245.
13. Coetzee E.J., Jackson W.P. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1985; 1: 281-287.
14. Gilbert C., Valois M., Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2006; 86: 658-663.
15. Glueck C.J., Bornovoli S., Pranikoff J., Goldenberg N., Dharashivkar S., Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med.* 2004; 21: 829-836.
16. Glueck C.J., Phillips H., Cameron D., Sieve-Smith L., Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 46-52.
17. Glueck C.J., Wang P., Goldenberg N., Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2858-2864.
18. Gutzin S.J., Kozar E., Magee L.A., Feig D.S., Koren G. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 10: 179-183.
19. Hughes R.C.E., Rowan J.A. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med.* 2006; 23: 318-322.
20. Hellmuth E., Damm P., Molsted-Pederson L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med.* 2000; 17: 507-511.
21. Charles B., Norris R., Xiao X., Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther. Drug Monit.* 2006; 28: 67-72.
22. Vanky E., Salvesen K.A., Heimstad R., Fougner K.J., Romundstad P., Carlsen S.M. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomised study. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 1734-1740.
23. Hague W.M., Davoren P.M., Oliver J., Rowan D. Contraindications to use of metformin: metformin may be useful in gestational diabetes. *BMJ* 2003; 326: 762-762.
24. Rowan J.A., MiG Investigators. A trial in progress: gestational diabetes: treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial). *Diabetes Care.* 2007; 30: Suppl:S214-S219.
25. Hoffman L., Nolan C., Wilson J.D., Oats J.J., Simmons D. Gestational diabetes mellitus – management guidelines. *Med. J. Aust.* 1998; 169: 93-97.
26. Brown M.A., Hague W.M., Higgins J. et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2000; 40: 139-155.
27. McCowan L., Stewart A.W., Francis A., Gardosi J. A customised birthweight centile calculator developed for a New Zealand population. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 44: 428-31.
28. Jacobson G.F., Ramos G.A., Ching J.Y., Kirby R.S., Ferrara A., Field R. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organisation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193: 118-124.
29. Langer O., Conway D.L., Berkus M.D., Xenakis E.M., Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1134-1138.
30. Conway D.L., Gonzales O., Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2004; 15: 51-55.
31. Rochon M., Rand L., Roth L., Gaddipati S. Glyburide for the management of gestational diabetes: risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195: 1090-1094.
32. Ross S. Composite outcomes in randomized trials: arguments for and against. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196 (2): 119.e1-6.
33. Glueck C.J., Goldenberg N., Pranikoff J., Loftspring M., Sieve L., Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 1323-1330.



# Йодний дефіцит і вагітність: стан проблеми та шляхи її вирішення



**В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач**  
відділу профілактики ендокринних захворювань  
Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

**Л**юдина, її життя та здоров'я є найвищими цінностями держави, визначеними Конституцією України. Майбутнє країни обумовлюється комплексом політичних, економічних, соціальних чинників, які суттєво впливають на демографічну ситуацію та стан здоров'я населення.

За останні десять років в Україні спостерігається погіршення демографічної ситуації: зниження народжуваності при високих показниках загальної смертності населення. Близько 70% пологів були патологічними або ускладненими, що досить часто пов'язувалось із погіршенням репродуктивного здоров'я та екстрагенітальною патологією у вагітних.

Все наведене вище зумовило необхідність прийняття національної програми «Репродуктивне здоров'я 2001-2005 рр.». Для виконання цієї програми були розроблені і впроваджені у практику охорони здоров'я заходи, скеровані на покращання репродуктивного здоров'я і забезпечення безпечного материнства та здоров'я новонароджених, поліпшення якості та доступності медичної допомоги як міському, так і сільському населенню, вдосконалення системи навчання і підвищення кваліфікації медичних і педагогічних кадрів, упровадження сучасних технологій, методів діагностики, профілактики та лікування захворювань репродуктивної системи.

Для України залишається актуальним вирішення проблеми йодного дефіциту, оскільки не існує територій, на яких населення не зазнавало б ризику розвитку йододефіцитних захворювань (ЙДЗ). ЙДЗ (Iodine Deficiency Disorders) – комплекс патологічних порушень (наприклад, ендемічний зоб, кретинізм, зниження інтелекту та ін.), розвитку яких можна повністю запобігти при адекватному споживанні йоду. За період з 1991 р. захворюваність на тиреоїдну патологію серед жінок зростає майже удвічі. Кількість вагітних із патологією щитоподібної залози (ЩЗ) щорічно зростає, що можна пов'язати з відсутністю своєчасної профілактики існуючого на території нашої держави йодного дефіциту.

Висока значущість проблеми полягає у тому, що нестача йоду, негативно впливаючи на репродуктивну систему жінок, призводить до ускладнень процесу гестації і тому значною мірою визначає загальний потенціал здоров'я.

За даними ВООЗ 2006 р., близько 2 млрд жителів Землі проживають за умов йодного дефіциту; у 655 млн – діагностується зоб, у 11,2 млн – ендемічний кретинізм, у мільйонів людей спостерігаються легкі психомоторні порушення. Як бачимо, йододефіцитні розлади – одне з найпоширеніших неінфекційних захворювань людини.

Спектр ЙДЗ досить широкий (табл. 1) і залежить від періоду життя, в якому ця патологія проявляється. Різноманітне трактування проблеми йодного дефіциту залучає до поглиблених досліджень захворювань, спричинених нестачею йоду, не лише з боку ендокринологів, але й лікарів інших спеціальностей, фахівців у галузі харчування, а також громадськості.

## **Рекомендації ВООЗ і ЮНІСЕФ із профілактики дефіциту йоду у харчуванні вагітних, жінок, що годують дитину, та дітей віком до 2 років**

**(уперше опубліковані в журналі Public Health Nutrition, грудень 2007 р.)**

### **Потреба в йоді у період вагітності**

Існуючі рекомендації: ВООЗ – 200 мкг/доб; Інститут здоров'я США (Institute of Medicine, IOM) – 220 мкг/доб.

Розрахункова додаткова потреба: 100-150 мкг/доб.

Оптимальна потреба в йоді під час вагітності – 250-300 мкг/доб.

### **Потреба в йоді у період грудного вигодовування**

Вміст йоду в грудному молоці за умов нормально-го забезпечення харчування йодом – 150-180 мкг/л.

Продукція молока становить 0,5-1,1 л у перші 6 міс годування.

Щоденні втрати йоду з молоком з організму матері складають від 75 до 200 мкг/доб.

Потреба в йоді у період лактації – 250-350 мкг/доб.

### **Потреба в йоді в неонатальний період**

Для підтримання активного йодного балансу в новонароджених (народжених вчасно) – 15 мкг/кг/доб, у недоношених дітей – 30 мкг/кг/доб.

Адекватна потреба в йоді в неонатальний період – 90 мкг/доб.





При проведенні епідеміологічних досліджень серед дітей та підлітків з районів із йодною недостатністю встановлено, що хронічна нестача йоду зумовлює не лише тяжкість зобної ендемії, але й збільшення різноманітних розладів соматичного, психічного і репродуктивного здоров'я.

Однак за останнє десятиріччя проблема з ЙДЗ значно загострилася, що пов'язано, по-перше, з фактичною ліквідацією раніше існуючої системи їхньої профілактики, яка ґрунтувалася на масовому використанні йодованої солі; по-друге, з помітним зменшенням у харчуванні населення частки продуктів, відносно багатих на йод. По суті, сьогодні Україні доводиться знову вирішувати ту ж проблему, яка вже значною мірою була вирішена 30-40 років тому.

У той же час основні методичні підходи до її подолання зазнали істотних змін, обумовлених, зокрема, новими даними щодо реальної поширеності йодного дефіциту, отриманими після проведення Національного дослідження МОЗ та АМН України у 2002-2003 рр. спільно із фахівцями з різних регіонів країни. На противагу раніше прийнятому вони свідчать, що недостатність йоду у харчуванні характерна для всього населення, а не лише для окремих регіонів поширення зобної епідемії. Географія йодного дефіциту поширилась, зокрема на ті області, що постраждали внаслідок катастрофи на Чорнобильській АЕС. Нестача йоду спричинила підвищене накопичення радіоактивного йоду у ЩЗ у значній кількості людей (особливо у дітей), що проживають у цих регіонах, і стала чинником підвищеного ризику розвитку онкологічних захворювань.

**Рекомендації експертної групи ВООЗ і ЮНІСЕФ (2007)**

Група	Норматив споживання йоду	Більш ніж адекватний рівень споживання йоду*
Діти віком до 2 років	90 мкг/доб	>180 мкг/доб
Вагітні жінки	250 мкг/доб	>500 мкг/доб
Жінки, що годують груддю	250 мкг/доб	>500 мкг/доб

\* Споживання йоду >1000 мкг/доб вважається надмірним.

Фатальний наслідок дефіциту йоду – це народження розумово неповноцінних дітей. Дослідженнями багатьох авторів доведено, що при збільшенні ЩЗ у 10-15% населення відповідно знижуються індекси, що характеризують інтелект особи. У цьому зв'язку медико-соціальне та економічне значення нестачі йоду в Україні полягає в істотній втраті інтелектуального, освітнього і професійного потенціалу нації.

**Таблиця 1. Спектр проявів йододефіцитних захворювань**

Період життя	Потенційні порушення
Плід	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аборти, мертвонародження</li> <li>• Підвищений ризик перинатальної смертності</li> <li>• Вроджені вади розвитку</li> <li>• Ендемічний неврологічний кретинізм (затримка розумового розвитку, глухонімота, спастична диплегія, косоокість)</li> <li>• Ендемічний мікседематозний кретинізм (затримка розумового і фізичного розвитку, карликовість)</li> <li>• Психомоторні порушення</li> </ul>
Неонатальний період, раннє дитинство	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неонатальний зоб</li> <li>• Явний або субклінічний гіпотиреоз</li> </ul>
Дитячий і підлітковий періоди	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ендемічний зоб</li> <li>• Ювенільний гіпотиреоз</li> <li>• Порушення розумового і фізичного розвитку</li> <li>• Порушення формування репродуктивної функції</li> </ul>
Дорослі	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зоб та його ускладнення</li> <li>• Гіпотиреоз</li> <li>• Зниження фізичної та інтелектуальної працездатності</li> <li>• Йодоіндукований гіпертиреоз</li> <li>• Порушення репродуктивної функції (безплідність, невиношування вагітності, передчасні пологи)</li> <li>• Ризик народження дитини з ендемічним кретинізмом</li> </ul>
Діти та дорослі	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зоб, гіпотиреоз</li> <li>• Порушення когнітивної функції</li> <li>• Підвищене поглинання радіоактивного йоду при ядерних катастрофах</li> </ul>



Незважаючи на важливість проблеми, у багатьох регіонах країни груповою профілактикою охоплено менше половини вагітних. Майже у половини жінок із незміненою ЩЗ, які не отримували препарати йоду у період гестації, виявляється тенденція до гіпотироксинемії, що може призвести до виникнення цілого спектра патологічних станів перинатального періоду.

### Щитоподібна залоза і вагітність

Від злагодженості, синхронності і чіткості виконання функцій ендокринними клітинами, розміщеними в різних органах і продукуєчими різні гормони, залежить здоров'я людського організму.

Однією з найважливіших залоз ендокринної системи є ЩЗ. Вона не може функціонувати без достатньої кількості йоду в організмі, оскільки він є невід'ємним компонентом її гормонів. Із загальної кількості йоду, що міститься в організмі здорової людини, 70-80% знаходиться у ЩЗ.

ЩЗ – найбільший орган внутрішньої секреції організму людини. Її маса у здорової дорослої людини становить 15-20 г, об'єм – від 9-18 см<sup>3</sup> у жінок до 25 см<sup>3</sup> у чоловіків, що визначається при ультразвуковому дослідженні (УЗД).

Для тканини залози властивий досить високий темп кровопостачання, що досягає 5 мл/г/хв. За кількістю крові, що протікає через залозу за 1 хв, вона поступає лише нирці (навіть не серцю і не головному мозку).

Минає три тижні від моменту зачаття людини... У крихітному тільці зародка розпочинається закладка ЩЗ. Так, усього три тижні. Жінка (не кажучи вже про чоловіка) часом і не здогадується, що вона вагітна, а процес, як мовиться, вже пішов. До кінця 3-го місяця розвитку (10-12 тиж вагітності) ЩЗ вже здатна накопичувати йод і самостійно продукувати гормони. Навіщо ж ЩЗ потрібна так рано? Справа у тому, що без її гормонів неможливий нормальний розвиток нервової системи, скелета. Загалом без гормонів ЩЗ неможливий адекватний синтез білка. Отож, головною функцією гормонів ЩЗ на внутрішньоутробному етапі розвитку є диференціювання тканин, насамперед нервової, серцево-судинної і опорно-рухової систем. І ще один важливий висновок: оскільки ЩЗ закладається у такий ранній строк, їй у цей же час необхідна «сировина» для утворення тиреоїдних гормонів, тобто йод. Джерелом йоду для дитини є його мати. Цілком очевидно, що якщо у самої матері із цим є проблеми, то тепер вони зростуть удвічі.

ЩЗ виробляє два йодовмісні гормони: тироксин (Т<sub>4</sub>) і трийодтиронін (Т<sub>3</sub>). Головними компонентами синтезу тиреоїдних гормонів вважаються йод та амінокислота тирозин. Йод – найважливіший елемент для синтезу гормонів ЩЗ. До організму йод надходить як в неорганічній, так і в органічній формах, добре всмоктується у тонкому кишківнику; його біодоступність досягає 100%. Вже через 2 год після всмоктування йод розподіляється в міжклітинному просторі, нагромаджується в ЩЗ, нирках, шлунку, молочних і слинних залозах, у грудному молоці у період лактації. Концентрація йоду у плазмі становить 10-15 мкг/л.

### Дефіцит йоду в Україні (узагальнені дані):

- медіана йодурії – 88 мкг/л;
- частка сімей, які вживають йодовану сіль – до 25%;
- частота зобу серед школярів – до 15-30%.

### На всій території зберігається йодний дефіцит легкого ступеня:

- лікарські препарати йоду в групах підвищеного ризику розвитку ЙДЗ не використовуються у повному об'ємі;
- споживання йодованої солі базується на принципах добровільності.

Основним природним джерелом йоду для людини вважаються продукти тваринного (60%) і рослинного (34%) походження і меншою мірою – вода та повітря (по 3%). Серед продуктів харчування найбільша його кількість міститься в морепродуктах (концентрація йоду в 1 кг морських водоростей досягає 800-1000 мкг). ЩЗ є основним депо йоду (до 12 мг), що надходить до неї лише в неорганічній формі.

Щоденно ЩЗ секретує 90-110 мкг Т<sub>4</sub> і 5-10 мкг Т<sub>3</sub>. Головним стимулятором синтезу і секреції тиреоїдних гормонів вважається тиреотропний гормон гіпофіза (ТТГ). Секреція ТТГ здійснюється механізмом зворотного зв'язку і тісно пов'язана з рівнем Т<sub>4</sub> і Т<sub>3</sub> у крові.

Понад 70% всіх тиреоїдних гормонів транспортуються тироксинзв'язуючим глобуліном. Зв'язані із транспортними білками крові Т<sub>4</sub> і Т<sub>3</sub> утворюють загальні фракції. Вільні фракції вважаються фізіологічно активними, однак вони становлять 0,03% (Т<sub>4</sub>) і 0,3% (Т<sub>3</sub>) від загального вмісту гормонів у крові. Т<sub>4</sub> утворюється в 10-20 разів більше, ніж Т<sub>3</sub>, але активнішим гормоном вважається Т<sub>3</sub>, тому у периферичних тканинах (здебільшого у печінці, нирках і м'язах) Т<sub>4</sub> дейдується у Т<sub>3</sub>. Периферичне монодейодування Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub> і реверсивний Т<sub>3</sub> здійснюються за допомогою дейодиназ.

### Значення тиреоїдних гормонів в організмі

Основною функцією тиреоїдних гормонів вважають підтримання основного обміну і регуляцію тканинного дихання. Стимуляція рецепторів тиреоїдних гормонів зумовлює зміни експресії генів з відповідними метаболічними ефектами, основним з яких є стимуляція основного обміну. Без гормонів ЩЗ або при їх нестачі неможливий нормальний розвиток жодної функціональної системи організму; гормони регулюють клітинний цикл і проліферацію тканин, їхню фізіологічну і посттравматичну репарацію. Регулюючи експресію генів, тиреоїдні гормони забезпечують реалізацію генотипу у фенотип, тобто у конкретний людський образ (при відсутності ЩЗ без замісної терапії розвивається кретинізм, що підкреслює значення гормонів для фенотипу), оскільки спадкова інформація за відсутності тиреоїдних гормонів не може бути реалізована. Також



гормони ЩЗ підсилюють окислювальні процеси, контролюють теплопродукцію; підвищують споживання кисню та швидкість реакцій обміну; впливають на психічний стан організму та його опірність до несприятливих факторів довкілля; впливають на фізичний та психічний розвиток, диференціювання та формування тканин. На внутрішньоутробному етапі розвитку головне значення гормонів ЩЗ полягає у диференціюванні тканин, насамперед нервової, серцево-судинної та опорно-рухової систем. Для розвитку головного мозку гормони ЩЗ мають дуже важливе значення, особливо впродовж перших трьох років життя. Під їхнім впливом відбувається розвиток мозкових структур, формування і підтримання інтелекту протягом усього життя (табл. 2).

Одним із найважливіших аспектів фізіологічного значення тиреоїдних гормонів вважається їхній вплив на систему імунітету. Гормони ЩЗ беруть участь у підтриманні оптимального рівня неспецифічних і специфічних чинників захисту організму від інфекцій.

Тиреоїдні гормони пришвидшують процеси синтезу трансферину і посилюють абсорбцію заліза у шлунково-кишковому тракті, активно стимулюють еритропоез. Порушення обмінних процесів у кістковому мозку при тиреоїдній патології призводить до розвитку тиреопривної анемії, у таких хворих виникає схильність до гіперкоагуляційних процесів. Частота гіпохромної анемії при гіпотиреозі досягає 29%.

Отже, з одного боку, змінена функція ЩЗ може «імітувати» різну нетиреоїдну патологію, а з іншого боку, діагностовані порушення функції залози вимагають особливого підходу як при лікуванні соматичних захворювань, так і під час вагітності.

### Гормональні механізми взаємозв'язку тиреоїдної і репродуктивної систем у жінок

Тиреоїдна система активно впливає на репродуктивну функцію жінки. Дані про ембріологічну спільність походження ЩЗ і аденогіпофіза розкривають механізми гормонального взаємовпливу ЩЗ і яєчників. Це може пояснити той факт, що тиреоїдна дисфункція часто супроводжується порушеннями менструального циклу (МЦ) і дітородної функції.

На фізіологічний ріст ЩЗ під час пубертатного періоду здебільшого впливають чинники росту. Інтенсивний розвиток ЩЗ в дівчаток, поєднаний з менархе, пояснює більш високу частоту розвитку зоба у другій половині пубертатного періоду. Як гіпертиреоз, так і гіпотиреоз призводять до різноманітних порушень менструальної функції від гіпер- і поліменореї до аменореї.

При гіпофункції ЩЗ у дівчаток виявляються порушення МЦ, затримка статевого розвитку, аменорея. У репродуктивному віці гіпотиреоз вважається однією із причин безпліддя, невиношування вагітності і мертвонароджень.

Порушення фертильності при гіпофункції ЩЗ пов'язують із підвищеною секрецією тиреоїдних гормонів, подальшою гіперплазією лактотрофів гіпофіза і гіперпролактинемією. Остання призводить до порушення секреції гонадотропінів, зниження рівня естрогенів, ановуляції або гіполютеїнізму (на фоні збереженого або порушеного МЦ). Тому навіть субклінічний гіпотиреоз може стати причиною розвитку порушення менструальної функції та безпліддя.

Порушення рецепції до статевих стероїдів у ендометрії у жінок із дифузним нетоксичним зобом призводить до невиношування вагітності. В осіб із тиреоїдною патологією зміни гормонального балансу кортизолу, естрогенів, плацентарного лактогену, прогестерону, а також активація імунної системи можуть спричинити передчасне переривання вагітності. Найявніші морфофункціональні зміни ЩЗ впливає на морфологічну структуру доброякісних пухлин і пухлиноподібних утворів яєчників у жінок із безпліддям.

Тиреоїдні гормони мають важливе значення в морфогенезі і функціональному диференціюванні епітеліальних клітин молочної залози. За умов дефіциту йоду виявляється окисний стрес, що призводить до підвищення концентрації ТТГ і перекису водню. Вважається, що зниження функції ЩЗ утримчує ризик розвитку мастопатії. Виявлено захисний ефект йоду при лікуванні захворювань молочної залози.

Таблиця 2. Значення тиреоїдних гормонів в організмі

Період життя	Функція гормонів ЩЗ
Аntenатальний період	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Беруть участь у формуванні ЦНС</li> <li>• Впливають на ріст плода, процеси кісткоутворення, дозрівання легеневої і печінкової тканин, становлення системи імунітету, формування органа слуху</li> </ul>
Постнатальний період	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Впливають на всі види обміну речовин, синтез РНК і білка, ріст клітин</li> <li>• Підвищують захисні механізми організму до інфекційних хвороб, злоякісних пухлин</li> <li>• Посилюють абсорбцію заліза</li> <li>• Стимулюють еритропоез</li> </ul>
Репродуктивний період	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стимулюють диференціацію гранульозних клітин</li> <li>• Гальмують фолікулостимулюючу і підвищують лютеїнізуючу функції гіпофіза</li> <li>• Посилюють чутливість яєчників до гонадотропних гормонів</li> <li>• Підвищують чутливість ендометрія до естрогенів</li> <li>• Сприяють становленню двофазного МЦ</li> <li>• Разом із статевими стероїдами стимулюють завершення фізичного, статевого і психічного диференціювання у пубертатному періоді</li> <li>• Із настанням вагітності тиреоїдні гормони стимулюють розвиток жовтого тіла в яєчнику</li> </ul>





Добре відомо про потенціюючий вплив естрогенів на викид гіпофізом ТТГ. Так, естрадіол стимулює функцію ЩЗ, підвищуючи її чутливість до ТТГ. У багатьох жінок (понад 50%) із безпліддям спостерігається патологія ЩЗ, іноді без клінічних проявів. У кожної другої пацієнтки дисменорея і/або безпліддя передують розвитку клінічних форм тиреоїдної патології.

Наведені дані свідчать, що тиреоїдна патологія, поширеність якої залежить від йодного забезпечення, призводить до порушення функції репродуктивної системи, супроводжується гіперпролактинемією, дефектами стероїдогенезу, порушенням менструальної функції і статевого розвитку, погіршуючи у такий спосіб загальний потенціал репродуктивного здоров'я жіночого населення.

### Взаємозв'язок тиреоїдної і фетоплацентарної систем

Настання вагітності значною мірою визначається станом тиреоїдної системи. Гормони ЩЗ разом із фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ) гіпофіза впливають на диференціацію гранульозних клітин яєчників та їхню функцію, необхідну для овуляції та утворення жовтого тіла, сприяють імплантації плідного яйця. Із початком вагітності тиреоїдні гормони гальмують фолікулостимулюючу і підвищують лютеїнізуючу функції гіпофіза. Під час вагітності відбуваються фізіологічні і метаболічні зміни концентрації тиреоїдних гормонів, що забезпечують нормальний процес гестації і формування плода. При фізіологічній гестації ЩЗ зазнає впливу комплексу чинників, специфічних для кожного триместру.

Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) – один із перших гормонів, що впливає на метаболізм тиреоїдних гормонів під час вагітності. ХГЛ синтезується синцитіотрофобластом плідного яйця, стимулює ЩЗ на ранніх строках вагітності, оскільки за своєю хімічною структурою він складається з двох поліпептидних ланцюжків:  $\alpha$ - і  $\beta$ -субодиниць.

$\beta$ -субодиниця є унікальною для кожного гормона,  $\alpha$ -субодиниця ідентична із ХГЛ і гіпофізарними гормонами (лютеїнізуючий гормон (ЛГ), ФСГ, ТТГ), тому ХГЛ на ЩЗ діє, як слабкий аналог ТТГ. Встановлено не лише структурну відповідність молекул ХГЛ і ТТГ, але й їхніх рецепторів. Свого максимуму рівень ХГЛ досягає до 9-10 тиж вагітності. Завдяки такому швидкому зростанню відбувається підвищення рівня вільного  $T_4$  і відповідно пригнічення тиреотропної активності гіпофіза, тобто зниження рівня ТТГ. Близько 20% жінок мають знижений рівень ТТГ у I триместрі вагітності, що розцінюється як гіперфункція ЩЗ.

Естрогени – наступний чинник, що впливає на метаболізм тиреоїдних гормонів під час вагітності. Збільшення їхнього рівня, властиве гестаційному процесу, супроводжується ростом концентрації тироксинзв'язуючого глобуліну і підвищенням вмісту зв'язаних форм тиреоїдних гормонів. Вільних фракцій гормонів стає менше, що за механізмом зворотного зв'язку збільшує вироблення ТТГ і призводить до відновлення концентрації вільних гормонів.

### Основні перешкоди для успішної профілактики йДЗ в Україні:

- відсутність державної стратегії, скерованої на ліквідацію дефіциту йоду;
- «регіональний» підхід до вирішення проблеми;
- відвертання уваги від вирішуваної проблеми;
- у більшості регіонів здійснюються ті чи інші профілактичні заходи, однак вони не носять системного характеру, не охоплюють усього населення, яке проживає там, а засоби для профілактики часто не відповідають міжнародним стандартам.

У процесі свого розвитку плід потребує все більшої кількості йодидів для синтезу власних тиреоїдних гормонів. Йодиди надходять до плода за рахунок трансплацентарного перенесення материнських тиреоїдних гормонів, а також шляхом їх вивільнення з йодтиронінів при дейодуванні останніх дейодиназами II і III типів. Рівень  $T_4$  у крові вагітної при цьому знижується. Дейодиназа II типу забезпечує перетворення  $T_4$  в  $T_3$ , що спричиняє локальне підвищення рівня  $T_3$  у плаценті. Активність дейодинази I типу упродовж вагітності не змінюється. Внаслідок синтезу тиреоїдних гормонів плода може знижуватися вміст йоду у ЩЗ матері, особливо при його дефіциті.

Під час вагітності збільшується нирковий кровоток, що сприяє зростанню екскреції йоду із сечею. Зменшення вмісту йоду у вагітних може компенсуватися підвищенням його ентеральної резорбції.

З одного боку, адаптаційно-приспосувальні механізми гестаційного процесу впливають на функціональні можливості тиреоїдної системи, а з іншого, навіть короткочасне порушення функції ЩЗ у жінки втягує у патологічний процес фетоплацентарний комплекс, може негативно впливати на перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, несприятливо позначатися на розвитку плода і новонародженого.

Порушення функції ЩЗ у жінок, у т.ч. за умов дефіциту йоду, може призвести до гестозу (54,5%), хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода (22,7%), загрози переривання вагітності (18,2%), перинатальної енцефалопатії (68,2%), аномалій розвитку плода – гідроцефалії, мікроцефалії, хвороби Дауна, вродженого гіпотиреозу (Glinoer D., 2003).

За умов йодного дефіциту рівень вільного  $T_4$  у I триместрі вагітності на 10-15% нижчий порівняно з аналогічним показником у жінок, які отримують йодну профілактику. Поєднання під час гестації низького рівня вільного  $T_4$  з нормальним рівнем ТТГ і нормальним чи навіть підвищеним рівнем вільного  $T_3$  пояснюється компенсаторною реакцією ЩЗ вагітної у відповідь на погіршення тиреоїдного статусу. У тих випадках, коли збільшення розмірів ЩЗ не нормалізує тиреоїдний статус, включається ще один компенсаторний механізм – синтез більш активного гормона  $T_3$ . Підвищення концентрації  $T_3$  нормалізує рівень ТТГ, що ускладнює діагностику доклінічних форм гіпотиреозу.



Дефіцит йоду, спричиняючи гіпотироксинемію, призводить до надмірної тиреоїдної стимуляції, на фоні якої відбуваються гіперплазія і гіпертрофія клітин ЩЗ. При нестачі йоду об'єм ЩЗ може збільшуватися більш ніж на 25-30%. Формування зоба у вагітних можливе при підвищенні рівня ТТГ навіть у межах нормального діапазону, що здебільшого спостерігається після завершення I триместру. Зоб, що сформувався на фоні вагітності, не завжди має зворотний розвиток.

Сьогодні термін «відносна гестаційна гіпотироксинемія» має лише теоретичне обґрунтування, оскільки відсутні конкретні діагностичні критерії такого стану. У вагітних із низьким рівнем  $T_4$  виявлена висока частота ускладнень вагітності, передчасних пологів, уроджених вад розвитку плода.

Важливим чинником, що спричиняє розвиток фетоплацентарної недостатності, вважається порушення обмінних процесів у системі вагітна-плацента-плід у вигляді дефіциту енергетичних речовин, недостатнього вмісту життєво важливих мікроелементів, зокрема йоду. Тому вагітні з тиреоїдною патологією входять до групи ризику розвитку фетоплацентарної недостатності.

При йодному дефіциті порушення тиреоїдного статусу в жінок призводять до зростання тяжкості генітальних та екстрагенітальних захворювань, ускладнюють перебіг вагітності і пологів, сприяють виникненню гіпогалакції, а у дітей можливі різні порушення розвитку.

Отже, захворювання ЩЗ і порушення її функції, які втягують у патологічний процес фетоплацентарний комплекс, можуть впливати на перебіг вагітності, розвиток плода і адаптацію новонародженого. Тому найбільш перспективним напрямком вважається доклінічне виявлення перинатальних ускладнень, що дозволяє здійснювати своєчасну і цілеспрямовану їхню профілактику.

### Вплив тиреоїдних гормонів на антенатальний розвиток плода

Тиреоїдні гормони матері беруть участь в реалізації комплексно-приспосувальних реакцій плода, впливають на його метаболічні процеси, ріст, розвиток, диференціювання тканин, синтез білка. Закладання ЦНС плода забезпечується гормонами матері, однак подальший фетальний розвиток тканин мозку залежить від гормональної активності власної ЩЗ.

У 6-8-тижневого ембріона зачаток ЩЗ являє собою пласт епітеліальних клітин, оточений мезенхімальною капсулою із примітивними капілярами; виникають перші ознаки гормональної активності. Епітеліальні клітини мають кубічну форму і інтенсивно проліферують. На 8-му тижні гестації в епітеліальний пласт проростає мезенхіма і поділяє його на окремі фрагменти. Швидкий ріст залози відбувається за рахунок розростання як епітелію, так і мезенхіми з численними судинами. Негативні реакції на наявність тиреоїдних гормонів і тиреопероксидази у цей період вказують на відсутність у залозі секреторного процесу.

Тиреоліберин виявляється у тканині гіпоталамуса на 10-му тижні гестації і підвищується до 17-го тижня. До 10-11-го тижня виникають перші ознаки секреції, що виявляється здатністю поглинати йод, утворювати

колоїд, синтезувати тироксин. До 16-17-го тижня ЩЗ плода вже повністю диференційована. Це є початком активного функціонування органа. Надалі рівень вільного  $T_4$  у крові плода прогресивно зростає аж до народження.

У процесі ембріогенезу ЩЗ першою з ендокринних залоз виявляє функціональну активність.

Вважають, що ЩЗ плода високочутлива до будь-яких ушкоджувальних чинників і реагує на них однотипно. Значення мають строки розвитку плода, на яких він зазнає впливу ушкоджувальних агентів. Так, їхній вплив на 6-7-му тижні вагітності призводить до затримки диференціації епітеліальних клітин, що супроводжується посиленою проліферацією мезенхіми. Неприятливий вплив на 12-14-му тижні вагітності, коли при її фізіологічному перебігу в ЩЗ плода вперше виникає колоїд, спричиняє сповільнення структурного диференціювання цього органа на три тижні: гальмується розвиток фолікулярної структури, надмірно розростається сполучна тканина. Ураження на строках 15-17-го і 24-32-го тижнів, які є періодами максимальної тиреоїдної активності, призводить до відставання структурного диференціювання на 6-12-му тижні. При цьому руйнується структура фолікулів, відбуваються розростання і мукоїдне набрякання сполучної тканини, гіаліноз судин.

### Вплив йоду на перебіг вагітності та на внутрішньоутробний розвиток дитини:

- нейропротекторний ефект йоду для перигестаційного періоду;
- нейротератогенний ефект при дефіциті йоду, що характеризується незворотними порушеннями формування головного мозку ембріона-плода-немовляти (на етапі його анатомічної закладки – I триместр і/або на різних стадіях його функціонального дозрівання – в наступні тижні, місяці, роки пре- і постнатального життя дитини).

Таким чином, хронічний йодний дефіцит у матері визначає неповноцінність фетальної ЩЗ з розвитком неонатальної тиреоїдної дезадаптації.

### Вплив функціонального стану тиреоїдної системи вагітної на реалізацію комплексно-приспосувальних реакцій новонародженого

Сьогодні важливе значення приділяється функціональному стану тиреоїдної системи жінки в реалізації комплексно-приспосувальних реакцій новонародженого, у формуванні психоневрологічного статусу дитини.

Як зазначалося вище, у жінок із тиреоїдною патологією діти часто народжуються із перинатальною енцефалопатією. Упродовж першого року життя у дітей, народжених від жінок з дифузним нетоксичним зобом, спостерігається відставання фізичного розвитку. У йододефіцитних регіонах збільшується кількість мертвонароджених, підвищується перинатальна і дитяча смертність. Окрім того, наслідки тиреоїдної патології проявляються у високій частоті розвитку інших патологічних станів у новонароджених.



У дітей, народжених від матерів без йодної профілактики, об'єм ЩЗ більший, ніж у решти. Це дозволяє стверджувати, що тиреоїдна дисфункція у вагітних з йодним дефіцитом призводить до надмірної стимуляції ЩЗ плода і напруженості компенсаторних механізмів, які обумовлюють негативні наслідки для здоров'я дитини.

Показники смертності новонароджених, загальної захворюваності дітей взаємопов'язані зі ступенем йодного дефіциту в регіоні проживання. На думку F. Delange (2001), дефіцит йоду негативно впливає на функцію ЩЗ матері і плода, на психомоторний розвиток новонародженого, при цьому виразність порушень визначається ступенем йодного дефіциту.

Під час пологів у материнському організмі відбувається значне підвищення рівня ТТГ, через 30 хв після пологів у дитини рівень ТТГ підвищується до 80 мМО/мл за рахунок фізіологічного стресу при народженні і перев'язки пуповини, одночасно відбувається збільшення рівня  $T_3$  і  $T_4$ . Концентрація гормонів ЩЗ у перші дні після народження змінюється, що пов'язано фізіологічними коливаннями у відповідні три фази адаптації новонароджених в ранньому неонатальному періоді. У першу фазу адаптації (триває перші три години життя) у крові новонароджених транзиторно збільшується концентрація ТТГ, а згодом повільно зростає рівень тироксину.

Підвищення секреції ТТГ вважають типовою фізіологічною адаптаційно-стресовою реакцією у відповідь на пологи і зниження температури довкілля при переході до позаутробного існування. У другу фазу адаптації (триває до завершення третьої доби) відбувається зниження концентрації ТТГ і тироксину у крові. У третю фазу (з 4-ї до 6-ї доби) рівні  $T_4$  і ТТГ стабілізуються, у зв'язку з чим саме цей період є найзручнішим для гормональної діагностики тиреопатій у новонароджених.

Таким чином, функціональний стан тиреоїдної системи вагітної має велике значення для розвитку плода і здоров'я новонародженого.

### Профілактика захворювань, зумовлених нестачею йоду

Світовий досвід свідчить про те, що ліквідація йодного дефіциту є найдоступнішою для реалізації й ефективною програмою зміцнення суспільного здоров'я. В Україні до цього часу не затверджено механізмів упровадження добре відомих методів йодної профілактики як на державному, так і на регіональних рівнях. Значною мірою це пов'язано з нерозумінням населенням всієї серйозності медико-соціальних наслідків некорегованого йодного дефіциту.

Посилення уваги лікарів до розв'язання цієї проблеми вважається найсуттєвішим кроком для здійснення систематичних профілактичних заходів і лікування ЙДЗ. Забезпечення населення необхідною кількістю йоду можливе або шляхом зміни характеру харчування, або за допомогою додаткового прийому йодовмісних лікарських препаратів.

Як відомо, існують три варіанти йодної профілактики: масова, групова та індивідуальна. Найефективнішою вважається масова йодна профілактика, яка передбачає йодування кухонної солі. Йодування солі здійснюється додаванням на кожний її кілограм 40 мг йодату калію.

Групова профілактика полягає у прийомі йодовмісних лікарських препаратів пацієнтами груп особливо високого ризику ЙДЗ. Мова насамперед йде про вагітних, жінок, які годують груддю, і дітей. У багатьох регіонах упроваджуються програми йодної профілактики в організованих дитячих колективах.

Контроль за програмою профілактики ЙДЗ здійснюється шляхом організації безперервного моніторингу забезпечення населення йодом, для проведення якого використовуються два типи показників: клінічний (частота зоба у популяції) та біохімічний (концентрація йоду у сечі).

Зміна об'єму ЩЗ у відповідь на збільшення споживання йоду відбувається упродовж декількох місяців чи навіть років. На ступінь збільшення ЩЗ впливають рівень йодної недостатності, тривалість проживання за умов йодного дефіциту, стать, вік.

Саме тому при оцінці йодного забезпечення регіону сьогодні слід орієнтуватися на екскрецію йоду із сечею (йодурія), яка розглядається як основний епідеміологічний показник, оскільки із сечею виділяється 80-90% спожитого з їжею йоду.

Проведення біологічного моніторингу дозволяє вирішувати різні завдання залежно від поточного стану програми профілактики йодного дефіциту. На початковому етапі (до запровадження програми) здійснення епідеміологічних досліджень дає можливість визначити наявність йодного дефіциту та оцінити ступінь його вираженості.

Для оцінки ефективності програм йодної профілактики використовують два критерії: охоплення населення споживанням йодованої солі та концентрацію йоду у сечі. Ефективною профілактичною програмою вважається, якщо понад 90% населення споживає йодовану сіль. Проведення регулярного моніторингу вмісту йоду у сечі на фоні загального йодування кухонної солі є запорукою ефективності програм ліквідації йодного дефіциту. Для запобігання несприятливого впливу йодного дефіциту на організм матері і плода у період гестації необхідно проводити пренатальну йодну профілактику.

### Основні положення сучасної концепції впливу йоду на нейроінтелектуальний прогноз наступних поколінь:

- анатомічна закладка й основні етапи функціонального дозрівання головного мозку критично залежні від стимулюючих ефектів йодовмісного гормону ЩЗ –  $T_4$ ;
- на ранніх строках внутрішньоутробного розвитку формування мозку майбутньої дитини повністю контролюється материнським  $T_4$ , а згодом фетальний нейрогенез залежить як від гормонів вагітної, так і плода;
- достатній рівень  $T_4$  і в майбутньої матері, і в її дитини може забезпечити лише адекватне споживання вагітною йоду (на синтез однієї молекули  $T_4$  необхідно 4 атоми йоду);
- дефіцит йоду призводить до зниження продукції  $T_4$ , внаслідок чого виникає загроза ураження головного мозку плода незворотного характеру.





### Принципи йодної профілактики у вагітних

1. Йодну профілактику слід проводити на етапі прегравідарної підготовки і продовжувати під час вагітності та у період лактації у вигляді препаратів йодиду калію (200 мкг/доб).

2. Вагітним не слід призначати йодовмісні біологічно активні добавки з метою індивідуальної йодної профілактики.

3. Носійство антитіл до тиреоїдної пероксидази не вважається протипоказанням до призначення йодиду калію, хоча і потребує динамічного контролю функції ЩЗ упродовж вагітності.

4. Якщо пацієнтка отримувала монотерапію левотироксином ще до вагітності, то з метою індивідуальної йодної профілактики їй також необхідно призначити 200 мкг/доб йодиду калію.

5. Протипоказанням для призначення індивідуальної йодної профілактики під час вагітності є патологічний тиреотоксикоз (хвороба Грейвса, тиреотоксична аденома).

6. Скринінг вагітних (УЗД ЩЗ, визначення рівнів ТТГ, вільного  $T_4$ , йодурії, консультація ендокринолога) з метою виявлення тиреоїдної патології під час гестації необхідно включити до переліку обов'язково медичного обстеження.

Усім жінкам репродуктивного віку, які проживають у регіоні природного йодного дефіциту, рекомендується використання йодованої солі в харчуванні. На прегравідарному етапі необхідно здійснювати пальпацію ЩЗ, її ультразвукове обстеження за наявності пальпаторно виявленого дифузного чи вузлового зоба, а також визначення рівня ТТГ (за показаннями) для ранньої діагностики захворювань тиреоїдної системи і своєчасної їх корекції з метою профілактики порушень репродуктивної функції.

У вагітних, які проживають у районах природного йодного дефіциту, до комплексу заходів під час гестації необхідно включати діагностику стану тиреоїдної системи із застосуванням УЗД ЩЗ і лабораторного контролю її функції за рівнями ТТГ, вільного  $T_4$  на строках генетичного скринінгу стану плода, для виявлення зоба і гіпотироксинемії як чинників ризику акушерських і перинатальних ускладнень. Знижений рівень вільного тироксину у вагітних з клінічно еутиреоїдним зобом може слугувати додатковим критерієм фетоплацентарної недостатності. Для поліпшення акушерських і перинатальних завершень у вагітних, які проживають у регіоні природного йодного дефіциту, слід здійснювати йодну профілактику впродовж гестації і всього періоду лактації, яка передбачає щоденний прийом 200 мкг йодиду калію.

Наукове обґрунтування та розробка системи профілактики порушень репродуктивної функції жінок, що проживають за умов йодного дефіциту, є багатозначною і складною проблемою, вирішення якої диктує необхідність послідовного розв'язання багатьох специфічних завдань, визначення конкретних предметів і об'єктів дослідження та зон спостереження, розробки спеціальної цілісної програми. Принциповою відмінністю такої моделі є введення, крім традиційних

(ендокринологічних кабінетів, відділень, диспансерів, науково-дослідних установ), принципово нових (центрів профілактики та лікування йододефіцитних захворювань) елементів, функціонально об'єднаних між собою єдиною метою і завданням. Створена система, у якій профілактика і надання медико-санітарної допомоги здійснюються за замкнутим циклом (від моменту народження дитини і до досягнення нею репродуктивного віку), дасть можливість дотримуватися чіткої наступності у профілактиці та наданні медичної допомоги вказаному контингенту на всіх етапах розвитку.

В Україні щорічно народжується понад 30 тис. дітей з мозковими порушеннями, пов'язаними з нестачею йоду.

Щорік загальний потенціал нації втрачає 446 418 пунктів IQ.

Відомо, що згідно із Концепцією реформування охорони здоров'я, ухваленою Кабінетом Міністрів України, одним з основних напрямків організації системи охорони здоров'я на сучасному етапі є вдосконалення первинної медико-санітарної допомоги та профілактики захворювань. Слід зауважити, що система профілактики йоду, яка існувала у 60-70-х роках минулого століття, за умов стабільного фінансування галузі охорони здоров'я забезпечувала відповідний рівень профілактики та надання медичної допомоги, зокрема якість, профілактичну спрямованість та відповідальність медичних працівників за стан здоров'я пацієнтів.

Недоліки існуючої системи профілактики йододефіцитної патології можуть бути ліквідовані або принаймні зменшені при створенні відповідних центрів з ліквідації захворювань, спричинених йодною недостатністю.

### Література

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
2. Венцовский Б.М., Сенчук А.Я., Задорожная Т.Д., Дарвиш А.В. Клинико-морфологическое обоснование необходимости профилактики йододефицитных состояний во время беременности // Репродуктивное здоровье женщины. — 2004. — № 1 (17). — С. 23-25.
3. Касаткина Э.П. Роль щитовидной железы в формировании интеллекта // Лечащий врач. — 2003. — № 2. — С. 24-28.
4. Сидорчук І.Й., Пашковська Н.В., Паньків В.І. та ін. Тиреопатії в Карпатському регіоні. — Чернівці: Медуніверситет, 2007. — 440 с.
5. Фадеев В.В. Йододефицитные заболевания и беременность // Гинекология. — 2003. — Т. 5. — № 4. — С. 17-24.
6. Щеплягина Л.А., Курмачева Н.А. Йодная профилактика у детей раннего возраста // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11. — № 12. — С. 23-27.
7. Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — № 7. — P. 631.
8. Weber G. et al. Thyroid function and puberty // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 16. — № 2. — P. 253-257.



# Грип та гострі респіраторні вірусні інфекції у вагітних: особливості лікування та профілактики

Л.Н. Приступа, д.м.н., професор  
Медичний інститут Сумського державного університету



На грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) в Україні щорічно хворіє від 10 до 25% населення. Грип посідає друге місце у структурі інфекційних хвороб, поступаючи лише сумарній кількості гострих вірусних інфекцій дихальних шляхів. Віруси грипу уражають різні органи та системи і у 5% випадків спричиняють тяжкі гіпертоксичні форми. Практично усі епідемії грипу супроводжуються розвитком ускладнень у вигляді пневмоній, синуситів, отитів, менінгітів, гострої серцево-судинної патології, що призводить до підвищення смертності, особливо у групах ризику [2, 3, 12, 15]. Це стосується і вагітних, оскільки у них частіше діагностують тяжкі та ускладнені форми грипу, пневмонії [26, 27, 30].

Найбільш частими захворюваннями верхніх дихальних шляхів у вагітних є гострий риніт, ларингіт, трахеїт. За даними М.М. Шехтмана (2005), ГРВІ виникають у різні періоди гестаційного процесу у 356 із 1000 пацієнток жіночої консультації. Найбільшу потенційну небезпеку для плода перш за все становлять вірусні інфекції (вірус грипу, респіраторно-синцитіальний вірус). Викликані цими збудниками захворювання призводять до інтоксикації, активізації латентної інфекції, ураження внутрішніх органів. Віруси, проникаючи через плаценту, можуть зумовити внутрішньоутробне інфікування, передчасне переривання вагітності, вади розвитку та внутрішньоутробну загибель плода. Крім того, вірусна інфекція сприяє підвищенню крововтрати під час пологів чи при перериванні вагітності [26, 29, 32].

Грип – це гостре вірусне захворювання, що передається повітряно-крапельним шляхом і є найбільш частим інфекційним захворюванням у вагітних. Вірус грипу проникає через дихальні шляхи, уражує циліндричний епітелій респіраторного тракту, особливо трахеї. Підвищення проникності судинної стінки спричиняє порушення мікроциркуляції та геморагічні ускладнення (петехіальну висипку на шкірі та слизовій оболонці ротової порожнини, крововиливи у склери і кон'юнктиву, рідше – кровохаркання, носові кровотечі, геморагічну пневмонію). Грип знижує імунологічну резистентність і тим самим провокує

загострення хронічних захворювань (ревматизм, пієлонефрит, холецистит та ін.). Пацієнтка становить загрозу зараження грипом оточуючих від перших годин захворювання до стихання катаральних явищ (протягом 5-7 діб). При ускладненні грипу пневмонією вірус зникає на 10-14-й день і пізніше, а при розмноженні збудника в носоглотці можлива поява епідеміологічно небезпечної безсимптомної форми хвороби [8, 15].

Вірус викликає зараження матері, розвиток інфекційного процесу в її організмі, може проникнути через плаценту, пошкодити її, інфікувати плід, у результаті чого настає внутрішньоутробна смерть плода або загибель його при народженні, або формування вад розвитку [36].

Інкубаційний період триває 12-24 год. Захворювання починається гостро, з підвищення температури тіла до 38-40 °С, ознобу, вираженої загальної інтоксикації, що характеризується головним болем, слабкістю, болем у м'язах нижніх і верхніх кінцівок, поперекової ділянки, в очах, адинамією. Головний біль локалізується переважно в лобній та скроневій ділянках, надбрівних дугах, очних яблуках, посилюється при рухах очима. Також можуть виникати запаморочення, нудота, блювання. Зазвичай катаральні симптоми спостерігаються лише на третю добу від початку гарячки і виявляються першінням у горлі, сухим кашлем, закладеністю носа; проте не завжди супроводжуються нежитем. Гарячка триває 3-5 діб, температура знижується критично, супроводжується інтенсивним потовиділенням, може спостерігатися тривалий субфебрилітет. У 20-25% хворих перебіг грипу супроводжується субфебрильною температурою.

При огляді виявляються гіперемія обличчя, шиї, зівя, ін'єкція судин склер, пітливість, брадикардія; язик обкладений білим нальотом; може спостерігатися herpes labiales. У деяких пацієнток виникають проноси.

Для грипу характерним є розвиток трахеобронхіту (кашель, жорстке дихання, сухі хрипи над трахеєю), що триває до 10-12 діб. Найбільш часте ускладнення, яке виникає у 10% хворих, – це пневмонія. Під час сезону грипу ризик розвитку пневмонії у вагітних дещо вищий, ніж у невагітних, особливо при значних



змінах антигенності вірусу. Пневмонія буває інтерстиціальною, зумовленою вірусом грипу, чи вірусно-бактеріальною. Без даних рентгеноскопії визначити характер пневмонії важко, проте існують деякі клінічні відмінності (відсутність бронхіального дихання і крепітації, поява прожилок крові в мокротинні), що вказують на вірусний, інтерстиціальний характер цього захворювання. Наявність патогенної флори у мокротинні та вогнищевої інфільтрації в легенях рентгенологічно свідчать про приєднання до грипозної інфекції бактеріальної пневмонії. До того ж грип може зумовлювати і такі ускладнення, як синусит, міокардит, отит [2, 3, 5, 40].

Клінічна картина тяжкої токсичної форми грипу, що зустрічається у 30-40% хворих, характеризується виникненням різкої слабкості, зниженням слуху, порушеннями з боку центральної нервової системи (ЦНС) – безсоння, загальмованість, ригідність потиличних м'язів, судоми, розлади мови, ходи, міміки. Виникає дистрофія міокарда, що виявляється глухістю серцевих тонів, розширенням меж серця вліво, ритмом галопу, змінами на електрокардіограмі. Спостерігаються зниження рівня артеріального тиску, розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, що може супроводжуватись відшаруванням плаценти, інфекційно-токсичним

шоком, смертю матері та антенатальною загибеллю плода. Смерть при токсичній формі грипу зумовлена геморагічним набряком легень чи фібриляцією шлуночків. При поєднанні грипу та вагітності порушення гемостазу полягають у превалюванні множинних тромбозів судин нирок, гіпофіза, міокарда та інших органів над геморагіями, більш характерними для токсичних форм інфекції [1, 7, 35, 36].

Під час епідемії грипу діагноз встановити не складно, в окремих випадках його важко диференціювати від інших ГРВІ (таблиця). Характер захворювання можна уточнити шляхом виявлення вірусу у слизі із зівачи чи носа або при зростанні у чотири рази і більше титру антитіл у сироватці крові, взятій двічі – у перші 6 днів захворювання і на 10-14-й день. При дослідженні крові виявляють лейкопенію і нейтропенію, а в період гарячки у сечі з'являються білок, еритроцити, циліндри [5, 8].

Жінки у передпологовому періоді менш стійкі до інфекції і тому більш схильні до захворюваності на грип та інші ГРВІ. У вагітних частіше реєструють тяжкі та ускладнені форми грипу. Під впливом інфекції різко знижується опірність організму вагітної, порушуються функції ендокринної та імунної систем, що сприяє активізації латентних захворювань, у тому числі вірусно-бактеріальної етіології під

Таблиця. Диференційно-діагностичні симптоми грипу та інших ГРВІ

Ознака	Грип	Парагрип	Аденовірусна інфекція	Риновірусна інфекція	Мікоплазмозна інфекція
Інкубаційний період, днів	1-3	2-7	2-13	1-6	1-28
Початок	Раптовий	Поступовий	Поступовий	Гострий	Поступовий
Зовнішній вигляд	Одуртість, гіперемія обличчя, кон'юнктивіт	Звичайний	Звичайний, іноді кон'юнктивіт	Звичайний	Звичайний, іноді кон'юнктивіт
Катаральні явища	Закладеність носа, виділення з 2-3 дня	Ларингіт	Ринорея	Ринорея	Фарингіт, бронхіт, пневмонія
Температура тіла	Висока з першого дня захворювання	Субфебрильна або нормальна	Висока	Субфебрильна або нормальна	Субфебрильна або нормальна
Нежить	±	+	++	+++	±
Ларингіт	±	++	-	-	-
Геморагічний синдром	+	-	-	-	-
Головний біль	+++	±	+	±	±
Біль в очах	+++	-	-	-	-
Біль у м'язах	+++	±	±	-	±
В'ялість, адинамія	+++	+	±	-	-

\* (+) – наявність ознаки; (++) – більш виражена ознака; (+++) – яскраво виражена ознака; (-) – відсутність ознаки; (±) – ознака зустрічається рідко.





час вагітності та після пологів. Інфекційно-токсична дія грипу сприяє виникненню гіповітамінозу та гіперацидозу, що ускладнює перебіг вагітності [26, 35, 36].

У плаценті жінок, які перенесли грип, знаходять тромбоз інтервільозного простору, вогнищеві крововиливи в базальну пластинку, оболонку, пуповину, які, порушуючи плацентарний кровообіг, негативно впливають на плід і новонародженого. Чимало авторів допускають можливість проходження вірусу через плаценту, інші причиною невиношування вагітності вважають гіперацидоз та грипозну токсемію, що призводять до капіляритів і васкулітів [26].

У пацієнок, які перенесли грип під час вагітності, спостерігаються вища частота недоношування, вроджених аномалій розвитку плода та більший відсоток смертності дітей. Найчастіше зазначені ускладнення виникають при інфікуванні жінок у II триместрі вагітності, коли вони менш стійкі до інфекцій. Так, передчасні пологи відбулись у 16,5% породіль. Досить часто виникають післяпологові захворювання: пієлонефрит, ендометрит, мастит. Ускладнення, специфічні для ГРВІ, у процесі пологів зазвичай не виникають. Пологи у гострому періоді, особливо передчасні, негативно впливають на плід і новонародженого, що виявляється в більш низьких показниках фізичного розвитку і у підвищенні захворюваності дитини. Саме тому основне завдання акушера полягає у попередженні передчасного початку пологів [26-28].

Плід, інфікований вірусом грипу, нерідко гине у пологах при перших потугах. Унаслідок інфікування плід стає чутливим до дій, яких він зазнає під час пологів. Тому його загибель в анте- чи інтранатальному періоді пов'язана з акушерською патологією, суттєво залежить від захворювання матері на грип. Вивчення адаптації новонароджених і дітей раннього віку, інфікованих внутрішньоутробно вірусом грипу, показало, що 60% із них мали відхилення фізичного та розумового розвитку. У багатьох дітей спостерігалися пізні прорізування зубів, заїкання, дефекти мови, ендокринологічні порушення, алергічні захворювання, гострі респіраторні вірусні пневмонії на фоні вірусної інфекції. Відносно високу захворюваність і смертність дітей у перші три роки життя пов'язують із порушеннями в системі імуногенезу [13, 14, 29, 30].

Грип зазвичай не є показанням до переривання вагітності, але жінкам, які вже мають дітей і захворіли на грип на початку вагітності, можна рекомендувати перервати наявну вагітність строком до 12 тиж [26].

Грип здебільшого проходить самостійно, але іноді можуть виникати загрози для життя ускладнення. Найбільш серйозним із них є грипозна та вторинна бактеріальна пневмонія (викликана стафілококом, грамнегативними мікроорганізмами), яка може мати летальні наслідки. При ускладненнях захворювання в 25-50% випадків вагітність може закінчуватися самовільним абортom. При тяжкій формі грипу можливі часті передчасні пологи та самовільні аборти.

Слід зазначити, що віруси грипу можуть проникати через плаценту. На пізніх строках вагітності грип є причиною фетопатій. Стосовно ролі вірусу у формуванні

ембріопатій, то існують дані щодо появи вад розвитку ЦНС при інфікуванні жінки у I триместрі вагітності. Установлено виникнення хромосомних аберацій у соматичних клітинах хворих, індукованих вірусом грипу [30, 31, 34].

### Лікування грипу та ГРВІ при вагітності

Терапію слід розпочинати якомога раніше від моменту контакту із хворою чи при появі перших симптомів захворювання. У ході лікування застосовують комплекс етіотропних, патогенетичних і симптоматичних препаратів, направлених на збудника захворювання, дезінтоксикацію організму, підвищення його захисних сил, ліквідацію запальних і больових проявів, профілактику ускладнень.

Загальні підходи до лікування такі:

- обов'язково дотримуватися постільного режиму, порушення якого може погіршити перебіг хвороби;
- харчування має бути повноцінним, багатим на вітаміни, з великою кількістю фруктів і овочів; їжа повинна легко засвоюватись;
- енергетичні витрати у хворих на вірусні інфекції суттєво не змінюються, але потреба у вітамінах буває значно вищою, ніж у здорових осіб;
- лікування має бути суворо індивідуалізованим з урахуванням преморбідного стану;
- гарячку у таких хворих слід розглядати як важливу захисну реакцію організму, що склалась у процесі еволюції. Тому жарознижувальні препарати необхідно призначати лише за показаннями.

Лікування грипу та ГРВІ у вагітних має свої особливості, оскільки чимало лікарських засобів протипоказані, зокрема ацетилсаліцилова кислота, низка протикашльових та судинозвужувальних засобів, протівірусні, імуномодулюючі препарати.

**Етіотропна терапія** грипу включає відносно незначну кількість високоспецифічних протівірусних препаратів, які отримали міжнародне визнання. Етіотропні протівірусні засоби поділяються на три групи:

- блокатори M2-каналів вірусу грипу А (амантадин, ремантадин);
- інгібітори функції нейрамінідази вірусу грипу типів А і В (озельтамівір, занамівір);
- інші препарати.

Блокування початкової стадії реплікації вірусу грипу А можливе за допомогою амантадину (ремантадину), однак відомо, що в експериментальних дослідженнях препарат має ембріотоксичну і тератогенну дію, а також проникає в грудне молоко. Тому при вагітності та лактації амантадин протипоказаний і призначається лише у надзвичайних випадках [6, 8, 22].

Інгібітори нейрамінідази (занамівір і озельтамівір) протипоказані вагітним та жінкам у період лактації. На сьогоднішні дані щодо застосування цих засобів при вагітності вочевидь недостатньо, щоб оцінити їх тератогенну чи фетотоксичну дію, тому вагітним їх призначати не рекомендується [45-47].

Перспективними є інтерферони та індуктори синтезу інтерферонів (циклоферон, ридостин, ларіфан), однак їх застосування у вагітних також протипоказане.



Амізон шкідливий для призначення у I триместрі вагітності. Крім того, заборонені до застосування у вагітних імуномодуючі препарати – поліоксидоній, дибазол, метилурацил [4, 6, 9, 10].

В арсеналі протівірусних лікарських засобів наявні ще такі препарати, як арбідол (діє на вірус грипу типів А і В, має інтерфероніндукуючу дію), аміксин (індуктор інтерферону), які також протипоказані при вагітності.

Імуноглобуліни для лікування грипу та ГРВІ використовуються з метою зв'язування вірусів і їхніх токсинів (специфічний ефект), оскільки вони містять специфічні антитіла, що зв'язують продукти клітинного розпаду, призводячи до їхньої інактивації та елімінації (неспецифічний антитоксичний ефект). Окрім того, імуноглобуліни покращують опсонізуючі властивості крові, підвищуючи її фагоцитарну активність. Ця група препаратів показана при тяжких формах вірусних, вірусно-бактеріальних інфекцій, що розвиваються на фоні дефіциту імунітету, і виконує замісну функцію.

При тяжких формах грипу однократно вводять протигрипозний донорський гамма-глобулін (імуноглобулін) – внутрішньом'язово у дозі 3-6 мл. При збереженні виражених симптомів інтоксикації вказані дози вводять повторно через 8 год.

При відсутності протигрипозного імуноглобуліну в аналогічних дозах використовують імуноглобулін людини нормальний полівалентний (містить антитіла також проти вірусу грипу та інших збудників ГРВІ).

Імуноглобуліни призначають у ранній період захворювання, оскільки специфічна дія цих препаратів виявляється лише у перші три дні хвороби.

#### Патогенетична та симптоматична терапія

Вагітним, хворим на грип, рекомендуються молочно-рослинна вітамінізована дієта, а також уживання великої кількості теплої підкисленої рідини (морси, гарячий чай з малиною, лимоном, напій із шипшини, фруктові соки). Широко використовуються гарячі напої з ягід калини, малини, настій із цвіту липи, бузини, листя суниць, евкаліпта, квіток ромашки, а також гаряче молоко з медом. Цим рослинам властивий потогінний ефект, що стимулює виділення токсинів і вірусів, запобігає перегріванню організму. З метою дезінтоксикації при відсутності протипоказань кількість рідини має становити до 2 л [3, 10, 11, 15].

Доцільним є застосування парових інгаляцій із додаванням до аерозолу лимонної кислоти 1:1000 або соку лимона чи борної кислоти 1:100, з настоями ромашки, календули, м'яти, шавлії, евкаліпта, соснових бруньок, камфорного масла.

У разі сухого надсадного кашлю рекомендуються протикашльові засоби, однак вагітним протипоказані кодеїн та етилморфіну гідрохлорид. Тому для гальмування кашлю перевагу слід надавати слизовому відвару кореня алтею по 1 ст. ложці 4 рази на добу або тонзилгону (порошок кореня алтею, квітів ромашки, листків горіха, трави хвоща, деревію, кульбаби, кори дуба), який має протизапальну, протинабрякову, імуностимулюючу і протівірусну дію, зменшує біль у горлі за рахунок місцевого обволікального ефекту.

При сухому кашлі показані препарати, що посилюють секрецію мокротиння: мікстура із термопсису (на всіх строках вагітності по 1 ст. ложці 4 рази на день), мікстура із іпекакуани – подразнює слизову шлунка і не застосовується при ранньому токсикозі, оскільки діє подразнювально на слизову шлунка та викликає нудоту; синупрет, лужні інгаляції [19, 26, 28].

Синупрет (висушений порошок кореня тирличу, цвіту мати-й-мачухи, трави шавлю, цвіту бузини, трави вербени) має секретолітичну, відхаркувальну, секретомоторну, протизапальну, протівірусну, імуномодуючу дію. Препарат застосовують з I триместру вагітності.

До засобів терапії проти грипу відносять і корінь солодки, якому властиві відхаркувальна та обволікальна дії; він знижує судинну проникність, застосовується як відхаркувальний препарат також і при токсикозах та багатоводді.

Слід зазначити, що поряд із позитивними властивостями фітопрепаратів, деякі з них мають побічні ефекти. Так, препарати алое протипоказані вагітним при гемороїдальних та маткових кровотечах, а тривалий прийом солодки може спричинити підвищення рівня артеріального тиску, затримку рідини, до виникнення набряків. Настій оману теж шкідливий для вагітних. Протипоказані відхаркувальні препарати йоду (натрію йодид та калію йодид), оскільки вони мають тератогенну і фетотоксичну дію [29].

Із муколітиків найбільш часто використовують бромгексин, амброксол, ацетилцистеїн, мукалтин. Бромгексин протипоказаний при вагітності, особливо у I триместрі, а в II-III триместрі його призначають тільки за умов, якщо передбачувана користь для матері перевищує потенціальний ризик для плода. Лазолван також протипоказаний у I триместрі вагітності. У дослідженнях, які проводилися у жінок при вагітності строком понад 28 тиж, не виявлено негативного впливу препарату на перебіг вагітності та розвиток плода. Застосування ацетилцистеїну заборонено на всіх строках вагітності [27, 37].

При симптомах трахеїту ефективними є гарячі компреси на ділянку грудини, гірчичники.

Добре відомо, що температурна реакція при грипі та інших ГРВІ має певне компенсаторне значення – гальмує розмноження вірусів, активує фагоцитоз і утворення ендogenous інтерферону. Показаннями до використання жарознижувальних препаратів слід вважати не лише абсолютні цифри термометрії, а і самопочуття хворих, показники гемодинаміки, стан нервової системи. Жарознижувальні засоби слід призначати при гіперпірексії (температура 39,5 °C і вище), виражених мозкових і серцево-судинних порушеннях у дозі, яка знижує температуру тіла на 1-1,5 °C. Слід намагатися температуру тіла знижувати поступово [2, 3, 8, 15].

Боротьба з гіпертермією при наявності грипу та ГРВІ проводиться диференційовано. При високій температурі тіла з гіперемією шкірних покривів рекомендовано фізичне охолодження:

- збільшення відкритих ділянок тіла;
- холод на магістральні судини шиї, аксілярні та пахові ділянки (по 20 хв через 2 год);



- вологі обгортання, протирання шкірних покривів теплим 0,25-0,5-процентним розчином оцту, вентилявання повітря і т.д.;
- холодні очисні клізми;
- внутрішньовенне введення розчину глюкози, підігрітого до 40 °С.

При високій температурі тіла з різко вираженою блідістю шкірних покривів (бліда гіпертермія) необхідно:

- застосувати центральні антипіретики;
- зняти спазм периферичних судин;
- зігріти хвору (теплі грілки до ніг, гаряче питво, розтирання шкіри 60-градусним спиртом);
- використовувати 2-процентні розчини еуфіліну, папаверину, но-шпи.

Як жарознижувальний препарат найчастіше застосовують ацетилсаліцилову кислоту (АСК), парацетамол та ібупрофен.

Проте дослідженнями американських учених установлено, що прийом АСК на 80% підвищує ризик викиднів. Під впливом АСК збільшуються хромосомні аберації в лімфатичних клітинах (Насонова В.А., 1980), що вказує на можливість мутагенної дії саліцилатів. Препарат також гальмує біосинтез простагландинів Е і F<sub>2α</sub>, які стимулюють скорочення міометрію та є пусковим механізмом пологів, що може стати причиною переносування вагітності та затяжних пологів. АСК знижує здатність тромбоцитів до адгезії і агрегації, блокує функціональну активність вітаміну К, необхідного для активації протромбіну, проконвертину, IX і X факторів згортання крові, а також для підтримки нормальної структури судинної стінки, і може збільшити крововтрату у пологах. Ці небажані ефекти слід враховувати у I триместрі і наприкінці вагітності.

Небезпечним є прийом АСК при гіпоксії, токсикозі, загрози розвитку набряку мозку, оскільки ці захворювання супроводжуються ацидозом, що спричиняє потрапляння АСК в мозок і призводить до ураження ЦНС, розвитку набряку головного мозку. Крім того, АСК посідає провідне місце (після пеніциліну) щодо розвитку гіперчутливості (анафілактичний шок, бронхоспазм, висипи на шкірі). Як серйозне ускладнення при використанні АСК під час ГРВІ може розвинути синдром Рея (токсична енцефалопатія, жирова дистрофія печінки та мозку). Частота синдрому Рея становить 4 випадки на 10 000 хворих на ГРВІ, а летальність – 30-40% [11, 24].

А. Jeckson у 1948 р. описав в експерименті органотоксичну дію АСК на плід. Результати, отримані J. Saxop (1975), також свідчать, що саліцилати мають тератогенний ефект. У дослідженні 599 випадків розвитку розщеплення м'якого піднебіння у дітей виявлено, що 14,9% новонароджених піддавалися впливу саліцилатів у I триместрі та 11,5% – у II триместрі вагітності. Численні дослідження з цього ж приводу доводять, що АСК під час вагітності підвищує частоту мертворожень, неонатальної смерті плода, ускладнює перебіг пологів у вигляді аномальних кровотеч під час пологів і безпосередньо після них [29, 30, 35, 36, 39].

Окрім тератогенного впливу на плід, АСК викликає розвиток фетопатій у новонароджених. Унаслідок пригнічення агрегації тромбоцитів та функціональної

активності вітаміну К у плода можуть виникати небезпечні для життя кровотечі, крововиливи у різні органи [13, 14]. Саліцилати конкурують із білірубінном за зв'язування з альбуміном, що може призвести до підвищення концентрації вільного білірубіну у крові новонароджених і до розвитку ядерної жовтяниці [28]. Прийом АСК зумовлює потовщення стінок легеневої артерії у плода і спричиняє гіпоксію новонароджених [29].

Такі нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), як індометацин та ібупрофен можуть сприяти передчасному закриттю артеріальної протоки, що призводить до стійкої легеневої гіпертензії, переносування вагітності. За таких умов діти частіше гинуть від респіраторного дистрес-синдрому. Такі ж побічні ефекти характерні для вольтарену, напроксену, мефенамової кислоти. Застосовувати бутадіон, анальгін, фенацетин небажано протягом всієї вагітності через можливе виникнення агранулоцитозу, полідактилії, зарощення ануса у плода. Метиндол призводить до затримки розвитку плода, лейкопенії, анемії. Деякі НПЗЗ порушують синтез речовин, необхідних для імплантації ембріона в матку [6, 9, 11, 16].

Отже, категорично заборонені до застосування під час вагітності такі НПЗЗ [6, 11, 16, 34, 42]:

- АСК;
- анальгін;
- індометацин;
- ібупрофен;
- напроксен;
- мефенамова кислота.

Оптимальною альтернативою традиційним лікарським засобам піразолонового ряду та саліцилатам із групи жарознижувальних препаратів є парацетамол. Існують поодинокі дослідження тератогенного впливу парацетамолу на плід, проте вони не підтверджені статистично, і (що принципово важливо) засіб призначали у комплексі із препаратами, яким властива органотоксична дія на плід. Так, прийом парацетамолу з дифеніном утричі збільшує частоту розвитку вад плода. Крім того, причиною токсичної дії парацетамолу може слугувати недостатнє очищення препарату [13, 14, 23, 24, 28, 39].

Р. Natson провів цитогенетичне дослідження (1996) впливу парацетамолу на хромосомний апарат клітин людини за участю хворих добровольців, які отримували його протягом 7 діб. Результати дослідження показали, що застосування парацетамолу не приводило до змін у структурі хромосом лімфоцитів та не чинило негативного впливу на плід. Організму вагітної тварини властивий своєрідний захист від токсичного впливу парацетамолу на плід, оскільки основна доза препарату знешкоджується у печінці самки [24, 39].

Низкою проведених широкомасштабних досліджень із вивчення впливу парацетамолу на організм матері та плода підтверджено відсутність генотоксичних, мутагенних і канцерогенних ефектів у високоочищеного парацетамолу, що дає змогу призначати даний препарат при вагітності коротким курсом у терапевтичних дозах. Разом із тим виявлено, що використання





парацетамолу (але не АСК!) на пізніх строках вагітності (20–32 тиж) асоціювалось із появою бронхіальної астми та підвищенням рівня Ig E у дітей раннього шкільного віку. Особливо це стосується матерів, які періодично або майже постійно приймали цей препарат [48].

Отже, НПЗЗ чинять такі негативні дії на плід і перебіг вагітності:

- ембріотоксичну – при попаданні в організм матері речовина може викликати загибель плода чи патологічні зміни ембріона;
- тератогенну, що проявляється серцево-судинними аномаліями (гіпоплазія лівого шлуночка, дефект міжшлуночкової перегородки, передчасне закриття артеріальної протоки), діафрагмальними кілами;
- змінюють швидкість росту плода, що призводить до гіпотрофії.

Стосовно антигістамінних препаратів, які зменшують проникність капілярів, запобігають розвитку зумовленого гістаміном набряку тканин, мають протизапальну та десенсибілізуючу дії, то перевагу слід надавати цетиризину, фенкаролу, лоратадину (рівень доказовості В). При цьому ідеальним є їх призначення після I триместру вагітності. Астемізол і терфенадин мають аритмогенну та ембріотоксичну дії, а безпечність фексофенадину не доведена (рівень доказовості С) [41, 43, 44].

Для лікування вірусного риніту використовують 0,25–0,5-процентну оксолінову мазь, яка має віруліцидну активність. Нею змащують слизову оболонку носа 2–3 рази на день упродовж 3–4 діб. Мазь 0,5-процентну використовують також для змащування герпетичних висипань. Для зменшення виділень із носа використовують краплі нафтизину, ксилометазоліну. Застосування оксиметазоліну при вагітності протипоказане [23, 26].

Обов'язковим при лікуванні є використання лікарських засобів з антиоксидантними властивостями (аскорбінова кислота, рутин, аскорутин). Ці препарати сприяють також профілактиці геморагічних ускладнень, хоча існують дані про те, що вітамін С при застосуванні його у I триместрі вагітності здатний викликати загибель ембріона, самовільний викидень. Мінімальна щоденна потреба в аскорбіновій кислоті у II–III триместрі вагітності становить близько 60 мг. За даними літератури, плід може адаптуватися до високих доз аскорбінової кислоти, а потім у новонародженого може виникнути синдром відміни. Тому при вагітності слід приймати аскорбінову кислоту у підвищених дозах у тому разі, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик. Окрім того, прийом вітаміну С під час вагітності обумовлює підвищення ризику захворювання на бронхіальну астму в дитячому віці. Водночас, за даними Reuters Health, вживання вітаміну Е під час вагітності знижує ризик захворювання на бронхіальну астму. Ці дані базуються на шотландських дослідженнях 2000 вагітних, які приймали як антиоксидант вітаміни С і Е [29, 40]. Вітамін А в дозі >10 000 Од/доб може спричинити формування вад розвитку ЦНС, очей, скелета. Вітамін РР призводить до розвитку вад ЦНС та загибелі ембріона [18].

Показаннями до госпіталізації при захворюваннях на грип та ГРВІ є їх тяжкі форми: пневмонія, міокардит, ураження ЦНС.

Існують також чіткі показання до призначення антибактеріальної терапії при зазначених захворюваннях. За неускладненого їх перебігу антибіотики протипоказані через можливе посилення алергізації організму, пригнічення утворення протівірусних антитіл, збільшення частоти ускладнень.

Застосування антибіотиків є обов'язковим при:

- надто тяжкому перебігу грипу та ГРВІ (гіпертоксична форма з енцефалітними явищами, початок пневмонії);
- наявності хронічного вогнища інфекції;
- тривалості гарячки понад 5 діб;
- появи ознак приєднання бактеріальної інфекції;
- наявності первинного чи вторинного імунодефіциту.

Найбільш доцільним є застосування у вагітних захищених амінопеніцилінів, макролідів (азитроміцину, еритроміцину), цефалоспоринів II–III покоління, комбінації цефалоспоринів з інгібіторами β-лактамаз [8, 15, 25, 38].

З метою профілактики виникнення респіраторного дистрес-синдрому застосовують глюкокортикоїди.

### Профілактика грипу під час епідемії

Вакцинація проти грипу рекомендована всім вагітним під час його епідемії за відсутності протипоказань і не залежить від строку вагітності. Імунізацію жінок здійснюють лише інактивованою протигрипозною вакциною [17]. Профілактику проводять також людським лейкоцитарним інтерфероном. Вакцинація проти пневмокока рекомендується жінкам із цукровим діабетом, хронічними кардіопульмональними захворюваннями, а також пацієнткам, які приймають глюкокортикоїди; може проводитися як до, так і під час вагітності. Профілактичне лікування вагітних ремантадином протипоказане.

### Література

1. Анисимова Ю.Н., Трушкина Г.В. Инфекционно-токсический шок и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови при гриппе у беременных // Терапевтический архив. – 1994. – Т. 56. – № 3. – С. 79–82.
2. Возианова Ж.Б., Ковалева Н.М. Острые респираторные заболевания (клиника, диагностика, лечение) // Сучасні інфекції. – 1999. – № 1. – С. 16–22.
3. Возианова Ж.Б., Печінка А.М. Грип // Лікування та діагностика. – 2002. – № 2. – С. 23–30.
4. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. – М.: Медицина, 1989.
5. Долин Р. Грипп. Внутренние болезни / По Тинсли Р. Харрисону // Под редакцией Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. в 2 томах, перевод с англ. – М.: Практика, 2002. – 3388 с.
6. Замотаев И.П. Тактика применения лекарств при беременности. – М., 1983.
7. Исаков В.А., Чепик Е.Б., Шаманова М.Г. и др. Смертность и летальность от гриппа и ОРЗ // Вестник РАМН. – 1994. – № 6. – С. 61–64.
8. Карпунин Г.И. Грипп. – СПб: Гиппократ, 2001. – 359 с.



9. Квартовкин А.К. Кормящая мать, лекарственные средства, ребенок // Фельдшер и акушерка. — 1983. — № 9. — С. 32-36.
10. Кирющенко А.П. Основы фармакологии при беременности // Акушерство и гинекология. — 1988. — № 1. — С. 68-75.
11. Кьюмерле Х., Брендел К. Клиническая фармакология при беременности. — М.: Медицина, 1987.
12. Львов Д.К. Новые и вновь возникающие вирусные инфекции // Вопросы вирусологии. — 2000. — № 4. — С. 4-7.
13. Маркова И.В., Калининичева В.И. Педиатрическая фармакология. — Л.: Медицина, 1980.
14. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. — Л.: Медицина, 1984.
15. Москалюк В.Д., Андрейчин М.А., Качор В.О. Лікування хворих на грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції / Методичні рекомендації. — К., 2006. — 28 с.
16. О запрещении анальгина (дипирона) в таких странах, как США, Япония, Австралия, Германия, Дания, Бразилия, Венгрия и др. — Письмо ВОЗ от 18 октября 1991 г.
17. Онищенко Г.Г. Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация. Информационный бюллетень. — 2006. — Т. 45. — № 3. — С. 2.
18. Печенежская Л.А., Пиминов А.Ф., Тихонова С.А. Фармакотерапия беременных: Пособие. — Харьков, 2004. — 64 с.
19. Руденко А.А., Бурчинский С.Г. Клинико-фармакологические аспекты ранней терапии гриппа и других ОРВИ // Журнал практического врача. — 2001. — № 4. — С. 39-41.
20. Селезнева Е.Ф. Особенности фармакотерапии женщин в периоде беременности, родов и при грудном вскармливании младенцев // Фармация. — 1987. — № 6. — С. 80-86.
21. Слепушкин А.Н., Иванова В.Т., Бурцева Е.И. и др. Характеристика эпидемических штаммов вируса гриппа А (H3N2) 1997-1999 гг. изоляции. Вирус А / Москва 110/99 — кандидат в вакцинные штаммы // Вопросы вирусологии. — 2000. — № 4 — С. 22-24.
22. Смагулова Е.Г. Изучение терапевтической и профилактической эффективности ремантадина при гриппе в неместных очагах // Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1979.
23. Современная терапия гриппа <http://www.ama.dp.ua/Info/library/CycloGripp Rus/p8.asp>.
24. Трещинский А.И. Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства. — К.: SmithKline Beecham, Вища школа, 1996.
25. Чешик С.Г. Грипп // Детские инфекции — 2005. — Т. 4. — № 4. — С. 56-63.
26. Шехтман М.М., Положенкова Л.А. Острые респираторные заболевания у беременных // Гинекология. — 2005. — Т. 7. — № 2. — С. 34-37.
27. Шехтман М.М., Положенкова Л.А. Бронхит у беременных // Гинекология. — 2005. — Т. 7. — № 1. — С. 10-12.
28. Ярьков Л. Фармакотерапия и беременность. — София: Медицина и физкультура, 1981.
29. ACOG technical bulletin. Pulmonary disease in pregnancy. June 1996. American College of Obstetricians and Gynecologists // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 1996. — Vol. 54 (2). — P. 187-96.
30. Banhidy F., Acs N., Puho E.H., Czeizel A.E. Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes // Eur. J. Epidemiol. — 2008. — Vol. 23, № 1. — P. 29-35.
31. Biedermann K.J., Kuhn M. Lung diseases in pregnancy // Ther. Umsch. — 1999. — Vol. 56, № 10. — P. 589-96.
32. Bier A., Virchow J.C. Pneumological disease in pregnancy // MMW Fortschr. Med. — 2005. — Vol. 147, № 16. — P. 32-3, 35-6.
33. Boleo-Tome J.P. Lung disease and pregnancy // Acta Med. Port. — 2007. — Vol. 20, № 4. — P. 359-68.
34. Felix R.J., Jones K.L., Johnson K.A., McCloskey C.A., Chambers C.D. Postmarketing surveillance for drug safety in pregnancy: the Organization of Teratology Information Services project // Birth. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. — 2004. — Vol. 70, № 12. — P. 944-7.
35. Getahun D., Ananth C.V., Peltier M.R., Smulian J.C., Vintzileos A.M. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with placental abruption // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 195, № 4. — P. 1180-4.
36. Getahun D., Ananth C.V., Oyelese Y., Peltier M.R., Smulian J.C., Vintzileos A.M. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with spontaneous premature rupture of membranes // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2007. — Vol. 20, № 9. — P. 669-75.
37. Goncalves Marcos I.A. Pregnancy and lungs // Rev. Port. Pneumol. — 2007. — Vol. 13, № 2. — P. 213-37.
38. Haas A., Maschmeyer G. Antibiotic therapy in pregnancy // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2008. — Vol. 133, № 11. — P. 511-5.
39. Hatson P., Saint L., Mahiku P. Evaluation of the ability of paracetamol to produce chromosome aberrations in men // Mutation Research. — 1996. — Vol. 368. — P. 293-300.
40. Laibl V.R., Sheffield J.S. Influenza and pneumonia in pregnancy // Clin. Perinatol. — 2005. — Vol. 32, № 3. — P. 727-38.
41. National Asthma Education and Prevention Program Working Group. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment — 2004 update. Expert panel report // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 115. — P. 34-46.
42. Nicholson K.G. Human influenza. In: Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A.J. Textbook of Influenza. Oxford, UK: Blackwell Science, 1998. — P. 219-64.
43. Osur S.L. The management of asthma and rhinitis during pregnancy // J. Womens Health (Larchmt). — 2005. — Vol. 14, № 3. — P. 263-76.
44. Piette V., Daures J.P., Demoly P. Treating allergic rhinitis in pregnancy // Curr. Allergy Asthma Rep. — 2006. — Vol. 6, № 3. — P. 232-8.
45. Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman D.S. et al. Efficacy and Safety of the Oral neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating Acute Influenza // JAMA. — 2000. — Vol. 283, № 8. — P. 1016 — 1024.
46. Ruigrok R.W.H. Structure of influenza A, B and C viruses. In: Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A.J. Textbook of Influenza. — Oxford, UK: Blackwell Science, 1998. — P. 29-42.
47. Sato M., Hosoya M., Kato K. et al. Viral shedding in children with influenza virus infection treated with neuraminidase inhibitors // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2005. — Vol. 24. — P. 931-2.
48. Shaheen S.O., Newson R.B., Henderson A.Y. et al. // Clin. Exp. Allergy. — 2005. — 35 (1). — P. 18-25.



# Урогенитальные нарушения в климактерии.

## Кто виноват и что делать?

**М**енопауза — очередной биологический рубеж в жизни женщины. Однако наступающие в организме изменения, связанные с прекращением детородной функции, отнюдь не означают, что лучшие годы остались позади. Своевременная и корректная помощь со стороны гинеколога может не только улучшить качество жизни женщины перименопаузального возраста, но и помочь активизировать скрытые резервы организма для полноценной и яркой жизни после 45-50 лет.

Как известно, климактерический период женщины характеризуется выраженными гормональными изменениями, которые ведут к появлению урогенитальных расстройств (УГР). Основными проявлениями «климактерических расстройств», с которыми женщина обращается к специалисту, являются так называемые приливы, ознобы, ночные потоотделения, сердцебиение, кардиалгии, нестабильное артериальное давление, боль в мышцах и суставах, раздражительность, слабость, сонливость, перепады настроения и чувство тревоги, учащенное мочеиспускание, выраженная сухость слизистых урогенитального тракта, диспареуния и др. Очень часто при появлении каких-либо из перечисленных симптомов женщина обращается за помощью к различным специалистам (кардиологу, невропатологу, урологу) или занимается самолечением, что, естественно, не оказывает эффекта на причину имеющихся у нее нарушений.

Поэтому во время консультации женщины перименопаузального возраста перед клиницистом стоит важная задача — рассказать о возможности появления УГР, объяснить причины их возникновения и рекомендовать оптимальный способ лечения.

В представленном далее материале предлагается форма ответов на вопросы, связанных с этиологией, клиническими проявлениями, диагностикой УГР. Особое внимание уделено лечебной тактике.

### Что такое УГР в климактерии?

Урогенитальные нарушения в климактерии — это симптомокомплекс вторичных изменений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстроген-зависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта, мочевом пузыре, уретре, влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна.

### Какова частота УГР отмечается у женщин климактерического возраста?

УГР в перименопаузальном периоде встречаются у 10% пациенток, в возрастной группе 55-60 лет — у 50%. К 75 годам уже 2/3 женщин испытывают урогенитальный дискомфорт, а после 75 лет трудно встретить женщину, у которой не наблюдалось отдельных симптомов УГР (Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г., 2003).

### Каковы наиболее частые проявления УГР?

К наиболее частым патологическим состояниям, наблюдающимся в менопаузе, относят атрофические вульвовагинит и цистоуретрит. Основными проявлениями атрофического вагинита являются сухость; зуд; боль во влагалище; жжение; дискомфорт; неприятные ощущения в уретре и влагалище; связанные с актом мочеиспускания; диспареуния; появление контактных кровянистых выделений. К признакам атрофического цистоуретрита принадлежат «сенсорные» симптомы: цисталгия, поллакиурия, никтурия, недержание мочи (в т.ч. и стрессорное).

### Как классифицируются УГР?

На основании различных сочетаний симптомов атрофического вагинита и цистоуретрита выделяют три степени тяжести УГР (Балан В.Е., 1997):

- легкая (отмечаются у 16% женщин) — сочетание симптомов атрофического вагинита и «сенсорных симптомов» атрофического цистоуретрита без нарушения акта мочеиспускания;
- среднетяжелая (у 80% пациенток) — сочетание симптомов атрофического вагинита, цистоуретрита и истинного недержания мочи при напряжении;
- тяжелая у (4% женщин) — наличие симптомов атрофического вагинита, цистоуретрита, истинного недержания мочи при напряжении и неудержания мочи.

### Каковы причины развития УГР в климактерии?

Причиной развития УГР у женщин перименопаузального возраста является эстрогенный дефицит.

### Какие клиничко-лабораторные исследования необходимо выполнить при обращении женщины с жалобами на УГР?

При первичном обращении женщины проводится:

- сбор анамнеза; в т.ч. выясняется и гинекологический анамнез;
- объективное обследование;
- лабораторно-инструментальное исследование: мазок на онкоцитологию, маммография, УЗИ органов малого таза и щитовидной железы, биохимическое исследование крови, гормональное обследование (пролактин, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, гормоны щитовидной железы, андрогены), коагулограмма.

### Существует ли оптимальный способ лечения УГР?

Патогенетически обоснованным лечением и профилактикой менопаузальных нарушений является заместительная гормонотерапия (ЗГТ) — местная, системная и комбинированная.





Таблица 1. Лечение УГР в зависимости от степени тяжести нарушений (Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г., 2003).

Степень тяжести	Вид терапии	Эффект, %
Легкая	Местная или системная ЗГТ	90
Среднетяжелая	Сочетание местной и системной ЗГТ	70
Тяжелая	Сочетание местной и системной ЗГТ с антихолинэстеразными препаратами	30-50

Таблица 2. Применение Овестина в терапии УГР

Форма препарата	Дозировка, способ и длительность применения
Влагалищные суппозитории	Интравагинально 0,5 мг/сут, ежедневно в первые 2-3 нед, затем постепенно снижают дозу до 0,5 мг/сут 2 раза в неделю (поддерживающая доза)
Крем	Интравагинально по 0,5 мг/сут ежедневно в первые недели лечения с постепенным переходом на поддерживающую дозу (0,5 мг/сут 2 раза в неделю)

**Какова эффективность применения ЗГТ при УГР?**

Эффективность лечения УГР в зависимости от степени их тяжести и вида ЗГТ представлена в табл. 1.

**Кому показана системная, местная и комбинированная ЗГТ?**

Системную ЗГТ назначают в случае сочетания симптомов урогенитальной атрофии с климактерическим синдромом, а также для профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии и остеопороза.

Местное применение эстрогенов при УГР считается наиболее оптимальным в лечении атрофических изменений в структурах урогенитального тракта. Основными показаниями к проведению местной терапии являются: наличие изолированных УГР, а также первое обращение женщины по поводу УГР в возрасте старше 65 лет; наличие абсолютных противопоказаний к назначению системной ЗГТ или заболеваний, требующих осторожности в ее применении (бронхиальная астма, мигрень, эпилепсия, эндометриоз, миома матки, депрессия и т.д.). Нежелание пациентки принимать препараты системной ЗГТ также предусматривает проведение местной ЗГТ.

Комбинированную терапию назначают при наличии выраженных атрофических проявлений на фоне системной ЗГТ, проводимой в связи с тяжелым течением климактерического синдрома или по другим показаниям.

**Существует ли оптимальное средство для ЗГТ урогенитальных нарушений с учетом причины их развития?**

Более чем 30-летняя клиническая практика свидетельствует, что эффективным, патогенетически обоснованным и абсолютно безопасным для локальной терапии УГР является препарат Овестин.

**Почему именно Овестин?**

В состав Овестина входит природный женский гормон – эстриол, который полностью восполняет возрастной дефицит гормонов и действует подобно натуральному. Эстриол эффективно восстанавливает pH и микрофлору влагалища, имеет очень короткий период действия и не оказывает влияния на эндометрий. Восстанавливая нормальную структуру слизистой влагалища и мочевого пузыря, Овестин препятствует развитию инфекции и воспаления. Поскольку эстриол взаимодействует с ядрами клеток эндометрия в течение короткого периода времени, прием его в рекомендованных дозах не вызывает пролиферации эндометрия и не требует дополнительной терапии прогестагенами (не возникает кровотечений отмены). Следует

отметить, что в ходе всех исследований по Овестину была доказана эффективность дозировки именно 0,5 мг эстриола. Из всех гормональных препаратов только Овестин не вызывает нагрубания и болезненности молочных желез. Следует отметить, что действие Овестина проявляется уже в течение первых 1-2 недель после начала приема. При местном использовании препарат не оказывает системного влияния на организм и не изменяет массу тела, а продолжительность его применения не ограничена.

**В каких лекарственных формах для местного применения производится Овестин?**

Овестин выпускается в свечах по 500 мкг, в виде вагинального крема в тубах по 15 г. Местные формы препарата разрешены к безрецептурному отпуску.

**Как проводить терапию УГР Овестинем?**

Рекомендуемые дозировки Овестина для местного применения представлены в табл. 2.

Схема применения Овестина может варьировать в зависимости от состояния женщины, быстроты снижения клинических проявлений, показателей изменения кардиопикнотического индекса (КПИ), индекса созревания. Считается, что для достижения клинического эффекта и исчезновения патологической симптоматики достаточно, чтобы КПИ составлял 15-20% (Ледина А.В., 2007).

Для закрепления достигнутого эффекта, а также учитывая отсутствие побочных действий от применения Овестина, препарат назначают в поддерживающем режиме на срок более 3-6 мес.

**Когда наступают клинические улучшения при приеме Овестина?**

Обычно пациентки, использующие Овестин, чувствуют значительное облегчение уже через 5-7 дней, но прекращать лечение не следует – курс рекомендуется продолжать до полного исчезновения болезненных симптомов. Эффективность лечения УГР тем выше, чем раньше начато лечение.

В заключение хочется отметить, что своевременное назначение пациентке с признаками УГР Овестина в качестве местной ЗГТ не только окажет положительное влияние на ее организм, устранив обусловленные климактерием нарушения, но и позволит улучшить качество жизни женщины, вступающей в свой «осенний» возрастной период, и сделает эту «осень» по-весеннему безоблачной и приятной.

Подготовила Ирина Зарецкая

\*\*\*



# Гормональная гармония: трехфазные комбинированные оральные контрацептивы

А.Б. Гордийчук, к.м.н., врач акушер-гинеколог

Благодаря достижениям в области биохимии гормонов, в последнее десятилетие последовал быстрый прогресс на пути создания новых гормональных комбинированных контрацептивов. Стало очевидным, что для надежной контрацепции нет необходимости в использовании высоких доз стероидных компонентов, а неблагоприятные в ряде случаев влияния на функциональное состояние различных органов и систем женского организма значительно уменьшаются при снижении дозы стероидов в оральных контрацептивах (ОК). В настоящее время дозы эстрогенного компонента в контрацептивах снижены в 3-5 раз, а гестагенного – в 5-20 раз по сравнению с гормональными контрацептивами первого поколения (Прилепская В.Н., 2007; Вовк И.Б., 2007).

Качественный и количественный состав гормональных контрацептивов продолжает совершенствоваться и расширяться. В настоящее время, по рекомендациям ВОЗ, доза эстрогенного компонента в комбинированных оральных контрацептивах (КОК) не должна превышать 35 мкг этинилэстрадиола (т.н. низкодозированные контрацептивы) (Назарова Н.М., 2006). Поскольку в ходе менструального цикла (МЦ) происходят колебания содержания эстрадиола и прогестерона в крови, ученые попытались разработать такие режимы приема ОК, которые бы в наибольшей степени приближались к физиологическим изменениям гормонального фона. В результате появились трехфазные препараты (Кулаков В.И., Прилепская В.Н., 2006).

Для того чтобы уменьшить побочные эффекты КОК, используют три подхода: понижают суммарную дозу гормонов на цикл приема, применяют синтез новых стероидных гормонов, прибегают к новым формулам и режимам применения. Трехфазные КОК созданы с целью снижения общей дозы стероидов при условии сохранения контроля за циклом, при этом не увеличивается активность процессов пролиферации в эндометрии. Трехфазные препараты моделируют физиологические колебания уровней эстрогенов и прогестерона на протяжении оварио-менструального цикла (Farkas M., 1992).

Контрацептивное действие трехфазных препаратов осуществляется на различных уровнях системы гипоталамус – гипофиз – яичники – матка – маточные трубы. Этот механизм включает в себя подавление гонадотропной функции гипофиза посредством тор-

можения выработки синтезируемых гипоталамусом релизинг-гормонов, что приводит к торможению овуляции, вследствие чего наступает временная стерильность (Baird D.T., Glasier A.F., 1995). Доказано и непосредственное тормозящее действие ОК на функцию яичников. Яичники при приеме трехфазных контрацептивов уменьшаются в размерах, содержат много атретических фолликулов, снижают секрецию эстрогенов почти в два раза. Эндометрий также претерпевает изменения – подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе цикла и преждевременной секреторной трансформации. Иногда возникают и атрофические изменения, которые оказывают антиимплантационный эффект (Татарчук Т.Ф., 2005). Под влиянием гормональных контрацептивов замедляется перистальтика маточных труб и соответственно прохождение по ним яйцеклетки (Прилепская В.Н., Уварова Е.В., 2006; Fotherby K., 2002).

Трехфазные контрацептивы способствуют изменению биохимического состава цервикальной слизи, а отсутствие циклических изменений в цервикальной слизи, свойственных нормальному МЦ, делает ее вязкой, что значительно ухудшает пене-трацию сперматозоидов.

Таким образом, трехфазные ОК оказывают биологическое действие на следующих уровнях: прямое – на гипоталамо-гипофизарную систему; опосредованное – на яичники, эндометрий, шейку матки и маточные трубы (Ляхнит У., 1993; Прилепская В.Н., 1997; Baird D.T., Glasier A.F., 1993).

Трехфазные препараты характеризуются более поздним и менее выраженным ингибирующим влиянием на гипоталамо-гипофизарную систему и яичники (за счет снижения суммарной дозы препаратов и изменения комбинации эстрогенного и гестагенного компонентов), более физиологическим действием на эндометрий, низкой частотой побочных реакций. Эти положительные характеристики расширяют показания к применению трехфазных препаратов, особенно у молодых нерожавших женщин, не только с контрацептивной, но и с лечебной целью (Прилепская В.Н., 1995; Кулаков В.И., 2006).

Количество прогестинов на цикл приема, которые входят в трехфазные препараты, значительно меньше, чем в некоторых монофазных, а содержание этинилэстрадиола практически соответствует таковому в современных низкодозированных монофазных КОК.



Следовательно, если сравнивать моно- и трехфазные контрацептивы с одинаковыми прогестинами, то трехфазные КОК можно условно отнести к препаратам с эстрогенным перевесом.

Таким образом, современные трехфазные препараты – это КОК с минимальными гормональными нагрузками на цикл приема как по эстрогенному, так и по прогестинному компоненту, который еще меньше, чем в монофазных КОК. Режим приема таблеток состоит из трех фаз, каждая из которых имеет свою дозу гестагенов; в некоторых препаратах во второй фазе увеличена и доза эстрогенов. В отдельных случаях возможным преимуществом трехфазных контрацептивов может быть моделирование физиологического МЦ. При этом сохраняется хороший контроль цикла, отмечается отсутствие негативного влияния на эндометрий и более низкая частота возникновения побочных эффектов. При правильном применении комбинированных трехфазных контрацептивов отмечается их высокая эффективность (Прилепская В.Н., 2006).

Вопрос правильного назначения КОК, в частности трехфазных препаратов, всегда вызывал дискуссию у специалистов. Многие авторы считают, что трехфазные КОК, как правило, не рекомендуются для первичного назначения. Это связано только с тем, что существует риск перепутать таблетки разных фаз, и поэтому они не подходят для начинающих. Однако пропуск приема таблеток и забывчивость возможны при использовании как трехфазных, так и монофазных препаратов. Сегодня существует множество способов, как напомнить женщине о регулярном приеме таблеток (например, активация в мобильном телефоне функции ежедневного напоминания). В современных условиях забывчивость уже не рассматривается как фактор, влияющий на применение моно- и трехфазных КОК. Если правильно проинформировать женщину о тех преимуществах, которые она получает от гормональной контрацепции, она с успехом справится со своей забывчивостью. Благодаря эффективности и удобству в применении, гормональная оральная контрацепция – это самый популярный метод планирования семьи. На сегодняшний день КОК используют более 100 млн женщин в мире. Практически половина замужних женщин в Западной Европе (48%) применяют контрацептивы в форме таблеток. Вместе с тем в Украине, согласно проведенным оценкам, в настоящее время КОК используют приблизительно 637 000 (менее 6%) женщин репродуктивного возраста.

Многие врачи побаиваются рекомендовать КОК из-за появления межменструальных кровотечений, особенно в первые два-три месяца приема препаратов. При этом всем известно, что, как правило, эти неудобства связаны с периодом адаптации и возможны на фоне применения как монофазных, так и трехфазных препаратов. Пациентку следует проинформировать о тех преимуществах, которые она получает от гормональной контрацепции, а также о том, что эти кровотечения временны и пройдут спустя два-три месяца. В этой ситуации необходимо продолжать прием КОК, поскольку такие кровотечения прекращаются спонтанно (Лахнит У., 1993).

Если межменструальные кровотечения не исчезают или повторяются, и они не связаны с патологией внутренних органов, необходимо (в зависимости от времени возникновения данных симптомов) перейти на другой контрацептив. Так, после трех месяцев применения КОК, если возникают кровомазания после приема 1-11 таблеток микродозированного контрацептива (20 мкг этинилэстрадиола), необходимо назначить низкодозированный препарат (30 мкг этинилэстрадиола) с тем же прогестином; если возникают после использования 11-21 таблетки, следует перейти на КОК с другим прогестином. Если спустя 3 мес прорывные кровотечения возникают у женщин после приема первых таблеток низкодозированных монофазных КОК (30 мкг этинилэстрадиола), желателно перейти на современный трехфазный препарат.

Таким образом, трехфазные КОК предпочтительны в случаях, когда при использовании монофазного КОК отмечаются длительные мажущие кровянистые выделения, сухость влагалища, снижение либидо, т.е. имеются симптомы недостатка эстрогенов (Прилепская В.Н., 1997).

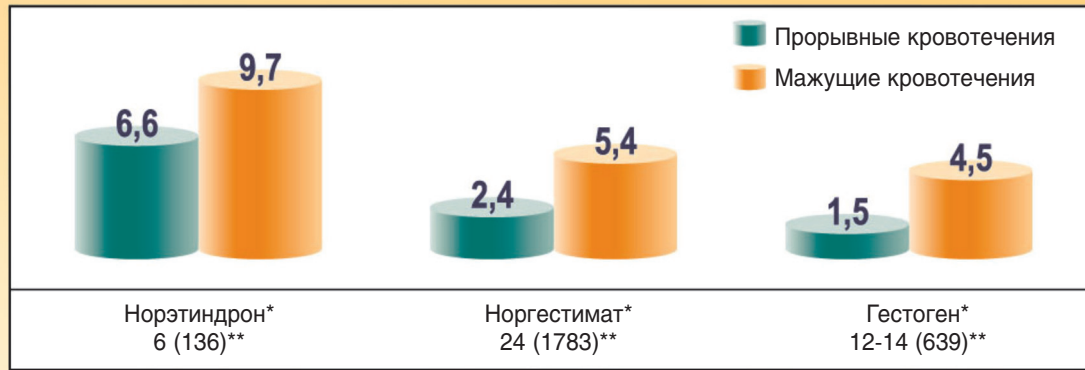
По результатам исследований (Kaunilz A.M., Youngkin E.Q., Miller L.G. et al., 2000), частота межменструальных кровотечений и уменьшение их в период применения КОК в равной степени встречается как на фоне монофазных, так и на фоне приема трехфазных контрацептивов. В отдельных случаях трехфазные контрацептивы, в которых эстрогеновый компонент преобладает в первой фазе оварио-менструального цикла, лучше контролируют цикл, несмотря на то что в них содержатся меньшие дозы гестагенов (Rosenberg M.J., Waugh M.S., Higgins J.E. et al., 1996). Доказано, что контроль цикла лучше осуществляется на фоне применения трехфазных препаратов, содержащих прогестагены нового поколения (например, гестоден в сравнении с норэтиндроном и левоноргестрелом) (Christie T., 1989) (схема 1). Результаты некоторых исследований свидетельствуют о меньшем количестве клинически значимых кровотечений у женщин на фоне применения трехфазных КОК в сравнении с монофазными (Vliet D.A., Grimes L.M., Lopez K.F., Schulz F.M., 2008). Вышеуказанные данные могли быть обусловлены разными режимами дозирования прогестинов в КОК, типом прогестина, разницей в дозе прогестина и в дозе эстрогенов, а также различий в критериях оценки нарушений цикла.

Также отсутствуют различия по частоте возникновения ряда побочных эффектов на фоне приема моно- и трехфазных препаратов (головной боли, диспептических нарушений, боли в области молочных желез). Однако, учитывая состав трехфазных препаратов (снижение дозы прогестина на цикл приема), на фоне их применения у некоторых женщин отмечается меньший процент прогестерон-зависимых побочных эффектов, а за счет увеличения соотношения доз эстроген/прогестина на цикл приема – меньшее количество осложнений, связанных с признаками гипоестрогении у некоторых категорий пациенток.





Схема 1. Клинические исследования трехфазных КОК: контроль цикла (дни) (Christie T., 1989)



\* Трехфазный ОК с соответствующим прогестином.

\*\* Количество циклов (число наблюдавшихся женщин).

Риск возникновения таких серьезных осложнений, как венозная тромбоземболия и инфаркт миокарда, на фоне применения трехфазных препаратов очень низок и не отличается от аналогичных показателей на фоне применения монофазных КОК. Не наблюдается отрицательное влияние трехфазных КОК на углеводный, жировой и минеральный обмен. Изменения в показателях обмена веществ главным образом зависят от вида прогестинов, входящего в состав препарата, а также его дозы, и в меньшей степени – от дозировки эстрогенов (20-35 мкг).

Поскольку трехфазные препараты за счет изменения содержания стероидов в таблетках соответственно к фазам МЦ уменьшают только пиковую секрецию фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов и эстрадиола и не влияют на их базальный уровень или снижают его незначительно, дискутабельным остается вопрос о частоте возникновения фолликулярных кист на фоне применения моно- и трехфазных препаратов. В исследованиях E. Rogsi, T. Rabe (1994) говорится, что на фоне приема трехфазных КОК частота возникновения фолликулярных кист выше, однако они не имеют никакого клинического значения и проходят самостоятельно во время приема первых таблеток следующей упаковки (необходим ультразвуковой контроль). По мнению T. Rabe, частота возникновения фолликулярных кист преимущественно зависит от вида прогестинов, входящих в состав препарата и от метода применяемой диагностики. Так, на фоне применения левоноргестрел-содержащей системы (содержит только левоноргестрел) увеличенные в размерах фолликулы диагностировали в 12% случаев. Частота возникновения фолликулярных кист при приеме трехфазных контрацептивов с левоноргестрелом, по данным E. Rogsi, составляет 12,2%. Увеличение размеров фолликулов было асимптоматическим и исчезало на протяжении 3 мес. Эти фолликулы не овулируют, что свидетельствует о надежности данного метода контрацепции. Таким образом, частота появления фолликулярных кист на фоне применения трехфазных КОК незначительна и не имеет существенного клинического значения, так как они асимптоматичны и проходят самостоятельно.

Одним из отличий трехфазных КОК от монофазных является их влияние на эндометрий, имеющее клиническое значение. Так, трехфазные препараты, в отличие от

некоторых монофазных, не вызывают атрофического действия на эндометрий. Действительно, во многих исследованиях (Farkas M., Rabe T., 1992-1994) отмечалось увеличение толщины эндометрия на 2-й и 3-й неделе приема таблеток, что в определенной степени коррелирует с его физиологическим увеличением (никогда не наблюдалась гиперплазия эндометрия). Однако необходимо помнить, что трехфазные КОК не следует назначать при гиперпластических процессах эндометрия, маточных кровотечениях. В этих случаях применим монофазный КОК (если нет противопоказаний) с прогестином, имеющим хорошо выраженный антипролиферативный эффект, например дезогестрел (Регулон, Новинет) (Rabe T., 1994). Поскольку трехфазные препараты не вызывают атрофии эндометрия (влияние на эндометрий приближается к физиологическим изменениям), их назначают пациенткам с гипоэстрогенией, у которых отмечаются проявления атрофии эндометрия. В некоторых исследованиях (Назарова Н.М., 2003) при определении уровней этинилэстрадиола в крови, при ультразвуковом контроле яичников было доказано, что при использовании трехфазных КОК активность яичников была несколько выше, чем при приеме монофазных препаратов. Это еще раз подтверждает эффективность использования трехфазных КОК при относительной или абсолютной гипоэстрогении, которая может проявляться конституциональными особенностями организма женщины, нарушениями оварио-менструального цикла (опсоменорея, аменорея), поздним началом МЦ (когда длительно не устанавливался регулярный МЦ), дисгормональной эктопией цилиндрического эпителия.

Так, у подростков с нервной анорексией при продолжающейся аменорее и наличии критериев, определяющих неблагоприятный прогноз восстановления менструальной функции, через 3 мес от начала лечения при отсутствии дефицита веса, наличии ультразвуковых признаков гипоплазии матки и отсутствии динамики роста фолликула, своевременно ставить вопрос о необходимости назначения терапии половыми стероидными гормонами – трехфазными КОК. Необходимость и своевременность начала гормонотерапии обусловлена как высокими темпами снижения минеральной плотности кости, так и прогрессирующей гипоплазией матки на фоне эстрогендефицитного



состояния, что может привести к необратимости поражения репродуктивной оси. В данной ситуации выжидательная тактика акушера-гинеколога в будущем приводит к необратимым последствиям в состоянии репродуктивной системы женщины (течение беременности, родов и т.д.) (Андреева В.О., Уварова Е.В., 2008).

Причинами гипоестрогенных состояний может быть гипогонадотропный гипогонадизм (снижение концентрации ФСГ, ЛГ) или нарушение соотношения ЛГ и ФСГ при нормальных или слегка сниженных уровнях этих гормонов и этинилэстрадиола. Первое состояние диагностировать легче, так как явные клинические и лабораторные показатели подтверждают гипоестрогению. При втором состоянии не всегда изменения в лабораторных показателях соответствуют клиническим проявлениям гипоестрогении. Это связано с тем, что норма диапазона колебаний этинилэстрадиола в крови широко варьирует и различается при определении в разных лабораториях – ЛГ снижается в самую последнюю очередь, а в настоящее время нарушение рецепторной чувствительности к этинилэстрадиолу определить нельзя. Поэтому гипоестрогению в некоторых ситуациях возможно заподозрить только комплексно: согласно конституциональным особенностям и/или клиническим проявлениям (не сразу восстановился регулярный МЦ, отмечались скудные и непродолжительные месячные и т.д.) и/или практически в связи с отсутствием изменений в лабораторных показателях (нарушение соотношения ФСГ и ЛГ). Для клинициста это имеет огромное значение, так как при снижении уровней ФСГ и ЛГ нецелесообразно назначать монофазные КОК, предпочтение следует отдавать трехфазным. Это связано с механизмом их действия – трехфазные КОК в меньшей степени подавляют ФСГ и ЛГ. При гипоестрогении можно назначать разные КОК, однако, учитывая тот факт, что не всегда есть возможность лабораторного подтверждения данных состояний (технические и экономические причины), оправданным при гипоестрогениях является назначение прежде всего трехфазных препаратов. Монофазные КОК не всегда показаны при гипоестрогениях еще и по той причине, что на фоне монофазного ритма приема гормонов в крови образуется базальный уровень этинилэстрадиола, который соответствует ранней пролиферативной фазе, а трехфазные – моделируют изменения гормонального уровня, приближая их к физиологическим.

Трехфазные КОК не могут быть использованы пациентками с нейроэндокринной патологией, нарушениями овариально-менструального цикла по типу мено- и метроррагий, эндометриозом, мастопатией, миомой матки и гиперплазией эндометрия в анамнезе. Им следует назначать монофазные КОК.

Таким образом, гормональная контрацепция является не только наиболее эффективным и приемлемым методом защиты от нежелательной беременности, но и обладает протективными или лечебными эффектами, оказывая влияние на разные звенья женской репродуктивной системы, в том числе и шейки матки (ШМ).

Результаты исследований, посвященных изучению состояния ШМ на фоне использования гормональных контрацептивов, весьма противоречивы. В ряде случаев выявлено незначительное повышение частоты дисплазии у женщин, пользующихся КОК, по сравнению с общей популяцией; в других испытаниях это не подтвердилось. В некоторых исследованиях был установлен протективный эффект трехфазных КОК. Например, Н.М. Назарова и соавт. (2003) сообщили о том, что трехфазные контрацептивы способствовали эпителизации ШМ у молодых женщин с эктопией. Детальный анализ литературы за последние 10 лет свидетельствует, что частота возникновения рака ШМ у женщин, применяющих гормональную контрацепцию, не превышает таковую в популяции. Проведенные исследования (Прилепская В.Н., Irwin K.L., 2007) по изучению влияния ОК на состояние экто- и эндоцервикса у нерожавших женщин с эктопией ШМ свидетельствуют об отсутствии отрицательного воздействия как монофазных, так и трехфазных контрацептивов на состояние ШМ. Согласно мнению ряда авторов, гормональная контрацепция способствует профилактике рака ШМ у женщин, так как они чаще подвергаются гинекологическому и цитологическому обследованию, и, следовательно, у них большая возможность выявления ранних стадий предраковых изменений и начальных форм рака половых органов (Irwin K.L., 1988). 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. Вероятнее всего у трехфазных КОК за счет увеличения соотношения эстроген/прогестина на цикл приема и ступенчатого режима приема гормонов эффекты эстрогенов во время овариально-менструального цикла приближаются к физиологическим, а именно способствуют быстрой эпителизации и трансформации метаплазированного эпителия ШМ в многослойный плоский.

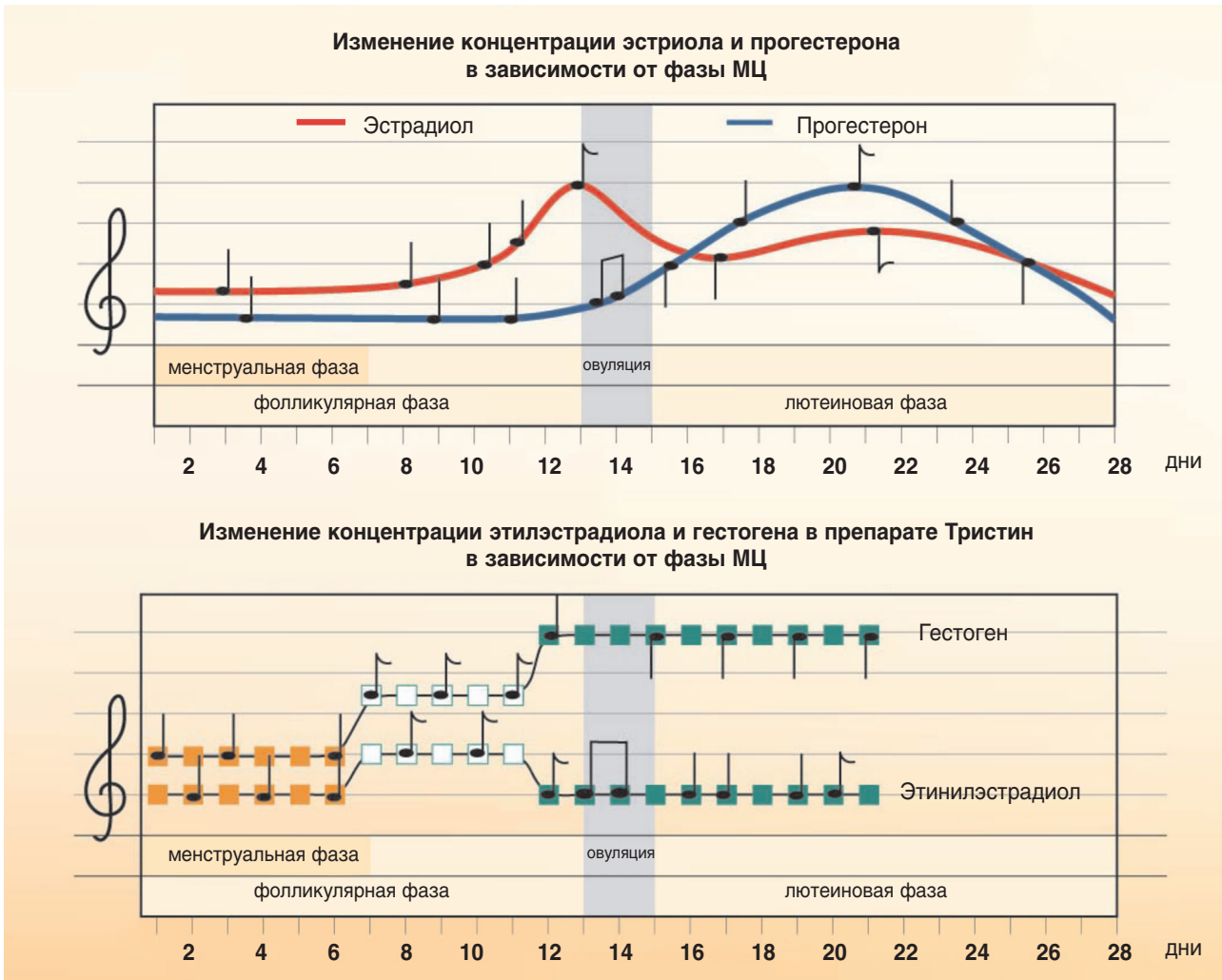
В настоящее время основное внимание исследователей направлено на препараты, содержащие прогестагены третьего поколения. Так, трехфазный низкодозированный КОК Тристин содержит высокоселективный современный прогестаген – гестоден. Тристин сочетает в себе положительные аспекты циклического назначения половых гормонов, характерные для трехфазных контрацептивов, с преимуществами входящего в состав препарата гестодена.

Гестоден – высокоселективный прогестаген норгестостеронового ряда последнего (третьего) поколения. Поэтому трехфазные КОК, содержащие этинилэстрадиол и гестоден, не обладают андрогенным и кортикостероидным влиянием. Гестодену, в отличие от многих синтетических прогестинов, присущ антиминералокортикоидный эффект, что объясняет более низкую частоту таких побочных эффектов, как головная боль, болезненное напряжение молочных желез, изменение артериального давления, массы тела.

В ответ на опасения, которые иногда встречаются в обзорах относительно риска развития рака молочной железы, можно отметить следующее. Гестоден подавляет



Схема 2. Изменения концентраций гормонов в организме и в препарате Тристин в зависимости от фазы МЦ



экспрессию эстрогеновых рецепторов в клетках-мишенях, тем самым предупреждая чрезмерную стимуляцию этих клеток эстрогенами. Эти данные свидетельствуют о наибольшей безопасности гестодена в аспекте способности влиять на пролиферацию клеток-мишеней по сравнению с другими прогестинами. Подтверждением этому могут быть данные относительно способности гестодена дозозависимым образом подавлять рост клеток рака молочной железы.

Еще одним преимуществом гестодена является то, что он как липофильное соединение очень быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, не подвергаясь метаболическим преобразованиям в печени. Это свойство прогестина является весьма существенным, особенно если учитывать высокую частоту патологии гепатобилиарной системы.

Ступенчатый режим Тристина повторяет колебания гормонов во время физиологического МЦ (схема 2). Препарат обеспечивает наименьшее вмешательство в естественное течение циклических процессов в репродуктивной системе с сохранением стабильности МЦ.

Рассматривая вопрос показаний к назначению препарата Тристин, можно констатировать следующее:

- Тристин как представитель трехфазных КОК можно рекомендовать женщинам с проявлениями гипоестрогении (относительной или абсолютной), которые начинают использовать КОК впервые или

принимали их раньше, при отсутствии противопоказаний к ним. В данном случае происходит нормализация структуры яичника, купирование болевого синдрома, сохранение фолликулярного аппарата за счет воспроизведения физиологических колебаний половых гормонов;

- Тристин – контрацептивное средство для женщин с дисгормональной и физиологической эктопией цилиндрического эпителия, когда нет противопоказаний к данному методу;
- Тристин – препарат для контрацепции у женщин, которые принимали низкодозированные монофазные КОК (30 мкг этинилэстрадиола), и при этом возникли прогестерон-зависимые побочные эффекты, мажущие кровянистые выделения на фоне приема первых таблеток в упаковке, не прошедшие после их 3-месячного приема.

Таким, образом, современный препарат Тристин – это надежный, безопасный метод контрацепции с дополнительными лечебными свойствами, который расширит возможности метода гормональной контрацепции. Использование трехфазного КОК Тристин сочетает положительные аспекты циклического назначения половых гормонов, характерные для трехфазных контрацептивов, с преимуществами входящего в состав препарата прогестагена третьего поколения – гестодена.

\*\*\*



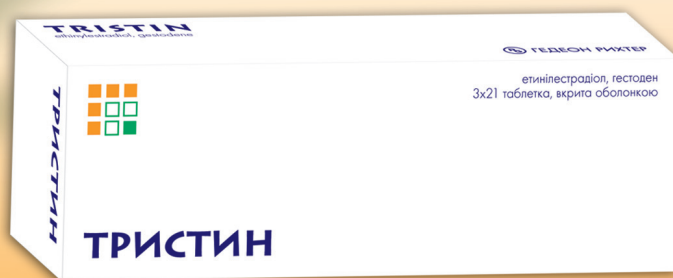


# ТРИСТИН®

Тристин - твоя мелодия



Новый  
трехфазный  
низкодозированный  
гестоденсодержащий  
оральный контрацептив  
от  
Рихтер Гедеон



Рихтер Гедеон

*Основано в 1901 году*



# Рекомендации по скринингу инфекций, передающихся половым путем\*

D. Meyers, K. Gregory, H. Nelson, D. Petitti et al,  
Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям, США

**И**нфекции, передающиеся половым путем (ИППП), обуславливают значительную часть заболеваемости и смертности в США. Ежегодно Центр контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) регистрирует примерно 19 млн новых случаев инфицирования на территории США, половина из которых выявляется у лиц в возрасте 15-24 лет [1]. Среди них 2,8 млн новых случаев занимает хламидиоз, 1,6 млн – генитальный герпес, остальные – гонорея, гепатиты В и С, ВИЧ, папилломавирусная инфекция и сифилис.

Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) в 2000 г. опубликовала 8 клинических рекомендаций по скринингу ИППП, которые основывались на данных систематических обзоров (табл. 1) и ранжировались согласно уровням доказательности (А, В, С, D или I) (табл. 2). Авторами представленной статьи – членами USPSTF – в текущем году выполнены пересмотр этих рекомендаций и их сравнение с руководствами ряда других медицинских организаций.

## Небеременные женщины

Факторами повышенного риска для небеременных являются активная половая жизнь и молодой возраст. USPSTF рекомендует проводить скрининг на хламидиоз, гонорею, ВИЧ и сифилис пациенткам с первым фактором риска, то есть лицам, которые имеют многочисленных половых партнеров или нового полового партнера, ранее не пользовавшегося презервативами; женщинам, которые занимаются сексом в состоянии алкогольного опьянения или после приема лекарств; представительницам секс-индустрии.

Всем сексуально активным женщинам младше 25 лет USPSTF рекомендует проводить скрининг на хламидиоз и гонорею (в т.ч. и девочкам-подросткам), даже если они не относятся к группе высокого риска. Это обусловлено тем, что молодые женщины по сравнению с более старшими имеют повышенный риск заражения данными инфекциями, поскольку у них бывает больше половых партнеров, незрелая иммунная система, а у девочек-подростков экзоцервикс выстлан цилиндрическим эпителием [11].

Таблица 1. Уровни доказательности скрининга ИППП, согласно USPSTF [2-9]

ИППП	Небеременные женщины		Беременные	
	Группа низкого риска	Группа высокого риска <sup>1</sup>	Группа низкого риска	Группа высокого риска <sup>1</sup>
Хламидиоз	C	A	C	B
Гонорея	D	B	I	B
Сифилис	D	A	A	A
ВИЧ	C	A	A	A
Гепатит В	D	D	A	A
Гепатит С	D	I	–	–
Герпес	D	D	D	D
Папилломавирусная инфекция	I	I	–	–

<sup>1</sup> К группе высокого риска по всем ИППП относятся беременные и небеременные женщины, ведущие активную половую жизнь.

\* American Family Physicians, March 15, 2008; 77(6): 819-824.



Таблица 2. Значение уровней доказательности согласно USPSTF [2, 10]

Уровень	Доказательность
A	Высокая эффективность скрининга – полученная от процедуры польза намного превышает ее нежелательные последствия
B	Рекомендован скрининг, его эффективность – высокая или умеренная
C	Скрининг не является обязательной процедурой; необходимость его проведения оценивается индивидуально; польза скрининга превышает возможные неблагоприятные последствия
D	Не рекомендуется проводить скрининг – он неэффективен или же нежелательные последствия от выполнения скрининга превышают его пользу
I	Недостаточно информации о целесообразности проведения скрининга данному контингенту или же полученная информация противоречива, в связи с чем нельзя определить соотношение польза/риск

USPSTF не рекомендует выполнять скрининг на ИППП женщинам в возрасте 25 лет и старше, которые не относятся к группе высокого риска. Несмотря на то что процедура скрининга может выявить вирусы гепатита В и простого герпеса, пациенткам без клинических проявлений данных инфекций его выполнять не рекомендуется, поскольку не доказано положительное влияние на их здоровье последующей терапии бессимптомных форм этих инфекций.

### Беременные

Риск заражения ИППП у беременных определяется аналогично риску для небеременных женщин – по активности половой жизни и возрасту. USPSTF рекомендует проводить скрининг беременных на гепатит В, ВИЧ и сифилис. Также беременным младше 25 лет и тем, кто относится к группе высокого риска, рекомендован скрининг на хламидиоз и гонорею. Несмотря на то что USPSTF не рекомендует выполнять рутинный скрининг на хламидиоз у беременных, не относящихся к группе высокого риска, необходимость данной процедуры решается индивидуально в каждом отдельном случае. Из-за отсутствия достаточной доказательной базы USPSTF не разработала рекомендаций относительно скрининга на гонорею у беременных, не относящихся к группе высокого риска.

### Демографические факторы риска

При проведении скрининга следует учитывать распространенность среди населения той или иной ИППП. Так, например, в США у жителей южных штатов и у городского населения регистрируется более высокий уровень инфицированности ИППП [12, 13]. Даже в пределах небольших групп населения распространенность ИППП неоднородна и обуславливается особенностями сексуального поведения, которое, в свою очередь, зависит от социально-экономических факторов: уровня бедности, наличия расовой и другой дискриминации, количественного

соотношения мужчин и женщин и т.п. При этом существование различных социальных групп и сообществ может быть предиктором повышенного риска инфицирования ИППП по сравнению с обычными экономическими факторами риска (бедность, степень доходов) [14].

Именно поэтому для адекватного проведения скрининга врачи должны использовать эпидемиологические данные относительно распространенности той или иной ИППП по региону, стране, учитывать социоэкономические особенности пациенток и т.д.

### Возраст и периодичность скрининга

Не представляется возможным четко определить возраст пациенток, когда следует начинать проводить скрининг, поскольку возраст начала половой жизни значительно варьирует. Также сложно определить возрастную порог прекращения скрининговых процедур, так как женщины подвергаются риску заражения ИППП в любом возрасте, особенно это касается лиц группы высокого риска. Исходя из имеющихся на сегодня данных, рациональным является прекращение скрининга после наступления менопаузы или в возрасте 55 лет.

Дискутабельным также остается вопрос периодичности скрининга. В частности, рациональным считается ежегодный скрининг молодых женщин на хламидиоз, несмотря на отсутствие для этого достаточных доказательств.

### Рекомендации других организаций

Большинство рекомендаций USPSTF по скринингу ИППП соответствуют рекомендациям CDC (табл. 3 и 4). Имеющиеся отличия обусловлены разными целями и целевыми группами (USPSTF свойственно клиническое направление, CDC – ориентировано на здравоохранение), а также разными методами обзора доказательной базы и разными критериями определения вреда от скрининга.





**Таблица 3. Сравнительные рекомендации по скринингу ИППП среди сексуально активных небеременных женщин**

ИППП	USPSTF [2-9]	CDC [15-19]	AAFP [20]	ACOG [21-25]
Хламидиоз	Скрининг женщин (СЖ) 25 лет и младше, а также лиц группы повышенного риска (ГПР)			
Гонорея	СЖ младше 25 лет и лиц ГПР	СЖ ГПР	СЖ младше 25 лет и лиц ГПР	Скрининг подростков и лиц ГПР
Сифилис	СЖ ГПР	СЖ из группы риска по сифилису	СЖ ГПР	
ВИЧ	СЖ ГПР	Скрининг всех женщин	СЖ ГПР	
Гепатит В	СЖ общей популяции не рекомендован	СЖ ГПР перед вакцинацией	СЖ общей популяции не рекомендован	Рекомендации отсутствуют
Гепатит С	СЖ общей популяции не рекомендован; недостаточно доказательств целесообразности СЖ ГПР	СЖ ГПР	СЖ общей популяции не рекомендован; недостаточно доказательств целесообразности СЖ ГПР	СЖ ГПР
Герпес	СЖ не рекомендован	СЖ общей популяции не рекомендован	СЖ не рекомендован	СЖ, половой партнер которых инфицирован вирусом простого герпеса
Папилломавирусная инфекция	Недостаточно доказательств, чтобы проводить СЖ в качестве первичного теста на рак шейки матки	При субклинической форме инфекции скрининг не показан	Недостаточно доказательств, чтобы проводить скрининг в качестве первичного теста на рак шейки матки	Скрининг рекомендуется женщинам старше 30 лет (мазок по Папаниколау)

**Таблица 4. Сравнительные рекомендации по скринингу ИППП среди беременных**

ИППП	USPSTF [2-9]	CDC [15-19]	AAFP [20]	ACOG [21-25]
Хламидиоз	СЖ младше 25 лет и лиц ГПР	Скрининг всех беременных	СЖ 25 лет и младше, а также лиц ГПР	СЖ ГПР
Гонорея	СЖ младше 25 лет и лиц ГПР	СЖ ГПР		
Сифилис	Скрининг всех беременных			
ВИЧ				
Гепатит В				
Гепатит С	Рекомендации отсутствуют	СЖ ГПР	Рекомендации отсутствуют	СЖ ГПР
Герпес	Скрининг не рекомендован	Рекомендации отсутствуют		
Папилломавирусная инфекция	Рекомендации отсутствуют			



Рекомендации ряда других организаций – Американской академии семейных врачей (American Academy of Family Physicians, AAFP), Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) – также несколько отличаются от рекомендаций USPSTF, что обусловлено другой методологией обзора данных, различными преследуемыми профессиональными и экономическими интересами; ограниченной доказательной базой некоторых исследований (табл. 3 и 4).

*USPSTF Recommendations  
for sexually transmitted infections screening.*

### Литература

1. Weinstock H., Berman S., Cates W. Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect. Sex Reprod. Health.* 2004; 36 (1): 6-10.
2. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147 (2): 128-134.
3. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gonorrhea: recommendation statement. *Ann. Fam. Med.* 2005; 3 (3): 263-267.
4. Calonge N., for the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection: recommendation statement [published correction appears in *Ann. Fam. Med.* 2004; 2 (5): 517]. *Ann. Fam. Med.* 2004; 2 (4): 362-365.
5. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for HIV: recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143 (1): 32-37.
6. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection: recommendation statement. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/hepbscr/hepbrs.htm>. Accessed June 21, 2007.
7. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140 (6): 462-464.
8. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for genital herpes: recommendation statement. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/herpes/herpesrs.htm>. Accessed June 21, 2007.
9. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: recommendations and rationale. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.htm>. Accessed June 21, 2007.
10. Barton M.B., Miller T., Wolff T. et al., for the U.S. Preventive Services Task Force. How to read the new recommendation statement: methods update from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147 (2): 123-127.
11. Hwang L., Shafer M.A. Chlamydia trachomatis infection in adolescents. *Adv. Pediatr.* 2004; 51: 379-407.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2005 supplement. Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) annual report 2005. <http://www.cdc.gov/std/GISP2005>. Accessed June 11, 2007.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2005 supplement. Syphilis surveillance report. <http://www.cdc.gov/std/Syphilis2005>. Accessed June 11, 2007.
14. Holtgrave D.R., Crosby R.A. Social capital, poverty, and income inequality as predictors of gonorrhoea, syphilis, chlamydia and AIDS case rates in the United States. *Sex Transm. Infect.* 2003; (1) 79: 62-64.
15. Branson B.M., Handsfield H.H., Lampe M.A. et al., for the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm. Rep.* 2006; 55 (RR-14): 1-17.
16. Workowski K.A., Berman S.M., for the Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006 [published correction appears in *MMWR Recomm. Rep.* 2006;55(36):997]. *MMWR Recomm. Rep.* 2006; 55 (RR-11): 1-94.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm. Rep.* 1998; 47 (RR-19): 1-39.
18. Johnson R.E., Newhall W.J., Papp J.R. et al. Screening tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections-2002. *MMWR Recomm. Rep.* 2002; 51 (RR-15): 1-38.
19. Mast E.E., Margolis H.S., Fiore A.E. et al., for the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents [published correction appears in *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2006;55(6):158-159]. *MMWR Recomm. Rep.* 2005; 54 (RR-16): 1-31.
20. American Academy of Family Physicians. Summary of recommendations for clinical preventive services. <http://www.aafp.org/online/en/home/clinical/exam.html>.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Primary and preventive care: periodic assessments. *Obstet Gynecol.* 2003;102 5 pt 1:1117-1124.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cytology screening. *ACOG Practice Bulletin No. 45*, August 2003. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2003; 83 (2): 237-247.
23. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Gynecologic herpes simplex virus infections. *ACOG Practice Bulletin No. 57*, November 2004. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet. Gynecol.* 2004; 104 (5 pt 1): 1111-1118.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. Human papillomavirus. *ACOG Practice Bulletin No. 61*, April 2005. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105 (4): 905-918.
25. Guidelines for Perinatal Care. 5th ed. Washington, DC: American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists; 2002.



# Дифлазон в лечении вульвовагинального кандидоза

По данным ВОЗ, пятая часть населения Земли страдает или хотя бы раз перенесла различные формы кандидоза. Отмечаемый во всем мире рост заболеваемости связан в первую очередь с тем, что эта инфекция является оппортунистической, а более половины населения – носители грибов этого рода, т.е. в большинстве случаев это эндогенная инфекция, что обуславливает отличие кандидоза от других оппортунистических микозов [1].

## Этиопатогенез

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) является наиболее распространенной патологией среди инфекционных заболеваний гениталий и встречается почти у каждой второй женщины, преимущественно в репродуктивном возрасте (Прилепская В.Н. и соавт., 1997; Sobel J.D., 1998; Адаскевич В.П., 1999; Белобородова Н.В., 2000). По данным ряда авторов, около 75% женщин в течение жизни перенесли хотя бы один эпизод ВВК, обусловленный дрожжевыми грибами рода *Candida*, а у 40% из них заболевание рецидивирует, оказывая неблагоприятное воздействие не только на состояние здоровья, но и на качество жизни в целом (Sobel J.D., 1994; Odds F.C., 1997; Байрамова Г.Р., 1999).

Кандидозная инфекция прежде всего поражает организм человека, ослабленный воздействием различных неблагоприятных факторов, изменяющейся экологией окружающей среды, широким использованием химических средств в быту и на производстве, применением различных медикаментов, особенно антибиотиков и иммунодепрессантов [1]. Значительный рост эндокринной патологии, иммунодефицитные состояния, длительное ношение внутриматочной спирали, использование оральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов, беременность также повышают вероятность развития данного заболевания [2].

Нельзя не учитывать видовое разнообразие грибов рода *Candida* (около 150 видов), поскольку они имеют различие не только по морфологическим и биохимическим свойствам, но и особенности лабораторных способов выделения и диагностики и, что наиболее важно, различную чувствительность к современным антимикотикам. Грибы рода *Candida* – дрожжевые (раньше их относили к дрожжеподобным), лишённые половой стадии жизненного цикла, с почкованием исключительно по голобластическому типу (в формировании дочерней клетки участвуют все слои материнской клеточной стенки); различной формы (округлой, цилиндрической, овальной, эллипсоидной). Виды *Candida spp.*

способны образовывать псевдомицелий, в то время как образование мицелиальных структур не является критерием принадлежности к роду; могут иметь рудиментарные псевдогифы, при этом не исключается наличие истинных гиф; не образуют меланина и каротиноидных пигментов; дают отрицательный тест с синим диазонием В (DBV); не имеют уреазной активности (кроме некоторых штаммов *C. krusei*); клеточный гидролизат не содержит ксилозы. При изучении ультраструктуры гриба выявлены: 5-6-слойная (до 8 слоев) клеточная стенка; цитоплазматическая мембрана; ядро, ограниченное ядерной мембраной; вакуоли; митохондрии; нитевидный компонент микрокапсулы; трабекулярные каналы клеточной стенки и другие компоненты клетки. Клеточная стенка многослойна, с делением на внешние и внутренние слои. И именно она значимо отличается по строению от клеточной стенки других высших эукариотов, определяя вирулентность грибов. *Candida spp.* являются аэробами [1].

Среди представителей рода *Candida* на долю *C. albicans* приходится до 50-80% случаев выделения из пищеварительного тракта и до 70% – с гениталий. *C. albicans* – самый распространенный и изученный вид, вызывает около 90% случаев поверхностного и 50-70% глубокого кандидоза. Считается, что *C. albicans* по патогенности превосходит остальные виды *Candida*, но вместе с тем обладает наилучшей чувствительностью к противогрибковым препаратам, сохраняя, однако, при этом способность развивать устойчивость к ним при длительном лечении. *C. tropicalis* занимает второе место по частоте выделения от всех больных с кандидозной инфекцией; при этом *C. glabrata* занимает второе место при урогенитальном кандидозе. *C. glabrata* значительно чаще выделяется на фоне сахарного диабета, ВИЧ-инфекции, а обусловленный им ВВК протекает в хронической рецидивирующей форме. ВВК, вызванный *C. tropicalis*, характерен для больных лейкозом и другими онкологическими заболеваниями.

Грибы рода *Candida* обладают выраженными адаптивными свойствами, способностью выживать в разнообразных условиях внешней среды и макроорганизма, различными защитными морфологическими и биохимическими свойствами, позволяющими оптимизировать механизмы паразитирования, что в свою очередь увеличивает их патогенные свойства.

Морфофизиологическая изменчивость *Candida spp.* обусловлена такими факторами, как температура, содержание питательных веществ и кислорода, pH среды, при изменении которых для видов *Candida spp.*





характерен феномен переключения общего фенотипа и структуры поверхности, а соответственно и поверхностных белков как структурных, так и рецепторных. Причем различия в наборе поверхностных белков определяют различие и в антигенных свойствах разных форм существования грибов (Масюкова С.А. и соавт., 2006).

Патогенность *Candida spp.* также определяется факторами адгезии. Способность отдельных видов к адгезии различна. Однако чем она выше, тем выше вирулентность вида, и эта корреляция экспериментально доказана. Адгезины (рецепторы адгезии) отличаются по специфичности и позволяют грибам фиксироваться на различных лигандах не только тканей организма, но и на пластмассах, используемым в катетерах, трансфузионных системах и эндопротезах.

Механизмы защиты макроорганизма от микозов, вызываемых *Candida spp.*, делятся на специфические и неспецифические. К неспецифическим механизмам относят: физико-химическое состояние сред организма (температура, рН, барьерные свойства тканей); наличие и устойчивость сапрофитной микрофлоры; а также неспецифические факторы иммунной защиты: фагоцитоз, комплементарные реакции, секрецию на кожу, слизистые и циркуляцию в крови антимикробных и антифунгальных факторов (лизозим, маннозосвязывающий протеин, трансферрин и лактоферрин, церулоплазмин, белки острой фазы и др.). В микробиоценозе влагалища женщин репродуктивного возраста преобладают пероксипроизводящие лактобациллы (95-98%). Колонизируя слизистую влагалища, лактобактерии участвуют в формировании экологического барьера и обеспечивают 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.

Специфические механизмы представлены направленными иммунологическими реакциями, опосредованными различными популяциями Т-лимфоцитов: стимуляция натуральных и лимфоцит-активируемых киллеров, усиление захватывающей и фагоцитирующей функции макрофагов и сегментоядерных лейкоцитов, выработка антител В-лимфоцитами, стимуляция выработки белков комплемента и других неспецифических иммунных факторов с преимущественно противогрибковой направленностью. С учетом того, что грибы рода *Candida* обладают «выдающимися» адаптивными свойствами, С.А. Масюкова, М.В. Устинов, И.В. Ильина (2006) пришли к выводу, что иммунологические механизмы играют главную роль в защите организма от данной инфекции. Это подтверждает и тот факт, что именно у больных с различными иммунодефицитными состояниями заболевание возникает чаще и протекает тяжелее, нередко с развитием глубоких форм поражений.

Одной из основных особенностей течения генитального кандидоза является его частое сочетание с бактериальной условно-патогенной флорой, обладающей высокой ферментативной и литической активностью, что создает благоприятные условия для внедрения грибов в ткани.

В развитии кандидоза различают следующие этапы: прикрепление (адгезию) грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией, внедрение (инвазию) в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов, проникновение в сосуды, гематогенную диссеминацию с поражением различных органов и систем.

При поражении генитального тракта женщины, помимо вагинита и вульвита, выделяют кандидозные цервицит, кольпит, уретрит, бартолинит и т.д. Принципиально важно различать два варианта поражения слизистых оболочек: с инвазией *Candida spp.* и без нее (Зайдиева З.С., Магометханова Д.М., 2005).

Инвазивный кандидоз слизистых оболочек характеризуется развитием фибринозного воспаления (в типичных случаях так называемой молочницы), а при морфологических исследованиях мазков и биоптатов обнаруживают псевдомицелий и почкующиеся дрожжевые клетки.

По особенностям клинической картины выделяют псевдомембранозную (молочница) и эритематозную/атрофическую формы заболевания [3]. Кроме того, в зарубежной литературе нередко употребляются термины «осложненный» и «вторичный» ВВК. К осложненному кандидозу относят как хронические формы, так и нетипичную этиологию, выраженные клинические проявления, течение на фоне тяжелых предрасполагающих состояний (сахарный диабет, иммунодефицит). К вторичному ВВК обычно относят случаи возникновения инфекции на фоне существующего неинфекционного поражения половых органов.

При неинвазивном кандидозе клиническая картина существенно варьирует. Переходу кандидоносительства в заболевание способствует наличие в макроорганизме нарушений в неспецифическом и специфическом звеньях резистентности на местном и системном уровнях.

В течении заболевания выделяют острую (свежую или спорадическую) и хроническую формы. Острая форма протекает не более 2 мес. Для ВВК характерны рецидивы, при этом рецидивирующий ВВК рассматривается как особый вариант течения хронической формы заболевания. Хронический ВВК характеризуется длительностью заболевания более 2 мес. На коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофичности тканей. В этом случае под рецидивированием понимают не просто повторное появление симптомов, а довольно частое (4 и более эпизодов в течение года) их возникновение, чередующееся с неманифестными периодами, в течение которых во влагалище могут обнаруживаться



*Candida spp.* (или не обнаруживаться в ближайшие после проведенного курса лечения сроки). При этом у 50% женщин с рецидивирующим ВВК симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 мес после успешного излечения острой формы. Другим, более тяжелым, вариантом течения хронической формы является персистирующий ВВК. При нем симптомы заболевания сохраняются постоянно с той или иной степенью выраженности, обычно стихая после проведенного лечения (Зайдиева З.С., Магометханова Д.М., 2005; Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г., 2006).

Клиническая картина ВВК обычно характеризуется следующими симптомами:

- обильными или умеренными творожистыми выделениями из половых путей;
- зудом, жжением, раздражением в области наружных половых органов;
- усилением зуда во время сна или после водных процедур и полового акта;
- неприятным запахом, усиливающимся после половых контактов.

### Диагностика

Для изучения микроэкологии влагалища необходима комплексная оценка результатов культуральной диагностики и микроскопии мазков вагинального отделяемого. Среди лабораторных методов предпочтение отдают культуральной диагностике, которая позволяет определить этиологию заболевания, видовую принадлежность и количество возбудителя. При этом культуральное исследование является методом выбора при контроле эффективности лечения. Параллельно проводится микроскопия мазка, при которой оценивается сопутствующая грибам микрофлора (облигатные анаэробы или лактобациллы). В микроскопических препаратах при ВВК обнаруживают псевдомицелий и бластоспоры грибов.

Кроме того, в современной клинической практике используются методы экспресс-диагностики, которые позволяют в минимальные сроки и с высокой точностью определить наличие гриба в исследуемом материале. Использование экспресс-диагностик весьма перспективно, не требует больших затрат времени.

### Лечение

Новые сведения об этиологии, эпидемиологии и патогенезе ВВК изменили представления об укоренившихся в последние десятилетия подходах к терапии. Так, некоторые из них теперь признаются необоснованными. Практика показывает, что часто контакт грибов рода *Candida* и слизистых оболочек формирует транзитное кандидоносительство, не требующее назначения антифунгальной терапии. Однако при изменениях в системе резистентности макроорганизма могут происходить интенсивный рост грибов и устойчивая колонизация слизистых оболочек (Хамаганова И.В., 2007). По результатам сравнительных исследований, лечение антимикотиками местного действия не способствует сокращению рецидивов заболевания, так

как не исключается возможность источника реинфекции в кишечнике. Многие пациентки считают местную терапию неприятной процедурой и преждевременно прекращают лечение. Опросы свидетельствуют, что женщины предпочитают пероральный способ лечения ВВК интравагинальному [1, 2]. Кроме того, местным препаратам свойственны многочисленные недостатки. Эти лекарственные средства часто бывают неэффективны по причине того, что грибы рода *Candida* быстро развивают устойчивость к их действию. Применение препаратов этой группы характеризуется высокой частотой рецидивов. Существует также ряд чисто функциональных недостатков: местные препараты неудобны в применении и требуют длительного соблюдения режима лечения. При их использовании не исключается развитие побочных эффектов в виде местного раздражения компонентами препарата. Целесообразность лечения полового партнера допускается, но убедительно не доказана.

Наиболее современным методом лечения кандидоза вообще и ВВК в частности является применение системных противогрибковых средств.

К преимуществам системной терапии ВВК относятся:

- удобство применения препаратов;
- минимальная продолжительность лечения при острых формах;
- воздействие на возбудителя любой локализации;
- высокий противорецидивный эффект.

Требования к лекарственным средствам, применяемым для лечения ВВК, должны быть таковы: низкая токсичность, высокая эффективность, переносимость, минимальная частота выработки резистентности у возбудителей и т.д.

В последнее время для лечения ВВК наиболее распространены в клинической практике, современными высокоэффективными и безопасными системными антимикотиками являются препараты, действующее вещество которых – флуконазол. Это препарат азольного ряда, с широким спектром противогрибкового действия, являющийся синтетическим производным бис-триазола. Как и другие препараты группы азолов, флуконазол угнетает образование эргостерола, основного компонента мембраны грибов, действуя на фермент 14- $\alpha$ -деметилазу. Нарушение биосинтеза мембраны обуславливает фунгистатический эффект препарата, а в ходе перекисного окисления и других процессов происходит гибель клетки гриба. В отличие от других азольных препаратов флуконазол обладает высокой специфичностью по отношению к зависимым от цитохрома P<sub>450</sub> ферментам грибов. Поэтому при использовании флуконазола не наблюдается побочное действие на синтез стероидов и другие метаболические процессы, связанные с P<sub>450</sub>. Среди грибов рода *Candida* наиболее чувствительны к флуконазолу *C. albicans*, а также *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, чувствительными считают штаммы *C. krusei*, в меньшей степени – *C. glabrata*.

Флуконазол растворим в воде, 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. Пиковые значения концентрации флуконазола достигаются в течение 1-2 ч и напрямую зависят от принятой дозы.

Одним из достоинств системных противогрибковых препаратов является их распределение во многие органы и ткани и, как следствие, воздействие на возбудителя при любой локализации патологического процесса. Это свойство максимально выражено у флуконазола. Терапию можно назначать с учетом обычных вариантов чувствительности, представленных в таблице.

Исследованиями, проведенными А.С. Анкирской и соавт. [4], было доказано, что 80,4-92,9% штаммов *C. albicans* и 80-100% штаммов *C. parapsilosis* и *C. kefyr* были чувствительны к имидазолам (миконазолу, кетоконазолу) и триазолам (флуконазолу, итраконазолу). К флуконазолу были чувствительны 76% штаммов *C. glabrata*, а к итраконазолу – только 24%. В недавно проведенном E. Pitsouni et al. (2008) метаанализе рандомизированных клинических испытаний по сравнению пероральных форм флуконазола и итраконазола в лечении острого ВВК не было выявлено различий как в эффективности, так и в безопасности приема обоих препаратов. В то же время кетоконазол и итраконазол, в отличие от флуконазола в настоящее время не получили одобрения Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США в качестве средств для лечения ВВК из-за возможно большего числа потенциальных лекарственных взаимодействий и токсичности [5].

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины присутствует несколько препаратов, выпускаемых различными производителями, действующим веществом которых является флуконазол (Дифлюкан – оригинальный препарат; далее череда препаратов-генериков: Дифлазон, Дифлюзол, Медофлюкон, Микомакс, Микосист, Флугал, Флуконазол, Флюзак, Фунголон). Следует отметить, что одним из основных преимуществ перечисленных генерических

препаратов является их более низкая стоимость. При этом врач, назначающий пациенту генерический аналог оригинального препарата, должен быть уверен в том, что генерик обладает не только адекватным терапевтическим эффектом, но при этом характеризуется низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Доказательством этого становится опыт применения генериков флуконазола, который уже имеется у практикующих врачей [2, 3, 5].

В настоящее время используется следующая схема применения Дифлазона (флуконазол фирмы KRKA):

- при острой форме впервые выявленного ВВК – Дифлазон в дозе 150 мг однократно;
- при эпизодических рецидивах (упоминание в анамнезе редких случаев ВВК на протяжении жизни) – сочетание однократного приема Дифлазона (150 мг) с последующим 7-дневным курсом (50 мг) ежедневно;
- при тяжелых формах хронического рецидивирующего ВВК – Дифлазон (150 мг) в 1-й день лечения с последующим применением препарата (50 мг) по 2 капсулы 1 раз в неделю в течение 6 мес.

Предложенная схема лечения ВВК с использованием Дифлазона имеет высокую эффективность, быстро купирует симптомы, уменьшает процент рецидива, способствует повышению эффективности терапии этого широко распространенного гинекологического заболевания.

По данным С.А. Масюковой и соавт. (2006), учитывая ограниченное количество системных антимикотиков, применяемых в России, при различных схемах лечения и профилактики системного кандидоза, наиболее комплаентным препаратом можно признать флуконазол (Дифлазон), который широко используется в лечении поверхностного и глубокого кандидоза. Контрольное обследование пациенток через 1-2 нед после начала терапии Дифлазоном позволило установить клиническое выздоровление или улучшение у 98-99% из них (Прилепская В.Н., 2003). При этом полное выздоровление отмечали 70% женщин, улучшение – 28%. Данные микробиологического исследования

Таблица. Обычные варианты чувствительности *Candida spp.* (Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D. et al., 2004)

<i>Candida spp.</i>	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Флуцитозин	Амфотерицин В	Кандины
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S до I
<i>C. glabrata</i>	от S-DD до R*	от S-DD до R**	от S до I	S	от S до I	S
<i>C. krusei</i>	R	от S-DD до R**	от S до I	от I до R	от S до I	S
<i>C. lusitanae</i>	S	S	S	S	от S до R	S

I – Относительно резистентный, R – резистентный, S – чувствительный, S-DD – дозозависимая чувствительность.

\* На основании недавних обзоров, 10-15% штаммов *C. glabrata*, полученных из крови, резистентны к флуконазолу.

\*\* 46-53% штаммов *C. glabrata* и 31% штаммов *C. krusei* резистентны к флуконазолу.





показали, что эрадикация *Candida* была достигнута в 77% случаев. При контрольном клинико-лабораторном обследовании больных, применявших Дифлазон, через месяц после окончания терапии было выявлено, что клиническое выздоровление и улучшение наблюдалось у 82 и 13% пациенток соответственно. При этом следует отметить, что уже на вторые-третьи сутки от начала терапии Дифлазоном наблюдали выраженную положительную динамику симптомов заболевания: уменьшились количество вагинальных выделений, вагинальный зуд и эритема. Среди побочных реакций, отмечаемых в 10% случаев на фоне применения Дифлазона, встречались следующие: тошнота – 4% случаев, абдоминальная боль – 3%, рвота – 2%, диарея – 1%. Важно отметить, что побочные явления имели слабую или среднюю степень тяжести, самостоятельно проходили во время или после окончания курса терапии. Переносимость препарата Дифлазон была очень хорошей у 82% пациенток, хорошей у 18%.

Общая оценка эффективности терапии препаратом Дифлазон была очень хорошей у 62% лиц, хорошей у 29% и неудовлетворительной у 9%.

Таким образом, на основании проведенных исследований авторы пришли к выводу, что эффективность применения препарата Дифлазон в дозе 150 мг однократно у пациенток с острым ВВК через 1-2 нед после окончания терапии составила 98%.

Анализ результатов исследования через месяц после окончания терапии Дифлазоном показал, что эффективность препарата составляет 95%, при этом микологическая эффективность – 77%.

Аналогичные результаты были получены в исследованиях З.С. Зайдиевой (2005).

Для препарата-генерика – Дифлазона – идеальным является его сходство (идентичность, эквивалентность) с оригинальным препаратом. Данные показатели достигаются при условии грамотно подобранного состава, оптимальной технологии и высокого качества производственного процесса.

Препарат Дифлазон компании KRKA производится на заводе «Нотол» (г. Ново Место, Словения). При этом производитель придерживается принципа, что качество продукции представляет собой основу конкурентоспособности, производительности и деловой успешности. При организации производственного процесса компания KRKA стремится обеспечить соблюдение таких важнейших требований, предъявляемых к качеству лекарственных препаратов, как эффективность, безопасность и соответствие стандартам. Качество, в самом широком понимании этого понятия, создается и поддерживается всеми работниками предприятия, они же за него несут прямую ответственность.

Завод «Нотол» представляет собой исключительное технологическое достижение в области рационализации складских мощностей, автоматизации производства и транспортных процессов, а также в обеспечении высокого уровня защиты и безопасности производства

и персонала. Практически все технологические процессы, начиная от обработки субстанций и заканчивая отгрузкой готовой продукции, автоматизированы и роботизированы – в отдельных цехах работают не более 3-4 человек.

Вертикальное производство – принципиально новый технологический процесс, к преимуществам которого относится применение закрытых систем производства. Каждый производственный цикл выделен в отдельную изолированную систему, осуществляется гравитационное движение сырья и продукции, используется оптимальное количество чистых производственных площадей, отсутствует загрязнение производственных систем (трансконтаминация), предусмотрено наличие изолированных «производственных островов» (heating, ventilating and air conditioning, HVAC unit).

Помимо выпуска всего спектра твердых лекарственных форм высочайшего качества, вертикальная система позволяет осваивать производство принципиально новых лекарственных препаратов. Появилась возможность создавать любые лабораторные микроусловия: климат-контроль, высокую степень стерильности, вакуум, практически абсолютное отсутствие влажности, 100-процентную гелиевую среду в рамках одного производства, что открыло новые научные перспективы в разработке инновационных лекарственных средств. Завод «Нотол» был основан для реализации амбициозных планов производства твердых лекарственных форм (таблеток, капсул) с перспективой создания инновационных генериков.

Таким образом, обеспечивается максимальная эффективность, хорошая переносимость, комплаентность и минимальный процент побочных эффектов препарата Дифлазон.

### Литература

1. Масюкова С.А., Устинов М.В., Ильина И.В. Глубокий кандидоз – актуальность и перспективы проблемы // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 2.
2. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз – современные пути решения проблемы // Трудный пациент. – 2006. – № 9.
3. Зайдиева З.С., Магомедханова Д.М. Системная терапия урогенитального кандидоза // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13. – № 1.
4. Анкирская А.С., Муравьева В.В. и др. Мониторинг видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8. – № 1.
5. Михайлов А.В., Решетько А.В., Луцевич К.А. Фармакотерапия вульвовагинального кандидоза // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Т. 9. – № 1. – С. 34-37.

Мария Арефьева

\*\*\*

# Дифлазон

флуконазол  
капсулы 50,100,150 мг



*Для меня*

**Препарат первого  
выбора для больных с  
вагинальным  
кандидозом**

**Терапия выбора для  
лечения всех  
кандидозных  
инфекций**





## Влияниеородового применения витаминно-минеральных комплексов на антропометрические показатели детей в течение первых двух лет жизни

Масса тела при рождении (МТР) <2500 г является неблагоприятным фактором в отношении детской заболеваемости и смертности. Однако не установлено, влияют ли на здоровье детей в дальнейшем мероприятия, способствующие увеличению МТР, в частности назначение беременным поливитаминных комплексов. В 2005 г. были опубликованы результаты первой фазы рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования, выполненного в округе Дануша, Непал. Беременным в течение II-III триместра назначали железо с фолиевой кислотой (ЖФК) или поливитаминный мультиминеральный комплекс (ПВММК), содержащий необходимое суточное количество основных 15 витаминов и минералов. В группе пациенток, получавших ПВММК, средняя МТР была на 77 г выше, а частота низкой МТР – меньше на 25%. При этом не было отмечено различий в гестационном возрасте, длине тела и окружности головы новорожденных.

### Методы и ход исследования

В испытание были включены 1200 беременных, наблюдавшихся в дородовом периоде в районной клинике. Критерии для включения в исследование были следующие: срок беременности до 20 нед; одноплодная беременность; отсутствие аномалий развития плода по данным УЗИ; отсутствие заболеваний у матери, могущих оказать неблагоприятное влияние на исход беременности; возможность проведения последующего наблюдения.

Обследование участниц выполняли через каждые две недели во время беременности, во время родов и через месяц после родов. Все женщины были разделены на две группы (контрольную и основную) по 600 пациенток в каждой. В контрольной группе беременные получали стандартную комбинацию ЖФК (60 мг железа и 40 мкг фолиевой кислоты). Пациентки основной группы получали ПВММК, содержащий 800 мкг витамина А, 10 мг витамина Е, 5 мкг витамина D, 1,4 мг витамина В<sub>1</sub>, 1,4 мг витамина В<sub>2</sub>, 18 мг ниацина, 1,9 мг витамина В<sub>6</sub>, 2,6 мкг витамина В<sub>12</sub>, 400 мкг фолиевой кислоты, 70 мг витамина С, 30 мг железа, 15 мг цинка, 2 мг меди, 65 мкг селена и 150 мкг йода.

Катамнестическое обследование детей проводилось в возрасте 2,5 лет. В качестве основных исходов оценивали вес и рост ребенка, второстепенных – окружность головы, грудной клетки, талии, бедра и плеча, толщину кожной складки в области трехглавой мышцы, АД.

### Результаты

Всего в период с декабря 2005 по декабрь 2006 г. обследовано 455 детей и матерей контрольной и 462 – основной групп. Неонатальная смертность в контрольной группе составила 21,8 случая (18 мертворождений

и 12 неонатальных смертей), а в основной – 30,6 (15 мертворождений и 18 смертей) на 1000 живорожденных; постнеонатальная смертность – соответственно 6 и 4 случая; младенческая смертность – 37,9 и 43,4 случая.

Средний возраст детей на момент проведения обследования был сходным в обеих группах; средний вес составил 10,7±1,38 кг в контрольной группе и 10,9±1,54 кг в основной. В возрасте 2,5 года дети, рожденные от матерей, получавших ПВММК, весили больше в среднем на 204 г. Средний рост детей в обеих группах не имел достоверных различий (соответственно 83,76 и 84,07 см).

В основной группе была достоверно больше окружность: головы на 2,4 мм, грудной клетки на 3,2 мм, бедра на 4 мм, плеча на 2,4 мм и толщина кожной складки в области трехглавой мышцы – на 2 мм. Окружность талии достоверно не различалась в обеих группах.

В основной группе площадь поперечного сечения плеча была достоверно выше (16,63 см<sup>2</sup> в сравнении с 16,07 см<sup>2</sup> в контрольной), а также площадь жировой ткани плеча – соответственно 5,20 и 4,96 см<sup>2</sup>. У детей, матери которых получали ПВММК во время беременности, систолическое АД было на 2,5 мм рт. ст. ниже в сравнении с контрольной группой, однако показатели диастолического АД не имели достоверных различий.

### Выводы

Назначение беременным ПВММК оказывает положительное влияние не только на МТР, но и в дальнейшем – до третьего года жизни – на основные антропометрические показатели (за исключением роста) у детей. Однако при этом неонатальная и младенческая смертность была выше в основной группе детей по сравнению с контрольной. Авторы отмечают, что из результатов их работы вытекают вопросы: являются ли дети группы вмешательства более здоровыми, чем их сверстники из контрольной группы, и приводит ли устойчивая прибавка в весе к каким-либо физиологическим изменениям в организме ребенка? Проведенное исследование, по мнению ученых, – это лишь начало изучения влияния на детей ПВММК, которые их матери получали во время беременности. Отсроченное воздействие ПВММК может касаться умственного развития, заболеваемости и смертности детей, повлиять на уровень АД в более старшем возрасте. Ответы на эти вопросы могут быть получены с помощью более длительного наблюдения за данной когортой, а также путем проведения новых долгосрочных исследований и катамнестических наблюдений.

*Vaidya A. et al. Effects of antenatal multiple micronutrient supplementation on children's weight and size at 2 years of age in Nepal: follow-up of a double-blind randomized controlled trial. Lancet, Feb. 9, 2008; 371: 492-99*





# Микоплазмоз в практике акушера-гинеколога

## Обзор литературы

В.Ю. Прокопюк, кафедра акушерства и гинекологии №1  
Харьковского национального медицинского университета  
Центр здоровья женщины дорожной клинической больницы, г. Харьков

В течение последних лет все больше ученых и клиницистов проявляют интерес к микоплазменной инфекции [18, 24, 35, 47]. Мнения специалистов о значимости микоплазм в структуре акушерско-гинекологической патологии различны. Одни считают их сапрофитами, обосновывая это широким распространением инфекции; другие – условно патогенными организмами, выделяя критерии необходимости лечения; третьи полагают, что лечение необходимо в любом случае. Однако все авторы признают высокое распространение этих микроорганизмов и необходимость их дальнейшего изучения.

### Этиология

Первые представители класса *Mollicutes* (микоплазмы) были описаны в 1898 г. Nocard и Roux как возбудители атипичной плевропневмонии у крупного рогатого скота. В течение длительного времени оставался открытым вопрос о принадлежности разных видов микоплазм к тому или иному классу бактерий [22]. В 1910 г. Bordet и Bordel впервые описали их морфологию, а Nowac в 1929 г. предложил для этой группы микроорганизмов название «микоплазмы». Выделение этих микроорганизмов из содержимого абсцесса большой вестибулярной железы Dienes, Edsall в 1937 г. положило начало изучению роли микоплазм в патологии мочеполовой системы человека [17, 22]. Внедрение метода ДНК-гибридизации в лабораторную практику в начале 70-х годов позволило установить, что микоплазмы являются самостоятельной группой, составляющей класс *Mollicutes* [43].

Микоплазмы, патогенные для человека, относятся к царству бактерий, типу *Firmicutes*, классу *Mollicutes*, отряду *Mycoplasmatales*, семействам *Mycoplasma* и *Ureoplasma*. Всего к классу *Mollicutes* относятся три отряда и четыре семейства. Установлено, что человек может быть хозяином не менее 10 видов микоплазм, 5 из которых являются патогенными: *M. pneumonia*, *M. hominis*, *M. genitalis*, *M. arthritidis*, *M. incognitos*, *U. urealiticum*. В акушерстве и гинекологии важное значение придается только *M. hominis*, *M. genitalis* и *U. urealiticum* [11, 19, 25].

Микоплазмы – микроорганизмы, не имеющие клеточной стенки (по причине неспособности синтезировать мурамовую и диаминопимелиновую кислоты), отделенные трехслойной мембраной. Имея размер 150–200 нм, микоплазмы проходят через бактериальные фильтры и являются наименьшими микроорганизмами, которые могут реплицироваться на бесклеточных средах. В своем составе имеют нуклеоид, наименьший среди самореплицирующихся клеток, а также рибосомы, набор ферментов. Микоплазмы могут быть паразитами рыб, земноводных, птиц, млекопитающих и чувствительны к специфическим вирусам, плазмидам [11, 16, 25].

К культуральным особенностям микоплазм относится требовательность к питательным средам, так как они не могут самостоятельно синтезировать все необходимые им вещества, но способны ферментировать углеводы, протеины, фосфолипиды.

На плотных питательных средах микоплазмы образуют колонии в виде яичницы-глазуньи, с плотным центром и ажурной периферией. Рост колоний ингибируется тетрациклинами, макролидами; из-за отсутствия клеточной стенки микоплазмы нечувствительны к  $\beta$ -лактамам [17, 19].

### Патогенез

К факторам патогенности микоплазм относят адгезины, эндо- и экзотоксины, гемолизины, ферменты, продукты метаболизма [16, 19].

Адгезины обеспечивают характерную особенность патогенеза микоплазм – мембранный паразитизм с длительной персистенцией на клеточной мембране хозяина, частичный обмен компонентами мембран с хозяином, транспорт через трансмембранные каналы, неполный фагоцитоз. Некоторые исследователи обнаруживали микоплазмы в перинуклеарных зонах клеток.

Экзотоксины выявлены только у *M. neurolyticum*, существование их у других видов не доказано.

Эндотоксины выделены у *M. pneumonia* и *M. arthritidis*.



Гемолизины обнаружены практически у всех видов, чаще всего — это перекиси, однако они не всегда способны лизировать эритроциты человека [18, 19].

Ферментами патогенности являются нейраминидаза, аргинин-дезаминаза, фосфолипаза и нуклеаза; две последние придают микоплазмам особое значение в акушерской практике [16]. Аргининдезаминаза приводит к дефициту аргинина и к цитопатическому действию. Установлено, что при введении в среду избытка аргинина этот эффект нивелируется. Фосфолипаза приводит к избытку арахидоновой кислоты — предшественника простагландинов, которые в свою очередь вызывают сокращение матки и самопроизвольное прерывание беременности. Нуклеаза имеет способность ферментировать ДНК, приводя к врожденным порокам развития. Так, некоторые исследователи отмечают при микоплазмозе повышенный риск возникновения синдрома Дауна [44].

Продукты метаболизма, повреждающие структуры хозяина, могут быть различными: при ферментации мочевины образуется аммиак; при ферментации углеводов — кислоты, приводящие к изменению рН среды [5].

Мембранное паразитирование и способность к синтезу перекисей объясняет активацию перекисного окисления липидов за счет повышения уровня гидроперекисей в плазме крови, снижения общей антиокислительной способности плазмы и активации антиоксидантных систем церулоплазмينا и глутатионпероксидазы [20, 21].

По мнению многих исследователей, микоплазмы имеют способность стимулировать все виды иммунного ответа, но долговременная персистенция возбудителя достигается благодаря механизмам ускользания и взаимодействия с иммунной системой [19, 38].

К механизмам ускользания относят существование возбудителя в инвагинатах мембран, где он недоступен для фагоцитов и антител [12]. Некоторые исследователи описывают внутриклеточное существование микоплазм, которое возможно при ослаблении организма, например вследствие СПИДа. Кроме того, благодаря отсутствию ригидной клеточной стенки, микоплазмы не имеют сильных антигенных детерминант, слабо стимулируют иммунный ответ. В случае неполного фагоцитоза микоплазмы могут распространяться в организме. Выявлено, что завершённый фагоцитоз возможен только в случае опсонизации микоплазм. Также важным свойством микоплазм является способность тесно связываться с клеточной стенкой хозяина и обмениваться с ней компонентами мембран, вследствие чего нарушается определение антигенов, могут развиваться аутоиммунные реакции [3, 19].

К механизмам взаимодействия микоплазм с иммунной системой относят их способность блокировать фагоцитоз, цитотоксическую активность лимфоцитов,

способность снижать пролиферацию и активность Т-киллеров [11]. У беременных с микоплазмозом отмечается увеличение общего количества лимфоцитов при сохраненном иммунорегуляторном индексе, снижение их активности в реакции бласттрансформации [9].

При изучении интерлейкинового статуса [3] наблюдается повышение уровней интерлейкина (ИЛ) 2-го типа, ИЛ-6, ИЛ-10, при сохраненных уровнях ИЛ-1 и фактора некроза опухоли, что объясняет изменения в иммунном статусе [5, 20, 38]. Доказанным является способность некоторых микоплазм синтезировать фактор, идентичный ИЛ-6 [35], что исследователи объясняют обменом генетическим материалом в результате длительного эволюционного сосуществования с хозяином. По мнению авторов, это свойство способствует селекции штаммов, индифферентных к селективным иммуноглобулинам [34].

### Эпидемиология

Сведения о распространении микоплазм среди различных групп населения довольно разнообразны. Так, по данным California Association of Healthcare Admissions Management (САНАМ), которая занимается исследованием заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), в России заболеваемость микоплазмозом составляет 81,2 случая на 100 тыс. человек [1-3, 18].

По данным американских ученых, микоплазменная инфекция обнаруживается у 80% женщин с симптомами урогенитальных инфекций и у 51% — с нарушением репродуктивной функции. У беременных с признаками внутриутробного инфицирования микоплазмы определяли в 40-50% случаев, при этом *M. hominis* выявляли в 20%, *M. genitalis* — в 10%, *U. Urealyticum* — в 40%, несколько возбудителей — в 30% случаев. При этом в половине случаев антитела к микоплазмам определялись в крови новорожденных [32, 39].

По данным К.К. Борисенко, у здоровых женщин различные виды микоплазм встречаются в 13,3% случаев, при кольпитах — в 23,6%, при эндоцервицитах — в 37,9% [2].

Факт передачи микоплазм половым путем не вызывает сомнения. Кроме того, микоплазмоз может передаваться вертикально от матери к плоду (что доказывается наличием микоплазмоза у детей после кесарева сечения) восходящим, гематогенным, транслокационным (из одного органа в другой) путями [24].

### Морфология последа

По данным литературы, микоплазменная инфекция выделяется в 65% инфекционно пораженных последов. Типичные черты микоплазменных плацентитов, согласно А.В. Цинзерлингу [26], таковы: поражения эпителиев, вакуолярная дистрофия цитоплазмы по типу пчелиных сот, пикноз ядер и наличие



ШИК-позитивных включений. Часто отмечается увеличение ворсин, уменьшение межворсинчатых пространств, увеличение отложения фибриноида. При более выраженных изменениях (фиброз стромы, редукция сосудов) часто наблюдается плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода, антенатальная гибель плода [39]. По данным других авторов, степень поражения плаценты и наличие в ней инфекционных агентов слабо коррелируют с состоянием плода, что говорит о больших защитных возможностях органа. Так, при инфицировании плаценты плод поражается только в каждом третьем случае [26, 27, 30].

### Клиника

Одним из наиболее актуальных является вопрос связи микоплазмоза с репродуктивной системой [2, 28, 36, 40]. Доказано, что микоплазма может вызывать негонорейные уретриты у мужчин, нарушения сперматогенеза и влиять на пенетрацию яйцеклетки сперматозоидом [41, 46].

Бесплодие у женщин тоже может являться следствием воспалительных заболеваний, вызванных микоплазмами. Наличие микоплазм в эндометрии приводит к инфицированию плодного яйца на ранних этапах эмбриогенеза [4, 32].

По данным разных авторов, угрожающий аборт и угроза преждевременных родов при микоплазмозе встречаются в 56–67% случаев; частота поздних гестозов с преобладанием раннего начала – в 30–62%; многоводие – в 9–19%; маловодие – в 8,2% [1, 23, 28, 42].

В родах у женщин с микоплазмозом аномалии отделения последа наблюдались в 22–25% случаев, кровотечение – в 14–22%, нарушение сократительной способности матки – в 17–31% [22, 29].

При исследовании состояния новорожденных [29, 36] асфиксия отмечалась в 53% случаев, явления дизадаптации – в 30,7%, нарушения психомоторного развития – в 11–21%, внутриутробные пневмонии – в 20% случаев, даже после проведенной антибиотикотерапии [14, 37].

Генерализация микоплазменной инфекции у новорожденных встречается довольно редко – до 5% у доношенных и в три раза чаще у недоношенных [31], что проявляется пневмонией, менингитом, сепсисом, бронхолегочной дисплазией. Высказано мнение, что микоплазмоз не имеет самостоятельного значения в патологии доношенных новорожденных [14].

Вызывает интерес тот факт, что среди детей с врожденными пороками развития инфицированность микоплазмозом, по данным различных авторов, составляет 50–52% [47].

### Диагностика

Показанием к обследованию на микоплазмоз могут являться воспалительные заболевания женских половых органов, бесплодие, привычное невынашивание,

выявленный микоплазмоз у партнера, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, осложненное течение беременности, ультразвуковые признаки внутриутробного инфицирования. Важным является обследование обоих партнеров на наличие микоплазмоза и других ЗППП [7].

С диагностической целью используется материал из влагалища, уретры, цервикального канала; для серологических методов диагностики – сыворотка крови [8].

Диагностика микоплазмозов может осуществляться культуральным методом с использованием преимущественно плотных питательных сред с определением колониеобразующих единиц, иммуноферментным анализом, с обязательным определением как иммуноглобулина (Ig) А, так и Ig G, либо методом ПЦР. Возможно также использование серологических методов с обязательным определением Ig А и Ig G. Определение чувствительности к антибиотикам целесообразно при неэффективности терапии [13].

В акушерстве важно также определять наличие внутриутробного инфицирования методом УЗД, с выявлением таких признаков, как гиперплазия плаценты, венрикуломегалия, взвесь в водах, гиперэхогенность кишечника, много- или маловодие и др. [6, 33].

### Лечение

Необходимость лечения микоплазмоза при выраженных проявлениях инфекции признается всеми исследователями [1], целесообразность лечения бессимптомных и стертых форм остается дискуссионной. Некоторые авторы, причисляя микоплазмы к условно-патогенным микроорганизмам, отрицают необходимость лечения [17, 18], другие – считают лечение микоплазмоза обязательным [25].

На рабочем совещании по микоплазмозу Российской академии медицинских наук были выработаны рекомендации о необходимости лечения *M. genitalis* в случае подтвержденного выделения возбудителя любым методом у пациентки либо у полового партнера и лечения остальных микоплазмозов только в случае выраженных проявлений инфекционного процесса и при исключении других инфекционных агентов [17].

В приказе МЗ Украины № 906 от 27.12.2006 г. «Перинатальні інфекції» микоплазмозы не упомянуты, в то же время в приказе № 286 от 07.06.2004 г. «Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України» подчеркивается роль *M. hominis* и *U. urealyticum* в развитии внутриутробного инфицирования, невынашивания, бесплодия и даются рекомендации по лечению обоих партнеров без упоминания *M. genitalis*.

В терапии микоплазмоза первоочередную роль играет антибиотикотерапия. Представители класса *Mollicutes* чувствительны к тетрациклам, фторхинолонам,





макролидам [45]. Важным считается не увеличение дозы препарата, а соблюдение 14-дневного приема антибиотика при острых формах заболевания и 21-дневного – при хронических [10, 17].

Препаратом выбора у небеременных является доксицилин, чувствительность к которому наиболее высока. Возможно также применение тетрациклина, джозамицина, ципрофлоксацина, азитромицина, кларитромицина [15, 45].

У беременных терапию проводят во II-III триместре беременности, используя ровамицин; при невозможности его приема – эритромицин, макропен. Необходимо отметить, что отечественные клиницисты рекомендуют ровамицин [15], зарубежные – эритромицин [45].

Антибиотики обычно назначают в пероральных формах, инъекционные формы применяют редко; в приказе МЗ Украины № 286 от 07.06.2004 г. «Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України» описана методика инстилляций раствора тетрациклина в мочевого пузырь.

Кроме антибиотикотерапии, используют еще гепатопротекторы (карсил, хофитол, эссенциале), фунгицидные препараты (флуконазол), антиоксиданты (витаминные комплексы, протефлазид), десенсибилизирующую (реосорбилакт) и симптоматическую терапию [9, 17].

### Профилактика

Важное значение в профилактике микоплазменной инфекции принадлежит соблюдению норм гигиены, своевременному обследованию, выявлению, лечению микоплазмоза и сопутствующих инфекций (особенно трихомонадных) не только у пациенток, но и у всех их половых партнеров [15, 17, 45].

### Литература

1. Анкирская А.С., Демидова Е.М. Генитальные микоплазмы как фактор риска развития акушерской и перинатальной патологии // Вестник АМН СССР. – 1991. – № 6. – С. 17-19.
2. Борисенко К.К., Тоскин И.А., Кисина В.И. О значении колонизации мочеполовых органов *M. hominis* и *U. urealyticum*. // ИППП. 1999. – № 3. – С. 28-32.
3. Борхсениус С.Н., Чернова О.А., Чернов В.М. и др. Микоплазмы. Молекулярная и клеточная биология, взаимодействие с иммунной системой млекопитающих, патогенность, диагностика. – СПб.: Наука, 2002. – 256 с.
4. Ветров В.В., Педикарева Е.А., Бугрива О.Г. Влияние микоплазменной инфекции на течение беременности // Вестник АМН СССР. – 1991. – № 6. – С. 19-20.
5. Войно-Ясинецкий М.В. Биология и патология инфекционных процессов. М.: Медицина, 1981. – 208 с.
6. Геппе Н.А., Волошук И.Н., Нестеренко О.С. и др. Особенности клинико-эхографической и морфологической картины у новорожденных с микоплазменной инфекцией // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 3. – С. 44-47.
7. Гладкова Н.С., Киселева В.И., Доржакова Б.Г. Оценка различных методов лабораторной диагностики урогенитальных микоплазм // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 2. – С. 43-45.

8. Горина Л.Г., Гончарова С.А., Игунов А.В. Лабораторная диагностика микоплазмозов человека // Вестник АМН СССР. – 1991. – № 6. – С. 44-47.

9. Грищенко В.І., Прокопюк В.Ю. Клініко-біохімічні особливості микоплазмозу у вагітних. // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – 2008. – Т. 144, часть IV. – С. 44-46.

10. Захаревич Н.Н., Новикова Л.Н., Михилина Е.А. Лечение вильпрофеном и доксициклином микоплазменных и уреоплазменных инфекций // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 2. – С. 55-56.

11. Злыдникова А.М., Казанцев А.П., Шаманова М.Г. Микоплазмоз человека. – Ленинград: Медицина, 1975. – 232 с.

12. Зубжинская Л.Б., Айламазян Э.К., Парусов В.Н. Электронно-микроскопическое и иммуноморфологическое исследование плаценты при генитальном микоплазмозе // Архив патологии. – 1997. – № 2. – С. 17-22.

13. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врача. – М.: Авиценна, «ЮНИТИ». 1995. – 317 с.

14. Лысенко К.А., Тютюнник В.Л. Перинатальные аспекты микоплазменной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 4. – С. 8-12.

15. Мавров И.И. Лечение больных хламидиозом и микоплазмозом // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2002. – № 2. – С. 47-52.

16. Ноганетян К.Л. Микоплазменная инфекция: эпидемиология, этиология, патогенез. Обзор // Вісник акушерів-гінекологів України. – 2002. – № 1. – С. 3-16.

17. Прилепская В.Н., Кисина В.И., Соколовский Е.В., Савичева А.М., Гомберг М.А., Гушин А.Е., Забиров К.И., Ширшова Е.В. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии // Гинекология. – 2007. – Т. 9. – № 1. Режим доступа до журналу <http://www.consilium-medicum.com/magazines>.

18. Прилепская В.Н., Фофанова И.Ю. Микоплазменная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 4. – С. 5-8.

19. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. Медицинская микоплазмология. – М.: Медицина, 1995. – 288 с.

20. Прокопюк В.Ю. Клініко-імунологічні аспекти порушень в фетоплацентарному комплексі при микоплазмозі та можливість їх корекції // Львівський медичний часопис. – 2008. – Т. XIV, Додаток 1. – С. 153-157.

21. Прокопюк В.Ю., Горюнова Г.И. Патогенетическое обоснование лечения микоплазмоза у беременных. Материали науково-практичної конференції «Інфекції в практиці клініциста». – Харків, 2008. – С. 281-282.

22. Тимаков В.Д., Качан Г.Я. Семейство *Mycoplasmataceae* и L-формы бактерий. – М.: Медицина, 1976 – 336 с.

23. Фомичева Е.Н., Зарубина Е.Н., Минаев В.И. Роль микоплазменной и хламидийной инфекции в акушерской практике // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 2. – С. 55-57.

24. Фофанова И.Ю. Особенности течения беременности при наличии урогенитальных микоплазм // Гинекология. – 2007. – Т. 9. – № 1. Режим доступа до журналу <http://www.consilium-medicum.com/magazines>.

25. Хадсон М.М.Т. *Ureaplasma urealyticum* // ЗППП. – 1998. – № 1. – С. 3-10.

26. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. – СПб.: Элби СПб, 2002. – 352 с.

27. Шабунина Н.Р., Тулакина Л.Г., Полуяхтова М.В. и др. Ультразвуковая патология плаценты при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и микоплазмозе // Архив патологии. – 1993. – Т. 55. – № 6. – С. 54-57.



28. Abele-Horn M., Scholz M., Wolff C. et al. High-density vaginal Ureaplasma urealyticum colonization as a risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery // Acta Obst. Gynecol. Scand. — 2000. — № 79. — P. 973-978.

29. Berg T.G., Philpot K.L., Welsh S. et al. — Ureaplasma / Mycoplasma-infected amniotic fluid: pregnancy outcome in treated and nontreated patients // J. Perinatol. — 1999. — № 19 (4). — P. 275-277.

30. Brown M.B., Peltier M., Hiller M. et al. Genital mycoplasmosis in rats: a model for intrauterine infection // Am. J. Reprod. Immunol. — 2001. — Vol. 46, № 3. — P. 232-241.

31. Brus F., Waarde W.M., Schoots C., Oetomo S.B. Fatal Ureaplasma pneumoniae and sepsis in a newborn infant // Eur. J. Pediatr. — 1991. — № 150. — P. 82-283.

32. Donders G.G., Van Bulek B., Caudron J. et al. Relationship of bacterial vaginosis and Mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — № 183 (2). — P. 431-437.

33. Goldenberg R.L., Andrews W.W., Goepfert A.R. et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 198, №1. — P. 43.e1-5.

34. Hasebe A., Shibata K., Dong L. et al. Partial purification of the active entities in the cultural supernatant of Mycoplasma fermentans that induce interleukin-6 production by human gingival fibroblasts: Abst. 13th Int. Cong. of 10 M Fukuoka, Japan. — 2000. — P. 169.

35. Himmelreich R., Plagens H., Hilbert H. et al. Comparative analysis of the genome of the bacteria Mycoplasma pneumoniae and Mycoplasma genitalium // Nucl. Acids Res. — 1997. — Vol. 25. — P. 701-712.

36. Fullana Montoro A., Brines Solanes J.E. Ureoplasma ureolyticum and Mycoplasma hominis — incidence and clinical significance of their isolation in perinatal period // An. Esp. Pediatr. — 1992. — Vol. 36. — № 4. — P. 285-288.

37. Kataoka S., Yamada T., Chou K., Nishida R. Association between preterm birth and vaginal colonisation by Mycoplasma in early pregnancy // J. Clin. Microbiol. — 2006. — № 44 (1) — P. 51-55.

38. Krugner T., Baer J. Inductions of neutrophil chemoattractant cytokines by Mycoplasma hominis in alveolar type II cells // Infect. Immun. — 1997. — Vol. 65, № 12. — P. 5131-5136.

39. Kundsinn R.B., Leviton A., Allred E.N., Poulin S.A. Ureaplasma urealyticum infection of the placenta in pregnancies that ended prematurely // Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 87, № 6. — P. 122-127.

40. Mei S., Wang Y. Infection of ureaplasma urealyticum between parents and their newborns // Zhonghua Fu. Chan. Ke. Za. Zhi. — 1997. — Vol. 32, № 5. — P. 302-304.

41. Naessens A. Les infections a Ureaplasma urealyticum // Microbiologic. Acta Urol. Belg. — 1993. — № 61 (1-2). — P. 153-6.

42. Nguyen D.P., Gerber S., Hohlfeld P. et al. Mycoplasma hominis in mid-trimester amniotic fluid: relation to pregnancy outcome // J. Perinat. Med. — 2004. — № 32 (4). — P. 323-326.

43. Rasin S., Yogev D., Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of Mycoplasmas // Microbiol. Mol. Biol. Rev. — 1998. — № 64. — P. 1064-1066.

44. Redline R.W., Heller D., Keating S., Kingdom J. Placental diagnostic criteria and clinical correlation — a workshop report. Application of pregnancy-related proteins in prenatal and tumor diagnostics — a workshop report // Placenta. — 2005. — Vol. 26. — Supplement A, Trophoblast Reserch. — Vol. 19. — P. S114 — S117.

45. Smorgick N., Frenkel E., Zaidenstein R. et al. Antibiotic treatment of intra-amniotic infection with Ureaplasma urealyticum // Fetal. Diagn. Ther. 2007. — № 22 (2). — P. 90-93.

46. Uuskula A., Kohl P.K. Genital Mycoplasmas, including Mycoplasma genitalium, as sexually transmitted agents // Int. J. STD. AIDS. — 2002. — № 13 (2). — P. 79-85.

47. Waites K.B., Katz B., Schelonka R.L. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens // Clin. Microbiol. Rev. — 2005. — № 18 (4). — P. 757-89.

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



**Медицинским специализированным изданиям  
«Медицинские аспекты здоровья женщины»  
и «Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология»  
требуются медицинские редакторы на полную занятость**

**Требования к кандидату**

- Высшее медицинское образование.
- Знание английского/французского языка (чтение и перевод для мониторинга информации).
- Желателен опыт работы в аналогичной должности (газеты, журналы, интернет-издания).
- Пользователь ПК, умение работать с поисковыми системами.
- Коммуникабельность, ответственность, организованность, умение работать в команде и на результат.

**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:**

[Lisenko@id-zu.com](mailto:Lisenko@id-zu.com)

**Контактные тел.:**

8 044 391 31 41 — Алла Яворская

8 044 391 31 45 — Елена Белоконь

 **Медицинские аспекты  
здоровья женщины**

 **Клінічна імунологія  
Алергологія  
Інфектологія**



При информационной поддержке МЛ «Дила»

## Качество лабораторной диагностики инфекций, передающихся половым путем

Г.А. Дмитриев,

Кожно-венерологический центральный научно-исследовательский институт МЗ РФ, Москва

Благодаря достижениям молекулярной биологии, электронной микроскопии, созданию высокотехнологичных методов детекции микроорганизмов, наши представления об инфекциях, передающихся половым путем (ИППП), которые еще недавно назывались венерическими заболеваниями, во многом изменились. Значительно возросло количество нозологий, частично или преимущественно связанных с половым путем передачи. Если 20-25 лет назад это в основном касалось сифилиса, гонореи и трихомониаза, то сейчас количество заболеваний, включенных в перечень ИППП, насчитывает более 10, причем процесс этот достаточно динамичный, и вряд ли сегодня можно с уверенностью назвать точную цифру списка. Так, например, согласно МКБ-10, бактериальный вагиноз, микоплазмоз выведены из перечня ИППП, а папилломавирусная инфекция человека введена в него (пресс-релиз ВОЗ, 1996).

Значительно увеличилось число сочетанных (смешанных) инфекций, причем как бактериальной (трепонемы, гонококки, хламидии), так и вирусной (герпес, папиллома, гепатиты, ВИЧ) этиологии, что во многом осложняет диагностику и терапию таких заболеваний. Возросло также количество скрытых, атипичных, хронических и малосимптомных форм ИППП. Например, доля скрытого сифилиса составляет более 40% среди ранних форм заболевания (Дмитриев Г.А., Фриго Н.В., 2004), а у 7-8 из 10 больных урогенитальным хламидиозом сроки заражения установить невозможно в связи с латентным течением.

Данные о заболеваемости ИППП далеки от реальной картины, так как основываются главным образом на официальных источниках без учета коммерческих медицинских организаций, обследующих значительное число пациентов. Отсутствие нормативных научно обоснованных алгоритмов обследования и ведения пациентов также является одной из причин недостоверных результатов при оценке эпидемической ситуации в различных регионах и в стране в целом, что в свою очередь может способствовать принятию неадекватных организационных решений. В настоящее время в России нет единого центра (органа), объединяющего усилия многочисленных организаций — производителей тест-систем, диагностику-

мов, ингредиентов и потребителей — лабораторий и диагностических центров, осуществляющих постановку реакций, а также специалистов, разрабатывающих новые способы детекции возбудителей.

Следует также отметить, что ежегодно в России количество лабораторных исследований, связанных с детекцией возбудителей ИППП и установлением диагноза, составляет несколько десятков миллионов анализов. Естественно, такой объем исследований требует значительных экономических, физических затрат и организационных мероприятий. Вместе с тем определенная часть лабораторных исследований не является научно обоснованной и может быть без какого-либо ущерба сокращена.

В мировой практике накоплен огромный опыт, свидетельствующий о необходимости комплексности при клиничко-лабораторном обследовании пациентов, так как использование разноплановых методологий (микроскопия, культура клеток, ПЦР-анализ, серологические исследования), которые дополняют и подтверждают друг друга, повышает достоверность диагноза и нивелирует технические ошибки (схема).

При различных формах и стадиях заболеваний реакция организма на внедрение патогенного возбудителя приводит к образованию разнообразных форм антительного ответа, которые возникают в разные сроки инфицирования и определяются с помощью различных методологий: ИФА, РПГА, микрореакции и т.д. Это особенно важно при невозможности проведения прямого метода идентификации возбудителя. Бледная трепонема — возбудитель сифилиса — не культивируется на питательных средах; существует целый ряд трудно культивируемых биологических объектов: хламидии, микоплазмы (*M. genitalium*), папилломавирус человека (ПВЧ), вирус простого герпеса и т.д. Следует учитывать разнообразные локализации возбудителей ИППП (уретра, цервикальный канал, влагалище, прямая кишка), для которых показаны соответствующие методы детекции — прямая иммунофлюоресценция (ПИФ), ИФА, культура клеток, ПЦР-анализ и др. Кроме того, существует опасность использования (и такие случаи нередки) ИФА и других серологических методологий без подтверждения прямыми методами идентификации при постановке диагноза хламидиоза, герпеса, трихомониаза и других, в том числе



### Схема. Методы лабораторной диагностики патогенных возбудителей ИППП

#### 1. Микроскопические:

- светооптическая (фазово-контрастная) микроскопия и микроскопия в темном поле;
- флуоресцентная микроскопия;
- электронная микроскопия: трансмиссионная, сканирующая (используется преимущественно для научных исследований).

#### 2. Серологические:

- комплекс серологических реакций (КСР): реакция микропреципитации (РМП) и ее варианты: VDRL, RPR, TRUST и др. с кардиолипновым антигеном и реакция связывания (фиксации) комплемента (РСК) – реакция Вассермана с двумя антигенами (кардиолипновым и трепонемным);
- реакция иммунофлуоресценции (РИФабс и РИФ200) – см. флуоресцентная микроскопия;
- реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) и ее модификации;
- реакция пассивной гемагглютинации (РПГА или TPPA – *Treponema pallidum* particles assay);
- иммуноферментный анализ (ИФА или ELISA – Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) и его модификации в качественном и количественном вариантах, с определением суммарных и отдельных иммуноглобулинов (Ig) класса M и G;
- линейный иммуноблоттинг и его модификации.

#### 3. Культуральные, в том числе культура клеток (тканей).

- #### 4. Молекулярно-биологические: ДНК-гибридизация, ПЦР-анализ, лигазная цепная реакция (ЛЦР), проба со смещением полосы (SDA) и др.

#### 5. Иммунохроматографические и фермент-специфические (скрининговые).

смешанных, ИППП. В таких ситуациях на первый план выходят методы детекции возбудителей, основанные на выявлении ДНК или РНК бактерий и вирусов, а также грибов и простейших, которые в Российской Федерации представлены исключительно методом ПЦР (приказ МЗ РФ № 64). Однако в России до сих пор отсутствуют нормативные документы, регламентирующие применение этой методологии при лабораторной диагностике конкретных возбудителей. Наряду с неоспоримыми преимуществами амплификационных методов лабораторного анализа: высокая чувствительность, специфичность, воспроизводимость, неинвазивный способ получения материала (моча и др.), возможность исследования нескольких возбудителей в одной пробе, т.е. проведение скрининговых обследований и др., – существует ряд факторов, ограничивающих их использование в практике. Это невысокий технологический уровень производства

тест-систем, низкий уровень автоматизации, требующий высокой квалификации и опыта персонала, регистрация продуктов амплификации с помощью гелеэлектрофореза, что создает высокий риск контаминации и приводит к появлению ложноположительных результатов. Для нивелирования последнего феномена за рубежом и в меньшей степени в России применяются различные подходы, в том числе real-time PCR (ПЦР в режиме реального времени). Следует отметить, что в развитых зарубежных странах на протяжении многих лет проводится тщательное широкомасштабное сравнительное изучение тех или иных тест-систем, основанных на амплификационных технологиях, в результате чего установлены их высокая чувствительность и специфичность, имеется возможность (в случае получения дискордантных результатов) использования подтверждающих тестов на основе альтернативных амплификационных технологий. Недостаточное качество тест-систем (наборов), отсутствие утвержденных стандартов для всех этапов анализа (забор, транспортировка и хранение материала, пробоподготовка, интерпретация результатов), отсутствие регулярного контроля серий, выпускаемых независимыми экспертами головных НИИ, Федеральной системы внешней оценки качества (ФСВОК) и внутрилабораторного контроля значительно ограничивают использование этой, несомненно, перспективной и высокоэффективной технологии детекции возбудителей ИППП.

Таким образом, основными недостатками диагностики ИППП являются следующие:

- в арсенале лабораторий находится огромное количество методологий, с помощью которых осуществляется постановка диагноза;
- осуществлять детекцию возбудителей всеми методами, как правило, в силу экономических, физических, организационных и других проблем не представляется возможным;
- наблюдается субъективизм при использовании тех или иных методологий, а также инертность при переходе на новые технологии;
- отсутствует посерийный контроль качества выпускаемых тест-систем (наборов), ингредиентов, а также контроль квалификации врачей-лаборантов, среднего и младшего медицинского персонала лабораторий;
- в лабораториях совершенно недостаточно применяются контрольные (стандартные) материалы: охарактеризованные, лиофильно высушенные панели сывороток крови, препараты лиофилизированных культур микроорганизмов, микрофотограммы возбудителей, предоставляемых ФСВОК, с соответствующей документацией (таблица);
- отсутствует регламент проведения исследований, а также информация о зарегистрированных тест-системах и их предназначении, а методические рекомендации и даже приказы МЗ РФ не имеют статуса обязательного выполнения.



Таблица. Контрольные образцы (материалы), оптимизирующие лабораторную диагностику ИППП

Нозология	Методы исследования	Тип образца (материала), производитель, распространитель	Основание
Сифилис	КСР (РМП, РСК с кардиолипновым и трепонемным антигенами – РСКк, РСКт), РПГА, ИФА, РИФ (РИФабс, РИФ200), РИБТ	Лиофилизированные сыворотки крови (панель сывороток) – Вектор-Бест, МБС ФСВОК	Приказ МЗ РФ № 87 (26.03.2001) Методические рекомендации Договор с ФСВОК
Гонорея	Микроскопия: окраска по Граму, ПЦР-анализ	Микрофотограммы ФСВОК, лиофилизированные культуральные образцы Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (ЦНИИЭ) МЗ РФ, ФСВОК	Приказы МЗ СССР №№ 936 и 1570 Методические рекомендации Договор с ФСВОК
Трихомониаз	Микроскопия: окраска метиленовым синим и по Граму	Микрофотограммы ФСВОК	То же
Хламидиоз	ПИФ (непрямая ПИФ – нПИФ) – иммунофлюоресценция, ПЦР-анализ, ИФА	Микрофотограммы ФСВОК, лиофилизированные культуральные образцы ЦНИИЭ МЗ РФ, лиофилизированные сыворотки крови ФСВОК	Приказ МЗ СССР № 286 Методические рекомендации Договор с ФСВОК
Микоуреаплазмоз	Культуральная (бактериологическая) диагностика, ПИФ-иммунофлюоресценция, ПЦР-анализ	Лиофилизированные культуральные образцы ЦНИИЭ МЗ РФ, ФСВОК	Методические рекомендации Договор с ФСВОК

На основании изложенного следует, что выбор методов лабораторного анализа во многом зависит от квалификации, опыта клинициста и возможностей лаборатории. Безусловно, различные формы последипломного обучения, разнообразные методические рекомендации, пособия, монографии способствуют получению современных знаний и навыков в области лабораторных исследований. К положительным факторам следует отнести создание Протоколов ведения пациентов (ГУ Кожно-венерологический центральный научно-исследовательский институт) – так называемых стандартов обследования и лечения больных сифилисом, гонореей и трихомониазом. Вместе с тем лабораторной диагностике в них уделено достаточно скромное место, представлен лишь перечень методов исследований без оценки их эффективности. Несмотря на многочисленные трудности, ошибки и недочеты, лабораторная диагностика наиболее распространенных и социально значимых ИППП достигла более высокого современного уровня: созданы высокотехнологичные методологии, унифицировано производство питательных сред, ингредиентов для окраски мазков, оценка результатов осуществляется с помощью приборов в количественном варианте. Важным достижением современной диагностики, на наш взгляд,

является возможность использования альтернативных методологий. Таким образом, за последние годы в лабораторной диагностике ИППП произошли заметные положительные изменения, позволившие в значительной мере оптимизировать клинико-лабораторное обследование пациентов, а также контролировать эффективность терапии ИППП. Вместе с тем проблема полноценного обследования и лечения больных остается весьма актуальной, и свидетельством тому являются неудачи терапии, хронизация инфекционного процесса, серорезистентность при сифилисе и др.

Следует учитывать, что ИППП – не только медико-биологическая, но и социально значимая проблема, затрагивающая миллионы людей и в определенной степени представляющая угрозу национальному здоровью, и лишь тщательно продуманный научно обоснованный комплекс мероприятий, включая различные методы профилактики, поможет снизить уровень заболеваемости, избежать физических, материальных потерь и повысить качество жизни.

Лабораторная диагностика наиболее распространенных и социально значимых ИППП должна основываться на принципах необходимости и достаточности и строго руководствоваться научно обоснованными, регламентированными технологиями.



## Сифилис

Согласно приказу МЗ РФ № 87, ИФА, РПГА, их варианты и модификации регламентированы при диагностике всех форм сифилитической инфекции. Предполагается постепенный переход от КСР (РМП и РСК) к новому комплексу МР (РМП и ее варианты: RPR [Rapid Plasma Reagin], TRUST [Toluidin Red Unheated Serum Test] и др.) с ИФА или РПГА. Планируется следующий алгоритм обследования пациентов: при первичной диагностике целесообразна постановка РМП в количественном варианте (сыворотка, плазма, цельная кровь) и одной из специфических, диагностических методик – ИФА (для детекции суммарных и отдельных Ig M и Ig G) или РПГА. После окончания полноценной терапии предполагается постановка количественной РМП, и по снижению титра в 4 раза (на два разведения) делают заключение об элиминации из инфицированного организма *T. pallidum* и эффективности проводимой терапии. Окончательное заключение выносится не ранее, чем через 1-1,5 года в случае замедленной негитивации нетрепонемных тестов или отсутствия таковой, а также по клиническим данным. Следует использовать на протяжении обследования больного одни и те же серологические реакции и тест-системы одного производителя. Лишь по истечении этого периода и тщательного клинико-лабораторного обследования назначают дополнительную антибактериальную терапию средствами, ранее не использованными при лечении данного больного. Такой подход, несомненно, унифицирует процедуру клинико-лабораторного обследования и ведения пациентов на всех этапах инфекционного процесса. Следует учитывать и объяснять пациентам, что негитивация серологических реакций – процесс длительный – от нескольких месяцев до нескольких лет, и постоянное проведение сероконтроля вряд ли целесообразно, так как приводит к ненужным материальным и физическим потерям.

Наряду с упомянутыми в приказе № 87 методиками, в настоящее время в России для диагностики сифилиса применяют иммуноблоттинг – линейный иммуноферментный анализ. Однако пока эта методика носит исследовательский статус, как и ПЦР-анализ, и требуется проведение широких сопоставительных исследований с целью установления места и роли этих диагностических процедур при сифилитической инфекции (приказ МЗ РФ № 87; Дмитриев Г.А., Фриго Н.В., 2004). Осуществляется разработка по созданию ПЦР-анализа для детекции *T. pallidum* в различных локализациях, однако эта методология также носит пока лишь исследовательский статус.

## Гонорея и трихомониаз

До настоящего времени основополагающим комплексом лабораторной диагностики этих весьма распространенных ИППП является микроскопия мазков, окрашенных метиленовым синим и по методу Грама, а

также нативного препарата (трихомониаз) в сочетании с культуральными исследованиями (приказы МЗ СССР № 936 и № 1570; Дмитриев Г.А., 2003; Костюкова Н.Н., Бехало В.А., 2005). Целесообразно производить идентификацию представителей патогенных и непатогенных нейссерий с помощью экспресс-тестов, основанных на способности этих бактерий гидролизовать углеводы, находящиеся в питательной среде.

Поскольку микроскопические методы исследования не обладают высокой чувствительностью, сложны для интерпретации, культуральная диагностика в большинстве случаев является необходимой для подтверждения диагноза гонореи и трихомониаза. Вместе с тем и она обладает рядом недостатков: занимает много времени, особенно в случае установления *T. vaginalis*, требует значительных затрат и высококвалифицированного персонала. ПЦР-анализ, разработанный для детекции возбудителей этих заболеваний и используемый в практике, не всегда коррелирует с клиническими проявлениями инфекций и не является строго регламентированным.

## Хламидиоз

Эта инфекция диагностируется с помощью различных методологий: иммунофлюоресценции (ПИФ и нПИФ), культуры клеток, молекулярно-биологического (ПЦР, ЛЦР, SDA и др.) и иммуноферментного анализов. Цитологические исследования, широко применяемые ранее, не обладают высокой чувствительностью при детекции возбудителя в мочеполовых органах и в настоящее время имеют лишь историческое значение.

Диагностика хламидиоза базируется на применении не менее двух методов исследования: ПИФ/нПИФ с культурой клеток или ПЦР. В качестве отборочных (скрининговых) методик могут быть использованы (при отсутствии централизованных лабораторий) иммунохроматографический и фермент-специфический тесты. Результаты широко применяемых методов ИФА при хламидиозе следует сопоставлять с клиническими проявлениями, и желательно проводить исследования парных сывороток с интервалом в 2-3 нед. Эта методика может применяться для измерения уровня антихламидийных Ig G в семенной плазме, однако ее результаты носят преимущественно информативный, дополнительный характер в отсутствие культуральных исследований и ПЦР-анализа. Об этиологической излеченности свидетельствует отсутствие возбудителя в культуре клеток или в ПЦР-анализе не ранее 1-1,5 мес после окончания терапии.

## Мико- и уреоплазмоз

В лабораторной диагностике мико- и уреоплазмоза в силу особенностей морфологии (отсутствие клеточной стенки и чрезвычайно малых размеров) применяются в основном культуральный метод или ПЦР-анализ. Иммунофлюоресценция носит отборочный,





МЕЖДУНАРОДНАЯ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ

**Ведение пациенток  
с миомой матки:  
от гистерэктомии  
к сохранению матки**



**Уважаемые коллеги!**

Приглашаем Вас 19-20 декабря 2008 г. принять участие в научно-практической конференции «Ведение пациенток с миомой матки: от гистерэктомии к сохранению матки»

Конференция проводится клиникой «Медиком» (Киев) при участии Института генетики репродукции (Киев)

Официальные языки конференции: английский, русский, украинский

Спонсоры конференции: Ethicon, K. Storz, AstraZeneca, Baufour Ipsen, Solvay-Pharma, Pfizer, R. Wolf, Bionorica

Помимо украинских клиницистов, в конференции принимают участие ведущие специалисты из Франции (Ph.DESCAMPS, R.BOTCHORISHVILI), Италии (S. ANGIONI, A. SPIEZIO DI SARDO), Бельгии (R. CAMPO), России (А. ПОПОВ, С. ШТЫРОВ, В. БЕЖЕНАРЬ)

Присоединяйтесь к обсуждению проблем миомы матки при участии ведущих европейских экспертов, знакомьтесь с современными подходами по ведению пациенток с миомой матки, основанными на новейших фундаментальных и клинических исследованиях. Во время проведения круглых столов вы сможете принять участие в обсуждении проблемных вопросов селекции пациенток для определенных видов терапии, оценки преимуществ/недостатков каждого из выбранных методов, а также в формулировании алгоритмов ведения пациенток. В ходе конференции также планируется проведение сеансов «живой» хирургии.

**Все участники конференции станут обладателями тематической монографии «Миома матки. Конспект 2008», в которой представлены новейшие сведения о данной патологии.**

Дополнения и уточнения о месте проведения, условиях регистрации и размещения участников, а также окончательная программа конференции будут представлены на сайтах [www.medikom.kiev.ua](http://www.medikom.kiev.ua), [www.gynecology.com.ua](http://www.gynecology.com.ua) 13 октября 2008 г.

Предварительные заявки на участие направляйте на адреса электронной почты: [eaf@gu.kiev.ua](mailto:eaf@gu.kiev.ua) и [efimenco@mail.ru](mailto:efimenco@mail.ru), Ефименко Анатолию Федоровичу, и [medvedev@a-teleport.com](mailto:medvedev@a-teleport.com), Медведеву Михаилу Владимировичу



скрининговый характер и трудна для интерпретации. Проблема осложняется еще и тем, что возбудители микоуреаплазмоза – в своем большинстве условно-патогенные микроорганизмы, и развитие заболевания зависит в определенной мере от «масивности» заражения. Поэтому необходимо определение не только их наличия, но и концентрации/титра. Этому в полной мере соответствует культуральная методика с определением титра и чувствительности возбудителей к лекарственным препаратам. Установление этих микроорганизмов в титре более  $10^4$  колониеобразующих (КОЕ) или цветообразующих (ЦОЕ) единиц свидетельствует о развитии заболевания и необходимости назначения терапии. Амплификационные методологии также весьма эффективны при диагностике микоуреаплазмозов, однако с их помощью значительно труднее установить истинную чувствительность этих объектов к отдельным антибиотикам.

**ИППП вирусной этиологии**

Для детекции возбудителей ИППП вирусной этиологии (герпес, цитомегаловирус, ПВЧ и др.) применяются в основном амплификационные методологии, с помощью которых не только решается вопрос об их наличии, но и осуществляется типирование, в том числе групп высокого онкогенного риска (ПВЧ). Однако прямой метод детекции, к которым относят ПЦР-анализ, не всегда достаточен, так как даже установление вируса папилломы типа 16 или 18 не всегда свидетельствует о неотвратимости опухолевого роста и малигнизации. Дело в том, что ПВЧ может находиться в двух стадиях – транзитной и интегральной. В первой из них, как правило, наблюдается элиминация вируса и выздоровление, что не требует серьезных клинических мероприятий. О наличии второй стадии свидетельствует появление в цервикальных пробах онкобелков Е6/Е7-маркеров онкогенеза, и, таким образом, измерение его является чрезвычайно важным для ранней диагностики папилломатоза, а по снижению их уровня производится оценка эффективности терапии или положительной динамики опухолевого процесса (Киселев В.И., Киселев О.И., 2003; Киселев В.И., 2004; Дмитриев Г.А. и соавт., 2004).

Таким образом, создание высокотехнологичных, регламентированных методологий в рамках научно обоснованных алгоритмов обследования пациентов, несомненно, оптимизирует весь комплекс медицинских мероприятий, а также снизит материальные и физические затраты при постановке диагноза ИППП.

*Впервые статья была опубликована в журнале Consilium-medicum «Гинекология», 2006. – Т. 8. – № 5.*

\*\*\*

# CITO TEST

ШВИДКІ ТЕСТИ

## Тести на вагітність, овуляцію, менопаузу та патологічну вагітність

### СТРУМЕНЕВІ ТЕСТИ **SOLO**™ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ОВУЛЯЦІЇ



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

### СТРУМЕНЕВІ ТЕСТИ **MENOTEST**™ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ МЕНОПАУЗИ



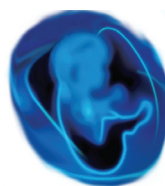
- Дозволить визначити настання менопаузи
- Точність тесту **99%**
- Струменевий формат (не потребує забору сечі)
- Швидкий результат (вже через 10 хвилин)
- Сертифікати якості ISO, CE

### СТРУМЕНЕВІ ТЕСТИ **DUET**™ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ВАГІТНОСТІ



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

### ТЕСТИ **INEXSCREEN**™ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПАТОЛОГІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ



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



\* За умови нормальної вагітності

[www.pharmasco.com](http://www.pharmasco.com)

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 1856/2003 від 16.05.2008  
 Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 5138/2006 від 26.05.2006  
 Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 5656/2006 від 02.11.2006  
 Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 3678/2005 від 23.02.2005  
 Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 3884/2005 від 30.05.2008

ТОВ "Фармаско", ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ  
 тел.: +38 044 537 08 04; [www.pharmasco.com](http://www.pharmasco.com)  
 e-mail: [contact@pharmasco.com](mailto:contact@pharmasco.com)



# Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: предосторожности и противопоказания

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

**П**овышению безопасности фармакотерапии в повседневной врачебной деятельности необходимо уделять постоянное и пристальное внимание, памятуя, что *graviora quaedam sunt remedia persculis* (некоторые лекарства хуже болезни – лат.).

Особенно актуальны вопросы применения лекарственных средств (ЛС) во время беременности. Значительное число осложнений при беременности, а также нередко встречающиеся экстрагенитальные заболевания требуют назначения медикаментозной терапии, иногда многокомпонентной. Основной проблемой такой фармакотерапии является определение правильного соотношения степени возможного риска и потенциальной пользы от применения конкретного препарата.

ЛС могут быть разделены на три группы:

- не проникающие через плаценту, поэтому не причиняющие непосредственного вреда плоду;
- проникающие через плаценту, но не оказывающие вредных воздействий на плод;
- проникающие через плаценту и накапливающиеся в тканях плода, оказывающие также вредное воздействие.

Большинство ЛС проникают в плаценту за счет диффузии и/или активного транспорта. Эффективность проникновения зависит от ряда факторов: размера лекарственных частиц, растворимых в липидах; степени ионизации и связывания с белками; толщины плацентарной мембраны и скорости кровотока в плаценте. При увеличении срока беременности возрастает степень трансплацентарной диффузии ЛС в кровоток плода и амниотическую жидкость.

Эмбриотоксические свойства ЛС во многом зависят от срока внутриутробного развития плода, фармакологической активности и дозы препарата. Применение лекарственной терапии чревато проявлением как эмбриотоксического, так и тератогенного эффекта, который включает появление у новорожденного не только органических, но и функциональных аномалий.

К врожденным порокам развития могут привести:

- генетические нарушения;
- аномалии матки;
- инфекции (преимущественно вирусные);
- травмы плода;
- дефицит гормонов и витаминов (особенно фолиевой кислоты);

- различные физические факторы (перегревание организма, чрезмерное ультрафиолетовое облучение, воздействие радиации);
- курение, употребление алкоголя и наркотиков.

Быстрорастущие органы плода весьма уязвимы для токсических воздействий из-за множественного деления клеток. Ткани растут быстрее всего во время образования органов. В этой фазе повреждающее действие лекарств (или вирусов) может заключаться в разрушении клеточных сочленений, деформации клеток и даже в прекращении их нормального роста.

ЛС могут вызвать задержку общего или психического развития ребенка, иногда продолжающуюся на протяжении всего детства. После окончания периода эмбриогенеза можно больше не опасаться возникновения пороков развития. Если препарат оказывает токсическое действие на ранней стадии развития эмбриона, то последствия для будущего ребенка будут наиболее опасными.

В течение беременности существуют периоды, которые являются чувствительными для развития плода, т.е. когда эмбрион наиболее восприимчив к повреждающему действию ЛС:

1. До 11 дней с момента зачатия.
2. С 11-го дня до 3-й недели, когда у плода начинается период органогенеза.
3. Между 4-й и 9-й неделями, когда сохраняется опасность задержки развития плода, но тератогенное действие практически уже не проявляется.
4. Плодный период (с 9-й недели до рождения ребенка). В этом периоде роста структурные дефекты, как правило, не возникают, однако возможно нарушение постнатальных функций и различные поведенческие аномалии.

Таким образом, следует избегать назначения ЛС во время беременности, если нет жизненно необходимых показаний к их применению. Рациональное, эффективное и безопасное применение ЛС во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

- назначать препараты только с установленной безопасностью их применения, с хорошо известными путями метаболизма во избежание возможных побочных эффектов;
- в связи с невозможностью определения срока окончательного завершения эмбриогенеза (при отсутствии безальтернативных и настоятельных показаний) целесообразно отложить применение ЛС до срока беременности 22-24 нед;





- в процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.

Если лечение заболевания беременной представляет определенный риск для плода, врачу следует подробно разъяснить женщине все возможные положительные и отрицательные аспекты такого лечения.

Назначение пациенткам во время беременности различных антибактериальных препаратов вызывает наибольшее число возражений и даже протестов. Однако необходимость их применения возникает, например, при лечении TORCH-инфекций, гестационного пиелонефрита, различных экстрагенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний (бронхита, пневмонии, ангины, отита, кишечных инфекций и др.). Именно поэтому назначение данной группы препаратов должно быть тщательно продуманным и обоснованным.

#### **ЛС, применение которых противопоказано в любом периоде беременности**

Антибактериальные препараты:

- антибиотики тетрациклинового ряда – нарушают формирование костной ткани у плода и обладают гепатотоксическими свойствами;
- хлорамфеникол (левомицетин) – из-за риска угнетения функции костного мозга и возможности развития смертельно опасного так называемого «серого синдрома новорожденных»;
- фторхинолоны – оказывают повреждающее действие на межсуставные хрящи в период роста плода и новорожденного;
- ко-тримоксазол (бисептол и его аналоги) – значительно повышает риск врожденных аномалий плода;
- рифампицин, линкомицин, этионамид, хлорохин (делагил), гризеофульвин, леворин.

Другие ЛС:

- все статины (ловастатин, симвастатин, мевакор, зокор);
- непрямые антикоагулянты (фенилин, пелентан);
- многие антигистаминные препараты (димедрол, пипольфен, супрастин);
- пероральные сахароснижающие средства;
- антигонадотропные препараты (даназол, клостилбегит);
- андрогены;
- многие антидепрессанты, барбитураты, нейролептики (галоперидол, терален, тизерцин);
- бензодиазепины;
- противопаркинсонические средства (паркопан, циклодол, наком);
- нестероидные противовоспалительные препараты (мелоксикам, бутадиион).

Исходя из вышеизложенного, врач любой специальности, назначая медикаментозную терапию женщине репродуктивного возраста, обязан предварительно убедиться в отсутствии у пациентки беременности.

Существуют определенные предосторожности при назначении пациенткам гормональной контрацепции. В настоящее время, согласно рекомендациям ВОЗ (1995), доза эстрогенного компонента в комбинированных оральных контрацептивах (КОК) не должна превышать 35 мкг этинилэстрадиола, однако и низкодозированные препараты имеют ряд противопоказаний к применению. В соответствии с этими рекомендациями и с литературными данными можно выделить группы абсолютных и относительных противопоказаний к приему КОК, а также показания к отмене данного метода контрацепции.

#### **Абсолютные противопоказания к гормональной контрацепции:**

- кормление грудью;
- тромбозы и тромбоэмболические заболевания (текущие или в анамнезе);
- осложненный порок клапанов сердца (врожденный или приобретенный);
- ишемическая болезнь сердца, особенно инфаркт миокарда в анамнезе;
- тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы;
- артериальная гипертензия III стадии, а также II стадии при уровне АД 180/110 мм рт. ст. и выше;
- сосудистые заболевания мозга (цереброваскулярные болезни), головная боль с выраженной очаговой неврологической симптоматикой;
- беременность или подозрение на нее;
- злокачественные опухоли любой локализации;
- доброкачественные опухоли печени;
- тяжелая форма сахарного диабета;
- тяжелые заболевания печени и почек с выраженным нарушением их функции;
- кровотечения из половых путей неясной этиологии (до постановки диагноза);
- индивидуальная непереносимость препарата в целом или его компонентов;
- серповидно-клеточная анемия, порфирия, гемоглобинопатии различной этиологии;
- выраженная гиперлипидемия;
- курение (особенно женщинам старше 35 лет);
- возраст старше 40 лет.

**Относительные противопоказания к гормональной контрацепции** (при назначении тщательно рассматривается соотношение возможного риска применения с ожидаемой пользой, за исключением тех случаев, когда другие методы контрацепции недоступны):

- хронические заболевания печени и почек с умеренным (или без) нарушением функции;
- гипертензия;
- сахарный диабет (компенсированный);
- эпилепсия;
- мигрень;
- отосклероз;
- миома матки;
- язвенный колит;



- аллергические явления в анамнезе;
- заболевания желчного пузыря;
- различные экстрагенитальные заболевания с тенденцией к прогрессированию;
- курение (особенно женщинам старше 30 лет);
- выраженное ожирение (II-III ст.);
- длительное использование препаратов, угнетающих ферментную систему печени (рифампицин, гризеофульвин, антиконвульсанты и др.);
- период менее 21 дня после родов (при отсутствии кормления грудью).

**Показания к немедленному прекращению гормональной контрацепции:**

- беременность;
- сильная головная боль, головокружение, чувство общей слабости или онемения частей тела;
- внезапные острые нарушения зрения (помутнение или резкое снижение);
- сильная боль в области живота;
- сильная боль в области груди, кашель, одышка;
- сильная боль в нижних конечностях;
- острые тромбозоэмболические заболевания;
- желтуха любой этиологии;
- острые заболевания печени, желчного пузыря, почек;
- выраженное повышение уровня АД;
- выраженная неконтролируемая прибавка массы тела, выраженные отеки;
- длительная иммобилизация (постельный режим);

- планируемые большие хирургические вмешательства (рекомендуется прекращение приема не менее чем за 4 нед до плановой операции и возобновление приема не ранее чем через 2 нед после нее. В случаях неотложных операций следует своевременно обсудить вопрос о применении гепарина для профилактики послеоперационных тромбозов);
- выраженный рост миомы матки (более 5 нед за год);
- изменение голоса;
- выявление опухолей любой локализации (до установления диагноза);
- выраженная депрессия.

Несмотря на столь «ужасные» вышеперечисленные симптомы, их частота не настолько уж велика, чтобы повсеместно запретить эти препараты, обладающие к тому же целым рядом положительных непротивопоказательных свойств.

В силу часто возникающих побочных явлений и осложнений не рекомендуется одновременное применение КОК и бромокриптина (парлодела), алкалоидов спорыньи (эрготамина), метилдопы (допегита, альдомета), антипирина, кетоконазола (внутрь).

Кроме возможного влияния КОК на эффективность разных одновременно принимаемых препаратов, непременно следует учитывать и воздействие различных ЛС на основное свойство КОК – контрацептивную активность (таблица). Эти данные постоянно

**Таблица. Взаимодействие КОК с другими препаратами**

Концентрация препарата в плазме повышается*	Концентрация препарата в плазме снижается**
Хлордиазепоксид (элениум, либриум, хлозепид)	Ацетилсалициловая кислота
Диазепам (реланиум, седуксен, сибазон, валиум, апаурин)	Ацетаминофен (парацетамол) и его аналоги
Нитразепам (эуноктин, радедорм, реладорм)	Наркотические анальгетики (промедол, морфин)
β-адреноблокаторы	Лоразепам, оксазепам, темазепам (сигнопам)
Кортикостероиды	Дифенин
Ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты (имипрамин, мелипрамин, амитриптилин)	Адреномиметические средства
Производные пурина (кофеин, теofilлин, эуфиллин)	Клофибрат
Этиловый алкоголь	Гормоны щитовидной железы
Аскорбиновая кислота (витамин С)	Непрямые антикоагулянты
Ретинол (витамин А)	Сахароснижающие (гипогликемические) препараты: инсулин, бутамид, хлорпропамид и др.
Нейролептики – производные фенотиазина (аминазин)	Фолиевая кислота
	Пиридоксин (витамин В <sub>6</sub> )

\* Лечебную дозу необходимо уменьшить.

\*\* Лечебную дозу необходимо увеличить.



дополняются, видоизменяются и совершенствуются, но в настоящее время установлено, что **эффективность гормональных контрацептивов существенно понижают:**

- антациды, содержащие в составе магний;
- противосудорожные и противоэпилептические препараты (гексамидин, карбамазепин, тегретол, дифенин, этосуксимид и др.);
- барбитураты, в частности фенобарбитал;
- мепробамат (мепротан, андаксин);
- нитрофураны (фурадонин);
- препараты имидазолового ряда (метронидазол, флагил, клион, трихопол, тинидазол и др.);
- сульфаниламиды и триметоприм, в частности их комбинация – бисептол, бактрим;
- некоторые противотуберкулезные препараты, в частности изониазид;
- фенилбутазон (бутадион), индометацин;
- бутаид.

Особую осторожность необходимо соблюдать при одновременном назначении КОК и антибиотиков, обладающих воздействием на кишечную микрофлору, поскольку последние могут уменьшать всасывание эстрогенов из кишечника, препятствуя достижению их эффективных концентраций в крови. В литературе имеются достаточно оригинальные рекомендации по увеличению дозы КОК на весь период приема антибиотиков и в течение двух недель после окончания курса терапии (Бороян Р.Г., 1999).

К антибиотикам, достоверно снижающим контрацептивную эффективность КОК, относятся: рифампицин и его аналоги, пенициллин и полусинтетические пенициллины (феноксиметилпенициллин, ампициллин, амоксициллин, аугментин и др.), вся группа тетрациклина (доксициклин, вибрамицин, метациклин), хлорамфеникол (левомецетин), а также гризеофульвин (противогрибковый препарат). В меньшей степени влияют на контрацептивную эффективность КОК цефалексин и другие цефалоспорины, клиндамицин (далацин), макролиды (в частности эритромицин), неомицин и его аналоги.

Учитывая вышеизложенное, в практической деятельности необходимо применять «подстраховочную контрацепцию» (презерватив, местную контрацепцию) во всех случаях, когда женщина на фоне применения КОК принимает другие ЛС. Это обусловлено появлением в настоящее время большого количества различных новых препаратов с неизвестным пока механизмом сочетания с ингредиентами оральных контрацептивов (ОК).

Малоизученным является и тот факт, что длительное применение ОК вызывает снижение уровня пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>) в организме, приводящее к нарушению метаболизма триптофана, играющего определенную роль в патогенезе депрессии. Следовательно, весьма рациональным является профилактическое циклическое назначение пиридоксина (возможно, в составе поливитаминных комплексов) в дозе не менее 5 мг/сут, а при развитии симптомов депрессии – в дозе

по 20-40 мг/сут. Следует избегать приема больших доз аскорбиновой кислоты (более 1 г/сут), так как она влияет на метаболизм некоторых гормональных контрацептивов в печени, усиливая влияние эстрогенов непредсказуемым образом. По некоторым литературным данным, применение ОК потенцирует действие алкоголя и ослабляет эффект ненаркотических анальгетиков (ацетаминофена). При использовании ОК с профилактической целью рекомендуется регулярное применение гепатопротекторов (карсила, легалона, силибора и др.).

Также при назначении КОК следует учитывать то, что первый цикл (месяц) приема любого препарата не может гарантировать достаточно надежной контрацепции (вопреки утверждениям некоторых фирм-производителей, приводимым в листовках-вкладышах), пока не накопится необходимый уровень гормонов в организме.

При гинекологических заболеваниях довольно широкое применение находит заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Однако врачу, использующему этот весьма эффективный метод лечения, следует четко знать **абсолютные противопоказания к назначению ЗГТ**, определенные Европейской согласовательной конференцией по проблеме менопаузы (Швейцария, 1996):

- рак молочной железы в анамнезе;
- острые заболевания печени и тяжелые нарушения ее функции;
- порфирия;
- рак эндометрия в анамнезе;
- эстрогензависимые опухоли;
- менингиома;
- тромбоз глубоких вен, тромбоэмболические состояния;
- вагинальные кровотечения неясной этиологии.

Для стимуляции овуляции нередко применяют антиэстрогены (кломифен, клостилбегит, тамоксифен). Крайне необходимым является тщательный (желательно ежедневный) контроль величины яичников (вагинальное исследование или УЗИ), ибо в некоторых случаях отмечаются явления гиперстимуляции, которые иногда бывают чреваты нарушением их целостности (апоплексия).

Много лет в медицинской практике широко используются витамины, обладающие многогранным влиянием на организм, причем (при превышении рекомендуемых доз) не только положительным. Токсическое действие некоторых жирорастворимых витаминов (А, D) общеизвестно, однако об этом иногда забывают, назначая в качестве поливитаминов препараты типа аекола, видехола, оксидевита, содержащие высокие лечебные, но отнюдь не профилактические дозы. Рекомендую пациенткам любые поливитамины, врачу следует предварительно внимательно ознакомиться с их составом, особенно при назначении беременным. Например, большие дозы аскорбиновой кислоты за счет повышения уровня эндогенных эстрогенов могут спровоцировать угрозу прерывания беременности.





# Масто Апатия

А.И. Бабик, к.м.н., клиника «Исида», г. Киев

Может, что-то в консерватории поменять?

М.М. Жванецкий



В последние годы в нашей стране отмечается бурный рост количества так называемых врачей-маммологов. К сожалению, если оперировать философскими понятиями, данный процесс находится на той стадии, когда количество еще не перешло в качество. Тому есть масса причин как объективных, так и субъективных. Приведу лишь некоторые из них.

Во-первых, отсутствует определение клинической дисциплины «маммология». Для примера ниже приводятся некоторые из этих определений, представленные на сайтах московских клиник.

- Маммология (от лат. *mamma* – молочная железа [МЖ] и греч. *logos* – наука) – раздел медицины, изучающий строение, функции, патологические изменения МЖ.
- Маммолог – специалист в области клинической медицины, изучающий профилактику, диагностику и лечение заболеваний МЖ. В ведении врача-маммолога находятся неспецифические и специфические воспалительные заболевания МЖ (маститы), дисгормональные гиперплазии (мастодиния, мастопатии), доброкачественные образования МЖ (кисты, аденомы, фиброаденомы, папилломы протоков МЖ). Лечение злокачественных опухолевых заболеваний МЖ (рак, саркома) проводят врачи-онкологи.
- Маммология изучает строение МЖ, а также нормальное их функционирование и различные заболевания; патологические и физиологические состояния.
- Врач-маммолог – специалист, занимающийся диагностикой, лечением и профилактикой различных заболеваний МЖ.

Во-вторых, специальность «врач-маммолог» отсутствует в номенклатуре медицинских специальностей. Совершенно непонятны пределы его компетенции, права, обязанности и т.п.

В-третьих, стандарты диагностики и лечения пациенток с неопухоловой патологией МЖ практически не разработаны.

Мне приходится слышать много рассуждений о том, как сложно преодолеть все вышеописанные проблемы. А ведь изобретать велосипед не нужно. Все уже придумано до нас. Остается только разумно и толково распорядиться уже накопленным опытом наших зарубежных коллег.

Автору этих строк посчастливилось стажироваться в Центре заболеваний МЖ *Brustzentrum* гинекологической клиники *Frauenklinik*, являющейся структурным подразделением университетской клиники г. Фрайбурга (Германия). Это и послужило основой для написания данной статьи, цель которой – познакомить отечественных врачей с системой диагностики и лечения заболеваний МЖ как с европейской в целом, так и с немецкой в частности.

Перед вами весьма любопытная таблица, в которой представлены данные о пятилетней выживаемости при раке МЖ (РМЖ) в странах Западной Европы, согласно *Eurocare 2-Studie (WHO-Bericht, Lyon, 1999)*.

Я умышленно привожу здесь сведения двадцатилетней давности. Как вы сами понимаете, эти показатели в развитых европейских странах за 20 прошедших лет только улучшились. Так, по данным *M. Garcia et.al. (2007)*, пятилетняя выживаемость пациенток с РМЖ составляет в США 89%, в Европе – 76%. Прогноз в значительной мере зависит от стадии выявления заболевания. Например, среди американских женщин, у которых рак выявлен на ранней стадии, выживаемость составляет 98%, если рак обнаружен на стадии вовлечения лимфатических узлов – до 84%, а при наличии метастазов – до 28%.

К сожалению, крайне проблематично получить из отечественных источников данные о пятилетней выживаемости пациенток с РМЖ в нашей стране. По данным разрозненных публикаций, она не превышает 48-50%. Более того, официально этот показатель в Украине вообще не определяется. Почему? Ответ на этот вопрос дан в статье «Чому в онкологічній практиці України не проводиться епідеміологічний аналіз виживаності», опубликованной в бюллетене национального канцер-реестра Украины (издание № 8,



**Таблица. Пятилетняя выживаемость при РМЖ за период с 1985 по 1989 г. (Fuchs R., Guggenberger D. et al., 2005)**

Страна	Показатель, %
Швеция	80,6
Франция	80,3
Швейцария	79,6
Италия	76,7
Нидерланды	74,4
Германия	71,7
Дания	70,6
Испания	70,4
Англия	66,7
Шотландия	65
Австрия	63,2
Эстония	59,5
Словакия	58,3
<b>В среднем</b>	<b>72,5</b>

2007 г.). Оказывается, доля так называемых «непрслеженных» пациенток вместо положенных 5% в Украине составляла в 2002-2004 гг. 18,8%, а в 2005 г. – уже 58,8 % (!). Разумеется, ни о какой достоверности данных говорить просто не приходится.

Впрочем, давайте вернемся к нашей Европе. Координацией усилий в улучшении диагностики и лечения РМЖ в Старом Свете занимается EUSOMA (European Society of Mastology) – Европейское общество маммологии. Оно было основано в Будапеште в 1986 г. группой специалистов по РМЖ, которую возглавил профессор Веронези (теперь Почетный президент EUSOMA). Целью новосозданной организации было определение проблем и потребностей, существующих в диагностике и лечении заболеваний МЖ. С 1986 по 1990 г. члены EUSOMA собирались для неформальных дискуссий относительно различных аспектов заболеваний МЖ. Это были неофициальные встречи, а дискуссии не имели сколь-либо значимых результатов и воплощений в виде статей или прочих публикаций.

Деятельность общества активизировалась в 1991 г. В последующие годы EUSOMA проводит консенсусные конференции и научные встречи, результатом которых становятся публикации и статьи в The Breast, других журналах.

Начиная с 1998 г., EUSOMA организывает серию мультидисциплинарных мастер-классов, во время проведения которых эксперты обмениваются мнениями и упорядочивают документацию по самым разным аспектам заболеваний МЖ. Результатом этой работы явилась публикация гайдлайнов (руководств) в The European Journal of Cancer, который является официальным органом EUSOMA.

В октябре 1998 г. EUSOMA вместе с European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Breast Cancer Cooperative Group (EORTC-BCCG) и Europa Donna организовали и провели во Флоренции первую Европейскую конференцию по РМЖ – The European Breast Cancer Conferences.

**Основными целями EUSOMA являются:**

- унификация и публикация результатов научных исследований и расширение контактов среди научных работников, специалистов по лечению рака и других заболеваний МЖ;
- гармонизация качества жизни и лечение пациентов путем внедрения и распространения в Европе руководств по диагностике и лечению РМЖ;
- тщательная разработка предложений авторитетных европейских специалистов относительно внедрения контроля заболеваемости РМЖ;
- стимулирование и поддержка последипломных образовательных программ по маммологии на национальных и международном уровнях.

Кроме того, совместная рабочая группа EUSOMA и EORTC разработала согласованный документ, включающий требования к специалистам маммологической службы. Он содержит рекомендации по различным аспектам лечения РМЖ: диагностике, скринингу, местному лечению первичной опухоли, системной адъювантной терапии, рутинному профилактическому обследованию пациента после химиотерапии и/или хирургического лечения, риску-менеджменту, лечению осложнений, рецидивов, прогрессирующего рака МЖ и предопухолевых заболеваний, паллиативной помощи, уходу и поддержке, восстановительному лечению и реабилитации, аудиту и ведению документации.

**К общим рекомендациям EUSOMA относятся:**

1. Определение необходимого перечня оборудования и оснащения маммологического центра (Breast Cancer Unit).

2. Наличие национального координатора в вопросах руководства и аудита маммологических центров. Это должен быть специалист, являющийся авторитетом в вопросах аккредитации центров. В его задачу входит как можно более успешная имплементация в работу центров службы скрининга РМЖ.

3. Процесс так называемой европейской аккредитации центров, включающий несколько обязательных для выполнения условий, в т.ч.:

а) соответствие Европейской системе контроля качества (Quality Assurance, QA). База данных QA



непосредственно используется EUSOMA для проведения аудитов. Для ее успешного функционирования в составе каждого Breast Unit находится менеджер по оборудованию;

б) европейские структуры для координации работы национальных ассоциаций функционируют в составе Федерации европейских раковых обществ (Federation of European Cancer Societies, FECS).

4. Breast Unit должен работать в составе окружного госпиталя (больницы) и охватывать от 1/4 до 1/3 млн человек населения, а некоторые высокоспециализированные центры – и того больше.

5. Национальные программы скрининга РМЖ не выделяются в отдельную службу, а входят в состав Breast Unit.

6. Особыми требованиями регламентируются минимальное количество специалистов, расположение и размещение служб и структур, оборудование и оснащение, эффективность его использования.

7. Breast Unit рассматривает программу расширения медицинских услуг и помощи за счет проведения симптоматического лечения, поддержки скрининговых программ, реабилитационного сопровождения пациенток в других, меньших по объему, медицинских учреждениях, находящихся, образно говоря, в зоне его влияния.

8. Бюджет Breast Unit должен быть пропорционально разделен на бюджеты его структурных подразделений (радиотерапевтического, хирургического, онкологического, патологического и т.д.).

Для более полной иллюстрации всего вышеизложенного мне бы хотелось привести некоторые примеры функционирования маммологических служб Германии, Великобритании и Российской Федерации.

**Германия: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению рака РМЖ**

Диагностика и лечение РМЖ осуществляются в специальных медицинских подразделениях – Brustzentrum. Эти подразделения находятся в составе гинекологических клиник, ибо лечением РМЖ в Германии занимаются исключительно гинекологи. Я не собираюсь комментировать эту ситуацию, а просто сообщаю о ней. Разработка диагностических и лечебных критериев находится в компетенции двух профессиональных ассоциаций: Deutsche Krebsgesellschaft (Немецкое раковое общество) и Deutsche Gesellschaft für Senologie (Немецкое общество сенологии); сенология – неонкологическая маммология.

Ниже приводятся разработанные EUSOMA так называемые Европейские критерии-I и Европейские критерии-II, опубликованные в The European Journal of Cancer (2000). Именно ими руководствуется в своей деятельности каждый Brustzentrum. Критерии сопровождаются комментариями авторов руководства Mammakarzin: Diagnostik und Therapie (Fuchs R., Guggenberger D., Karl C., 2005).

### EUSOMA – Brustzentrum: Европейские критерии-I

- Практическое применение европейских стандартов диагностики и лечения РМЖ.
- Индивидуальные для каждой женщины диагностика и лечение заболеваний МЖ профессионально подготовленными врачами.
- Обязательная сертификация Центра экспертной комиссией в соответствии с так называемыми FАВ-критериями (Fachliche Anerkennung als Brustzentrum).

*Комментарий:* эти критерии разрабатываются Deutsche Krebsgesellschaft совместно с Deutsche Gesellschaft für Senologie.

- Обязательная сертификация по Программе менеджмента качества ISO 9001.

### Европейские критерии-II. Задачи, оборудование, вместимость, обслуживание

- Консультации по индивидуальному и семейному риску РМЖ.
- Консультации по генетическим аспектам заболеваний МЖ.
- Диагностика заболеваний МЖ.

*Комментарий:* все оборудование, необходимое для рациональной диагностики, должно быть в наличии и подвергаться регулярному контролю.

- Скрининг РМЖ.
- Оперативное лечение РМЖ.
- Реконструктивные и пластические операции.

*Комментарий:* данные операции должны выполняться во время любого оперативного вмешательства по поводу РМЖ.

- Лучевая терапия.
- Химио- и гормонотерапия.
- Уход и реабилитация пациенток с РМЖ.
- Лечение локальных рецидивов и метастазов РМЖ.
- Проведение мультидисциплинарных онкологических конференций.

По мнению R. Fuchs и соавт. (2005), злокачественные заболевания женской МЖ требуют высокого качества медицинского обслуживания. Это может быть достигнуто только при согласованной, свободной от трений и конфликтов совместной работе представителей различных специальностей. В той или иной степени к достижению успешного конечного результата в лечении пациенток с РМЖ имеют отношение следующие специалисты:

- генетик;
- гинеколог частной практики;
- гинеколог, работающий в больнице\*;
- врач-интернист;
- врач-лаборант;
- онколог-интернист (химиотерапевт);
- паллиативный медик;
- патолог/патологоанатом;
- пластический хирург;
- лучевой терапевт;

\* В Германии эти понятия очень четко разграничиваются.





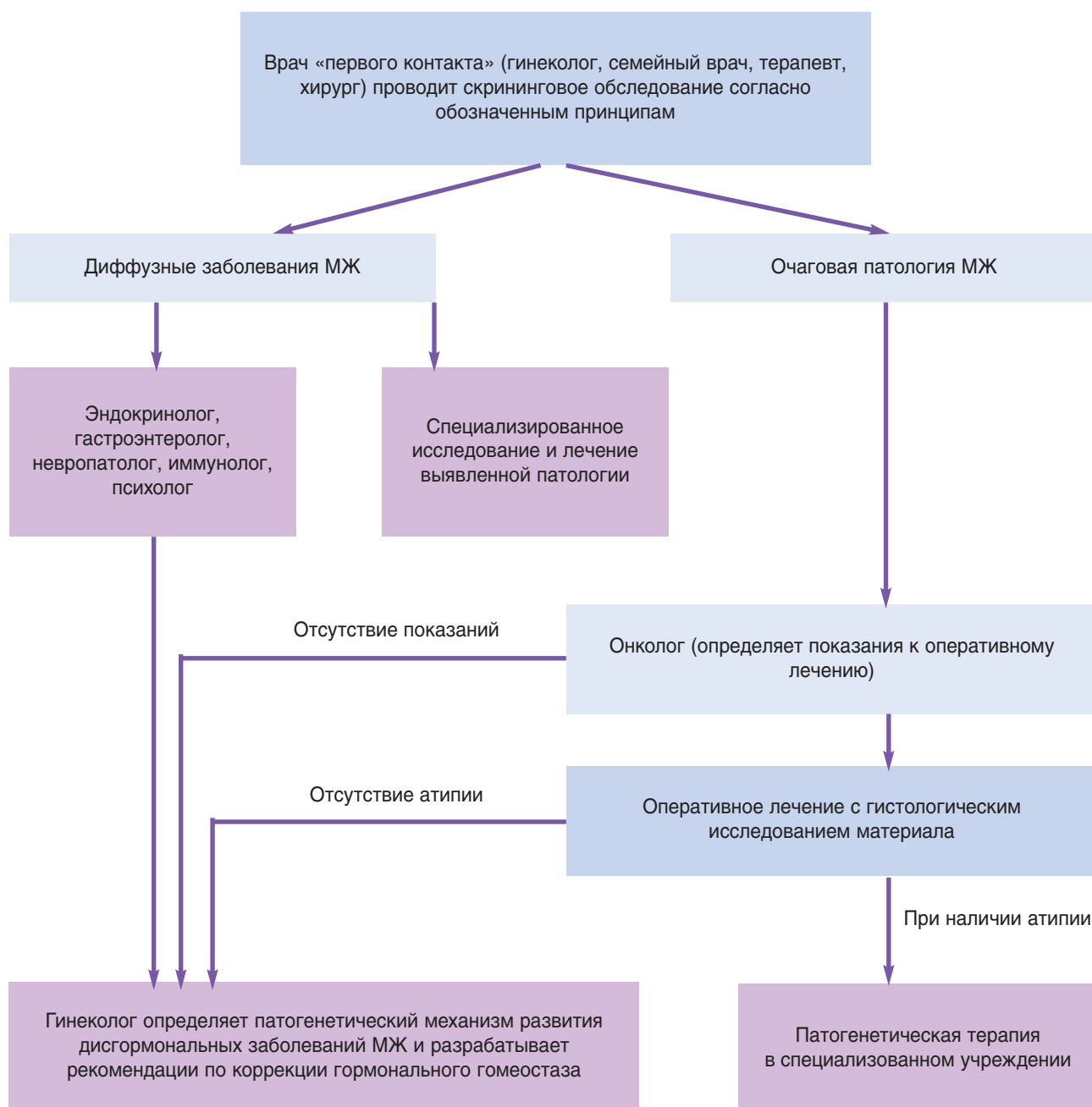
- психотерапевт;
- радиолог;
- хирург-ортопед;
- специалист по медицинской реабилитации;
- специалист по ядерной медицине;
- священник;
- социальные работники;
- участники групп взаимопомощи.

Ошибки или отсутствие в совместной работе отдельных специалистов из этой комплексной диагностической и лечебной схемы означают потерю эффективности, наносящую, в конечном итоге, ущерб пациентке. Кроме того, это приводит к удорожанию как диагностики, так и лечения.

Особую роль в согласованных действиях вышеозначенной команды играют специалисты по электронной обработке данных, носящие в нашей стране имя «IT-специалистов».

Для сравнения предлагаю читателям рассмотреть клинический протокол «Профілактика та діагностика дисгормональних захворювань молочної залози» из Приказа МЗ Украины № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Среди прочих алгоритмов этого протокола небезынтересным представляется так называемый «Алгоритм (4) взаимодействия врачей разных специальностей при обследовании женщин группы риска развития дисгормональных заболеваний МЖ и определения тактики их лечения» (схема).

**Схема. Алгоритм (4) взаимодействия врачей разных специальностей при обследовании женщин группы риска развития дисгормональных заболеваний МЖ и определения тактики их лечения**





Различия в отечественных и немецких подходах к организации маммологической службы, как видим, достаточно существенные. Автор не ставит своей целью комментировать эти различия, он просто констатирует их наличие. Вместе с тем, на наш взгляд, более глубокого рассмотрения, объяснения и комментариев требует, например, участие в обследовании женщин с патологией МЖ таких достаточно далеких от этого специалистов, как гастроэнтеролог или невропатолог.

#### **Великобритания: to BU or not to BU? To BU!**

В Великобритании стандарты диагностики и лечения РМЖ (A Policy Framework for Commissioning Cancer Service: a report by the expert advisory group on cancer to the Chief Medical Officers of England and Wales) впервые были опубликованы в 1995 г. В дальнейшем подобные руководства были разработаны такими организациями, как British Breast Group, British Specialty Group of the British Association of Surgical Oncology (BASO) и UK NHS Executive. Во всех руководствах содержались рекомендации сосредоточить пациенток с РМЖ в специализированных центрах – Breast (Cancer) Unit (BU). Принципиальных отличий от немецких подходов к организации маммологической службы, естественно, нет, за исключением весьма оригинального названия медицинского персонала: d.o.g. (disease orientated group) – System. Наиболее типичное штатное расписание Breast Unit выглядит следующим образом.

- Радиология: врачи обеспечивают выполнение маммографии, маммосонографии и игольной пункционной диагностики. Манипуляции выполняются при помощи подготовленных медикотехнических ассистентов (Radiographer).
- Хирургия: выполнение всех видов оперативных вмешательств на МЖ. Проведение консультаций по поводу пластических и реконструктивных операций.
- Патология: цитологическая, гистологическая, иммуногистохимическая диагностика аспиратов, биоптатов и резектатов тканей МЖ.
- Радиотерапия: выполнение лучевой терапии по стандартам.
- «Интернистская» онкология: противоопухолевая гормоно- и химиотерапия, участие в проведении клинических исследований.
- «Специальные» медицинские сестры (breast nurses): передача сообщений о диагнозе, обеспечение требований и потребностей пациентов, разъяснение методов лечения, психологическая поддержка пациентов, помощь в проведении клинических исследований (research nurses).

#### **Российская Федерация: современное состояние маммологической службы**

Безусловно, многие евроскептики скажут, что на Германию и Великобританию ориентироваться нецелесообразно. Но у нас перед глазами достаточно

впечатляющий пример России, где процессы строительства маммологической службы идут полным ходом. Учитывая определенную близость медицинских реалий наших стран, хотелось бы остановиться на этих вопросах несколько подробнее.

Наиболее четко и конкретно причины, мешающие полноценному развитию маммологической службы, охарактеризовала Н.И. Рожкова, руководитель Маммологического центра Минздрава РФ, президент Российской ассоциации маммологов: «Прежде всего, к ним (причинам – А.Б.) можно отнести недостаток финансирования, разный уровень технического и кадрового обеспечения лечебно-профилактических учреждений, большую удаленность территорий. *Не менее важным является и то, что в настоящее время в соответствии с существующими организационными формами патологией МЖ занимаются врачи различных специальностей – рентгенологи, гинекологи, хирурги, онкологи, эндокринологи, УЗ-специалисты и пр. Это приводит к тому, что нет ответственного за конечный результат, следствием чего является долгий и неэффективный диагностический маршрут с использованием многочисленных дублирующих методик у разных специалистов и запоздалое лечение, неадекватно выбранное из-за неполной диагностической картины (курсив – А.Б.).* Отсутствуют подготовленные кадры для внедрения новых технологий, так как мало учебных баз, соответствующих современному уровню. Плохо поставлена санитарно-просветительская работа. Население не знает, куда идти, к кому обращаться, да к тому же и боится последствий калечащих операций, а порой и просто не в состоянии оплатить все необходимые расходы».

Добавить к вышесказанному просто нечего.

В России в целях исключения сепаратистских тенденций разных специалистов, занимающихся патологией МЖ, тормозящих развитие маммологической службы, уже очень давно на базе Российского научного центра рентгенорадиологии был создан головной Маммологический центр Минздрава РФ, который призван разрабатывать стратегию развития маммологической службы, координировать деятельность лечебно-профилактических учреждений России и внедрять новейшие технологии. Этот Центр активно сотрудничает с регионами и на основании анализа состояния дел разрабатывает стратегию развития службы. В 2001 г. была проведена 1-я Всероссийская конференция маммологов и учреждена Российская ассоциация маммологов. Цель ее создания – объединить врачей различных специальностей, занимающихся патологией МЖ, и привлечь внимание общественности к проблеме. К настоящему времени разработана и представлена в Минздраве РФ Федеральная программа развития маммологической службы.



Первоочередные задачи маммологической службы РФ:

- разработать стратегию инвестиций в развитие маммологической службы;
- способствовать смене приоритетов на профилактическую направленность деятельности службы (разработка методов скрининга, профилактики, повышения качества жизни женщины);
- содействовать разработке нового отечественного технического оснащения службы;
- ускорить разработку и внедрение новых лечебно-диагностических технологий, щадящих способов лечения интервенционной, виртуальной лучевой диагностики с учетом высокой эффективности, экономичности и безопасности;
- разработать современную концепцию подготовки специалистов нового поколения с решением вопроса о специальности, субспециальностях и сертификации врача;
- разработать и внедрить новые формы информационного обеспечения;
- разработать новые формы организационно-методической работы, обеспечивающие тесный контакт врачей смежных специальностей, а также форм отчетности с учетом возрастания роли междисциплинарной интеграции;
- в целях упорядочения использования многочисленных диагностических и лечебных методов разработать стандартные алгоритмы, в том числе стандарты контроля качества, сертификации рентгеновских маммографических кабинетов;
- способствовать консолидации специалистов, занимающихся патологией МЖ, в единое общероссийское общественное объединение «Российская ассоциация маммологов»;
- провести научные исследования о роли комплексной (традиционной, альтернативной) медицины в профилактике неонкологических и онкологических заболеваний МЖ, а также в улучшении качества жизни больных, перенесших радикальную мастэктомию;
- создать постоянно действующую комиссию по оценке предлагаемых научных и паранаучных идей по диагностике и лечению заболеваний МЖ;
- разработать меры по профилактике РМЖ у женщин с высоким риском за счет мутации гена BRCA-1;
- внедрить в практику лечебно-профилактических учреждений, наряду с классификацией TNM, морфологические и биологические характеристики опухоли, а также рецепторов гормонов для обоснованного лечения эндокринной терапией;
- совершенствовать неoadъювантную терапию с целью увеличения числа органосохраняющего лечения, а также адъювантную терапию (дозы, интервалы, режимы и пр.) с целью повышения качества и увеличения продолжительности жизни;

- разрабатывать современные программы реабилитации больных, направленные на повышение качества жизни;
- в области хирургии МЖ совершенствовать щадящие малоинвазивные способы лечения с развитием реконструктивных и пластических технологий.

\* \* \*

В небольшой по объему статье трудно охватить все многообразие проблем, стоящих перед отечественной маммологией (точнее, ее зачатками). Автор стремился привлечь внимание специалистов к назревшей проблеме структурирования и позиционирования маммологии в нашей стране. Весь мир, в том числе и научный, и медицинский, движется вперед. Процессы глобализации, унификации, стандартизации становятся необратимыми. Выработка общих взглядов, подходов, требований позволяет ученым, врачам, специалистам говорить на одном языке, объективно оценивать и объединять свои результаты и достижения. И только у нас в стране по-прежнему – «тихая украинская ночь». Вокруг царит некая благодушная апатия – апатия по отношению к проблемам лечения заболеваний МЖ. И если с организационными, диагностическими и лечебными проблемами РМЖ ситуация находится хоть в какой-то динамике, то в вопросах диагностики и лечения мастопатии – все та же апатия. МастоАпатия.

МастоАпатия и мастопатия. Пока побеждает вторая...

#### Литература

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Протокол «Профілактика та діагностика дисгормональних захворювань молочної залози».
2. Рак в Україні, 2005-2006: Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Бюлетень національного канцер-реєстру України. – Видання № 8. – Київ, 2007.
3. Рожкова Н.И. Материалы I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы маммологии» / Под ред. В.П. Харченко. – Москва, 16-17 октября 2001 г.
4. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Медицина и общественные организации на страже женского здоровья: [http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v3/papers/harch3\\_v3.htm](http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v3/papers/harch3_v3.htm).
5. Fuchs R., Guggenberger D., Karl C. Mammakarzinim: Diagnostik und Therapie, 2005.
6. Garcia M., Jemal A., Ward E.M. et.al. Global Cancer Facts & Figures («Раковые заболевания. Год 2007-й. Факты и цифры»). – Здоров'я України. – № 2/1. – 2008. – С. 12-13.
7. The requirements of a specialist breast unit / European Journal of Cancer, 36 (2000), 2288-93.

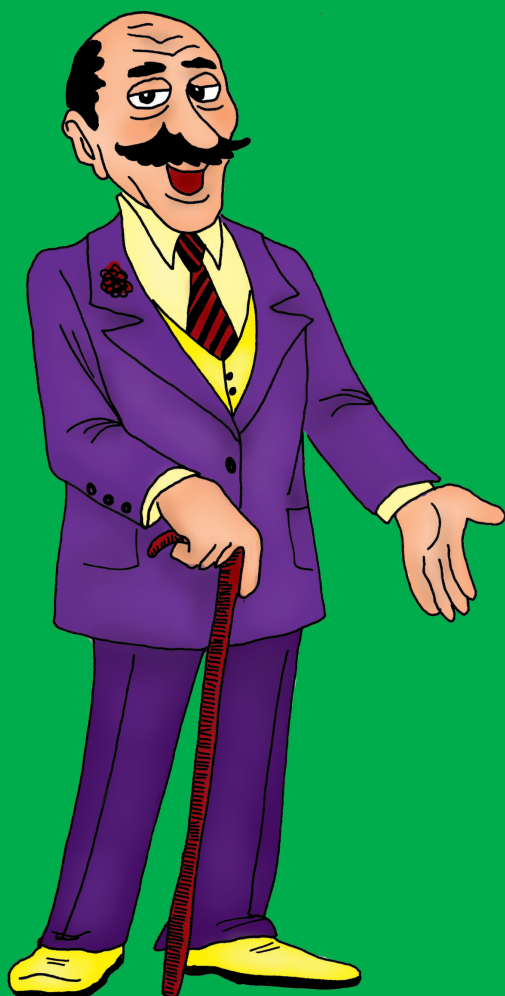


# Особенности работы с пациентами старших возрастных групп



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

Молодость — вот время для усвоения мудрости, старость — время для ее применения.  
Жан-Жак Руссо



Пациенты 60-летнего возраста и старше являются самыми многочисленными.

К концу XX века, когда демографическая ситуация в мире в корне изменилась, структура населения большинства стран, в том числе и Украины, характеризуется относительно малой численностью детей, людей молодого и зрелого возраста и большим количеством лиц старших возрастных групп.

Пациенты пожилого и старческого возраста требуют к себе особого подхода и понимания. Из-за плохого слуха и зрения они часто многое недопонимают и переспрашивают. Во время болезни пожилые люди эмоционально более лабильны и тревожны. Их мучают разные вопросы: хватит ли денег на лекарства, правду ли говорит врач? Часто у них возникает чувство отчужденности и ненужности обществу. Женщины по сравнению с мужчинами в целом больше обеспокоены состоянием собственного здоровья и активнее лечатся. Людям пожилого возраста из-за замедленного обмена веществ приходится долго ждать результатов терапии, что только способствует нарастанию у них чувства беспокойства и подавленности.

Что можно порекомендовать врачу при работе с пожилыми пациентами?

Прежде всего нужно говорить короткими понятными фразами, четко выговаривая слова. Пожилые люди лучше воспринимают низкие



тона и хуже — высокие. Речь нужно сопровождать сдержанными жестами. Не стесняйтесь переспросить, все ли правильно понял пациент. Иногда нужно записать необходимую информацию на листке бумаги.

Говорить следует громко, но не чрезмерно, иначе можно получить ответ: «Чего же вы так кричите, я же не глухая!».

Во многих случаях люди данного возраста не могут прочитать написанную мелким шрифтом аннотацию, поэтому полезно ручкой прямо на упаковке написать режим приема лекарства крупными буквами. На все это уходит дополнительное время, однако терпение и доброжелательность врача положительно скажутся на приверженности больного к лечению, а значит, сделают назначенную терапию более эффективной.

Часто с возрастом меняется вкусовое восприятие, и пациенты приходят с жалобами: мол, лекарство стало другим. Однако реальность такова, что сам человек с возрастом меняется.

Мне вспоминается случай с моим дедом, который был чемпионом по шахматам г. Ивано-Франковска. Он в свои 90 лет частенько играл в шахматы с соседом по даче, которому было 40 лет.

Однажды он проиграл и



сказал, что, дескать, этот сосед прибавил в игре: раньше он мог выиграть только одну партию из десяти, а сейчас выигрывает каждую третью.

Я ему ответил: «Это не он прибавил, это ты немножко постарел».

Характерным образом снижается память, особенно на текущие события. Например, пожилая женщина помнит все детали, как она выходила замуж, но при этом не помнит, куда она подевала очки, долго ищет и обнаруживает их у себя на лбу.

Если пожилой человек — частый посетитель поликлиники, то он привыкает к определенному расположению кабинетов, порядку прохождения обследования и медицинских процедур. Он привыкает к врачу и тяжело переносит ситуацию, когда нужен совет, а специалиста на месте нет. Кроме того, пациент привыкает к лекарствам.

Наверное, все помнят недавний скандал в России, который разразился из-за ошибочного постановления правительства, предусматривавшего уголовную ответственность за оборот фенобарбитала. Соответственно в черный список попали такие популярные лекарства, как валокордин и корвалол (в Украине эта «сердечная линейка» капль пополнилась замечательным препаратом Дарвилол, который выпускается в европейском флаконе с высокоточной капельницей-дозатором и отличается по составу содержанием изовалериата калия). Прослышав о постановлении, пожилые люди бросились в панике сметать с полок эти препараты.

О чем говорит этот случай? Пациенты пожилого и старческого возраста очень консервативны в потребительских привычках, поэтому при работе с такими больными лучше не употреблять фразы: «Это каменный век, этим уже давно не лечат!».

Например, препарат Каптопрес, который используют миллионы украинцев, другие производители неоднократно пытались заменить, выпуская аналоги, но безрезультатно. Пожилые люди привыкают к лекарствам, которые раньше им помогали.

Способность мыслить штампами очень активно прививалась в советское время. Многие еще помнят эти частые речевые обороты, которыми активно пользовались партийные работники: «Распространилось мнение...», «Некоторые товарищи считают...». Поэтому частой особенностью пожилого поколения является склонность мыслить штампами: «Я старый ревматик!». При поверхностном опросе выясняется, что ревматизма у него никогда не было, а есть деформирующий остеоартроз или остеопороз, которыми страдает две трети населения старше 60 лет. Этим объясняется популярность такого препарата, как



Ремисид гель, который содержит нимесулид, ментол и димексид, наносится локально и действует быстро и эффективно прямо в очаге воспаления.

Также существуют стереотипы относительно пожилых людей: «У них нет денег, а значит, не следует назначать дорогой и эффективный препарат».

Однако не стоит забывать, что пожилые люди бывают разного достатка, к тому же дети и внуки часто готовы оплатить качественную, результативную терапию.

Многие пожилые пациенты готовы бороться за качество своей жизни, что во многом зависит от душевного настроя.

Вспоминается история, которую описал ученый П. Генио в своей книге «Чтобы жить сто лет»: 31 июля 1554 года кардинал д'Арманьяк, проходя по улице, увидел плачущего на пороге своего дома 80-летнего старика. На вопрос кардинала старик ответил, что его побил отец. Удивленный кардинал пожелал увидеть отца. Ему представили очень бодрого старца 113 лет. Старик объяснил кардиналу, что он побил сына за неуважение к деду, мимо которого тот прошел, не поклонившись. Войдя в дом, кардинал увидел там еще одного старика 143 лет.

Что отличает всех долгожителей? Позволю себе выделить четыре главных момента:

- умеренное питание;
- трудолюбие;
- добрый характер;
- оптимизм.

Я знаком с одним московским дерматовенерологом, которому уже более 90 лет. Он был неоднократно замечен в обществе молодых дам на конференциях и симпозиумах.

Я задал ему вопрос: «Как в таком возрасте Вы умудряетесь так хорошо выглядеть?».



Ответ был удивительным! Есть три правила:

1. Никогда не делай подлостей другим людям.
2. Никогда не изменяй любимой женщине.
3. Если тебе чего-то очень хочется, а нельзя — сделай обязательно.

Я задумался и спросил:

«А Вам не кажется, что между вторым и третьим пунктами есть какое-то несоответствие?».

Он тут же глубоко задумался и ответил:

«А моя любимая женщина — ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ!».

Томас Мор говорил: «Мудрец скорее будет избегать болезней, чем выбирать средства против них».

Однако правда такова, что в современном мире весьма мало мудрецов и очень много заболевающих, избежать которых невозможно.

Поэтому, если к вам на прием пришел пожилой человек, постарайтесь его понять и оказать максимальную помощь.

**Заказать тренинговые материалы и получить дополнительную информацию вы можете:**

- позвонив по номеру «горячей линии»: 8-800-5000-820 (звонки со стационарных телефонов на территории Украины — бесплатные; стоимость звонков с мобильных телефонов — согласно тарифам операторов мобильной связи);
- отправив письмо по адресу: 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13, отдел маркетинга ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»;
- отправив электронное письмо по адресу: [inform@darnitsa.kiev.ua](mailto:inform@darnitsa.kiev.ua) (в теме письма указать «тренинги для врачей»).





# Стоит ли полагаться на случай?

## ЦЕФОКТАМ

обоснованный выбор при риске инфекционных осложнений

- Активен в отношении основных возбудителей раневой инфекции
- Эффективен при эмпирическом назначении
- Бактерицидная концентрация в крови и операционном поле до 8 часов
- Минимально взаимодействует с другими лекарственными препаратами
- Минимальное количество побочных эффектов
- Хорошая переносимость



Р.С. МОЗ Украины UA/2585/01/02 UA/2585/01/03

Большие инвестиции в здоровье нации

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА  
**Дарница**  
www.darnitsa.ua





## Эволюция пола



Альбрехт Дюрер «Адам и Ева»

**П**очему существуют два пола – мужской и женский? С давних времен люди пытаются найти ответ на этот вопрос, что приводит к возникновению различных гипотез и теорий. Так, существует легенда о гермафродитах, имеющих признаки обоих полов, которых боги разделили на две половины. С тех пор они скитаются по свету в надежде отыскать друг друга и вновь соединиться. Казалось бы, с открытием основных законов генетики вопрос происхождения полов должен быть решен достаточно быстро, однако ученые до сих пор не пришли к единому мнению.

Как известно, путь развития человеческого зародыша происходит согласно схеме, в которой женские признаки играют роль базовых. Это учитывается и

Пол – главный вызов современной теории эволюции...

G. Bell

альтернативными эволюционными концепциями, утверждающими, что родовой пол был именно женским, а мужской – производным [1]. Сегодня большинство генетиков и антропологов убеждены, что эволюция человека завершена, да и много тысячелетий назад развитие мужского и женского полов происходило синхронно. Однако существуют и другие точки зрения. Еще в начале 90-х годов прошлого столетия В.А. Геодакян (Институт общих проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова Российской академии наук) разработал оригинальную теорию эволюции пола человека.

Согласно этой теории, биологическая структура человека продолжает развиваться, а различия между мужчиной и женщиной по любым неполовым



признакам – основное направление этого развития. Например, если бы завтра человеку понадобился хвост, то он сначала вырос бы у мужчин, и лишь через несколько поколений – у женщин. Это объясняется тем, что женский пол – основной, а мужской – экспериментальный, к тому же он более подвержен изменениям. Женщины ответственны за сохранение генов, а мужчины – за обновление информации об изменяющемся признаке в генотипе. Иными словами, мужчины являются «расходным материалом» для природы. Объясняя теорию пола, В.А. Геодакян прибегнул к сравнению: «Королева не может позволить себе бежать на первый крик моды – носить излишне авангардную шляпку» [2]. Совершенство женщины требует от нее некоторого отставания от мужчины, т.е. определенного консерватизма. Оберегая женщину, природа не позволяет ей рисковать и проводит выжидательную тактику – новый ген сначала попадает к мужскому полу, проходит апробацию, и если докажет свое право на существование и естественный отбор признает его полезным, то спустя много поколений этот участок ДНК окажется в женском геноме [3].

Следовательно, женщины ответственны за поддержание численности своего вида, а мужчины – за передачу потомству новых признаков, сформировавшихся в результате жесткой природной селекции.

Согласно теории В.А. Геодакяна, половой диморфизм – это не просто различие морфологических признаков у представителей разных полов, а явление, включающее динамику признаков во времени. На вызов среды первым реагирует мужчина – у него появляется новый признак, способствующий выживанию. Женщинам, благодаря выносливости и податливости к давлению среды, удается дольше оставаться в исходных формах. Когда же ресурсы адаптации у них исчерпываются, признак, который уже появился у мужчин, начинает эволюционировать и у лиц женского пола. Этот процесс продолжается даже в период стабилизации признака у мужской части вида. [4]. Авангардная функция лиц мужского пола проявляется прежде всего их размерами. Например, у видов, укрупняющихся в ходе эволюции, как большинство позвоночных, самки выглядят более миниатюрными. Если же самец уступает своими размерами самке, можно утверждать, что эволюция ведет к уменьшению размеров данного вида [2].

Российский психиатр А.И. Белкин поддерживает теорию В.А. Геодакяна. По его мнению, преимущество в существовании полов заключается в том, что благодаря вышеописанному механизму складываются оптимальные условия для выживания вида. Женский пол образует стабильное ядро, мужской – подвижную, лабильную оболочку, обращенную к внешней среде. Потоки информации о состоянии среды и происходящих в ней изменениях попадают сначала в эту оболочку, преобразуются там, подвергаются действию отбора и только потом, уже в отфильтрованном,

переработанном виде достигают ядра. Такое распределение функций позволяет примирить две важнейшие эволюционные тенденции – сохранение и изменение, что наиболее выгодно для вида [1].

Как же передаются приобретенные полезные признаки? В.А. Геодакян и ряд других исследователей (Бадурашвили И. и соавт., 2003) считают, что данный процесс осуществляется через Y-хромосому, в которой, как подтверждено наукой, происходит большинство мутаций. При асинхронной эволюции мужского и женского полов все новшества должны возникать в Y-хромосоме и там оставаться на период разности признаков, подвергаясь усиленному отбору. И только через много поколений они могут попасть в своеобразную «консервативную память» генома – аутосомы – общие хромосомы для мужчин и женщин. Но прежде чем ген попадет в аутосомы, он должен быть проверен в половых хромосомах, являющихся «оперативной памятью» генома. В геноме, помимо сугубо мужских, проверочных генов, существуют еще и сугубо женские – архивные, отвечающие за атавистические признаки. Эти архивные гены еще некоторое время продолжают существовать в женском организме – вполне вероятно, что на каком-то витке эволюции они еще понадобятся. В таком случае женский пол без особого труда начнет использовать архивные гены, не нуждаясь в их многовековой скрупулезной проверке с помощью мужского пола [2, 4].

На основе своей концепции В.А. Геодакян пытался объяснить, почему одни заболевания поражают чаще мужчин, другие – женщин, а третьи – характерны для обоих полов. Оказывается, что мужскому полу приходится принимать на себя новые болезни, которые являются, по сути, неудачными эволюционными пробами. А вот патология женщин является возвратом на прежние стадии развития. Причем зачастую сегодняшние болезни мужчин – это завтрашние болезни женщин. Например, злокачественной (ядерной) формой шизофрении раньше страдали только мужчины, теперь, как свидетельствуют психиатры, она все чаще встречается у женщин.

И еще одна закономерность, замеченная ученым. Как правило, патология, которая чаще характерна для мужчин, – это заболевания пожилого возраста. А женская патология зачастую сходна с заболеваниями, свойственными детям. Так, например, кариес поражает чаще детей и женщин, а пародонтоз – болезнь мужчин и стариков.

У В.А. Геодакяна также есть объяснение другим любопытным явлениям: почему мужчины в отличие от женщин намного чаще злоупотребляют алкоголем, а вот алкогольный цирроз печени в три раза чаще поражает женщин? Ученый мотивировал это тем, что мужской организм в ходе эволюции стал вырабатывать соответствующие расщепляющие алкоголь ферменты и научился извлекать калории из спирта, а вот женский организм пока еще не может перерабатывать этиловый спирт наравне с мужским.





Борис Ольшанский «Берегиня»

Правило полового диморфизма характерно и для врожденных аномалий. При этом пороки развития, носящие атавистическую природу, чаще должны появляться у женского пола, а имеющие футуристическую природу – у мужского. Например, среди новорожденных детей со сверхнормативным числом органов (почек, ребер, позвонков, зубов и т.д.), претерпевших в ходе эволюции редукцию числа, должно быть больше девочек, а с их нехваткой – мальчиков. Это подтверждает и медицинская статистика: среди 2 тыс. детей, родившихся с одной почкой, примерно в 2,5 раза больше мальчиков, а среди 4 тыс. детей с тремя почками почти в два раза больше девочек. Такое распределение не случайно, оно отражает эволюцию мочевыделительной системы. Следовательно, три почки у девочек – это возврат к предковому типу развития, атавистическое направление; одна почка у мальчиков – футуристическая настроенность, продолжение редукционной тенденции [2, 4].

С точки зрения эволюционной теории пола можно также объяснить и так называемый феномен военных лет. Бытует мнение, что мальчики рождаются к войне.

Но это научно не обоснованно – статистические данные предвоенных лет отображают обычное соотношение числа мальчиков и девочек среди новорожденных. А вот после начала войны и некоторое время после ее окончания изменения действительно наступают – частота появления на свет мальчиков повышается. Это и есть феномен военных лет [1, 3]. Почему это происходит? Согласно концепции В.А. Геодакяна, как только страна объявляет мобилизацию, и мужчины отдаляются от женщин, природа старается восполнить дефицит сильного пола повышенной рождаемостью мальчиков. Ученый называет защитной реакцией этноса тот факт, который отмечали журналисты в период войны в Чечне, где родившиеся в это время дети были преимущественно мужского пола. Таким образом, в экстремальных условиях (война, землетрясение, голод, переселение) природа повышает рождаемость мальчиков, а различия между полами делает все более заметными. Представители мужского пола погибают первыми, но и потребность в них возрастает, что немедленно отражается на соотношении полов в потомстве (таблица) [3].





Борис Ольшанский «Иван-вдовый сын»

Ученые отмечают еще один интересный факт. В ситуациях, когда рядом много женщин и мужчина сексуально пресыщен, преимущественно рождаются мальчики. И наоборот, если мужчина находится в состоянии сексуального голода – у него, как правило, рождаются девочки. Каково действие механизма, регулирующего это соотношение? Вполне вероятно, информация об интенсивности половой жизни мужчины определенным образом поступает в хромосомы, определяющие пол ребенка. Например, если мужчина долго не может найти партнершу, то свою способность оплодотворить яйцеклетку первыми теряют сперматозоиды, несущие Y-хромосомы, которые и обуславливают мужской пол ребенка. В итоге в эякуляте остаются лишь X-хромосомы. Эта гипотеза подтверждена экспериментами, показавшими, что при половом воздержании мужчины в течение двух недель число Y-хромосом в его сперме уменьшается на четверть [1-4].

Однако возникает вопрос: как женщинам удается выживать в изменяющихся условиях, когда мужчины в ходе эволюции приобретают новые качества, но еще не успевают передать их женщинам? Оказывается, у каждого

пола есть свой дар. У мужчин – изменяться генетически, приобретать новые мутации и передавать их потомству, у женщин – приспосабливаться к новым условиям, оставляя при этом свои гены неизменными. Так, например, было выявлено, что женщины в отличие от мужчин легче выживают при изменении температурных условий (в холоде и жаре), но именно из-за развитых адаптационных возможностей на них не действует естественный отбор и им фактически нечего передать потомству [2].

В результате анализа эволюции человека выявлено, что средняя продолжительность жизни увеличилась. И если мужской пол – авангард человечества, то увеличение длительности жизни должно касаться в первую очередь мужчин. Однако этого не происходит. Возникает вопрос: чем это обусловлено? Ученые сравнивают жизнь мужчин и женщин поэтапно: зачатие, рождение, детство, репродуктивный период, старость – и на каждом этапе обнаруживают, что мужчины действительно в своем развитии немного отстают от женщин. Например, девочки первыми начинают ходить, говорить, у них раньше наступает половая зрелость, прекращается рост тела, заканчивается



Таблица. Соотношение полов в некоторых странах мира в начале XXI в. (количество мужчин на 1 женщину)\* [5]

Страна	Все население	В том числе в возрасте			
		0 лет (при рождении)	0-14 лет	15-65 лет	65 лет и старше
Сьерра-Леоне	0,94	0,96	0,96	0,91	0,96
ЮАР	0,94	1,02	1,01	0,94	0,6
Кувейт	1,52	1,04	1,04	1,77	1,8
Индия	1,07	1,05	1,06	1,07	1,03
США	0,96	1,05	1,05	0,98	0,72
Великобритания	0,97	1,05	1,05	1,02	0,72
Украина	0,86	1,05	1,04	0,91	0,5
Россия	0,88	1,05	1,04	0,94	0,48
Турция	1,02	1,05	1,04	1,03	0,85
Аргентина	0,98	1,05	1,05	1	0,7
Мексика	0,97	1,05	1,04	0,95	0,8
Иран	1,03	1,05	1,05	1,01	1,1
Австралия	0,99	1,05	1,05	1,02	0,78
Франция	0,95	1,06	1,05	1	0,69
Германия	0,96	1,06	1,05	1,03	0,64
Польша	0,94	1,06	1,05	0,99	0,62
Куба	1	1,06	1,06	1,01	0,86
Швеция	0,98	1,06	1,05	1,03	0,74
Греция	0,97	1,07	1,06	1	0,8
Венесуэла	1,02	1,07	1,07	1,01	0,84
Тунис	1,02	1,08	1,07	1	0,97
Китай	1,06	1,09	1,1	1,06	0,89
Южная Корея	1,01	1,11	1,13	1,03	0,65

\* Страны ранжированы по показателю соотношения полов при рождении.

репродуктивный период и наступает старость. При этом, несмотря на то что раньше стареют женщины, все же сначала умирают мужчины. Как объяснить данный парадокс? Согласно концепции В.А. Геодакяна, разгадка кроется в том, что реализовать свое генетически заложенное долголетие мужчина может лишь в идеальных, «тепличных» условиях. Так, например, средняя продолжительность жизни воробья составляет всего 9 мес, но в вольере, где нет опасности (кошек, хищных птиц) и всегда достаточно пищи, он может прожить до 22 лет. Ученый экстраполирует это явление и на мужчин [1-4].

Кроме того, В.А. Геодакян считает, что деление живых существ на два пола является лишь частным примером разделения живой природы на левую и правую половины. Так, все новые признаки у животных появляются справа. Например, у рыб сердце находится строго на срединной линии туловища, но когда класс рыб эволюционировал в земноводных, и у них вместо жабр появилось первое легкое, то сердце сместилось в левую часть туловища. Условно говоря, правая половина туловища в любом живом организме – «мужская», а левая – «женская», и новые эволюционные признаки идут по пути справа налево, т.е. от мужчин





к женщинам. Поэтому любое «новшество» человеческого организма изначально появляется в правой части тела у мужчин, а заканчивает свой путь в левой у женщин. Известно, что у наших филогенетических предков были боковые глаза (у эмбриона человека на ранних стадиях развития они расположены так же). В процессе эволюции зрительные органы переместились на лицевую сторону, причем в среднем у мужчин глаза находятся ближе к носу, чем у женщин. В свою очередь, женщины зачастую обладают широко расставленными глазами, но с точки зрения эволюции — это реликтовый признак. При этом правый глаз всегда несколько ближе к носу, чем левый, так же как и правое ухо обычно немного выше, чем левое [2, 4].

Согласно мнению А.И. Белкина, теория В.А. Геодакяна о происхождении мужского и женского полов была бы неполной, если бы автор не дал объяснение и психологическим различиям между полами. Мужчина, по мнению биолога, — новатор. Сама природа отвела ему роль первооткрывателя. Мужчина лучше справляется с новыми задачами, не вдаваясь в детали их решения. В целом его взгляд направлен в будущее. Женщина же комфортнее чувствует себя там, где суть деятельности заключается в повторении пройденного, в движении по хорошо освоенным маршрутам, и ей доставляет особое удовольствие шлифовать, оттачивать мелкие и незначительные операции. Также ей свойственна некая зависимость от прошлого опыта. Именно поэтому женщины лучше приспосабливаются к рутинным процедурам, например к работе на конвейере, тогда как мужчины в таких условиях раздражаются, начинают ошибаться, а нередко заболевают психическими расстройствами. Следовательно, женщины — хорошие исполнительницы, а мужчины — изобретатели и творцы. То же самое можно сказать об эволюции умений: мужчины — пионеры поиска, становления, разработки и освоения в целом ремесел, искусства, спорта, изобретательства и т.д., а женщины закрепляют и совершенствуют начатое мужчинами. И действительно, выдающиеся ученые, композиторы, художники, писатели, режиссеры — это в основном мужчины, а среди исполнителей созданных мужчинами произведений очень много женщин [1, 2, 4]. Однако, заключает А.И. Белкин, собственная патриархальная ментальность помешала В.А. Геодакяну обосновать психологические различия между полами с полным блеском. Так, исповедуя старый принцип «дом — мир женщины, мир — дом мужчины», ученый даже не попытался рассмотреть и оценить происходящие в современном социуме гендерные перемены [1].

Таким образом, согласно теории эволюции полов, миссия мужчины — получать информацию от среды, платить за нее своим здоровьем или жизнью, проверять эту информацию на своих наследниках и через многие поколения в безопасном виде передавать ее женщине.

Сегодня, спустя два с лишним десятилетия, можно понять, почему в свое время данная теория пользовалась большим успехом. Представление о двух полах как равнозначных подсистемах единой человеческой системы автоматически прекращало спор о том, кто лучше — мужчины или женщины; на ком держится наше земное существование, а кто подрывает его стабильность [1]. Обладая определенной ценностью и сегодня, теория В.А. Геодакяна может открыть путь к примирению, взаимопониманию и сотрудничеству мужчин и женщин, а также указать прямую дорогу к выходу из обострившейся «войны полов», жертвами которой, не подозревая того, становятся сторонники феминизма и мужского шовинизма.



#### Литература

1. Белкин А.И. Третий пол. — М.: Олимп, 2000. — 430 с.
2. Геодакян В.А. Теория дифференциации полов в проблемах человека // Человек в системе наук. — М., 1989. — С. 171-189.
3. Бадурашвили И., Мелле Ф., Вален Ж. Глазами аналитиков // Демоскоп. — 2003. — № 131-132.
4. Геодакян В.А. Эволюционная теория пола // Природа. — 1991. — № 8.
5. People Statistics. Total population (most recent) by country [http://www.nationmaster.com/red/graph/peo\\_sex\\_rat\\_tot\\_pop-people-sex-ratio-total-population&int=300](http://www.nationmaster.com/red/graph/peo_sex_rat_tot_pop-people-sex-ratio-total-population&int=300).

Леся Коломиец



### Развитие гастрошизиса плода связано с инфекцией мочеполовых путей матери

Гастрошизис (ГШ) – врожденный порок развития плода, характеризующийся дефектом передней брюшной стенки плода и эвентерацией органов брюшной полости. Частота возникновения ГШ составляет в среднем 1 случай на 2700 родов, однако у беременных младше 20 лет в сравнении с 25-летними роженицами и старше она в шесть раз выше.

Этиология и патогенез ГШ точно не установлены. Считается, что его развитию способствуют некоторые заболевания матери и ряд экзогенных факторов.

Американские исследователи проанализировали влияние инфекции мочеполовых путей (ИМП) на риск развития ГШ. При этом учитывали наиболее часто регистрируемые среди молодых женщин инфекции мочевыделительной системы (ИМВС) и инфекции, передающиеся половым путем (ИППП).

#### Методы и ход исследования

Эта работа проводилась в рамках Национального исследования по профилактике врожденных аномалий при поддержке Центра по контролю и профилактике заболеваний США в период с 1 октября 1997 по 31 декабря 2003 г. После тщательного отбора в основную группу были включены 505 новорожденных, в контрольную – 4924.

Случаи ГШ регистрировали в 10 штатах, при этом учитывали все роды, случаи мертворождений и прерывания беременности. В контрольную группу вошли новорожденные случайной выборки. У матерей основной и контрольной групп в течение трех месяцев до наступления беременности и во время гестации проводили тщательный сбор анамнеза: оценивали демографические характеристики, прием лекарственных средств, наличие сопутствующих заболеваний, особенности профессиональной деятельности и образа жизни. В исследование были включены пациентки, у которых диагноз ГШ был установлен пренатально, но беременность завершилась либо прерыванием, либо мертворождением. Учитывались изолированные и комбинированные виды порока развития. Исключались случаи, при которых формирование порока было расценено как следствие синдрома амниотических перетяжек.

Наличие ИМП определяли на основании сбора анамнеза (перенесенное заболевание в течение месяца до наступления беременности или в течение I триместра). Все заболевания были разделены на ИМВС (мочевое пузыря или почек) и на ИППП (хламидиоз, папилломавирусная и герпетическая инфекции, трихомониаз, гонорея, бактериальный вагиноз и неспецифические ИППП). Наличие воспалительного процесса малого таза также рассматривалось как ИППП, так как в большинстве случаев инфекционный процесс возникает под действием хламидий или гонококков.

ИМВС и ИППП оценивали отдельно и в комбинации. Участницы были разделены на 4 группы: пациентки с наличием ИМВС и ИППП; с наличием либо ИМВС, либо ИППП; только с ИМВС; только с ИППП.

При отсутствии ИМВС или ИППП пациенток относили к группе лиц, не подвергшихся воздействию инфекционных патогенов.

#### Результаты

В группах исследуемых определены статистически значимые отличия в традиционно описываемых факторах риска развития ГШ (возраст и образовательный уровень матери, курение, этническая принадлежность, индекс массы тела до беременности, гестационный диабет), за исключением употребления алкоголя.

О перенесенных ИМП сообщили 16% (n=81) и 9% (n=425) лиц основной и контрольной групп соответственно. ИППП выявлены у 4% (n=21) и 2% (n=98), а ИМВС – у 13% (n=67) и 7% (n=338) женщин соответственно.

При анализе влияния ИМП на развитие ГШ с учетом возраста обнаружено увеличение отношения рисков (ОР): для ИППП либо ИМВС ОР 2, изолированно для ИППП ОР 1,7, изолированно для ИМВС ОР 1,9 и при комбинации ИППП с ИМВС ОР 6,8.

Зарегистрировано умеренное повышение степени риска развития ГШ при комбинации ИППП с ИМВС в отношении изолированного порока (ОР 2,9) и особенно в отношении комбинированного порока (ОР 12,9).

В большинстве случаев отсутствовала информация о возбудителе инфекционного процесса. При комбинации ИППП с ИМВС 43% пациенток основной группы сообщили о наличии хламидийной инфекции в сравнении с 18% женщин в группе контроля. Полученные результаты не изменились после исключения больных с папилломавирусной инфекцией. Наличие гипертермии или применение антибиотиков с целью лечения ИМП не сопровождалось повышением риска развития ГШ.

#### Выводы

Представленные данные позволяют расценивать ИМП как фактор риска развития ГШ, особенно среди женщин в возрасте до 25 лет.

Ограниченное количество наблюдений и опрошенных пациенток, возможная недостоверность полученных данных могли оказать влияние на точность результатов без существенного изменения обнаруженной зависимости в целом.

По мнению авторов, ИМП непосредственно оказывают влияние на процесс органогенеза. Однако роль опосредованных механизмов точно не исследована и требует дополнительного изучения.

*Feldkamp M.L. et al. Case-control study of self reported genitourinary infections and risk of gastroschisis: findings from the national birth defects prevention study. 1997-2003. BMJ. 2008; 336; 1420-1423*

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



# МЕДИЧНІ ДОВІДНИКИ® Biblioteka «Здоров'я України»

**УВАГА!**  
Заново вийшли  
продюсують колеги!

Довідники серії «Бібліотека «Здоров'я України» – це сучасна інформація від провідних фахівців із діагностики та лікування; будуть корисним помічником у повсякденній роботі лікаря.



## Довідник лікаря • Сімейний лікар

Протоколи діагностики та лікування хвороб у дітей (372 с.)

• Розділ «Інфекційні хвороби» (за ред. проф. С.О. Крамарева)

• Розділ «Імунологія» (за ред. проф. Л.І. Чернишовой)

• Розділ «Ппульмонологія» (за ред. проф. П.П. Сокура)

## Довідник лікаря • Гастроентеролог

Рациональна діагностика і фармакотерапія

захворювань органів травлення (308 с.)

За редакцією О.Я. Бабака, Н.В. Харченко

## Довідник лікаря • Дерматолог-Венеролог

Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології (344 с.)

За редакцією проф. П.І. Маврова

## Довідник лікаря • Ендокринолог

Стандарти діагностики та лікування (2-е видання, 352 с.)

За редакцією чл.-кор. НАН та АМН України, проф. М.Д. Тронька

## Довідник лікаря • Пульмонолог, фіззіатр

Рациональна діагностика та фармакотерапія захворювань органів дихання (430 с.)

За редакцією проф. Ю.І. Фещенка, Л.О. Яшиної

## Довідник лікаря • Дітячий ендокринолог

Рациональна діагностика та лікування ендокринних захворювань

у дітей та підлітків (380 с.)

За редакцією проф. М.Д. Тронька, канд. мед. наук О.В. Ботьшової

## Довідник лікаря • Лабораторні тести (клінічне використання)

Медична лабораторія «Діла» (288 с.)

## Довідник лікаря • Офтальмолог

Організація офтальмологічної допомоги на сучасному етапі (290 с.)

За редакцією проф. С.О. Рикова

## ЗАЯВКА

### на одержання довідників

#### 1. Прошу надіслати мені вибрані довідники серії «Бібліотека «Здоров'я України»

Я обираю (зазначте в  необхідну кількість)

- Довідник лікаря • Офтальмолог** Вартість довідника 35 грн.  
 Організація офтальмологічної допомоги на сучасному етапі
- Довідник лікаря • Лабораторні тести (клінічне використання)** Вартість довідника 35 грн.  
 Медична лабораторія «Діла»
- Довідник лікаря • Дітячий ендокринолог** Вартість довідника 35 грн.  
 Рациональна діагностика та лікування ендокринних захворювань у дітей та підлітків
- Довідник лікаря • Пульмонолог, фіззіатр** Вартість довідника 35 грн.  
 Рациональна діагностика та фармакотерапія захворювань органів дихання
- Довідник лікаря • Дерматолог-Венеролог** Вартість довідника 35 грн.  
 Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології
- Довідник лікаря • Гастроентеролог** Вартість довідника 35 грн.  
 Рациональна діагностика і фармакотерапія захворювань органів травлення
- Довідник лікаря • Ендокринолог** Вартість довідника 35 грн.  
 Стандарти діагностики та лікування
- Довідник лікаря • Сімейний лікар** Вартість довідника 35 грн.  
 Протоколи діагностики та лікування хвороб у дітей

#### 2. Інформація про замовника

Прізвище

Ім'я

По батькові

Посада

Напрямок діяльності: хірургія  терапія  педіатрія  акушерство-гінекологія   
 неврологія/психіатрія  інше

Лікарська спеціальність

Стаціонар  амбулаторія  Адреса доставки:

Область

Район

Індекс

Вул. (просп., пров., бульв.)

Будинок

Кв.

Тел.

E-mail:

Довідники розповсюджуються за базою даних читачів

Видавничого дому «Здоров'я України».

Якщо Ви бажаєте гарантовано одержати ці довідники, заповніть заявку друкованими літерами та відправте її на адресу редакції або зателефонуйте.

03035, Київ, вул. Урицького, 45, офіс 013, ТОВ «Доктор-Медіа».

Довідники можна також придбати безпосередньо в редакції.

Довідки за тел.: (044) 391-31-40.





# 14 ноября – Всемирный день диабета

Министерство здравоохранения Украины  
Академия Медицинских Наук Украины  
Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии,  
трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины  
Ассоциация эндокринных хирургов Украины

## II НАЦИОНАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

12-14 ноября 2008 г.

### ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

**Данный форум высоких технологий будет способствовать обмену опытом, повышению квалификации практикующих врачей и усилению профилактической направленности здравоохранения**

**ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ**

**ТИРЕОИДОЛОГИЯ**

**ДИАБЕТОЛОГИЯ**

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

**ЭНДОКРИННАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ**

**ОСТЕОПОРОЗ**

**ДИЕТОЛОГИЯ**

Место проведения: Дом Кино (ул. Саксаганского,6), проезд: ст. метро «Дворец спорта»

Организаторы: Ассоциация эндокринных хирургов Украины

Тел: 8-044-253-66-26

Компания (Ad) Vivo

Тел: 8-044-499-70-11, e-mail: o.lubchenko@advivo.net

**Задача № 1**

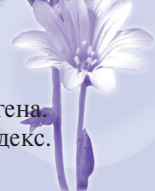
Больная А. жалуется на резкую боль в области половых органов, отек половых губ, боль при ходьбе. Температура тела 38,7° С, пульс 98 уд/мин. При осмотре в толще правой половой губы определяется плотная, болезненная опухоль 5х4,5 см. Кожа и слизистые внешних половых органов гиперемированы, наблюдаются обильные выделения с неприятным запахом. Каков наиболее вероятный диагноз?

1. Острый вульвит.
2. Острый вульвовагинит.
3. Острый бартолинит.
4. Воспаление кисты Нукка.
5. Фурункул большой половой губы.

**Задача № 2**

В акушерское отделение поступила беременная В. с третьей доношенной беременностью в первом периоде родов. При предыдущих родах отмечались слабость родовой деятельности, патология третьего периода родов, ручное отделение последа. Ожидаемый вес плода 4400±200 г. У женщины выявлены анемия I степени тяжести, клинические признаки среднетяжелой преэклампсии. Какой наиболее простой метод для диагностики возможного нарушения свертывающей системы крови необходимо выполнить этой беременной?

1. Пробу по Ли-Уайту.
2. Определить количество тромбоцитов в мазке крови.
3. Установить количество фибриногена.
4. Определить протромбиновый индекс.
5. Установить время кровотечения.

**Задача № 3**

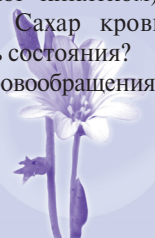
Пациентка В., 30 лет, заболела 3 нед назад, после переохлаждения. Жалуется на сухой кашель, слабость, ночную потливость. Температура тела по вечерам 38° С. В верхнем участке правого легкого обнаружены притупление и единичные влажные хрипы. После проведения неспецифической противовоспалительной терапии рентгенологическая динамика отсутствует. Каков наиболее вероятный диагноз?

1. Эозинофильная пневмония.
2. Стафилококковая пневмония.
3. Аспергиллез.
4. Инфильтративный туберкулез.
5. Периферический рак.

**Задача № 4**

Больная П., 63 лет, после длительного занятия домашним консервированием пожаловалась на слабость, головокружение, повышение температуры тела до 39,4° С. Находится в сознании, заторможена, лицо гиперемировано, кожа сухая, горячая на ощупь. В области стопы наблюдается гиперемированный участок кожи до 5% поверхности тела (ожог кипятком). Отслойка эпидермиса отсутствует. Сахар крови 6,1 ммоль/л. Чем обусловлена тяжесть состояния?

1. Острым нарушением мозгового кровообращения.
2. Тепловым ударом.
3. Острым инфарктом миокарда.
4. Ожоговым шоком.
5. Гипергликемией.

**Задача № 5**

Больная Ш., 35 лет, доставлена каретой скорой помощи в тубдиспансер с легочным кровотечением. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Какой из перечисленных препаратов вы назначите незамедлительно?

1. Эуфиллин.
2. Пентамин.
3. Эритроцитарную массу.
4. Свежецитратную кровь.
5. Аминокапроновую кислоту.

**Задача № 6**

Женщина 48 лет, находится под диспансерным наблюдением после Q-инфаркта, осложненного внезапной остановкой сердца. При эхокардиографическом исследовании фракция выброса – 42%, конечный диастолический объем левого желудочка – 182 мл. При холтеровском мониторинге ЭКГ выявлены эпизоды безболезненной ишемии, вариабельность сердечного ритма снижена. Какая комбинация медикаментозных препаратов наиболее целесообразна для пациентки?

1. β-адреноблокатор и амиодарон.
2. β-адреноблокатор и капотен.
3. β-адреноблокатор и коринфар.
4. β-адреноблокатор и флекаинид.
5. β-адреноблокатор и дигоксин.



Ответы см. на стр. 98





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

Працюю лікарем-фтизіатром у фтизіатричному відділенні лікарні. Мене цікавить, яка тривалість робочого часу для працівників даної спеціальності встановлена нормативно і чи визначена вона взагалі?

**М. Борзенко, м. Київ**

Норми тривалості робочого часу медпрацівників в Україні визначені наказом МОЗ України від 25.05.2006 р. № 319 «Про затвердження норм робочого часу для працівників закладів та установ охорони здоров'я».

Проте, зважаючи на специфіку роботи працівників галузі на певних посадах у деяких закладах охорони здоров'я, нормативно визначені й норми робочого часу таких працівників. Так, згідно із Постановою Кабінету Міністрів України (КМУ) від 21.02.2001 р. № 163 «Про затвердження Переліку виробництв, професій і посад зі шкідливими умовами праці, робота в яких дає право на скорочену тривалість робочого тижня», розділ 32 «Охорона здоров'я, освіта та соціальна допомога» для лікарів, середнього та молодшого медичного персоналу, що працюють в інфекційних, туберкульозних (протитуберкульозних) лікувально-профілактичних установах та закладах, встановлена скорочена тривалість робочого тижня – 36 год, що при п'ятиденному робочому тижні складає 7 год 12 хв на день.

Чи поширюється на медичного реєстратора право виходу на пенсію за вислугу років?

**Л. Дружкова, м. Херсон**

Питання визначення права на пенсію за вислугу років регулюється Законом України «Про пенсійне забезпечення» та низкою підзаконних нормативно-правових актів.

Так, пенсії за вислугу років встановлюються окремим категоріям громадян, зайнятих на роботах, виконання яких призводить до втрати професійної працездатності або придатності до настання віку, що дає право на пенсію за

віком. Право на пенсію за вислугу років серед інших мають і працівники галузі охорони здоров'я. Конкретний список посад, робота на яких надає працівникові право скористатися достроковим виходом на пенсію, визначено Переліком закладів установ освіти, охорони здоров'я та соціального захисту і посад, робота в яких дає право на пенсію за вислугу років, затвердженим постановою КМУ від 4.11.1993 р. № 909.

Зазначеним документом визначено, що право на пенсію за вислугу років мають лікарі та середній медичний персонал (незалежно від найменування посад) закладів охорони здоров'я. Крім того, пенсії за вислугу років призначаються при залишенні роботи, яка дає право на цю пенсію.

Згідно з випуском 78 «Охорона здоров'я» Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників, посада «медичний реєстратор», на жаль, відноситься до технічних службовців, а не до середнього медичного персоналу, а отже, не надає права працівникові на вихід на пенсію за вислугу років.

Влаштувався на посаду лікаря з місячним випробувальним строком. Чи має право керівник лікарні ще продовжити цей строк?

**М. Берута, м. Чернівці**

Прийняття працівника на роботу із проходженням випробувального строку врегульовано Кодексом законів про працю (КЗпП) України.

При укладенні трудового договору може бути обумовлене угодою сторін випробування з метою перевірки відповідності працівника роботі, яка йому доручається. Так, згідно зі ст. 27 КЗпП визначено, що випробувальний строк при прийнятті на роботу, якщо інше не встановлено законодавством України, не може перевищувати трьох місяців, і лише в окремих випадках, за погодженням із відповідним виборним органом первинної профспілкової організації, – шести місяців.



## ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

Строк випробування може бути обумовлений під час прийняття працівника на роботу з відображенням про це в наказі або у трудовому договорі (контракті). Якщо строк закінчився, а працівник продовжує працювати, то вважається, що він витримав випробування, і його прийнято на постійну роботу.

У разі відсутності працівника на роботі у період випробування через тимчасову непрацездатність або з інших поважних причин, строк випробування згідно з ч. 3 ст. 27 КЗпП може бути продовжений на відповідну кількість днів, протягом яких він був відсутній. Ця норма не має імперативного характеру, тобто не зобов'язує керівника до вчинення таких дій, хоча і не позбавляє права продовжити випробувальний строк. При збільшенні випробувального строку видається наказ, з яким ознайомлюють працівника під розпис. Інших підстав для продовження строку випробування законодавством не передбачено.

Крім того, КЗпП України визначено певні категорії працівників, яким не встановлюється випробування при прийнятті на роботу:

- особи, які не досягли вісімнадцяти років;
- молоді робітники після закінчення професійних навчально-виховних закладів;
- молоді спеціалісти після закінчення вищих навчальних закладів;
- особи, звільнені у запас із військової чи альтернативної (невійськової) служби;
- інваліди, направлені на роботу відповідно до рекомендації медико-соціальної експертизи.

Випробування не встановлюється також при прийнятті на роботу в іншу місцевість і при переведенні на роботу на інше підприємство, в установу, організацію, а також в інших випадках, якщо це передбачено законодавством.

**Працюю лікарем за сумісництвом. Чи маю я в такому разі право на відпустку та на додаткову відпустку за особливий характер праці?**

**О. Мельничук, Миколаївська обл.**

Порядок надання відпусток регулюється Законом України «Про відпустки», а також деякими підзаконними нормативними актами. У той же час питання роботи за сумісництвом унормоване Постановою КМУ від 3.04.1993 р. № 245 «Про роботу за сумісництвом працівників державних підприємств, установ і організацій» та Положенням про умови роботи за сумісництвом працівників державних підприємств, установ і організацій, затвердженим Наказом Мінпраці, Мінюсту та

Мінфіну України від 28.06.1993 р. № 43. Цими документами визначається, що робота за сумісництвом може здійснюватися працівником не більше 4 год на добу та одного дня у вихідний. Фактично працівник може працювати на 0,5 ставки.

Відповідно до п. 6 зазначеного Положення, відпустка за сумісництвом надається одночасно з відпусткою за основним місцем роботи. Оплата відпустки чи виплата компенсації за невикористану відпустку проводиться сумісникам відповідно до чинного законодавства України про працю. Стаж роботи, що дає право на щорічну відпустку у випадку прийняття працівника на роботу за сумісництвом, має відраховуватися від дня укладання трудового договору, що є тотожним стажу, передбаченому для працівників, які працюють постійно.

Додаткові відпустки за особливий характер праці передбачені Законом України «Про відпустки». Вони надаються окремим категоріям працівників, робота яких пов'язана із підвищенням нервово-емоційним та інтелектуальним навантаженням або виконується в особливих природних географічних і геологічних умовах та за умов підвищеного ризику для здоров'я, тривалістю до 35 календарних днів за Списками виробництв, робіт, професій і посад, затверджених постановою КМУ від 17.11.1997 р. № 1290.

Конкретна тривалість щорічної відпустки за особливий характер праці встановлюється трудовим чи колективним договором залежно від часу зайнятості працівника в цих умовах, за результатами атестації робочого місця. Для розрахунку часу, що дає право працівникові на додаткову відпустку за особливий характер праці, зараховуються лише дні, коли він фактично був зайнятий на роботах з особливим характером праці не менше половини тривалості робочого дня, встановленого для працівників цих виробництв, цехів, професій, посад (не враховуються періоди тимчасової непрацездатності, перебування на курсах підвищення кваліфікації, перебування у відпустці без збереження заробітної плати тощо).

У даному разі ви маєте право на додаткову відпустку за особливий характер праці, працюючи за сумісництвом на 0,5 ставки.

*Свої листи із запитаннями надсилайте на адресу редакції або на електронну скриньку: [mazz@health-ua.com](mailto: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](mailto:health-zu@mail.ru); [mazz@health-ua.com](mailto:mazz@health-ua.com) (с пометкой МАЗЖ).

## Анкета читателя

Ф.И.О. .... Возраст .....

Место работы (название медицинского учреждения и отделения) .....

Специальность ..... Должность, ученая степень .....

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ? .....

2. Назовите три лучших материала номера:

.....  
.....  
.....

3. Какие разделы в нашем журнале вам наиболее интересны?

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Кардиология                | <input type="checkbox"/> Неонатология    | <input type="checkbox"/> Сексология               |
| <input type="checkbox"/> Терапия                    | <input type="checkbox"/> Фармсправочник  | <input type="checkbox"/> Неотложные состояния     |
| <input type="checkbox"/> Эндокринология             | <input type="checkbox"/> Дайджест        | <input type="checkbox"/> Дерматовенерология       |
| <input type="checkbox"/> Междисциплинарные проблемы | <input type="checkbox"/> Гинекология     | <input type="checkbox"/> Маммология               |
| <input type="checkbox"/> Антибиотикотерапия         | <input type="checkbox"/> Репродуктология | <input type="checkbox"/> Психиатрия               |
| <input type="checkbox"/> Стандарты лечения          | <input type="checkbox"/> Акушерство      | <input type="checkbox"/> Юридическая консультация |

4. Оцените по 5-балльной шкале:

- Необходимость в вашей повседневной клинической практике
- Форма подачи
- Информативность
- Оригинальный дизайн

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

.....  
.....

6. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. ....

.....  
.....

Возможно, вы желаете опубликовать собственную статью. Если да, то по какой теме? .....

.....  
.....

Присланная в адрес редакции анкета гарантирует получение следующего номера журнала бесплатно.

**Укажите сведения, необходимые для отправки журнала.**

Ф.И.О. ....

Индекс ..... город (село) ..... район ..... область .....

улица ..... дом ..... корпус ..... квартира .....

тел. дом.: ..... раб.: ..... моб.: .....

## Ответы на задачи (см. стр. 95)



Задача № 1 – 3

Задача № 2 – 1

Задача № 3 – 4

Задача № 4 – 2

Задача № 5 – 5

Задача № 6 – 1